

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAZODONUN MESANE DETRUSOR DÜZ KAS  
KASILMASINA ETKİSİ**

ÖZGE BURUNSUZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ FAİK ÖZDENGÜL

KONYA 2019

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAZODONUN MESANE DETRUSOR DÜZ KAS  
KASILMASINA ETKİSİ**

ÖZGE BURUNSUZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ FAİK ÖZDENGÜL

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü  
tarafından 171318005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Özge BURUNSUZ 'un "Trazodonun Mesane Detrusor Düz Kas Kasılmasına Etkisi" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 26/04/2019

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL  
NEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Neyhan ERGENE  
Karatay Üniversitesi  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Işık SOLAK GÖRMÜŞ  
NEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 13/05/2019 tarih ve 08/01 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü



## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled "The Effect Of Trazodone On Bladder Detrusor Smooth Muscle" by "Özge BURUNSUZ" 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.

KONYA, TÜRKİYE / 26/04/2019

Principal Advisor

Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL  
NEÜ Institute of Health Sciences

Examination Committee Member

Prof. Dr. Neyhan ERGENE

University of Karatay  
Department of physiology

Examination Committee Member

Doç. Dr. İsmail SOLAK GÖRMÜŞ

NEÜ Institute of Health 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 hiçbir 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 listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

26.10.2019

Özge BURUNSUZ

[Ödevler](#)[Öğrenciler](#)[Not Defteri](#)[Kütüphaneler](#)[Takvim](#)[Tartışma](#)[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

## TRAZODONUN MESANE DETRUSOR DÜZ KAS KASILMASINA ETK...

### Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

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

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Özge Burunsuz	TRAZODONUN MESANE DETRUSOR DÜZ KAS KASIL...	%4 <input type="text" value="%4"/>	2%	0%	2%	--	--	ödev indir	1109626502	10-Nis-2019

Dr. Özge Burunsuz  
Fante Özdemir

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve akademik tecrübeleriyle daima yol gösteren, tezin planlanması ve yürütülmesi aşamalarında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen Saygıdeğer Danışman Hocalarım Prof. Dr. Neyhan ERGENE, Prof. Dr. Hüseyin UYSAL, Dr. Öğretim Üyesi Zafer ŞAHİN ve Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL 'e; ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Selim KUTLU, Doç.Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ hocalarıma çok teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Tezimi çalıştığım süre içinde yardımlarından dolayı Fatma Nur TAKI, Aynur KOÇ ve diğer tüm asistan ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman ve her koşulda gerek yanımda gerek arkamda olan, bu hayattaki en büyük şanslarım değerli aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürler. Tezimi 171318005 no'lu proje ile destekleyen NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Özge BURUNSUZ  
KONYA / 2019

## İÇİNDEKİLER

<i>Tez Onay Sayfası</i> .....	<i>ii</i>
<i>Approval</i> .....	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i> .....	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i> .....	<i>v</i>
<i>Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi</i> .....	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i> .....	<i>xii</i>
<i>Tablolar Listesi</i> .....	<i>xivv</i>
<i>Özet</i> .....	<i>xv</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xvi</i>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. <i>Düz Kas</i> .....	5
2.1.1. <i>Çok Üniteli Düz Kaslar</i> .....	6
2.1.2. <i>Tek Üniteli Düz Kaslar</i> .....	6
2.2. <i>Düz Kas Kasılma Mekanizması</i> .....	8
2.2.1. <i>Ca<sup>2+</sup> Bağımlı Düz Kas Kasılması</i> .....	10
2.3. <i>Düz Kas Gevşemesi</i> .....	12
2.4. <i>Mesane</i> .....	15
2.4.1. <i>Mesanenin Embriyolojik Gelişimi</i> .....	17
2.4.2. <i>Mesanenin Anatomisi</i> .....	17
2.4.3. <i>Mesanenin Histolojisi</i> .....	17
2.5. <i>Detrusor Düz Kas Hücresinin Temel Özellikleri</i> .....	18



2.5.1. Detrusor Düz Kas Kasılması.....	19
2.5.2. Detrusor Düz Kas Gevşemesi.....	20
2.6. Mesane Reseptörleri.....	21
2.6.1. Kolinerjik Reseptörler.....	21
2.6.2. Adrenerjik Reseptörler.....	23
2.6.2.1. Alfa Adrenerjik Reseptörler.....	23
2.6.2.2. Beta Adrenerjik Reseptörler.....	24
2.6.3. Dopamin Reseptörleri.....	25
2.6.4. Histamin Reseptörleri.....	26
2.6.5. Serotonin Reseptörleri.....	26
2.7. Proteinkinaz-C.....	29
2.8. Alt Üriner Sistem.....	32
2.8.1. Alt Üriner Sistem Semptomları.....	32
2.8.1.1. Aşırı Aktif Mesane.....	33
2.8.1.2. Üriner İnkontinans.....	34
2.8.1.3. Mesane Atonisi.....	34
2.9. Antidepresanlar.....	35
2.10. Trazodon.....	36
2.10.1. Yan Etkiler.....	41
2.10.2. Uygulama Ve Dozaj.....	42
2.10.2.1. Derhal Salınım.....	42
2.10.2.2. Uzun Süreli Salınım.....	42
2.10.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	42
2.10.4. Trazodon Kara Kutu Uyarısı.....	43

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>44</b>
3.1. <i>Deney Hayvanlarının Bakım ve Beslenmeleri.....</i>	44
3.2. <i>Krebs Solüsyonu.....</i>	45
3.3. <i>İzole Organ Banyosu Sistemi.....</i>	45
3.4. <i>Mesane Şeritlerinin Hazırlanması.....</i>	45
3.5. <i>Trazodonun Hazırlanması.....</i>	50
3.6. <i>Trazodon Uygulaması İçin Deney Protokolü.....</i>	50
3.7. <i>İstatistiksel Metot.....</i>	51
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>52</b>
4.1. <i>Kontrol Grup Bulguları.....</i>	52
4.2. <i>I. Grup Bulguları.....</i>	53
4.3. <i>II. Grup Bulguları.....</i>	55
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>89</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>90</b>
8.1. <i>EK-A: Etik Kurul Onayı.....</i>	90

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

5-HT	: 5-hidroksitriptamin, serotonin
5-HTP	: 5-hidroksi triptofan
ACh	: Asetilkolin
AD	: Antidepresan
ADP	: Adenozin difosfat
AMs	: Antimuskarinik ilaçlar
Ang II	: Anjiyotensin II
aPKC	: Atipik PKC
AR	: Adrenoreseptör
ATP	: Adenozin Trifosfat
Å	: Angstrom
BK	: Kalsiyum aktif potasyum kanalları
BOO	: Mesane çıkış engeli
Ca <sup>2+</sup>	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Cl <sup>-</sup>	: Klor
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
cPKC	: Konvansiyonel PKC
CYP3A4	: Sitokrom P450 3A4
DAG	: Diaçil gliserol
DO	: Detrusor aşırı aktivitesi
DR	: Dopamin reseptörleri
EEG	: Elektroensefalografi

EFS	: Elektrik alan uyarımı
ER	: Uzun süreli salınım
ET-1	: Endotelin-1
FDA	: Gıda ve ilaç idaresi
FKBP51	: FK506 bağlayıcı protein 51
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GI	: Gastrointestinal
H	: Histamin reseptörleri
IP <sub>3</sub>	: İnozitol trifosfat
IP <sub>3</sub> R	: İnozitol trifosfat reseptörleri
IR	: Derhal salınım
K-ATP	: ATP'ye duyarlı potasyum kanalları
K <sup>+</sup>	: Potasyum
K <sub>2P</sub>	: iki gözenekli alan K <sup>+</sup> kanalları
Kca	: Ca <sup>2+</sup> ile aktive K <sup>+</sup> kanalları
KCl	: Potasyum klorür
kDa	: Kilo dalton
K <sub>IR</sub>	: İçeride doğru düzeltme yapan K <sup>+</sup> kanalları
Kv	: Voltaj kapılı K <sup>+</sup> kanalları
LUTS	: Alt üriner sistem semptomları
Mg <sup>2+</sup>	: Magnezyum
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
mCPP	: Meta-koloro-fenil piperazin
MDB	: Major depresif bozukluk
MLC	: Miyozin hafif zincir

mRNA	: Mesajcı RNA
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na <sup>+</sup>	: Sodyum
NO	: Nitrik oksit
nPKC	: Yeni PKC
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAB	: Aşırı Aktif Mesane
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PIP <sub>2</sub>	: Fosfatidilinositol bisfosfat
PKC	: Proteinkinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
PS	: Fosfatidilserin
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Gerçek zaman polimeraz zincir reaksiyonu
RyR	: Riyanodin reseptörleri
SARI	: Serotonin antagonisti geri alım inhibitörleri
SERT	: Serotonin taşıyıcıları
SNRI	: Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
SR	: Sarkoplazmik retikulum
SSRI	: Serotonin geri alım inhibitörleri
SUI	: Stres inkontinansı
TCA	: Trisiklik antidepresan
TSSB	: Travma sonrası stres bozukluğu

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.a. Aktin ve miyozin kompleksi.....	3
Şekil 2.b. İskelet kasının yapısı.....	4
Şekil 2.1.2. Düz kas hücre çeşitleri.....	7
Şekil 2.2. Kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız düz kas kasılması.....	9
Şekil 2.2.1. Ca <sup>2+</sup> bağımlı düz kas kasılması.....	10
Şekil 2.3.a. Düz kas gevşemesi.....	12
Şekil 2.3.b. Düz kas gevşemesi içinsitozolik kalsiyum miktarını azaltma yolları.....	13
Şekil 2.4.a. Kadın ve erkek mesanesi.....	15
Şekil 2.4.b. Mesanenin sinirsel uyarım yolları.....	17
Şekil 2.7.a. Protein kinaz C oluşumu.....	31
Şekil 2.7.b. Protein kinaz C 'nin aktivasyonu.....	31
Şekil 2.10. Trazodonun yapısal formülü.....	36
Şekil 3.3.a. İzole organ banyosu sistemi.....	46
Şekil 3.3.b. İzole organ banyosu sisteminin haznelerinden biri.....	47
Şekil 3.3.c. İzole organ banyosu kayıt sisteminde görüntülenen ve kaydedilen kontraksiyonlar.....	47
Şekil 3.4.a. Mesane düz kasının longitudinal kesiyiyle ikiye ayrılması.....	48
Şekil 3.4.b. Şeritlerin her iki ucundan ipek ipliklerle bağlanması.....	48
Şekil 3.4.c. Hazneye asılmaya hazır mesane düz kas şeriti.....	49
Şekil 3.4.d. İzole organ banyosuna yerleştirilmiş mesane düz kas şeriti.....	49

Şekil 4.1. Mesane düz kasının spontan (a: yeşil) ve ACh ile indüklenmiş (b: mor) kasılmalarındaki genlik değişimleri ( a:b: Kontrol Grupları).....	53
Şekil 4.2.a. Uygulanan trazodon dozları, spontan kasılmalar (kontrol a) ve dozların kümülatif olarak uygulamasından sonra geçen 20 dakika sonundaki kasılma genliklerinin karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.2.b. Mesane düz kasının, spontan kasılmaları (kontrol grup) ile trazodon uygulamasından sonra geçen 20 dakika sonundaki kasılmalarının genlik ortalamalarının karşılaştırması.....	55
Şekil 4.3.a. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kasılması üzerine trazodonun farklı dozlarının etkisini gösteren orjinal trase.....	56
Şekil 4.3.b. Trazodonun ACh ile indüklenmiş kasımlara uygulanan dozlarının mesane düz kas kasılmasındaki etkileri. Dozlar arası karşılaştırma.....	57
Şekil 4.3.c. Mesane düz kasın ACh ile indüklenmiş kasılmaları (kontrol grup b) ile bu kasılmalar üzerine uygulanan trazodondan sonraki kasılmaların karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.3.d. İki grup arasındaki (I. ve II. Grup) genlik değişimleri (Mavi: I.grup). Spontan kasımlara TRZ uygulaması. Kırmızı: II.grup. ACh ile indüklenmiş kasımlara TRZ uygulaması.....	58

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.6.5. Serotonin reseptör çeşitleri ve lokalizasyonları.....	29
Tablo 3.1. Kullanılan sıçan yeminin içeriği (g/kg).....	44
Tablo 3.2. Krebs solüsyonu içeriği mM/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. pH: 7.4 .....	45
Tablo 4.3.a. Gruplar arası uygulanan Wilcoxon testi sonuçları (Kontrol a grubu ile I. ve II. Grupların karşılaştırılması) .....	59
Tablo 4.3.b. Gruplar arası uygulanan Wilcoxon testi sonuçları (Kontrol b grubu ile I. ve II. Grupların karşılaştırılması) .....	60





## ÖZET

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRAZODONUN MESANE DETRUSOR  
DÜZ KAS KASILMASINA ETKİSİ  
ÖZGE BURUNSUZ  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

**Amaç:** Bu tezde; trazodonun, in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkileri ve etki mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Deneysel çalışmalar, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada Wistar cinsi 8-20 haftalık, 200–250 g arası 16 adet erkek sıçan kullanıldı. Eter sedasyonunu takiben servikal dislokasyon yöntemi ile sıçanlar ötenazi edildi. Abdomen medyan hattın açılarak mesane çıkarıldı ve Krebs solüsyonu içine alındı. Mesane boyun kısmından apex yönünde longitudinal bir kesi ile açılarak mesaneden vertikal yönde 2X10 mm ebadında iki kas şeridi hazırlandı. Şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 g gerim uygulanarak yerleştirildi. Tüm kasılmalar kayıt altına alındı. 45 dakikalık bir uyum periyodunu takiben spontan kasılma gösteren bütün mesane şeritlerine  $10^{-5}$  M asetilkolin (ACh) uygulanarak kasılmalar indüklendi. 20 dakika beklemeden sonra, trazodon dozları ( $10^{-9}$  M-  $10^{-3}$  M) kümülatif olarak verildi. Oluşan etkiler kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Genlik parametreleri değerlendirildiğinde; spontan ve ACh ile indüklenmiş mesane düz kas kasılmasına trazodonun  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M dozlarının uygulanmasıyla önemli bir etki oluşmazken ( $p>0.05$ );  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Trazodonun in vitro mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde özellikle  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarında anlamlı bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan; Detrusor; Düz kas kasılması; Mesane; Trazodon.

## ABSTRACT

T.C.  
NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

THE EFFECT OF TRAZODONE ON BLADDER  
DETRUSOR SMOOTH MUSCLE  
ÖZGE BURUNSUZ  
Department of Physiology  
Master's Thesis / KONYA-2019

**Aim:** The aim of this thesis study is determination of effects and mechanisms of action of trazodone on contractility of in vitro rat bladder smooth muscle.

**Method:** Experimental studies were carried out in KONUDAM Experimental Medicine Research and Application Center and the Laboratory of Physiology Department in Necmettin Erbakan University. 16 male Wistar rats 8-20 weeks weighing 200-250 g have been used in this study. Rats were euthanized by cervical dislocation after light ether sedation. The abdomen was opened by median line and the bladder was removed and taken into the Krebs solution. The bladder was opened with a longitudinal incision in the direction of the apex from the neck to prepare two muscular strips of 2x10 mm in the vertical direction. The strips were placed by applying 1 g of tension to the assembly in the isolated organ bath. All contractions were recorded. Following a 45-minute equilibration period, tonic contractions were induced by application of acetylcholin (ACh) at  $10^{-5}$  M concentration. After we waited 20 minutes, trazodone doses were given cumulatively. The effects were recorded.

**Findings:** When amplitude parameters are evaluated; While spontaneous and ACh induced bladder smooth muscle contraction did not show any significant effect with the application of  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M doses of trazodone ( $p > 0.05$ ). A statistically significant inhibition was observed in  $10^{-4}$  M and  $10^{-3}$  M doses ( $p < 0.05$ ).

**Result:** Trazodone has shown a significant inhibitory effect on in vitro bladder smooth muscle contraction, especially at  $10^{-4}$  M and  $10^{-3}$  M concentrations.

**Key Words:** Antidepressant; Bladder; Detrusor; Smooth muscle contraction; Trazodone.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İzole mesane dokusu, çok sayıda kimyasal ajanların fizyolojik ve farmakolojik açıdan etkilerinin araştırılıp ortaya konulmasının yanısıra uzun yıllardır klinik olarak tedavi amacıyla kullanılmasına olanak sağlayan bir dokudur. Günümüzde de izole mesane dokusunun fizyolojisinin daha iyi bir şekilde anlaşılıp ortaya konması için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.

Kan damarları, mide, bağırsaklar, mesane, hava yolları, uterus ve sinüsler de dahil olmak üzere vücudun çeşitli kısımlarında düz kas hücre tabakaları veya katmanları bulunur. Düz kas, histolojik açıdan iskelet kasından ve kalp kasından ayrılır, çünkü çizgileri yoktur (Webb 2003).

Düz kaslardaki kasılma aktivitesi esas olarak miyozin hafif zincirinin fosforilasyon durumu tarafından olur. Bazı düz kas hücrelerinde, miyozin hafif zincir fosforilasyonu, dış uyaran (reseptör veya mekanik aktivasyon) olmadıkça düşük bir seviyede tutulur. Bu aktivite düz kas tonusu ile sonuçlanır ve yoğunluğu değişebilir (Webb 2003). Düz kas kasılmasını başlatmak için hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyon artışı oldukça önemlidir (Rivera ve Brading 2006). Düz kas gevşemesi, kontraktıl uyarının ortadan kalkması ya da kasılma mekanizmasını engelleyen bir maddenin etkisi ile olur. Gevşeme için, hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu ve artmış miyozin hafif zincir (MLC) fosfataz aktivitesi azaltılmalıdır (Morgan 1990; Somlyo ve ark. 1999).

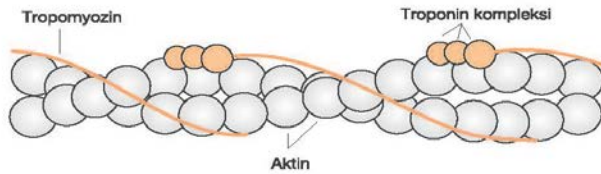
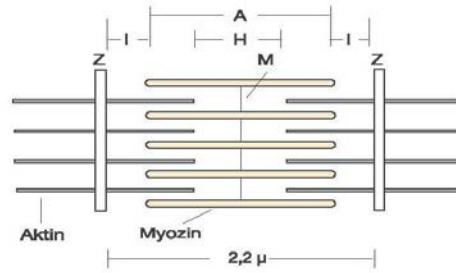
Mesane, içi boş ve düz kas yapılı bir organdır. Mesane kas duvarı detrusor kasını oluşturur. Detrusor yapısal ve işlevsel olarak, örneğin trigonal ve üretral, düz kaslardan farklıdır (Andersson ve Arner 2003). Mesanenin işlevi idrar depolamak ve tamamen boşaltmaktır (işemek, miksiyon). Mesane hacmi yaklaşık 400-500 ml 'dir (Christopher ve Vahabi 2016).

Bu çalışmada; oldukça sık reçete edilen ve kullanılan antidepresan ilaçların etken maddesi olan trazodonun, in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkileri ve etki mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgular ile bu farmakolojik ajanın mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkilerinin belirlenmesinin, gelecekte mesane ve mesane fonksiyonları ile ilgili problemlerin zmne yönelik yapılacak araştırmalara katkıda bulunabileceği dşnlmektedir.



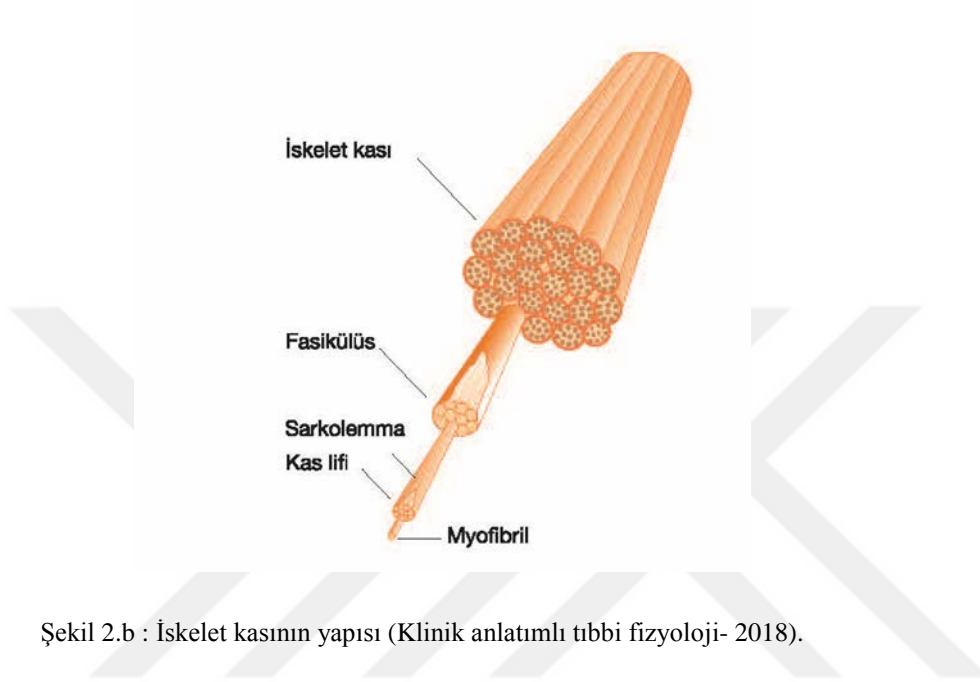
## 2. GENEL BİLGİLER

Kaslar; iskelet kası, kalp kası ve düz kas olmak üzere üç çeşittir. Vücudun yaklaşık %40'ı iskelet kası, %10'u düz kas ve kalp kasıdır. İskelet kasları 10-80 mikrometre çapta çok sayıda liften oluşmuştur. Bu liflerin her biri daha küçük alt birimlerden oluşur (Guyton 2006). Miyozin ve aktin proteinleri içeren filamentlerin etkileşimi ile üretilen çizgili kas hareketi, aktin filamentleri üzerindeki tropomyozin ve troponin proteinleri tarafından düzenlenir. Motor sinir, elektrik sinyalinin kası geçirir ve kas zarı (sarkolemma) depolarize olur. Bu da, sarkoplazmik retikulumun (SR) kalsiyum iyonlarını kas içine salıvermesini sağlar. Kas içinde kalsiyum iyonları troponine bağlanır. Böylece tropomyozin, miyozin başlarının aktin filamentinin yüzeyinden kaymasına neden olur. Gevşeme sırasında kalsiyum SR içine geri pompalanır, troponin kalsiyum kaybeder ve tropomyozin eski pozisyonuna döner. Bu, kas regülasyonunun yapısal engelleme mekanizmasıdır (Squire 2010).



Şekil 2.a : Aktin miyozin kompleksi (Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji- 2018).

İskelet kası hareket için gereklidir. Kas gücü verimi iskelet kas kütlesine bağlıdır (Bamman 2000). İskelet kası kütlesi, kas proteininin sentezi ve yıkımının net dengesi ile düzenlenir (Ato 2016). İskelet kasları; iyi gelişmiş çapraz çizgilere sahiptir, normalde sinirsel uyarı olmadığında kasılmaz, lifleri arasında anatomik ve işlevsel bağlantı yoktur, genel olarak istemli kontrol altındadır.



Şekil 2.b : İskelet kasının yapısı (Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji- 2018).

Kalp kası; çapraz çizgilere sahiptir, işlevsel olarak sinsisyum oluşturur ve otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmesine rağmen pacemaker hücreleri (miyokarda bulunur ve kendiliğinden uyarı oluşturabilirler) sayesinde kendiliğinden ritmik olarak kasılabilir (Ganong 2011). Düz kaslar ise; genellikle 1-5 mikrometre çapında ve sadece 20-500 mikrometre boyunda daha küçük liflerden oluşur (Guyton 2006).

Düz kasta çapraz çizgiler yoktur (Webb 2003). Tek üniteli (viseral, tek birimli) düz kas ve çok üniteli düz kas olmak üzere iki yaygın alt tipe ayrılır. Çoğu iç organın duvarında bulunan düz kas işlevsel olarak sinsisyum oluşturur ve düzensiz olarak uyarılar oluşturan pacemaker hücrelerini içerir. Göz ve diğer bazı bölgelerde bulunan çok üniteli düz kas tipi kendiliğinden kasılma oluşturamaz ve bu özelliğiyle iskelet kasına benzemektedir (Ganong 2011).

Aktin bölgelerini düzenleyen dört farklı protein vardır: tropomiyozin ve troponinin üç alt birimi (Greaser ve Gergely 1971). Bu düzenleyici bileşenler aktinle ve birbirleriyle çok spesifik bir şekilde etkileşime girer. Tropomiyozin yaklaşık 65.000 daltonluk çubuk şeklinde bir moleküldür. Yaklaşık 400 Å uzunluğa sahip bir sarmal bobin içine sarılmış iki helezondan oluşur (Caspar ve ark. 1969). Troponin kompleksinin moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 80.000 dalton ve üç farklı alt biriminin de farklı işlevleri vardır. Troponin-C 18.000 dalton kalsiyum bağlayıcı bileşen içerir ve kalsiyumu yüksek afinite ile bağlar. Troponin-T 37.000 dalton bileşeni ile aktine bağlanır. 23000 dalton bileşen içeren Troponin-I ise inhibitör fonksiyon gösterir (Hartshorne ve Mueller 1968; Greaser ve Gergely 1971). Miyozin kontrolü, kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonlarının fizyolojik değişimlerinde kalsiyuma cevap veren farklı miyozinlerin yeteneğine bağlıdır (Andrew 2013).

## 2.1. Düz Kas

Kasılma; hormonlar, otokrin/parakrin ajanlar ve diğer lokal kimyasal sinyaller tarafından kontrol edilir (Ganong 2011). Düz kas hücreleri değişikliklere yanıt olarak tonik ve fazik kasılmalar geliştirir. Uyarandan bağımsız olarak, düz kas hücreleri kuvvet geliştirmek için aktin ve miyozin arasında çapraz köprü geçişi kullanır ve kalsiyum iyonları ( $Ca^{2+}$ ) kasılmayı başlatır (Webb 2003). Kasılma, aktin ve miyozin kas proteinlerinin arasındaki etkileşime bağlıdır (Andersson ve Arner 2003). Aktin ve miyozin II birbirleri üzerinden kayarak kasılmayı meydana getirirler. Miyozin II dört hafif zincir ve iki uzun polipeptid zincirinden (ağır zincirler) oluşur (Geeves ve Holmes 2005). Düz kasta; Z çizgileri yerine, sitoplazmada ve hücre zarına tutunmuş halde yoğun cisimcikler vardır ve bunlar aktin filamanlarına  $\alpha$ -aktinin ile bağlıdır (Ganong 2011). Düz kasta tropomiyozin bulunur ama troponin bulunmaz. Ayrıca, düz kasta troponin olmamasından dolayı troponin bağlanmasıyla  $Ca^{2+}$  aktivasyonu önlenir (Wray ve ark. 2005). Aktin ve miyozinin izoformları iskelet kasından farklıdır. Bir sarkoplazmik retikulum bulunur ama kalp ve iskelet kaslarındakilere

göre daha az gelişmiştir. Düz kasta daha az sayıda mitokondri vardır ve metabolik ihtiyacı büyük ölçüde glikoza bağlıdır (Ganong 2011).

Her organın düz kası; (1) fiziksel boyutları, (2) demet veya katlar halinde organizasyonu, (3) farklı tiplerdeki uyaranlara verdiği yanıt, (4) inervasyon özellikleri, (5) işlevleri gibi çeşitli bakımlardan birbirlerinden farklılık gösterir (Guyton 2006). Ancak yaygın olarak çok birimli düz kas ve tek birimli (viseral, üniter) düz kas olmak üzere ikiye ayrılır.

### **2.1.1. Çok Üniteli (Çok Birimli, Multiünit) Düz Kaslar**

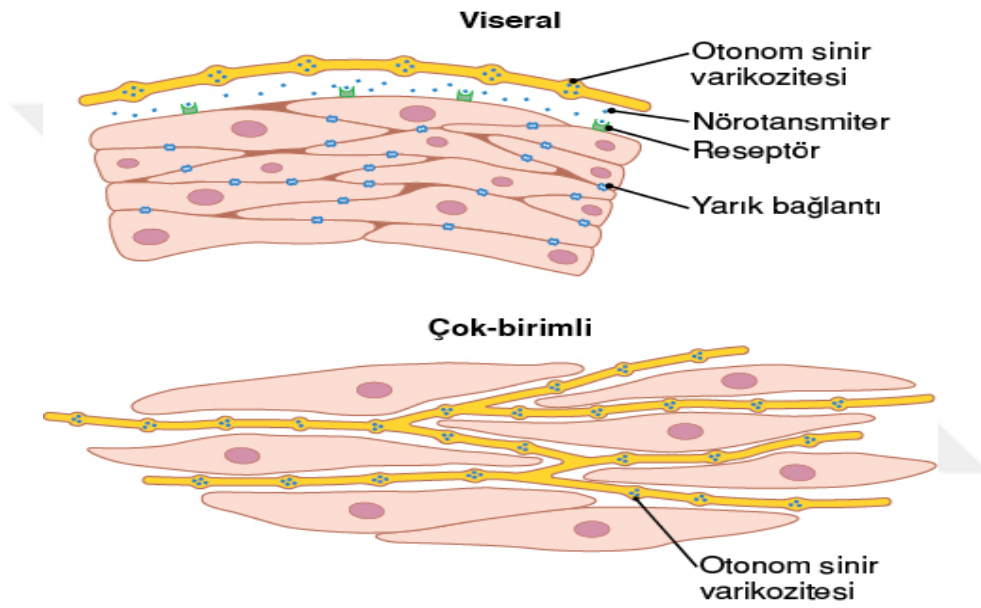
Birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşmuştur. Hücreler aralarında az sayıda (veya hiç) geçit bölgeleri içeren bireysel ünitelerden oluşmuştur. Her lif diğerinden bağımsız olarak iş görür ve iskelet kası lifleri gibi genellikle tek sinir ucu ile inerve edilir. Ayrıca bu liflerin dış yüzleri iskelet kası liflerindeki gibi lifleri birbirinden ayırmaya yarayan ince kollojen ve glikoprotein fibrillerinin karışımından oluşan ince bir bazal zar tabakası ile kaplıdır (Guyton 2006). Sinsisyum oluşmaz ve kasılma geniş alana yayılmaz. İnce dereceli kasılmaların görüldüğü gözün irisi (Ganong 2011), derideki piloerektör kaslar gibi yapılarda (Guyton 2006) bulunur. Çok üniteli düz kasın, birbirinden bağımsız olarak çalışan ayrı kas liflerinden veya lif demetlerinden oluştuğu düşünülmektedir.

### **2.1.2. Tek Üniteli (Viseral, Üniter, Tek Birimli, Sinsityal Düz Kas) Düz Kaslar**

Lifleri genellikle katlar halinde düzenlenmiştir ve hücre zarları birçok noktada yarıklı bağlantı ile bağlıdır (Andersson ve Arner 2004). İçi boş organların (ince bağırsak, uterus, üreter kasları) duvarlarında bulunur (Ganong 2011). Tek üniteli düz kas, diğer kas tiplerinin aksine gerildiğinde herhangi bir dış innervasyona bağlı olmaksızın kontraktıl yanıt verir (Andersson ve Arner 2004). Gerilmeyi zar potansiyelinde azalma izler (Kaneda ve ark. 2006).  $Ca^{2+}$  artışının kaynağı tek üniteli düz kasta oldukça farklıdır. Aktive eden uyarıya bağlı olarak  $Ca^{2+}$  artışı;



- Voltaj veya kimyasal kapılı plazma zar kanallarından hücre içine  $Ca^{2+}$  girişini sağlayan ryanodin reseptörleri (RyR) ile,
- Hücre içi depolardan dışarı  $Ca^{2+}$  çıkışını sağlayan inozitol trifosfat reseptörleri ( $IP_3R$ ) ile veya
- Bu kanalların bir kombinasyonuna bağlıdır (Wray ve ark. 2005).



Şekil 2.1.2: Düz kas hücre çeşitleri (Guyton, 2016).

Düz kasların "fazik" ve "tonik" düz kas olarak başka alt tipleri de önerilmiştir (Somlyo ve Somlyo 1968). Bu alt tipler, zar özelliklerine ve kasılma davranışına göre ayrılır. Fazik ve tonik düz kas tipleri hem düzenleyici sistemlerin hem de kontraktıl mekanizmaların farklı kinetik özelliklerine sahiptir (Horiuti ve ark. 1989).

Potasyum ( $K^+$ ) kanalları; hücre membranlarında bulunan, potasyum iyonlarına seçici geçirgen olan iyon kanallarıdır. Dinlenme membran potansiyelleri, hücre eksitabilitesi, elektriksel hücre yanıtı, aksiyon potansiyelleri oluşumu ve süresi, sinaps iletimi, hücre bölünmesi, hücre farklılaşması, periyodik aktivite, gerilim ve

çeşitli diğer vücut düzenleme süreçleri ve hücre fonksiyon kontrolü gibi önemli roller üstlenirler. Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan potasyum kanalları 4 gruba ayrılır:

- I. Voltaj kapılı  $K^+$  kanalları ( $K_v$ ),
- II.  $Ca^{2+}$  ile aktive olan  $K^+$  kanalları ( $K_{ca}$ ),
- III. İki porlu  $K^+$  kanalları ( $K_{2p}$ ) ve
- IV. İçeride doğru düzeltme yapan  $K^+$  kanallarıdır ( $K_{IR}$ ) (Gonzalez ve ark. 2012).

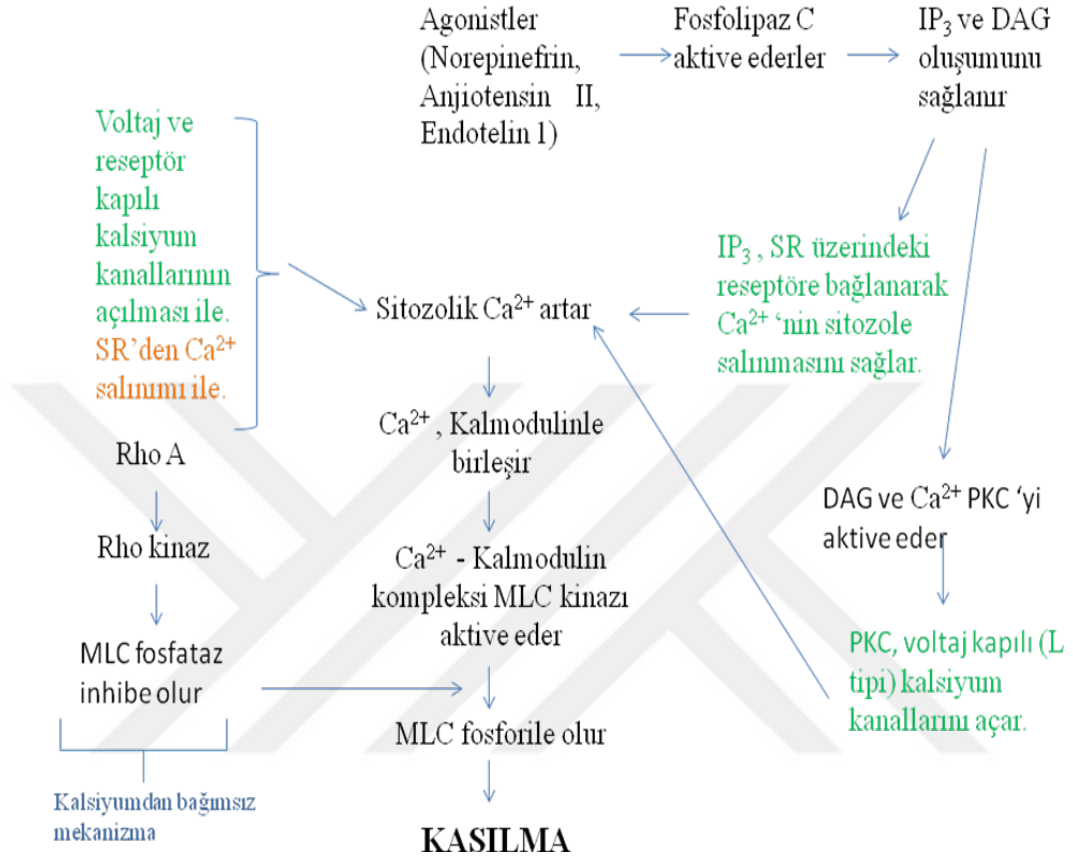
Neredeyse tüm potasyum kanalları, potasyum geçişinde merkezi gözenekli, alt birimlerden oluşan tetramerlerdir. Bunlar, iyon geçirgenlik yollarını oluşturan alt birimleri, akım özelliklerini ve zar ifade seviyesini kontrol eden alt birimleri birleştiren 100'den fazla gen kümesinden oluşur. Potasyum kanallarının çeşitliliği ve çok yönlü işlevi, bu bol moleküler türdeki alt birimlerden, alfa alt birim heterotetramer oluşumundan ve beta alt birimleriyle başka komplekslerin oluşumundan ortaya çıkar (Hayabuchi 2017).

## 2.2. Düz Kas Kasılma Mekanizması

Sağlıklı çalışan bir vücutta düz kas hücrelerinin kasılma süreci miyozin ve aktinin reseptör ve mekanik (gerdirme) aktivasyonu ile düzenlenir. Ayrıca aksiyon potansiyelinin ateşlenmesi veya plazma membranındaki gerilmeye bağlı iyon kanallarının aktivasyonu ile ortaya çıkan membran potansiyelindeki bir değişim de kasılmayı tetikleyebilir.

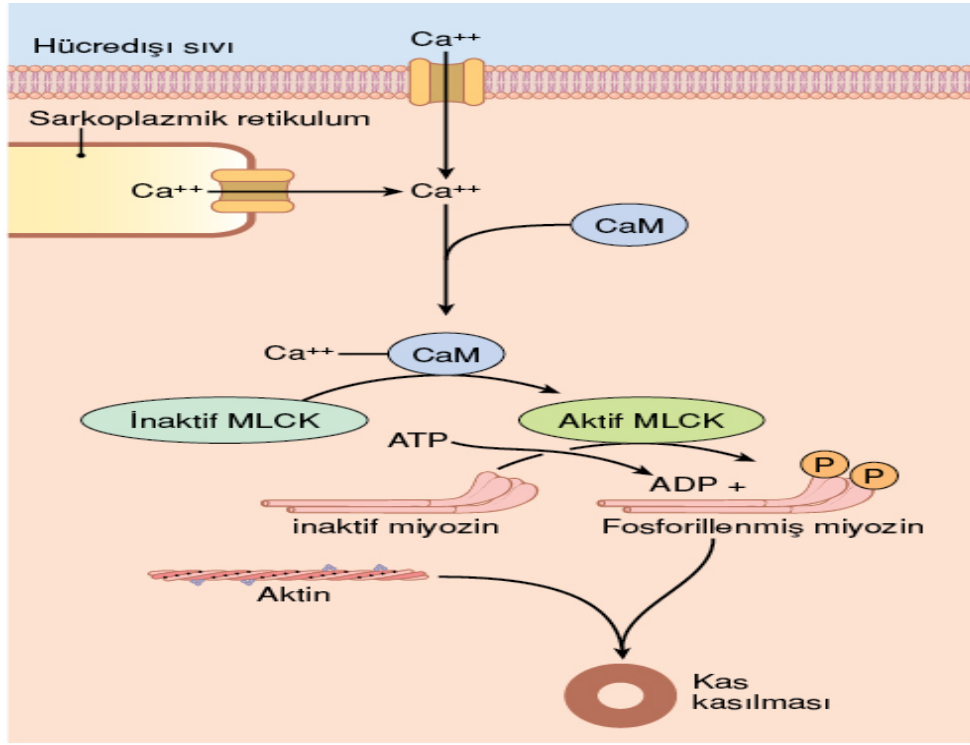
Kasılma olması için, miyozin hafif zincir kinazın (MLC kinaz), miyozinin aktin ile moleküler etkileşimini sağlayan 20-kDa'luk miyozin hafif zincirini fosforile etmesi gerekir. Miyozin ATPaz aktivitesi ile ATP'den salınan enerji, kasılma için aktin ile miyozin çapraz köprülerinin döngüsü ile sonuçlanır. Yani düz kaslardaki kasılma aktivitesi esas olarak miyozin hafif zincirinin fosforilasyon durumu tarafından olur. Bazı düz kas hücrelerinde, miyozin hafif zincir fosforilasyonu, dış

uyaran (reseptör veya mekanik aktivasyon) olmadıkça düşük bir seviyede tutulur. Bu aktivite düz kas tonusu ile sonuçlanır ve yoğunluğu değişebilir (Webb 2003).



Şekil 2.2: Kalsiyum bağımlı ve kalsiyumdan bağımsız düz kas kasılması.

### 2.2.1. Ca<sup>2+</sup> Bağımlı Düz Kas Kasılması



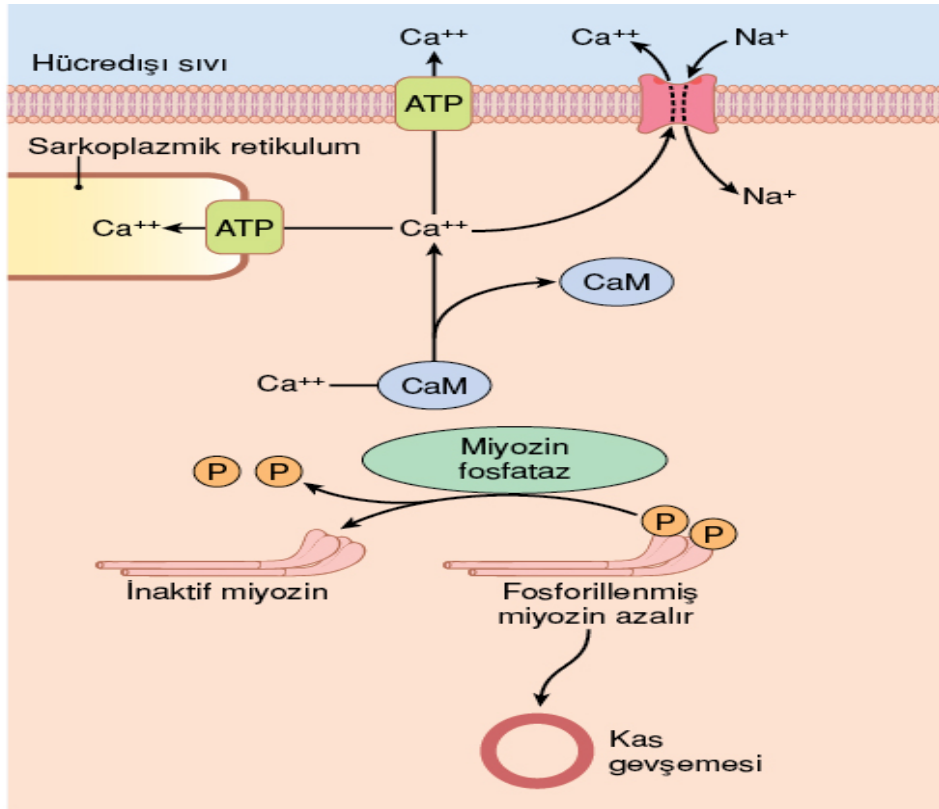
Şekil 2.2.1: Ca<sup>2+</sup> bağımlı düz kas kasılması (Guyton 2016).

Düz kas kasılmasını başlatmak için hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunun artışı oldukça önemlidir (Rivera ve Brading 1998). Düz kasın kontraksiyonu kalın filamentlerde (miyozin) Ca<sup>2+</sup> aracılı bir değişikliklerle başlatılırken, çizgili kasta Ca<sup>2+</sup> ince filamentlerdeki (aktin) değişiklikleriyle kasılmaya aracılık eder. Düz kasta spesifik uyarılara yanıt olarak, Ca<sup>2+</sup> 'nin hücre içi konsantrasyonu artar ve bu aktivatör Ca<sup>2+</sup>, asidik protein kalmodulin ile birleşir. Bu kompleks MLC kinazı, miyozin hafif zinciri fosforile etmek için aktive eder (Webb 2003). Miyozin hafif zincir fosforilasyonu, MLC kinazın Ca<sup>2+</sup> 'ye bağlı aktivasyonunun yanı sıra miyozin hafif zincirinden yüksek enerjili fosfatı uzaklaştıran MLC fosfataz tarafından da düzenlenir (Barany 1996; Fukata ve ark. 2001; Mitchell ve ark. 2003; Ridley 1996). MLC fosfatazın üç alt birimi vardır; 37 kDa katalitik alt birim, 20 kDa değişken alt birim ve 110-130 kDa miyozin bağlayıcı alt birim. Miyozin bağlayıcı alt birim fosforile edildiğinde, miyozin hafif zincirinin fosforile olmasına izin veren MLC fosfatazı inhibe eder, böylece kasılmayı sağlar (Webb 2003). Küçük G proteini RhoA

ve onun hedefi Rho kinaz, MLC fosfataz aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Rho kinaz, aktivitesini inhibe eden MLC fosfatazın miyozin bağlayıcı alt birimini fosforile eder, böylece miyozin hafif zinciri fosforlanmış olur. Fasudil ve Y-27632 gibi Rho kinazın farmakolojik inhibitörleri, enzim üzerindeki ATP bağlanma alanı ile rekabet ederek aktivitesini bloke eder. Rho kinaz inhibisyonu düz kasın gevşemesini sağlar (Uehata ve ark. 1997; Chitaley ve ark. 2001). Kalmodulin bağımlı protein kinaz II, MLC kinazın  $Ca^{2+}$ 'ye duyarlılığını azaltarak düz kas gevşemesini sağlar.

Sitozolik  $Ca^{2+}$ , hücre içi depolardan (sarkoplazmik retikulum)  $Ca^{2+}$  salımıyla ve  $Ca^{2+}$  kanallarıyla (reseptör ile çalıştırılan  $Ca^{2+}$  kanalları) hücre dışı boşluktan girerek artar (Abe ve ark. 1996). Heterotrimerik G proteinine bağlanan agonistler (norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin vb.) Fosfolipaz C aktivitesini uyarır. Bu enzim, inozitol trisfosfat ( $IP_3$ ) ve diaçilgliserol (DAG) gibi iki güçlü ikinci habercinin oluşumu için gereklidir.  $IP_3$ 'ün SR üzerindeki reseptörlere bağlanması,  $Ca^{2+}$  'nin sitozole salınmasıyla sonuçlanır. DAG,  $Ca^{2+}$  ile spesifik hedef proteinleri fosforile eden protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder. Düz kasta çeşitli PKC izozimleri vardır ve bunların her biri dokuya özel bir role sahiptir (örneğin; vasküler, uterus, bağırsak, vb.). Genelde PKC, L-tipi  $Ca^{2+}$  kanallarının fosforilasyonunu ya da kasılmayı sağlar. PKC'yi aktive eden bir grup sentetik bileşik olan forbol esterleri, DAG'nin etkisini taklit eder ve düz kasların kasılmasına neden olur. Son olarak, membrandaki L-tipi  $Ca^{2+}$  kanalları (voltaja duyarlı  $Ca^{2+}$  kanalları), düz kas hücresinin gerilmesiyle oluşan zar depolarizasyonuna yanıt olarak açılır (Webb 2003).

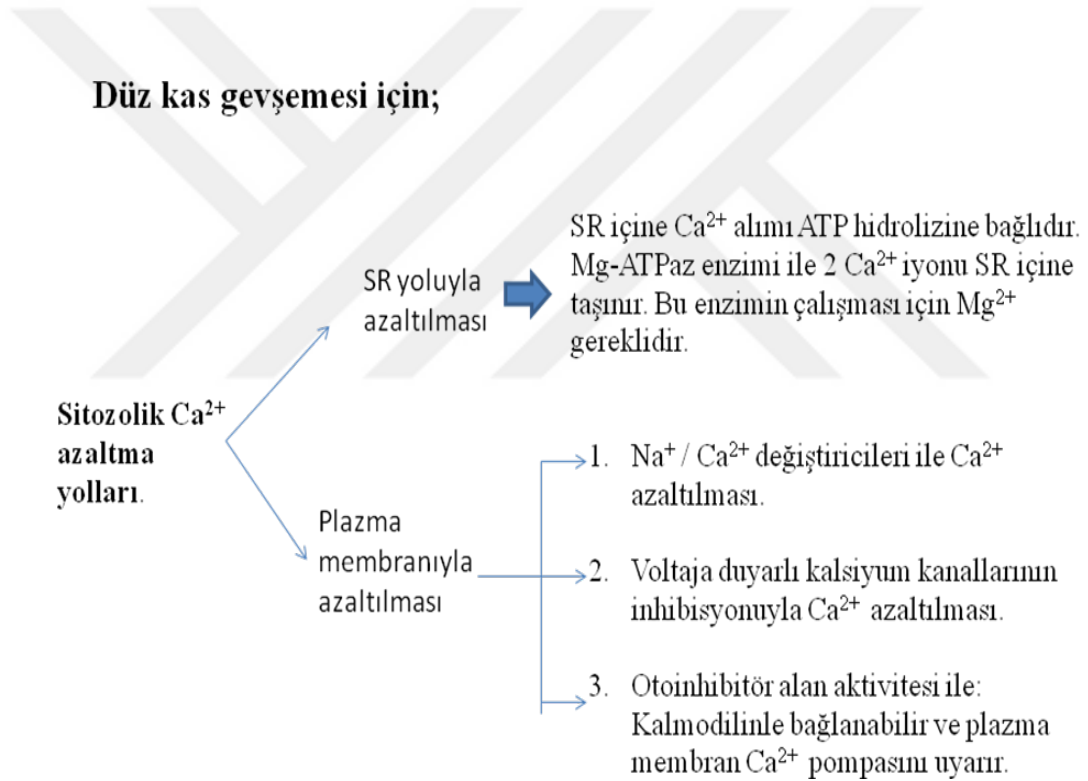
### 2.3. Düz Kas Gevşemesi



Şekil 2.3.a: Düz kas gevşemesi (Guyton 2016).

Düz kas gevşemesi, kontraktıl uyarının ortadan kalkması ya da kasılma mekanizmasını engelleyen bir maddenin etkisi ile olur. Gevşemede, hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu ve artmış MLC fosfataz aktivitesi azaltılmalıdır (Morgan 1990; Somlyo ve ark. 1999). Aktivatör  $Ca^{2+}$  'nin hücre içi konsantrasyonunda bir azalma düz kas hücresinin gevşemesini sağlar. Sitozolik  $Ca^{2+}$  'nin uzaklaştırılmasında sarkoplazmik retikulum ve plazma membranı kullanılır. Sarkoplazmik retikulum içine  $Ca^{2+}$  alımı ATP hidrolizine bağlıdır. Bu sarkoplazmik retiküler Ca, Mg-ATPaz fosforile olduğunda; iki  $Ca^{2+}$  iyonuna bağlanır, bunları sarkoplazmik retikulumun luminal tarafına taşır ve serbest bırakır. Enzim aktivitesi için  $Mg^{2+}$  gereklidir.  $Mg^{2+}$  ATPazın katalitik bölgesine bağlanarak reaksiyona aracılık eder. Sarkoplazmik retiküler Ca, Mg-ATPazı; vanadat, thapsigargin ve siklopiazonik asit gibi birkaç farklı farmakolojik ajan inhibe eder (Webb 2003).

Plazma membranında ise kalmodulin ile bağlanabilen ve plazma membran  $Ca^{2+}$  pompasının uyarılmasına neden olan bir otoinhibitör alanı vardır. Ayrıca,  $Na^+$  /  $Ca^{2+}$  değiştiricileri plazma membranında bulunur. Bunlar hücre içi  $Ca^{2+}$  'nin azaltılmasına yardımcı olur. Bu düşük afiniteli antiporter, hücre içi  $Ca^{2+}$  seviyelerine bağlıdır ve amilorid ve kinidin tarafından inhibe edilir. Plazma membranında bulunan reseptör ile çalıştırılan ve voltaja duyarlı  $Ca^{2+}$  kanalları,  $Ca^{2+}$  salımı ve düz kas kasılmasında önemlidir. Bu kanalların inhibisyonu gevşemeyi sağlayabilir. Dihidropiridin, fenilalkilaminler ve benzodiazepinler gibi kanal antagonistleri, kanal proteini üzerinde farklı reseptörlere bağlanır ve düz kasta  $Ca^{2+}$  girişini inhibe eder (Webb 2003).



şekil 2.3.b: Düz kas gevşemesi için sitozolik kalsiyum miktarını azaltma yolları.

Dinlenme durumunda, kontraktil proteinleri çevreleyen ortamdaki kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu yaklaşık  $10^{-8}$  M'dan azdır (Andrew 2013). Hücre içi kalsiyum iyonlarının düşük konsantrasyonu; çizgili kaslardaki sarkoplazmik retikulumun membranöz bölümleri içindeki kalsiyum iyonlarını düz kaslardaki kesecikler içinde ve bazı durumlarda plazma membranları boyunca tutan kalsiyum pompasının etkisi ile korunur (Hasselbach ve Makinose 1961; Ebashi ve ark. 1962). Uyarım sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salarak kasılmayı başlatır. Sarkoplazmadaki konsantrasyonu yaklaşık  $10^{-6}$  M 'a yükseltir. Uyarım bittikten sonra, sarkoplazmik retikulum içinde kalsiyum iyonları tekrar ayrılır ve tekrar dinlenme durumuna geçilir (Hasselbach 1964; Ebashi ve Endo 1968).

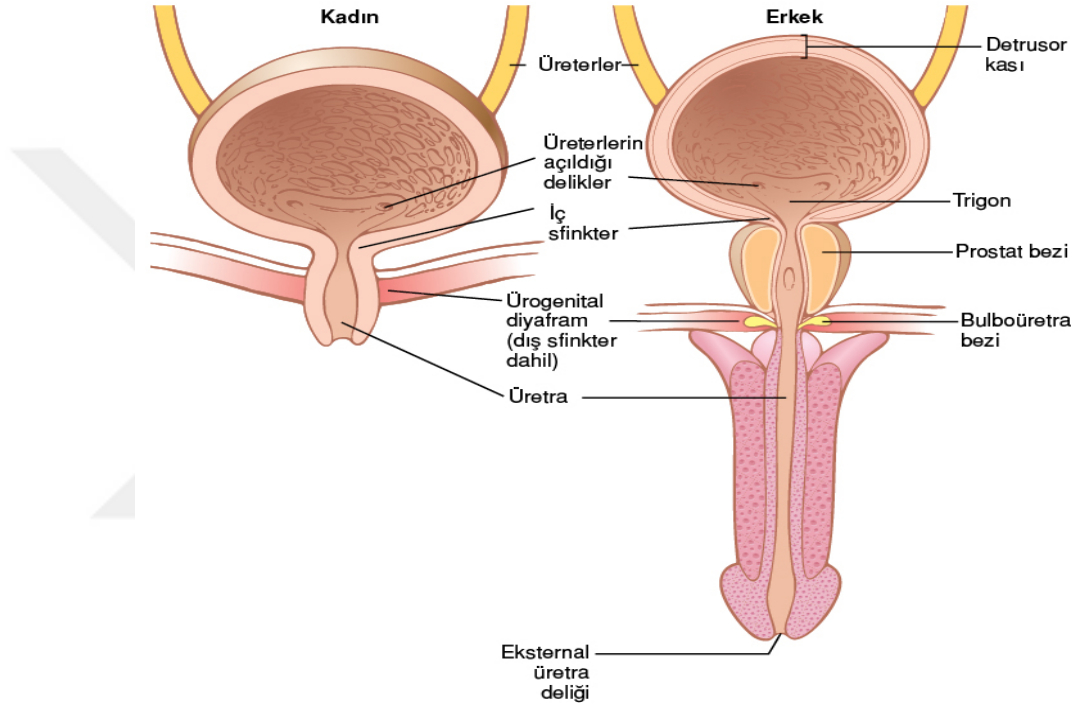
Kalsiyumun düzenlemeye katıldığı yol farklı kaslarda değişiklik gösterebilir. Genel olarak, aktin ve miyozin ile olmak üzere iki çeşit düzenleme vardır. Dinlenme durumu, miyozin ve aktin arasındaki etkileşimin önlenmesi ile korunur ve kalsiyumun görevi, bu inhibisyonu ortadan kaldırmaktır (Andrew 2013). Troponin ve tropomiyozin, kalsiyumun yokluğunda aktin üzerindeki bölgeleri bloke eder, böylece Mg-ATPaz (magnezyum aktive ATPaz) varlığında aktin ile miyozin etkileşimi engellenir (Weber ve ark. 1973). Miyozinin Mg- ATPaz aktivitesi aktin tarafından uyarılır. Bu uyarım, aktomiyozin (çapraz köprü: aktin ve miyozinden oluşan birlik) oluşumunun bir sonucudur (Andrew 2013).

Gevşemede çeşitli mekanizmalar rol oynar. Bunlardan biri; miyozin çapraz köprülerini sitoplazmik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu düştükten sonra bir süre daha aktine bağlı olarak tutan kilitlenmiş köprü mekanizmasıdır. Bu mekanizma çok az enerji harcanarak uzun süre kasılmayı sağlar. Kasın gevşemesi  $Ca^{2+}$  kalmodulin bileşiğinin ayrılması veya diğer bazı mekanizmalarla olur.



## 2.4. Mesane

Mesane, içi boş ve düz kas yapıları bir organdır. Mesane gövdesi ve kök olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Mesane gövdesi üretral deliklerin üstünde bulunur. Kök, derin detrusor ve anterior mesane duvarından oluşan üretrovesikal bir kavşaktır. Mesane, mukoza zarfı ile kaplıdır, dış kısmı kısmen periton seroza kısmen de fasya ile örtülüdür. Kas duvarı detrusor kasını oluşturur (Andersson ve Arner 2004).



Şekil 2.4.a: Kadın ve erkek mesanesi (Guyton 2016).

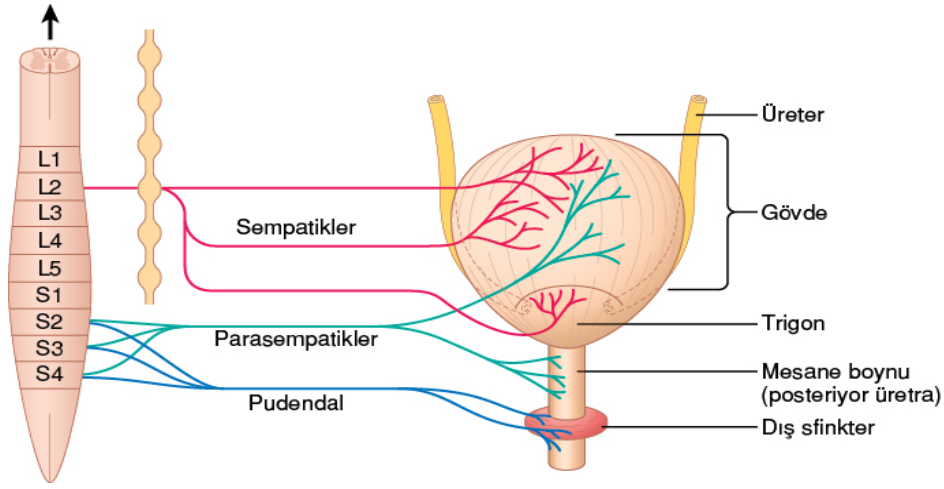
Mesane işlevi idrar depolamak ve tamamen boşaltmaktır (işemek, miksiyon). Mesane hacmi yaklaşık 400-500 ml kadardır. Depolama, intravezikal basıncın az da olsa artması ve mesane duvarındaki gerginliğin azalması ile ilişkilidir. Boşaltma ise, detrusor düz kasının çıkışı engelleyen basınçtan daha fazla kuvvetle kasılmasıyla olur (Fry ve Vahabi 2016). İşeme döngüsünün işeme evresinde çıkış için gereken kuvveti, detrusor düz kası (bazen intraabdominal basıncın artmasıyla) üretir. Mesane boynu; istem dışı idrar sızıntısının önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca işeme döngüsünün doldurma fazında direnç oluşturulmasında rol oynar. Bu nedenle,

mesane boynunun işlevsel olarak üretra ile detrusordan daha yakından ilişkisi vardır. Ayrıca, mesane boynu detrusordan daha yoğun bir sempatik innervasyona sahiptir (Michel ve British 2006). Aşırı aktif mesane gibi patolojik durumlarda, bu açma kapama işlemi, istenmeyen idrar kaybına neden olabilecek kadar güçlü olabilen, üriner aciliyet veya ağrı ve hoşnutsuzluk hissi uyandıran kontrolsüz aktivite ile bozulabilir. Bu nedenle, bu patolojileri en aza indirgeyen tedavileri sağlamak için mesanenin depolama ve işeme yöntemlerinin nasıl kontrol edildiğini iyi anlamak önemlidir (Fry ve Vahabi 2016).

Mesanedeki kontraktıl fonksiyon, fazık kasılmalar ve spontan kasılmalar olarak iki yöntemle olur. Büyük kasılmalara yol açan ve parasempatik liflerden salınan transmitterler tarafından başlatılan kasılmalar fazık kasılmalardır. Spontan kasılmalar ise ilk olarak motor sinirler tarafından başlatılmayan kasılmalardır. Spontan kasılmaların kökeni ve fonksiyonu belirsizdir, ancak sinir aracılı kasılmalardan ayıran, fizyolojik ve patolojik bir role sahip olduklarını gösteren özellikleri vardır. Bu özellikler ise;

- Nörotoksinlerden etkilenmemeleri, ancak  $Ca^{2+}$  'ye duyarlı olmaları,
- Detrusorun üstünde bulunan mukozayla büyük oranda büyümeleri,
- Mesane duvarında yayılmayan kasılmalara yerleşmiş ufak intravezikal basınç dalgalanmaları gibi yansıtılan mikromotiyonlar küçük hareketler olarak açığa çıkabilir olması,
- Aşırı aktif mesaneler olarak ortaya çıkan patolojilerde gelişmeleridir (Moro ve ark. 2012; Moro ve Chess-Williams 2012).

Mesaneye sempatik sinirler omuriliğin torakolumbar bölgesinden (Th10-L2) gelir. Parasempatik sinirler ise sakral 2-4 omurilik parasempatik nukleusdan kaynaklanır. Mesane boşalmasından sorumlu olan detrusor kasılmaları, asetilkolin (ACh) salınımı ve muskarinik reseptör aktivasyonu ile başlatılır (Lukasz ve ark. 2013).



Şekil 2.4.b: Mesanenin sinirsel uyarım yolları (Guyton 2016)

#### 2.4.1. Mesane Embriyolojik Gelişimi

Mesane epiteli, allantois ile devamlılık gösteren ürogenital sinüsün kranial bölümünden endodermal olarak gelişir. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise komşu splenik parankimden gelişir (Reuter 1997).

#### 2.4.2. Mesane Anatomisi

Erişkinde boş mesane, pelvis minörün antero-inferior bölümünde yer alan, dört yüzlü, ters çevrilmiş piramit şeklinde, vezikal fasya tarafından çevrilmiş bir organdır (Reuter 1997). Kadınlarda uterin serviks ve vajinanın proksimal kısmı, erkeklerde vezikülo seminalisler ve vasa deferensiya tarafından rektumdan ayrılır (Carter ve ark. 2004). Mesane anatomik olarak kubbe, anterior ve posterior duvarlar, lateral duvarlar, trigon ve mesane boynu şeklinde bölgelere ayrılır (Peterson ve ark. 2006). Trigon ve mesane tabanı anatomik olarak mesane boynuna yakın yerleşir (Michel ve Vrydag 2006).

### 2.4.3. Mesane Histolojisi

Mesane duvarında en iç tabaka “ürotelyum” denen epitelyal yüzeyden oluşur. Ürotelyumdan sonra içten dışa doğru lamina propria, muskularis propria ve adventisya tabakaları yer alır. Mesane periton ile devamlılık gösterir ve bu nedenle serozaya sahiptir. Bu tabakalar ürotelyal karsinomlara sahip hastaların evrenmesi, tedavi seçimi ve hayatta kalma süresinin tahmini için hem patolojik hem de klinik olarak kullanılmaktadır (Reuter 1997).

### 2.5. Detrusor Düz Kas Hücresinin Temel Özellikleri

Detrusor kas, hem tek üniteli düz kas özelliklerini hem de çok üniteli düz kas özelliklerini gösterir. İşeme özelliğini sağlamak için fonksiyonel olarak sinir koordinasyonu gerekir. İnsan detrusorunda, farklı büyüklükteki kas hücrelerinin demetleri, kollajen bakımından zengin bağ dokusu ile çevrilidir (Andersson ve Arner 2004). Detrusor tabaka mesane duvarının kütesini oluşturur. Bağ dokusu ve interstisyel hücrelerle ayrılmış yumuşak kas demetlerinden oluşur. Parasempatik postgangliyonik sinirler eksitator girişi sağlar (Fry ve Vahabi 2016).

Detrusor bir serozayla korunur ve vezikal yüzün üstünde sıkı geçiş epiteliinden (ürotelyum), bazal membran ve alt ürotelyumdan oluşan bir mukoza bulunur. Ürotelyum, detrusoru idrar ortamından koruyan bir mukopolisakkarit glikokaliks ile kaplıdır. Ürotelyum üç tabakadan oluşur; bazal hücre tabakası, ara tabaka ve şemsiye hücreler tabakası. Şemsiye hücreler tabakası, şemsiye hücreler denen büyük altıgen hücrelerden oluşan yüzeysel veya apikal bir kattır (Acharya ve ark. 2004). Ürotelyumun temel fonksiyonu, şemsiye hücreleri arasındaki sıkı kavşaklarla bariyer boyunca idrar ile altta yatan dokular arasında etkili bir bariyer sağlamaktır (Acharya ve ark. 2004; Lewis 2000). Ürotelyum, onu detrusor tabakasından ayıran alt-ürotelyum, interstisyel hücreler, fibroblastlar, adipositler, afferent ve efferent sinir uçları, kan damarları ve insanlar da dahil olmak üzere bazı türlerde bir kas tabakası (*Muscularis mucosae*) içeren bir hücre dışı matristen oluşur (Fry ve Vahabi 2016).

### 2.5.1. Detrusor Düz Kas Kasılması

Tüm düz kaslara benzer şekilde, mesane detrusor düz kas kasılması miyozin hafif zincir kinaz tarafından miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonu ile aktin ve miyozin proteinlerinin kasılma etkileşimine bağlıdır (Hathaway ve ark. 1987). Buna karşılık, miyozin filamentlerinin fosforilasyonu hem ekstraselüler boşluktan yer değişen kalsiyumla hem de intraselüler kalsiyum salınımıyla kalsiyumsuz intraselüler konsantrasyondaki fazik artışa bağlıdır (Stull ve ark. 1988; Ebashi ve ark. 1987). Mesane basınç kuşağının büyüklük ve oranı, aktin ve miyozin ile sitozolik ATP'nin bozulması ve miyozin hafif zincir kinaz tarafından taşınan kalsiyumun aktif etkileşimine bağlıdır. Fizyolojik olarak, mesane kasılması ve boşalması parasempatik sinirlerden salınan asetilkolinin muskarinik reseptör uyarımının sonucunda olur. İdrar akışının oran ve büyüklüğü; mesane boşaltma derecesi, mesane kasılmasının anlık gücü, basınç kuşağının büyüklük ve oranı, boşalmada mekanik işi gerçekleştiren mesaneye bağlıdır (Margot ve ark. 1997). İntravezikal basınç sırasında idrar çıkarmada mesanenin etkin boşaltılması için giderek artan güce ihtiyaç vardır (Wein ve ark. 1991; Levin ve ark. 1989).

Düz kas kasılmasını genellikle  $Ca^{2+}$  düzenler. Kuvvet geriliminin başlangıcında  $Ca^{2+}$  sitoplazmik konsantrasyonu artar fakat kasılmanın devamında bazal seviyelere düşer (Morgan ve Suematsu 1990). Fakat detrusor kasında  $Ca^{2+}$  bağımsız bir mekanizma da bulunur (Yoshimura ve Yamaguchi 1997).

Kalsiyumun hem ekstraselüler girişini hem de intraselüler depolama alanlarından salınımını muskarinik reseptörler sağlar (Mostwin 1985; Kishii ve ark. 1992). Üriner mesanede basınç ve gerilim oranı, intraselüler serbest kalsiyum artışlarının konsantrasyonundaki oranla direk olarak ilişkilidir (Levin ve ark. 1989). Buna karşılık, orandaki artışlar L-tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla ekstraselüler kalsiyum girişinin ve sarkoplazmik retikulumdan (SR) intraselüler bağlı kalsiyumun salınması birleşiminin sonucudur. Sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum, ekstraselüler kalsiyumun translokasyonu ile karşılaştırıldığında düz kas filamentlerine daha yakın konumdadır. Bu nedenle, SR'den kalsiyum salımının miktarı daha çoktur, basınç kuşağı ve gerilim oranı daha hızlıdır (Damaser ve ark. 1997).

İnsan ve diğer memelilerin mesanesinde, muskarinik reseptörlerin uyarılması, detrusor düz kasının kasılma aktivasyonu için temel bir mekanizmadır (Andersson 2004). Bu kontraktil aktivite, parasempatik sinirlerin uyarılmasıyla veya düz kas şeritlerindeki intrinsik eksitator sinirlerin elektrik alan uyarımıyla (EFS) başlatılabilir (Brading ve Williams 1990). İnsan detrusor şeritlerinde, EFS'ye verilen yanıt neredeyse tamamen asetilkolin salınımıyla sağlanır (Sibley 1984; Tagliani ve ark. 1997), hücre zarında bulunan muskarinik M3 reseptörleri üzerinde etki yapar. Muskarinik reseptör aktivasyonuna verilen yanıtta, hücre zarı fazla depolarizasyona uğramaz (Fujii 1988; Brading ve Mostwin 1989), ancak aksiyon potansiyel frekansı önemli derecede artmıştır. Ayrıca inozitol trisfosfat (IP<sub>3</sub>) konsantrasyonlarını da artırır (Iacovou ve ark. 1990). Bu da hücre içi depolardan Ca<sup>2+</sup> 'nin IP<sub>3</sub> aracılı salınımını gösterir. Bu türde muskarinik uyarım ve sinirsel salınan asetilkolin, SR'den Ca<sup>2+</sup> salınımını başlatır (Mostwin 1985; Hashitani ve ark. 2000). İnsan mesanesinde, EFS, Ca<sup>2+</sup> 'yi öncelikle SR'den salgılar; membran potansiyelinde sistematik bir değişiklik olmaz (Wu ve ark. 2000). Bununla birlikte, muskarinik reseptörlerin kombinasyonu ve voltaj bağımlı L tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları, kasılmaları inhibe etmek için gereklidir (Fovaeus ve ark. 1987), voltaja bağlı Ca<sup>2+</sup> kanallarıyla Ca<sup>2+</sup> akımının bu kasılmaları yönlendirdiği anlaşılmaktadır.

### **2.5.2. Detrusor Düz Kas Gevşemesi**

İnsan detrusorunun gevşemesine aracılık eden reseptörlerin çoğunun  $\beta$ -adrenoseptörler olduğu düşünülür (Takeda ve ark. 1999).  $\beta$ 3-adrenoseptör agonistleri, miksiyon (işeme, idrar çıkarma) döngüsünün depolama aşamasında direk olarak doza bağımlı detrusor gevşemesine neden olur ve detrusor aşırı aktivitesini inhibe eder. Bu, işeme basıncında veya kalıntı hacminde herhangi bir değişiklik olmayan mesane kapasitesinin artmasına neden olur (Sacco ve Bientinesi 2012). Detrusor düz kas gevşemesine öncelikle noradrenalinin  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3-adrenoseptörlerine bağlanmasıyla aktifleşen siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolağı aracılık eder (Sacco ve Bientinesi 2012).  $\beta$ 3-adrenoseptörleri, insan mesanesinde tüm  $\beta$ -adrenoseptör mRNA'sının % 95 'inden daha fazlasını oluşturur.

Hipoksi, iskelet ve kalp kasları gibi düz kasların da gerginliğini azaltır. Mitokondriyal solunum inhibitörü sodyum siyanür (NaCN), mesanede yüksek K<sup>+</sup> ile indüklenen kasılmayı önemli ölçüde inhibe eder (Kaneda ve ark. 2006).

## **2.6. Mesane Reseptörleri**

### **2.6.1. Kolinerjik Reseptörler**

Nikotinic ve muskarinic kolinerjik reseptörler; bağırsak, deri ve idrar kesesi epiteli hücreleri, immün hücreler ve miyofibroblastlar dahil olmak üzere nöronal olmayan hücrelerde yaygın şekilde eksprese edilir (Wessler ve Kirkpatrick 2001; Hegde 2006; Beckel ve ark. 2005; Mukerji ve ark. 2006). Asetilkolin detrusor miyositlerinde muskarinic reseptörleri aktive eden en önemli kontraktıl transmitterdir. Muskarinic reseptörler, beş farklı gen tarafından kodlanan ve M1, M2, M3, M4, M5 olarak adlandırılan beş alt türe sahiptir (Caulfield ve Birdsall 1998). Bu reseptörler ürotelyum, interstisyel hücreler, sinir lifleri ve detrusor katmanlarında bulunur (Mukerji ve ark. 2006). Detrusor düz kasında ise çoğunlukla M2 ve M3 alt tipleri vardır (Eglen 2006). Bu reseptörler aynı zamanda işlevsel olarak birleşirler. Her iki alt tip de G proteinlerine bağlanır, ancak sinyal iletim yolları farklıdır (Chess-Williams 2002). M1, M3 ve M5 reseptörleri ise tercihen Gq / 11 ile birleşerek fosfoinositid hidrolizini aktive eder, bu da hücre içi kalsiyumun mobilize edilmesini sağlar. Detrusor kasının muskarinic reseptör aktivasyonu hem seçici olmayan katyon kanallarını hem de Rho kinazı aktive eder (Jeziar ve ark. 2001). Ayrıca insan mesanesinde muskarinic reseptörlerin, fosfoinositid hidrolizi yoluyla direkt olarak düz kas kasılmasına neden olduğu düşünülür (Harriss ve ark. 1995). IP<sub>3</sub> üretimini uyaran muskarinic reseptörler, yüksek konsantrasyonda muskarinic agonistte çalışabilirken, IP<sub>3</sub> oluşumunu tetiklemeyen M2 muskarinic reseptörler, agonist konsantrasyonları daha düşük konsantrasyonlarda aktive edilebilir (Hashitani ve ark. 2000).

İnsan detrusorundaki M3 reseptörlerinin detrusor kontraksiyonu için önemli olduğu düşünülmektedir (Andersson ve Wein 2004). Bu işlevsel rolün kanıtı, M3 nakavt farelerindeki çalışmalardan gelmektedir. Karbakol varlığında, farelerdeki

mesane şeritleri, vahşi tipli farelerde bulunanın sadece %5 'inde maksimum kontraktıl yanıt verir (Matsui ve ark. 2000). Bununla birlikte, bu farelerin, kalan purinerjik aktivasyon mekanizmasına bağlı olarak neredeyse normal sistometrik bir paterni vardır (Igawa ve ark. 2004). Engellenen sıçan mesanesinde dahi, M3 reseptörlerinin detrusor kontraksiyonuna aracılık etmede baskın bir rol oynadığı bulunmuştur (Krichevsky ve ark. 1999).

M3 reseptörlerinin uyarılması genellikle fosfoinositid hidrolizi yoluyla kasılmaya neden olduğu düşünölmektedir (Harriss ve ark. 1995). Rho-kinaz inhibitörleri rat mesane striplerinde KCl 'ye karbakol ile etki olmaksızın kasılma cevabı tarafından kasılmaları inhibe eder (Wibberley ve ark. 2003). İnsan detrusorunda karbakol kaynaklı kasılma M3 reseptörleriyle olur ve detrusor kasılması büyük ölçüde Rho-kinaz yolu aktivitesi ve nifedipin (kan basıncının düşürölmesi için de kullanılan, damarlar üzerine güçlü genişletici etkisi olan kalsiyum kanal engelleyicisi bir ilaç) duyarlı kanallar aracılığıyla Ca<sup>2+</sup> girişine bağlıdır. İnsan detrusorunda M3 reseptör aracılı kasılmada esas yollar L-tipi kalsiyum kanalları aracılı kalsiyum akışıdır. Miyozin hafif zincir fosfatının inhibisyonu kalsiyum kasılma mekanizmasının hassasiyetini arttıran protein kinaz ve Rho-kinazın aktivasyonu ile olur (Schneider ve ark. 2004).

M2 reseptörünün fonksiyonel rolü kesin olarak tanımlanamamıştır. Ancak bu reseptörün uyarılmasının, adenilat siklazın inhibisyonu ile semptomatik ( $\beta$ -adrenoseptör) aracılı düz kas gevşemesine karşı geldiği düşünölür (Hegde ve ark. 1997). M2 reseptör stimölasyonu ayrıca, protein kinaz C 'nin aktivasyonu yoluyla, spesifik olmayan katyon kanallarını etkinleştirir (Kotlikoff ve ark. 1999) veya K-ATP kanallarını inhibe edebilir (Nakamura ve ark. 2002). M2 reseptörü M3 reseptör aktivasyonuna karşı kontraktıl yanıtın arttırılmasıyla mesane kasılmalarına aracılık etmede dolaylı bir rol oynayabilir ve minör M2 reseptörünün aracılık ettiği kasılmalar da oluşabilir (Ehlert ve ark. 2005).

M2 reseptörlerinin detrusor kontraksiyonuna katkısı sağlıklı mesanedeki M3 reseptörlerinden daha az olmasına rağmen, bazı hastalık durumlarında, M2 reseptörlerinin detrusor kontraksiyonuna katkısı artar. Hasarlanmış sıçan mesanesinde, M2 reseptörleri veya M2 ve M3 reseptörlerinin bir kombinasyonu,



kasılma tepkilerine aracılık eder (Kumar ve ark. 2005). Tıkanık, hipertrofik sıçan mesanelerinde, toplam muskarinik reseptör ve M2 reseptör yoğunluğunda bir artış ve M3 reseptör yoğunluğunda bir azalma vardır (Braverman ve ark. 2003). Normal detrusor kontraksiyonlarına M3 reseptör aracılık eder. Nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda kasılmalara kısmen de olsa M2 reseptörleri aracılık eder (Pontari ve ark. 2004).

## **2.6.2. Adrenerjik Reseptörler (AR)**

Noradrenalin, detrusor dokuda adrenerjik sinirlerin elektrik uyarımı ile salınır (Mattiasson ve ark. 1987).  $\beta$ -adrenoseptörler ( $\beta$ -AR),  $\alpha$ -adrenoseptörler ( $\alpha$ -AR) üzerinde baskındır. Normal detrusorun noradrenaline cevabı gevşeme olur (Perlberg ve Caine 1982).  $\beta$ -AR agonistlerinin cAMP'yi arttırmak için adenilsiklazı uyardığı düşünülür (Andersson ve Arner 2004).

### **2.6.2.1. Alfa ( $\alpha$ ) Adrenerjik Reseptörler**

#### **2.6.2.1.1. $\alpha$ 1-Adrenoseptörler**

Fare, maymun ve insan idrar keselerinde  $\alpha$ 1-adrenoseptör alt tipi mRNA bulunur (Michel ve Vrydag 2006). Kompetitif RT-PCR kullanılarak, sıçan mesanesinde toplam  $\alpha$ 1-adrenoseptör mRNA'larının %95 'ini  $\alpha$ -1A, %1 'ini  $\alpha$ -1B ve %4 'ünü  $\alpha$ -1D adrenoseptörlerin oluşturduğu görülür (Scofield ve ark. 1995). Gerçek zaman PCR kullanılarak, insan mesanesinde toplam  $\alpha$ 1-adrenoseptör mRNA 'larının %33 'ünü  $\alpha$ -1A, %53 'ünü  $\alpha$ -1B ve %14 'ünü  $\alpha$ -1D adrenoseptörlerinin oluşturduğu görülmüştür (Nomiya ve Yamaguchi 2003).

#### 2.6.2.1.2. $\alpha$ 2-Adrenoseptörler

Alfa-2 adrenerjik reseptörler merkezi ve periferik sinir sistemi boyunca yayılır (Nguyen ve ark. 2017). Mesanede  $\alpha$ 2 adrenoseptör alt tipi mRNA varlığı henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte; protein seviyesinde, radyoligand-bağlama çalışmalarıyla, tavşanların (Latıfpour ve ark. 1990), domuzların (Goepel ve ark. 1997) ve insanların (Levin ve ark. 1988) detrusor ve mesane tabanı / boynunda  $\alpha$ 2-adrenoseptörleri tespit edilmiştir. Hem postgangliyonik sempatik hem de parasempatik sinir terminalinden gelen nörotransmitter salınımının ön-inhibisyonu, çoğu dokuda  $\alpha$ 2-adrenoseptörlerinin en iyi bilinen işlevidir (Maggi ve ark. 1985). Ayrıca  $\alpha$ 2-adrenoseptör uyarımı, tavşan (Ueda ve ark. 1984), kobay (Gillespie 2004) ve insan (Kunisawa ve ark. 1985) mesanesinde parasempatik sinir aktivitesini veziküler parasempatik gangliyon üzerinde bir etki ile inhibe eder. Santral ve periferik  $\alpha$ 2-adrenoseptör uyarımı aynı etkilere sahip olmayabilir. Anestezi uygulanmış sıçanlarda  $\alpha$ 2-adrenoseptör uyarımı, hacim kaynaklı mesane kasılmasını azaltır (Harada ve Constantinou 1993).

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

Sıçanlarda üç  $\beta$ -adrenoseptör alt tipi için mRNA bulunur (Fujimura ve ark. 1999; Matsubara ve ark. 2002). İnsan mesanesinde bu üç  $\beta$ -adrenoseptör alt tipi için de mRNA bulunur (Li ve ark. 2003).  $\beta$ 3-adrenoreseptörlerin uyarılması bazal mesane gerginliğini azaltır ve karbakol veya KCI ile indüklenmiş mesane şeritlerini gevşetir (Wuest ve ark. 2009; Takeda ve ark. 1999).  $\beta$ 3-adrenoseptörlerin aktivasyonu, sıçan ve insan idrar torbası örneklerinin nörojenik kasılmalarını inhibe eder (Rouget ve ark. 2014).  $\beta$ 3-adrenoseptörlerin aktivasyonu, insan mesanesinde sinir uyarılmış asetilkolin (ACh) salınımını azaltır (D' Agostino ve ark. 2015). İnsan detrusorunda  $\beta$ 3 adrenoseptörün varlığı 1998 'de kanıtlanmıştır ve mRNA seviyesindeki ekspresyonları daha sonra RT-PCR ile doğrulanmıştır (Igawa ve ark. 1999).  $\beta$ 3-adrenoseptör, insan mesanesindeki tüm adrenoseptör mRNA'larının % 95 'inden fazlasını oluşturur. İnsan mesanesinde  $\alpha$ -adrenoreseptör mRNA 'sı  $\beta$ -adrenoseptör mRNA 'sının sadece %3'ü kadardır (Nomiya ve Yamaguchi 2003).  $\beta$ 3-

adrenoseptörler ürotelyum, interstisyel hücreler, insan (Otsuka ve ark. 2013; Limberg ve ark. 2010) ve sıçan (Kullmann ve ark. 2009) mesanelerinin düz kas liflerinde mevcuttur.  $\beta_3$  adrenoseptörlerin, mesanede bulunan kolinerjik sinir terminallerinden uyarılmış ACh salımının inhibisyonunu gerçekleştirdiği mekanizma halen bilinmemektedir (Silva ve ark. 2017). Mesane içindeki  $\beta$ -adrenoseptörlerin kilit işlevi, düz kas gevşemesi ve işeme döngüsünün dolum fazı sırasında mesane uyumunda bir artış sağlamaktır (Michel ve Vrydag 2006).

### **2.6.3. Dopamin Reseptörleri (D)**

Dopamin reseptörlerinin D1, D2, D3, D4 ve D5 olarak isimlendirilen beş alt tipi vardır. Bu reseptörler insanlarda bulunan sırasıyla DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 ve DRD5 genleri ile kodlanır. Beyin ve periferinde dopamin tarafından kontrol edilen fizyolojik fonksiyonların çeşitliliğine D1, D2, D3, D4 ve D5 dopamin reseptörleri aracılık eder (Beaulieu ve ark. 2014). G protein bağımlı dopamin reseptörleri (D1, D2, D3, D4 ve D5); isteğe bağlı hareket, hormonal düzenleme ve hipertansiyona kadar değişen, katekolaminjik nörotransmitter dopaminin fizyolojik fonksiyonlarının tümünü sağlar (Beaulieu ve Gainetdinov 2011). Dopamin reseptörleri üzerinde etkili olan ilaçlar şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların yönetimi için önemlidirler. Dopamin reseptörlerinin cAMP aracılı sinyalizasyon üzerinde kanonik etkileri vardır. Ayrıca dopaminle ilişkili davranış ve fonksiyonların ekspresyonunu sağlamak için sayısız hücresel yanıtı düzenleyebilir (Beaulieu ve ark. 2014).

#### **2.6.4. Histamin Reseptörleri (H)**

Mast hücresi aktivasyonunu takiben histamin salınır ve dört farklı histamin reseptörüne (H1, H2, H3 ve H4) bağlanarak etkisini gösterir. Histamin reseptörleri vücudun her tarafına dağıtılır ve her bir farklı reseptör, özgün bir yanıtı aracılık eder. H4 reseptörlerinin dağılımı, diğer histamin reseptörlerine kıyasla azdır. H1 reseptörleri midede, ileum ve kolonun lenfoid dokusunda ve tüm bölümlerin düz kas ve gangliyonlarında yerleşir. H2 reseptörleri, mide mukozasında en çok bulunan reseptördür. H2 reseptörleri ayrıca gastrointestinal kanalın tüm bölümlerinde yer alır. H3 reseptörleri mide ve kolon mukozasında, tüm bölümlerin düz kas ve gangliyonlarında ve ileal ve kolonik lenfoid dokuda bulunur. H4 reseptörleri ise gangliyon ve gastrointestinal sistemin düz kasının yanı sıra mide ve kolonik mukozal ve ileal lenfoid dokuda bulunur (Sullivant ve ark. 2016).

Histamin, düz kas hücrelerinde kalsiyum salınımını çok etkili bir şekilde uyarır (Neuhaus ve ark. 2006). Histamin mesanenin kasılmasına neden olur. Mesanede baskın olarak H1 reseptörleri bulunur ve hem kas üzerinde hem de kolinerjik olmayan sinir terminallerine yerleşir (Poli ve ark. 1988).

#### **2.6.5. Serotonin Reseptörleri**

Serotonin (5-hidroksitriptamin veya 5-HT), çeşitli fizyolojik yollarda önemli sinyal rolleri olan çok işlevli bir biyoamindir. Vücudumuzdaki 5-HT 'nin neredeyse tamamı, enterokromaffin hücreleri olarak adlandırılan gastrointestinal (GI) mukoza içindeki özel enteroendokrin hücrelerde sentezlenir. Bu hücreler dolaşımdaki tüm 5-HT 'lerimizi sağlar (Martin ve ark. 2017). 5-hidroksitriptamin (5-HT), 1948'de Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole ve karakterize edilmiştir. 5-HT, merkezi sinir sisteminde ve çevre bölgelerinde farklı etkileri olan bir moleküldür. (Rapport ve ark. 1948a,b,c). 5-HT; adrenalin, noradrenalin, dopamin ve histamine benzeyen bir biyojenik monoamindir. 5-HT iki adımda üretilir. Esansiyel amino asit triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksi triptofan (5-HTP) 'a hidroksile edilir.

İkinci aşamada ise 5-HTP, dekarboksilatlanır. Sonuçta 5-HT oluşur (Clark ve ark. 1954). Serotoninin enterokromaffin hücrelerinden salınması, bağırsak kanalındaki mekanik ve sinirsel giriş ile uyarılır. Serotonin salınımı, birincil afferent nöronlarla ilişkili 5-HT reseptörleri aracılığıyla peristaltik ve salgı reflekslerini başlatır (Mohammad- Zadeh ve ark. 2008).

5-HT reseptörleri, meyve sineklerinde, yumuşakçalarda, yuvarlak kurtlarda, kemirgenlerde, tavşanlarda, köpeklerde, kedilerde ve insanlarda bulunur. 5-HT reseptörlerinin 7 alt tipi (5-HT<sub>1-7</sub>) vardır (Hoyer ve ark. 1994). Çoğu alt tip heterojenlik sergiler ve 5-HT<sub>1A,B,D,E,F</sub>, 5-HT<sub>2A,B,C</sub>, 5-HT<sub>5A,B</sub> gibi çeşitlere ayrılır. Bu alt tiplerin altısı (5-HT<sub>3</sub> hariç) G-protein bağlı reseptörlerdir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörü, gama-aminobütirik asite (GABA) ve N-metil-D-aspartik asite benzer bir ligand kapılı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> iyon kanalı içerdiği için benzersizdir (Derkach ve ark. 1989).

5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri mesanenin parasempatik siniri olan *N. Pelvikusta* bulunur (Lai ve ark. 2007). 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>5</sub> reseptörleri, adenilsiklaz ile zıt yönlü birleşir. Bu reseptörlerin aktivasyonu cAMP'yi azaltarak düzenler. 5-HT<sub>2</sub> reseptörü, inositol trifosfat ve diasilgliserol yollarını, hücre içi Ca<sup>2+</sup> salımına neden olacak şekilde yeniden düzenler (Kandel E 2001). Serotonin, detrusorde bulunan 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (Hass ve ark. 2008). 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü, beyindeki ana uyarıcı serotonin reseptörüdür ve derin duyuşsal ve bilişsel değişiklikler üreten ilaçların etkileri ile bağlantılıdır. Stres, özellikle tehlike ve varoluşsal tehditlerle ilgili stres, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin ekspresyonunu ve fonksiyonunu artırır. Stresli olaylar sırasında 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin düzenlenmesi, beyinin tehlikeyi işaret eden çevresel ipuçlarını ayarlayan ilişkileri oluşturur. Hayatı tehdit edici durumların bu sistemi harekete geçirebileceği ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ile ilişkili semptomlara katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini aktive eden 3,4-metilendioksimethamphetamin, TSSB tedavisinde başarılı olmuştur ve yakın zamanda bir çığır açan tedavi olarak statü kazanmıştır. 3,4-metilendioksimethamphetamin'in TSSB semptomlarını iyileştirmek için bu aynı 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri üzerinden paradoksal olarak etki edebileceği argümanı sunulmuştur. Merkezi tematik çekişme, serotoninin kilit rolünün stres tespit ve cevap sistemi olarak işlev görmesi olabilir (Murnane 2019). 5-

HT<sub>4</sub> ve 5-HT<sub>7</sub>, cAMP aktivitesini arttırır. 5-HT<sub>3</sub> ile Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> katyon kanalı, plazma zarını depolarize eder (Kandel E 2001).

Serotonin taşıyıcıları (SERT) da dahil olmak üzere tüm monoamin taşıyıcıları, sodyuma bağlı taşıyıcıları kapsayan 12 transmembrandırlar. Temel mekanizmaları, K<sup>+</sup> alışverişinde hücre içi substratın ve Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> 'nin taşınmasıdır (Torres ve ark. 2006). SERT'ler; MSS, gastrointestinal sistem, pulmoner ve periferel damar ve trombositlerde bulunur.

En güçlü ve spesifik antidepresan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olarak bilinen ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar, SERT 'e spesifik olarak bağlanır ve reseptör bağlanması için sinaptik kavşakta serotoninin miktarı artar. SSRI 'lar ayrıca, sinaptik yarıktaki serotonin miktarını daha da arttıran presinaptik oto reseptörünü de inhibe eder (Owens 1996).

Postsinaptik serotonin reseptörü üzerindeki sinyalin gücünü ve süresini belirleyen birkaç önemli faktör vardır. Sinaptik yarıktaki serotonin miktarı, etkilerinin ana belirleyicisidir. Sinaptik yarıktaki serotonin mevcudiyetinin kontrol edilmesinde doğrudan rol oynayan iki mekanizma, serotoninin kendi oto reseptörüne bağlanması ve her ikisi de presinaptik membran üzerinde bulunan SERT'nin aktivitesidir. 5-HT oto reseptörünün uyarılmasıyla oluşan negatif geri besleme, serotonin salınımını azaltırken, SERT serotoninini sinaptik yarıktan uzaklaştırır (Torres ve ark. 2003; Ni ve Watts 2006).

Birkaç istisna dışında, izole vasküler düz kaslar serotonine maruz kaldığında kasılır. Bu etkiye vasküler düz kas yüzeyindeki 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri aracılık eder (Vanhoutte 1987). Düz kas gevşemesi, 5-HT<sub>1</sub> reseptörünün uyarılmasından ve sonuçta nitrik oksit endotelden salınmasından kaynaklanır (Mohammad- Zadeh ve ark. 2008).

<b>5-HT Reseptörü</b>	<b>LOKALİZASYON / FONKSİYON</b>
<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	MSS: Nöronal inhibisyon, davranışsal etkiler (Uyku, anksiyete, beslenme ve termoregülasyon)
<b>5-HT<sub>1B</sub></b>	MSS: Presinaptik inhibisyon, davranışsal etkiler Vasküler: Pulmoner vazokonstriksiyon
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	MSS: Nöronal uyarım, davranışsal etkiler, öğrenme Düz Kas: Kasılma, vazokonstriksiyon/ dilatasyon Trombosit: birikme (agregasyon)
<b>5-HT<sub>2B</sub></b>	Mide içi
<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	MSS: koroid pleksus
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	Duyusal ve enterik sinirler, kusma
<b>5-HT<sub>4</sub></b>	MSS ve miyenterik sinirler, Gastrointestinal hareketlilik
<b>5-HT<sub>5A</sub></b>	MSS: bilinmiyor
<b>5-HT<sub>6</sub></b>	MSS: bilinmiyor
<b>5-HT<sub>7</sub></b>	MSS, kan damarları ve Gastrointestinal sistemde bulunur. Fonksiyonu bilinmiyor.

Tablo 2.6.5 : Serotonin reseptör çeşitleri ve lokalizasyonları (Katzung 2001).

## 2.7. Proteinkinaz-C

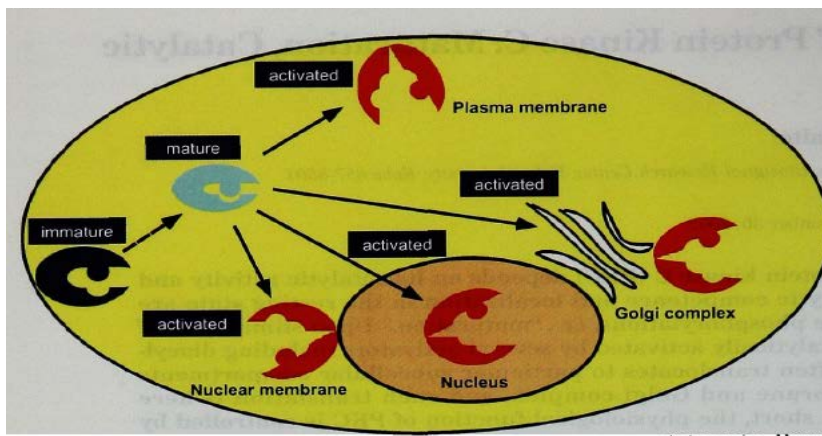
[Ca<sup>2+</sup>] 'deki artışlar ya voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanalları yoluyla ya da hücre içi depolardan salınım yoluyla arteriyel düz kas hücrelerinin daralmasına neden olur. Buna bağlı olarakta kan basıncı yükselir (Nelson ve ark. 1990; Jackson 2000; McCarron ve ark. 2006). Arteriyel düz kasta membran potansiyeli ve kalsiyum depolarizasyon ile ilişkilidir. Bu da voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanallarının artmış aktivitesine ve dolayısıyla Ca<sup>2+</sup> ve damar tonusunda artışa neden olur. Kalsiyum-aktif potasyum (BK) kanalları, ATP'ye duyarlı potasyum (K-ATP) kanalları, voltaj kapılı potasyum (KV) kanalları ve iç doğrultucu içeren çeşitli K<sup>+</sup> kanallarının aktivitesinden kaynaklanan membranın K<sup>+</sup> 'ya nispeten yüksek geçirgenliği Potasyum (K<sub>IR</sub>) kanalları zar potansiyelini belirleyen ana faktördür (Standen ve Quayle 1998). Dolayısıyla, K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu, membran hiperpolarizasyonu ve

vazodilatasyona neden olurken, inhibisyonu depolarizasyona neden olur (Nelson ve Quayle 1995; Jackson 2000; Korovkina 2002).

Anjiyotensin II (Ang II) ve endotelin-1 (ET-1) gibi birçok vazokonstriktör, fosfolipaz C 'nin (PLC) aktivasyonuna neden olan reseptörlerle (Gq / 11-çift) membrandaki fosfatidilinositol bisfosfattan (PIP<sub>2</sub>) inozitol trisfosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol (DAG) üretimine neden olur. Elde edilen IP<sub>3</sub>, sarkoplazmik retikulumun Ca<sup>2+</sup> depolarından Ca<sup>2+</sup> salınmasına neden olur ve DAG protein kinaz C 'yi (PKC) aktive eder. Ang II ve ET-1'in, sıçan mezenterik arteriyal düz kas hücrelerindeki K-ATP ve KV kanallarını PKC'ye bağlı bir şekilde inhibe eder (Clement-Chomienne ve ark. 1996; Hayabuchi ve ark. 2001a,b; Rainbow ve ark. 2009).

T-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları dinlenme membranı potansiyeli etrafındaki hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. T-tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarının anormal ekspresyonu, epilepsi ve nörojenik ağrı gibi patolojik koşullara yol açabilir (Yiming Zhang ve ark. 2011).

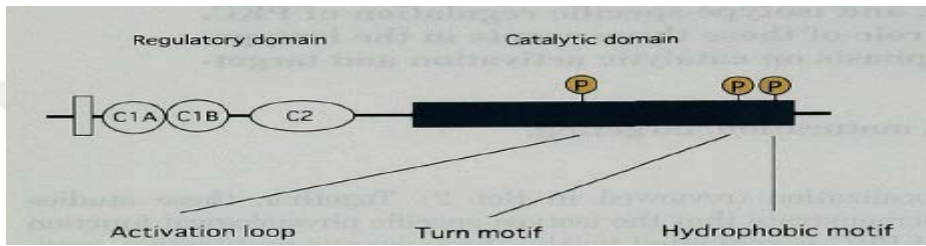
PKC'ye bağlı kinazlara (PKD ve PKN) ek olarak, en az 10 izotip memeli PKC'si belirlenmiştir ve üç gruba ayrılmıştır: konvansiyonel PKC (cPKC), yeni PKC (nPKC) ve atipik PKC (aPKC). cPKC 'lerin düzenleyici alanı, C1 ve C2 etki alanları içerir. C2 domaini nPKClerde yoktur. aPKC 'lerde ise C1 alanındaki tüm C2 domainini ve bir sistein zengin halkası yoktur. PKC 'nin orijinal aktivatörleri fosfatidilserin, kalsiyum iyonu ve diasilgliseroldür (Kishimoto ve ark. 1980).



Şekil 2.7.a : Protein kinaz C oluşumu (Shirai ve Saito 2002)



PKC 'nin fizyolojik fonksiyonu üç olayla kontrol edilir. Bunlar olgunlaşma, katalitik aktivasyon ve hedeflemedir. Olgunlaşmamış PKC katalitik olarak aktive edilemez. Serin / treonin-fosforile edilmiş üç ayrı bölgede fosforile edilir, böylece sitoplazmada lokalize olan ve fizyolojik uyarılara duyarlı bir şekile dönüşür. Bu olgun PKC, çeşitli reseptörlerin uyarılması ve birkaç aktive ediciyle katalitik olarak aktive edilebilir ve plazma membranı, golgi kompleksi, nükleer membran ve çekirdek dahil olmak üzere spesifik subselüler bölmelere hedeflenebilir (Shirai ve Saito 2002).



Şekil 2.7.b: Protein kinaz C 'nin aktivasyonu (Shirai ve Saito, 2002)

Fosfatidilserin (PS), tüm PKC'lerin katalitik aktivitesi için gereklidir. C1 veya C2 alanlarına bağlandığı düşünülmektedir ancak spesifik bağlanma yeri tanımlanamamıştır. Kalsiyum iyonları ( $Ca^{2+}$ ) cPKC'lerin C2 domainiyle aktivitesini düzenler. Diaçilgliserol (DAG) ve forbol ester, C1 domenine bağlanarak cPKC ve nPKC'leri aktive eder (Nishizuka 1988; Ono ve ark. 1989). PKC'nin enzimatik aktivitesi tirozin fosforilasyonu ile engellenir (Denning ve ark. 1993).

## 2.8. Alt Üriner Sistem

Alt üriner sistem idrar kesesi (mesane) ve uretradan oluşur. Üretra pürüzsüz ve çizgili kaslardan oluşur (Brading ve ark. 2001; Williams ve Brading 1992). Mesane, içi boş bir düz kas organıdır. Mesane gövdesi ve kök olmak üzere iki ana bileşene ayrılır (Andersson ve Arner 2004). Alt üriner sistemin iki ana fonksiyonu, idrarın uzun süreyle sızıntısız olarak depolanması ve idrar boşaltımı sırasında hızla dışarı atılmasıdır (Andersson ve Wein 2004). Mesane dolarken, düz kas hücreleri

gevşemeli ve duvarda çok geniş bir uzunluk aralığında uzatılmalı ve yeniden düzenlenmelidir. İdrar çıkış işlemi sırasında kuvvet oluşumu ve kısılması nispeten hızlı başlatılmalı, senkronize edilmeli ve geniş bir aralıkta oluşmalıdır. Dolayısıyla bu faaliyetler , hem kasılmanın düzenlenmesini hem de gevşemenin düzenlenmesini gerektirir. Sinir ve hormonal kontrol sistemlerine cevap vermek için, idrar yolları kaslarının her bir kısmı, sinirlerden salınan veya lokal olarak üretilen modülatörler için özel reseptörlere ayrıca büzülme ve gevşemeyi başlatan hücresel yollara sahip olmalıdır (Andersson ve Arner 2004). İşeme döngüsünün depolama aşamasında ise; mesane uygun basınçta artan idrar hacimlerine uyum sağlamak için rahatlar, mesane boynu ve üretra kasılır. Bu kasılma istemsiz sızıntıyı önlemek için direnç sağlar. İşeme aşamasında ise; mesane boynu ve üretra kasları gevşer böylece detrusor kasılır ve idrar dışarı atılır (Michel ve Vrydag 2006).

### **2.8.1. Alt Üriner Sistem Semptomları**

Alt üriner sistem semptomları (LUTS) üç genel sınıfta incelenir. Bunlar:

- Depolama semptomları (idrar sıklığı, noktüri, aciliyet ve dürtüyle idrar kaçırma),
  - İşeme semptomları (yavaş akım, kesinti, tereddüt ve gerginlik),
  - İşeme sonrası semptomlarıdır (Eksik boşaltım hissi ve boşaltım sonrası akıntı)
- (Abrams ve ark. 2003).

#### **2.8.1.1. Aşırı Aktif Mesane (OAB)**

Aşırı aktif mesane (OAB), üriner sistem enfeksiyonu veya başka patolojilerin olmadığı durumlarda, genelde sıklık, noktüri ve aciliyet üriner inkontinansın kompleksidir (Haylen ve ark. 2010). Mesane detrusor düz kasında Aδ lifleri ve ürotelyum ile lamina propiyada miyelinsiz C lifleri hakimdir (Kanai ve Andersson 2010; Andersson 2013). Bunlar beyine sinir uyarıları göndererek mesanenin gerilmesine yanıt verir. Normal mesane boşalması asetilkolinin parasempatik sinirlerden serbest bırakıldıktan sonra ortaya çıkar ve detrusor kasın

daralmasına, üretral sfinkterin rahatlamasına ve mesane çıkışının açılmasına yol açar (Andersson ve Wein 2004).

OAB 'de, afferent yolda disfonksiyon, efferent yolda aşırı aktiviteye yol açabilir ve böylece istemsiz detrusor kontraksiyonlarına neden olabilir. Bu kasılmalar ayrıca muskarinik M2/M3 reseptörlerinin uyarılması yoluyla da oluşabilir. Ayrıca M2 reseptörünün aktivasyonu siklik adenzin monofosfattaki (cAMP) düşmeye neden olur ve bu nedenle detrusor kasının gevşemesini engeller. Bu, üriner aciliyet semptomuyla sonuçlanabilir (Abrams 2003).

OAB, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yaygın ve sıkıntılı bir durumdur. Kuzey Amerika'daki epidemiyolojik araştırmalar kadınlarda OAB prevalansının %16,9 olduğunu ve yaygınlık oranının ise 65 yaş üstü yaşlarda %30,9'a yükseldiğini göstermiştir (Stewart ve ark. 2001). Avrupa verileri, 40 yaş üzerindeki erkek ve kadınların genel OAB prevalansını %16,6 olarak belirlemiştir. Bunun %85'inin sıklık, %54'ünün noktüri ve %36'sının aciliyet inkontinansı olduğunu bildirmiştir (Milsom ve ark. 2001).

Erkek OAB semptomları, genellikle, mesanenin detrusor aşırı aktivitesinden (DO) kaynaklanır (Chapple ve Roehrborn 2006). DO, OAB semptomlarının sık bir nedeni olup, ürodinamik olarak mesane doldurma fazı sırasında istenmeyen detrusor kontraksiyonları ile karakterizedir (Abrams ve ark. 2003). DO, mesane çıkış engeli (BOO) olan erkeklerin yaklaşık %45-50 'sinde tespit edilmiştir. BOO, detrusor kas liflerinin kolinerjik denervasyonu ve bunun sonucunda muskarinik reseptörlerin asetilkoline hassaslaşması ile olur (Sibley 1987).

Antimuskarinik ilaçlar (AMs), OAB'ın temel ilaç tedavisi olarak kabul edilirken,  $\beta$ 3-adrenoseptör agonistleri de iyi bir alternatiftir (Rosa ve ark. 2018).  $\beta$ 3-adrenoseptörlerin aktivasyonu, sinir uyarılmış asetilkolin (ACh) salınımını downmodüle eder.  $\beta$ 3-adrenoseptörler tarafından kolinerjik nörotransmisyon inhibisyonu, insan ve sıçan mesanesinde dengeleyici nükleozit taşıyıcılar ve pre-fonksiyonel  $\alpha$ 1-reseptörlerin uyarılmasıyla salınan adenzinden kaynaklanır (Silva ve ark. 2017).

### **2.8.1.2. Üriner İnkontinans**

Üriner inkontinans, dünya çapında milyonlarca kadını etkileyen rahatsız edici ve oldukça yaygın bir durumdur (Adam ve ark. 2004). En yaygın tipi; mesane boynu ve idrar yolağının yer değiştirmesinden kaynaklanan stres inkontinansdır (SUI). Stres inkontinansı intraabdominal basıncı arttıran aktivitelerde görülür. SUI, egzersiz, çaba, hapşırma veya öksürük anında herhangi bir istemsiz kaçak olarak tanımlanır. Diğer üriner inkontinans tipleri dürtü, taşma ve karışık idrar kaçırmadan oluşur. Tipi, nedeni ve teşhisi genellikle kolayca ve uygun maliyetli olarak yapılır. Cerrahi dışı tedavi genellikle başarılıdır. Bu tedavi yöntemleri; farmakolojik tedavi, aralıklı kendi kendine kateterizasyon ve Kegel egzersizleri gibi yöntemlerdir (Sloane ve Baum 1988).

### **2.8.1.3. Mesane Atonisi**

Mesane atonisi; mesanenin parasempatik gevşetmedeki problemden ve travma sonrası periskistit gelişiminden kaynaklanır. Atoni tedavisinde idrar torbasının elektrostimülasyonu ve antibakteriyel tedavi birlikte önerilir (Knysh ve ark. 1983).

## **2.9. Antidepresanlar**

Antidepresanlar, en sık kullanılan psikiyatrik ilaçlardan bazılarıdır (Yang ve ark. 2018). Son yıllarda, anksiyete bozuklukları ya da depresyon gibi ruhsal bozuklukların toplumumuz için büyük bir yük olarak algılanması oldukça artmıştır. Bu hastalıkların bazılarının oldukça yaygın olduğu ve tüm dünyada sağlık hizmetleri sistemine muazzam maliyetlere neden olduğu iyi bilinmektedir (Ferrari ve ark. 2013). Daha da kötüsü, mevcut tedavilerin özellikle de farmakolojik müdahalelerin etkinliğinin genellikle çok düşük olması ve belirli bir tedavi yöntemine alınabilecek

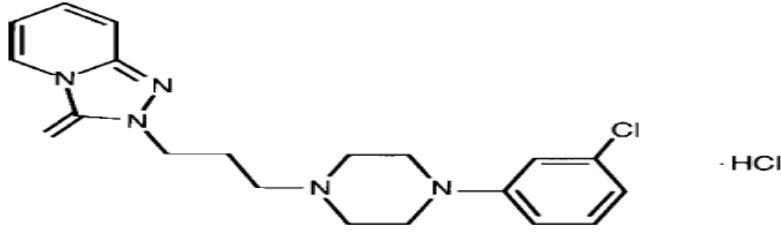
cevabın bireysel olmasıdır (Hirschfeld 1999). Mevcut farmakolojik tedavilerin çoğu aynı prensibe yani beyindeki nörotransmitterler seviyelerinin modüle edilmesine dayanır (Bielecka ve Obuchowicz 2017).

Kanser hastalarına sıklıkla komorbid depresif bozukluk nedeniyle antidepresan tedavi uygulanır. Son çalışmalar, antidepresan ilaçların kemoterapinin etkinliğini baskıladığını ve kanserin ilerlemesini teşvik ettiğini gösterir. Antidepresan ilaçlar, ana ruh hali geliştirici etkinin yanı sıra, analjezik, anksiyolitik, hipnotik ve bilişsel davranışlar da üretir. Beyin kanseri hastaları, depresif kanser hastalarının en büyük yüzdesini oluştururlar (Bielecka ve Obuchowicz 2017).

Tek bir ilacın farmakolojik tedavisi genellikle etkisiz olduğundan, fonksiyonel olarak çeşitli antidepresanlar (AD'ler) birlikte denenmektedir. FK506 bağlayıcı protein 51 (FKBP51), insanlarda bir takım psikiyatrik bozukluklarla ilgilidir (Pöhlmann ve ark. 2018).

Trazodon, depresyon tedavisi için FDA onaylı bir antidepresandır. Çoklu psikiyatrik ve medikal durumların tedavisi için ruh sağlığı ve birinci basamak sağlık hizmeti verenler tarafından kullanılmıştır (Khouzam 2017). Trazodon, Major Depresif Bozukluğun (MDB) tek tedavisi için dünya çapında birçok ülkede onaylanmıştır. Bu ilacın kullanımı; birincil veya ikincil uykusuzluk, genelleştirilmiş anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi diğer birçok durum için çok yaygındır. Trazodonun resmi olarak onaylanmamış diğer kullanım alanları ise; bulimia tedavisi, benzodiazepin ve / veya alkol bağımlılığı veya kötüye kullanımı, fibromiyalji, demans, şizofreni, kronik ağrı ve diyabetik nöropati gibi merkezi sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarıdır (Bossini ve ark. 2015).

## 2.10. TRAZODON



Şekil 2.10 : Trazodonun yapısal formülü (Fagiolini ve ark. 2012)

Bir triazolopiridin türevi olan Trazodon, benzersiz bir kimyasal yapıya ve diğer trisiklik ajanlardan biraz farklı farmakolojik profile sahip ikinci nesil bir antidepresandır. Zayıf antikolinergik özellikleri açısından da farkını ortaya koyar. Trazodon, aşırı doz da bile etkili ve güvenlidir (Schuckit 1987; Fabre 1989; Jackson ve ark. 1987).

Trazodon, ilk olarak 70'li yıllarda sentezlendi ve halen kaygı unsuru olan veya olmayan bir depresif bozukluk için terapötik bir seçenek oluşturur. Trazodon, 24 Aralık 1981'de Major Depresif Bozukluk (MDD) tedavisindeki kullanımıyla FDA tarafından onaylandı (Letizia Bossini ve ark. 2012).

5-HT<sub>2A</sub> ve  $\alpha$ 1-adrenergik reseptörlerin antagonisti olarak ve 5-HT geri alım (Serotonin Antagonisti Geri Alma İnhibitörleri: SARI) inhibitörü olarak davranır. Trazodon, ılımlı bir antihistaminik aktivite ve düşük antikolinergik ve dopaminerjik aktivite ile karakterizedir (Letizia Bossini ve ark. 2012).

Trazodonun ana farmakolojik özelliği, serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörüne karşı antagonizmasıdır (1 mg trazodon, 5HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin yaklaşık yarısına etki eder). Daha yüksek dozlarda (50 mg), antagonizma da  $\alpha$ 1-adrenergik, histamin H1 ve  $\alpha$ 2-adrenergik reseptörlerini etkiler. Ayrıca, 10 mg trazodon, yaklaşık olarak %100 oranında 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini doyurmaya yetecek kadar olsa da, hipnotik etkisi yalnızca yüksek dozlarda ortaya çıkar. Bu da ilacın  $\alpha$ 1 adrenergik ve H1 reseptörleri üzerinde de etkili olduğunu gösterir. Bu dozlarda, ilaç indüklenir 3-6 saatlik kısa yan ömrü nedeniyle sabahları bağımlılık veya sedasyona neden olmaz. Böylece fizyolojik uyku bozulmaz (Stahl 2009).

Trazodon, psikofarmakolojide doza bağı çok işlevli bir ilaçtır. Düşük dozlar sadece en kuvvetli bağlanma özellikleri vasıtasıyla etkilenir, ancak daha yüksek dozlarda ek farmakolojik hareketler alır ve bir dozun ne kadar yüksek verildiğine bağı olarak farmakolojik fonksiyonlarının farklı bir karışımı ile çok işlevli hale gelir (Stahl 2009).

Trazodonun en güçlü bağlanma özelliği 5-HT<sub>2A</sub> antagonizmasıdır. Serotonin taşıyıcılarını (SERT'leri) bloke etme yeteneği, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke etme yeteneğinden 100 kat daha azdır (Cusack ve ark. 1994). Bu iki eylemin her ikisinin de antidepresan etkinliği için gerekli olduğu düşünülürse trazodonun çok işlevli eylemleri bazen "Serotonin Antagonisti Geri Alım İnhibisyonu (SARI)" olarak sınıflandırılmasına neden olur (Stahl 2008). Trazodonun çok işlevli bir SARI olarak işlev görmesi için etkili antidepresan dozu trazodonun bu iki bağlama özelliğinin zayıflığını (SERT blokajını) hedefleme kabiliyeti ile doğru orantılıdır. Bu, trazodonun bir SARI olarak hareket etmesi için 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke etmek için gerekli olan dozun on ila elli kat daha fazla dozda uygulanması gerektiği anlamına gelir (Cusack ve ark. 1994).

SERT'leri bloke etmek için gerekli olan yüksek dozlarda trazodon, SERT blokajı aralığındaki afiniteye sahip diğer reseptörleri de ( $\alpha$ 2 adrenerjik reseptörleri ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri) bloke edebilir. Bu tür eylemler trazodonun antidepresan etkisini artırır (Milan 2005).

Diğer bir deyişle; trazodon, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke etmesinin yanı sıra H1 histamin reseptörleri ve  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptörlerini de bloke ettiği için düşük dozlarda bile etkilidir. Daha yüksek dozlar serotonin taşıyıcısının (SERT) blokajını kaldırır ve trazodonu bir antidepresan haline getirir (Stahl 2009).

Trazodon meta-koloro-fenil piperazin (mCPP) olarak bilinen aktif bir metabolit haline dönüştürülür (Conn PJ ve Sanders-Buse E, 1987). Bu madde, bir dizi serotonin reseptörü (5-HT<sub>2C</sub> > 5-HT<sub>1C</sub> > 5-HT<sub>3</sub> > 5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>1B</sub> > 5-HT<sub>1A</sub> > 5-HT<sub>1D</sub>) için yüksek afiniteye sahiptir (Hoyer 1998; Knight ve ark. 2004). 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinde antagonist olarak görev yapan trazodonun aksine çoğunlukla bir agonist olarak işlev görür (Knight ve ark. 2004). mCPP'nin bu farmakolojik etkileri, trazodonun net farmakolojik etkilerini artırır ve 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub>

reseptörlerinde trazodonun doğrudan antagonist faaliyetlerini hafifletir. mCPP 'nin plazma ve beyin seviyeleri, trazodonunkinden %10 daha azdır (Cheng ve ark. 1999). Böylece trazodonun antagonist eylemleri mCPP'nin etkisini bastırır ve mCPP'nin 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinde olabilecek herhangi bir agonist eylemi bloke edilir. Trazodon SSRI'lar ve SNRI'lerin aksine çoğunlukla 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini ve daha az ölçüde de 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerini bloke eder (Stahl 2009).

5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerini uyarmak teorik olarak antidepresan etkilere yol açar. SERT'i inhibe eden ilaçların antidepresan etkileri muhtemelen postsinaptik ve presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri ile olur. Varsayımsal olarak, presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritik otoreseptörlerin SERT inhibitörü uygulanmasının ardından zamanla hassasiyeti azalır ve böylece 5-HT salımının artar (Stahl 2008). Sonuç olarak, sinaps içine daha fazla serotonin verilir ve sonuçta antidepresan etkiler oluşur. Postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin duyarsızlaşmadığı görülmektedir, bu nedenle antidepresan etkinliği genellikle devam eder. Ancak, SSRI'ların / SNRI'lerin antidepresan etkinliği zaman zaman bazı hastalarda kaybolur; bu durum "zehirlenme" olarak adlandırılır. Varsayımsal olarak, postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin istenmeyen duyarsızlaşması, uzun süreli ilaç uygulamasından sonra bu etkinlik kaybına neden olur.

Kısaca, SERT inhibitörleri tüm serotonin reseptörlerinde ve tüm beyin bölgelerinde serotoninini yükselterek, SSRI'lar ve SNRI'ler gibi 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerini uyarak antidepresan etkilere neden olurken, yan etkilerini 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerini uyarak oluştururlar. Bununla birlikte, SERT inhibisyonu 5-HT<sub>2A</sub> / 2C inhibisyonuna neden olduğu için, cinsel işlev bozukluğu, kaygı veya uykusuzluk olmaksızın antidepresan etki gösterir. SSRI'lar / SNRI'lar uygulandığında 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin SARI trazodonu ile eş zamanlı olarak bloke edilmesi, depresyonla ilişkili olan uykusuzluk ve kaygıyı potansiyel olarak tedavi edebilir. Klinik birikimler, eşzamanlı olarak 5-HT<sub>2A</sub> / 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerini bloke ederek SSRI'ların / SNRI'lerin geliştirilmiş tolere edilebilirliğini doğrulamıştır ve düşük doz trazodonun SSRI / SNRI ile en sık reçete edilen ajanlardan biri olduğunu gösterir (Stahl 2008).



Trazodon, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke eden en güçlü madde olduğu için, tek başına bu eylemi düşük doz da bile gösterir. Trazodon uyku başlangıcının yanı sıra uyku bakımı da geliştirir, ancak gerekli doz 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini doymak için gerekli dozlardan oldukça yüksektir.

Beyin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin yaklaşık yarısı, 1 mg trazodon tarafından bloke edilir ve tüm 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri, 10 mg trazodonda doymuştur. Bu nedenle, trazodonun hipnotik etkileri için seçici 5-HT<sub>2A</sub> antagonist hareketlerine neden olan dozlardan daha yüksek dozların gerekli olduğu görülmektedir. Trazodonun 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin doyumunun da fazla dozda olması özellikle de  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptörlerin ve H1 histamin reseptörlerinin blokajını arttırır. Bu, düşük doz trazodonun 5-HT<sub>2A</sub>,  $\alpha$ 1 adrenerjik ve H1 histamin antagonist özelliklerine sahip çok işlevli bir ilaç olmasını sağlar. Özet olarak, 5-HT<sub>2A</sub>, H1 antihistamin ve  $\alpha$ 1 adrenerjik antagonizması oluşumu için 25-150 mg doz aralığında trazodon olmalıdır (Stahl 2009).

Trazodon güçlü bir SERT inhibitörüne dönüştürmek için yüksek dozlarda 150-600 mg kullanılmalıdır (Stahl 2009). Bu yüksek dozlarda, SERT bir antidepresanın gerekli olduğu ölçüde inhibe edilir, yani tam doymamış olmasa da %70 – 80 'den daha fazla doymuştur. Trazodonun depresyon tedavisinde yüksek doz monoterapi olarak daha sık kullanılmamasının nedeni; antidepresan dozlarda verildiğinde, genellikle gün içinde sedasyona sebep olmasıdır. Genelde tercih edilen trazodon, kısa etkili bir "hemen serbest bırakma" (IR) formülasyonu ile kullanılır (Raffa ve ark. 1992). Antidepresan etki için en düşük trazodon konsantrasyonu 0,65 mg / L çizgi olmalıdır (Monteleone ve ark. 1989).

Trazodon, serotonin taşıyıcısının (SERT) ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonizmasının (hem 5-HT<sub>2A</sub> hem de 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin) inhibisyonunu içeren bir çift etki mekanizmasına sahip ilk antidepresandır (Stahl 2009). Klinik öncesi kanıtlar, SSRI'ların ve SNRI'lerin antidepresan aktivitesinin serotoninin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne agonistik etkiler göstermesine neden olan SERT blokajıyla olduğunu göstermektedir (Odagaki ve ark. 2005; Stahl 2008). Bununla birlikte, serotoninin bu agonistik etkisi, genellikle uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu ve cinsel işlev bozukluğu ve kaygı gibi SSRI ve SNRI terapisiyle ilişkili olumsuz etkilerden sorumlu olduğu düşünülen 5-

HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri gibi diğer serotonin reseptör alt tiplerine de etki eder (Stahl 2009). SSRI'lar ve SNRI'ların aksine, trazodon gibi SARI'lar, SERT ve 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizmasının eşzamanlı inhibisyonunu sağlar.

Trazodon en az antikolinergik etkiye sahip  $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 adrenerjik reseptörlere ve histamin H1 reseptörlerine karşı antagonistik etki gösterir (Thase 2003; Stahl 2009). Serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve histamin gibi birçok nörotransmitter sistemin eylemlerinin uyarılma mekanizmasına dahil olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, uyarılma, bu nörotransmitter sistemlerin bir kısmını inhibe ederek etkili bir şekilde bozulur ve uykuya neden olur. Bu bağlamda trazodonun etkinliği, H1 reseptörlerini inhibe etme yeteneğiyle açıklanabilir ve H1 reseptör blokajının uyku oluşturan etkisi aynı anda 5-HT<sub>2A</sub> ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptör antagonizması ile artırılabilir (Stahl 2008; Saper ve ark. 2001; Stahl 2008).

Trazodon, hücre dışı 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonist aktivitesi gösteren kompleks bir farmakolojik profil ile karakterize edilir (Cusack ve ark. 1994; Owens ve ark. 1997). Dahası, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) zayıf olsa da, hücre dışı 5-HT alımının seçici bir inhibitörüdür (Owens ve ark. 1997).

Trazodon, SSRI'lar, TCA (trisiklik antidepresan)'lar ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'lar) arasında yapısal olarak farklı bir antidepresandır. TCA'lardan daha düşük olan antikolinergik özellikleri ve kardiyak iletim etkileri ile karakterizedirler (Fabre 1989).

Trazodon, serotonin reseptörü 5-HT<sub>2</sub> ve  $\alpha$ -adrenoseptörlerin antagonisti olarak işlev gören bir fenil piperazin ve bir triazolopiridin türevinin yanı sıra, antidepresan ve anksiyolitik etkilerinde rol oynayan bir 5-HT geri alım inhibitörüdür (Kraus ve ark. 2007). Trazodon serotonin reseptör 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri ve serotonin geri alım inhibitörleri (SARI) sınıfına dahildir (Khouzam 2000; Khouzam 2015).

Herhangi bir dokuda oral olarak kullanılan trazodon iyi absorbe edilir. Yemek yedikten kısa bir süre sonra alındığında emilim miktarında artış, maksimum konsantrasyonda azalma ve azami konsantrasyona kadar geçen süre uzatılabilir. Plazma pik düzeyleri, trazodon boş mideye alındıktan 1 saat sonra ya da gıdalarla birlikte alındıktan 2 saat sonra oluşur (Zhang ve ark. 2014; Kale ve ark. 2015).

Trazodon yüksek oranda proteine (% 89 ila % 95) bağlıdır ve CYP3A4 tarafından kapsamlı şekilde metabolize olur. Oral dozun %1'inden azı idrarla değişmeden atılır ve 72 saat içinde %70-75'i de idrarla atılır (Jauch ve ark. 1976).

Trazodon metabolizması sigara kullanımıyla artar. Yaş, cinsiyet veya benzodiazepinlerin birlikte uygulanması trazodon ve mCPP varlığını etkilenmez (Ishida ve ark. 1995). mCPP, çok sayıda serotonin reseptörünü aktive eder. mCPP, düşük bir oral dozda (yani 0.25 mg / kg civarında) verildiğinde, 5-HT reseptörün aşırı duyarlılığına neden olur. Eğer mCPP yüksek bir oral dozda verilirse (yani, 0.5 mg / kg civarında), 5-HT reseptörünün hipo duyarlılığı artar (Kahn ve ark. 1990). mCPP, 5-HT geri alım taşıyıcısı (SERT) ve 5-HT<sub>2C</sub> agonistidir. mCPP, trazodonun antidepresan ve anksiyolitik etkilerini artırır (Khouzam 2017).

### **2.10.1. Yan Etkiler**

Trazodonun gastrointestinal yan etkileri; bulantı, kusma, diyare veya kabızlıktır. Kardiyovasküler yan etkiler; özellikle geriatrik popülasyonda ve altta yatan kalp rahatsızlığı olan hastalarda ortostatik hipotansiyon, aritmiler, düzeltilmiş QT aralığında uzatma olabilir (Stahl 2008). Diğer genel yan etkiler ise; uyuşukluk, baş dönmesi, yorgunluk, bulanık görme, kilo değişimleri, baş ağrısı, kas ağrısı, ağız kuruluğu ve göz hareketlerini takiben görüntülerin görsel izlerini görmenin nadir bir yan etkisi vardır (Fagiolini ve ark. 2012). Yan etkiler genellikle zaman geçtikçe azalır ve bazı durumlarda doz azaltılır.

### **2.10.2. Uygulama ve Dozaj**

Trazodon, derhal salınım (IR) ve uzun süreli salınım (ER) olmak üzere iki formüle sahiptir.

#### **2.10.2.1. Derhal Salınım (IR)**

Bu formülasyon günde iki kez 50 mg'da başlar ve günde iki kez 75-150 mg'lık bir doza 3-7 günde bir 50 mg artışlarla arttırılır. Ardından doz istenen klinik tepki elde edilinceye kadar her 2-4 haftada bir 50-100 mg aralığında günde maksimum 600 mg doz artar. Doz günde 400 mg dan çok olduğunda , özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler toksisite riski taşıyan diğer hastalarda temkinli kullanım ve ek izleme gerektirir (Stahl 2008).

#### **2.10.2.2. Uzun Süreli Salınım (ER)**

ER formülü, günde bir kez kullanışlı bir dozlamaya izin verir, böylece hastanın yapışmasını kolaylaştırır ve dolayısıyla MDB tedavisinde iyileşme sağlar. ER tabletleri sağlam veya ikiye bölünmüş tabletler halinde 75 ila 375 mg arasında değişen dozların tek doz uygulaması ile doz orantılıdır. Trazodon ER, 75 ila 375 mg dozlarında doğrusal bir farmakokinetiğe sahiptir. Genellikle yatmadan 150 mg'da başlanır. 2-4 hafta sonra cevap vermeyen hastalar için, doz yatmadan önce 225 mg'a yükseltilir. Ardından, arzu edilen klinik yanıt elde edilinceye kadar her 2-4 haftada bir günde 75 mg günde maksimum 375 mg doz artar (Zhang ve ark. 2014).

### **2.10.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri**

Trazodon, alkol de dahil olmak üzere diğer MSS depresanlarının etkilerini arttırabilir. Hastalar artan uyuşukluk ve sedasyon riski konusunda bilgilendirilmelidir. Araç sürüşü, makine ya da ağır ekipman kullanma becerileri etkilenebilir (Hansen ve ark. 2015).

### **2.10.4. Trazodon Kara Kutu Uyarısı**

Kısa süreli klinik çalışmalar sırasında bazı çocuklar, gençler ve MDB tedavisi için trazodon alan genç erişkinler (24 yaşına kadar) intihar eğilimi geliştirdiler. MDB 'de intihar için daha büyük riskler olduğundan, trazodon kullanmanın yararlılığı tartışılır. Depresyonun semptomlarının bir bileşeni olmayan intihar eğilimlerinin gelişmesi trazodon tedavisinin kesilmesini gerektirebilir (Khouzam 2016).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen deney hayvanları gerçekleştirildi. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2016-056 kararı ile onaylanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP birimi tarafından 171318005 numaralı proje ile desteklendi.

#### 3.1. Deney Hayvanlarının Bakım ve Beslenmeleri

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen, 200-250 g ağırlığında 16 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda,  $20\pm 2^{\circ}\text{C}$  oda sıcaklığında, nem oranı  $\%50\pm 5$  olan, iyi havalandırılan (15 kez/saat  $\%100$  temiz hava) plastik kafeslerde tutuldu. Hayvanlar cam şişelerdeki çeşme suyuyla ve pelet şeklindeki özel sıçan yemleriyle beslendi (Tablo 3.1).

Sıçan Beslenmesinde Kullanılan Yemin İçeriği	
Buğday	150 g
Mısır	100 g
Arpa	270 g
Kepek	80 g
Soya	294 g
Balık Unu	80 g
Tuz	6 g
*Kavimix VM 23-Z	2 g
Methionin	2 g
**DCP	16 g
*1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D3, 12 mg E, 0.8 mg K3, 0.8 mg B1, 2.4 mg B2, 1.2 mg B6, 0.006 mg B12 vitaminleri, 16 mg Nikotin amid, 3.2 mg Cal. D. Panth., 0.32 mg Folik asid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0.8 mg I, 0.2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca.	
***% 18 fosfor, %25 kalsiyum, %0.2 flor'dan oluşur.	

Tablo 3.1: Kullanılan sıçan yeminin içeriği (g/kg).

### 3.2. Krebs Solüsyonu

Krebs çözeltisi in vivo ortamdaki fizyolojik şartları in vitro ortamda da belli ölçülerde sağlayan bir çözeltidir. İçeriği itibariyle mesane detrusor düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini optimal düzeyde in vitro olarak sürdürebilmelerine olanak sağlamaktadır. Deneyle öncesinde Krebs solüsyonu günlük olarak hazırlanmıştır.

Krebs – Henseleit Tampon Solüsyonu İçeriği	
NaCl	118 mM/L
KCl	4,7 mM/L
MgSO <sub>4</sub>	1,2 mM/L
Glikoz	1,5 mM/L
CaCl <sub>2</sub>	2,4 mM/L
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,18 mM/L
NaHCO <sub>3</sub>	15,8 mM/L
EDTA	0,016 mM/L

Tablo 3.2 : Krebs solüsyonu içeriği mM/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. pH: 7.4'tür.

### 3.3. İzole Organ Banyosu Sistemi

İzole organ banyosu, mesane dokusundan hazırlanan düz kas şeritlerinin in vitro ortamda canlılığını sürdürmeleri ve aynı zamanda maruz kaldığı kimyasal maddelere karşı biyolojik aktivitelerini tespit etmek için kullanılmıştır. Kullanılan sistem aynı anda 4 ayrı kas şeriti ile çalışma olanağı sağlamaktadır (Şekil 3.3.a).



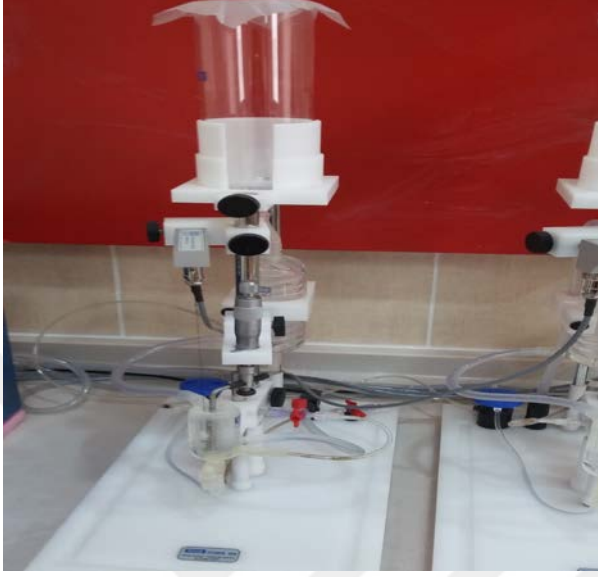
Şekil 3.3.a: İzole Organ Banyosu Sistemi

Çift çeperli yapıya sahip olan izole organ banyosu sistemi (MAY IOBS 99), stant, depo, amplifikatör, hazneler, termostatlı dolaşım pompası, O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> karışım tüpü (HABAS), kayıt ünitesi ile sıvı ve gaz taşıma aparatlarından oluşmaktadır. Termostatlı dolaşım pompası, içinde bulunan distile suyu istenen sıcaklığa ayarlayarak izole organ banyosunun çift çeperli bütün bölümlerinde sirküle ederek ısınmasını sağlayan bir cihazdır.

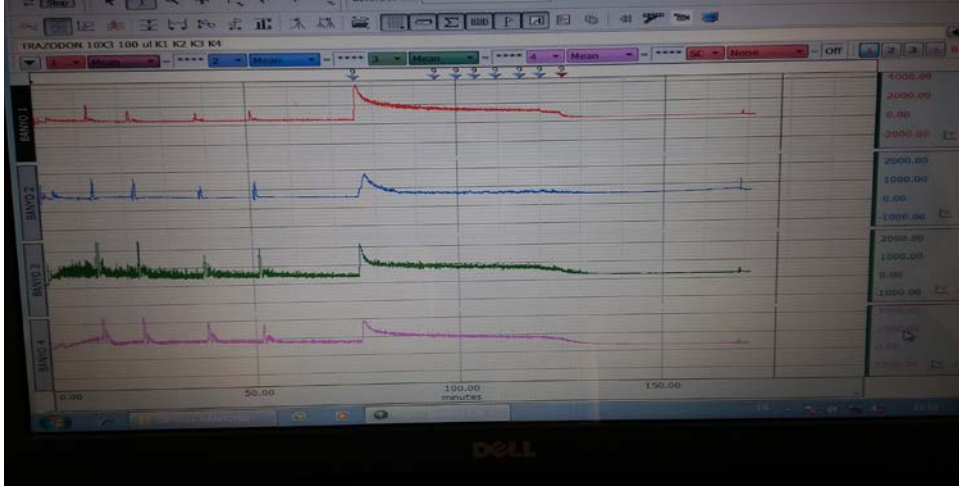
Mevcut sistemde deneylerde 10 ml hacimde 4 adet hazne kullanılmıştır (Şekil 3.3.b). Hazneler de tüm sistem gibi çift çeperli yapıdadır. Haznelerin dış çeperinde termosirkülörde ısıtılmış distile su sirküle olmaktadır. İç çeperde ise Krebs çözeltilisi bulunur. Mesane şeritlerinin yerleştirildiği iç çeperde bütün deneysel uygulamalar gerçekleştirilmektedir. Deney boyunca haznedeki Krebs çözeltilisi, haznenin alt bölgesindeki girişten gelen %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> karışımıyla sürekli olarak gazlandırılmıştır. İzometrik güç dönüştürücü, haznelerdeki düz kas şeritlerinde oluşan izometrik kasılmalardan kaynaklanan fiziksel kuvvetleri algılayarak, bunları elektriksel sinyallere çevirmektedir. Bu sinyaller eşzamanlı olarak amplifikatöre ulaşır. Amplifiye edilen elektriksel sinyaller orijinal trasedekilerle uyumlu frekans ve genlik parametreleri olarak kayıt ünitesine iletilmektedir. Veri kayıt ve analiz sistemi bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Kayıt ünitesinde, organ banyosundaki kas şeritlerinin kasılmalarının oluşturduğu genlik ve frekans



parametreleri eşzamanlı olarak kaydedilmektedir (Şekil 3.3.c). Bu kayıtlar daha sonra analiz edilerek, her bir kas şeridinde ilaç uygulamalarından önceki ve sonraki sürelerde ortaya çıkan kasılma parametreleri frekans ve genlik olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.3.b : İzole organ banyosu sisteminin haznelerinden biri



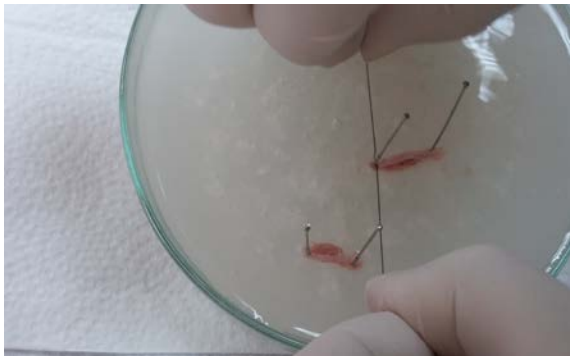
Şekil 3.3.c : İzole organ banyosu kayıt sisteminde görüntülenen ve kaydedilen kontraksiyonlar

### 3.4. Mesane Şeritlerinin Hazırlanması

Çalışmada Wistar cinsi yetişkin 8-20 haftalık, 200-250 gr arası 16 adet erkek sıçan kullanıldı. Servikal dislokasyondan sonra sıçanların karın bölgeleri açıldı. Mesane dikkatlice kesilip çıkarıldı ve içinde Krebs çözeltilisi bulunan petri kutusuna konuldu. Mesane kenarındaki diğer dokular temizlendi. Daha sonra mesane boyun kısmından apeks yönünde longitudinal kesiyle açıldı (Şekil 3.4.a). Sonuçta mesaneden vertikal yönde 2X10 mm boyutunda iki kas şeridi elde edildi (Şekil 3.4.b). Şeritler her iki ucundan ipek ipliklerle bağlanarak (Şekil 3.4.c) bir ucu içinde %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan Krebs çözeltilisi bulunan haznenin tabanına, diğer ucu ise izometrik güç çevirgecine sabitlenip organ banyosuna vertikal olarak asıldı (Şekil 3.4.d).



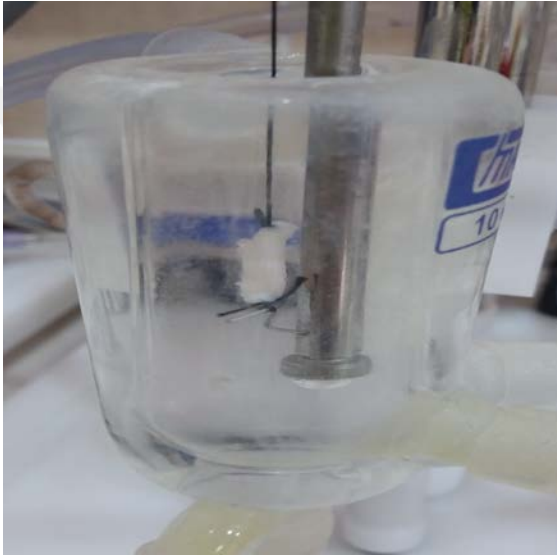
Şekil 3.4.a : Mesane düz kasının longitudinal kesimiyle ikiye ayrılması



Şekil 3.4.b : Şeritlerin her iki ucundan ipek ipliklerle bağlanması



Şekil 3.4.c: Hazneye asılmaya hazır mesane düz kas şeriti



Şekil 3.4.d : İzole organ banyosuna yerleştirilmiş mesane düz kas şeriti

### 3.5. Trazodonun Hazırlanması

400 mg trazodon 1000 µl (1 ml) distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan trazodon çözeltisi  $10^{-3}$  M 'dır. Bu çözelti 1/10 oranında 6 kez seyreltilerek  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  ve  $10^{-9}$  M trazodon çözeltisi küçük plastik ependorf tüplere ayrıldı. Organ banyosuna uygulanana kadar +4 °C'de muhafaza edildi. Trazodonu çözmek için kullanılan distile su miktarı spontan ve ACh (Pcode:3050 Sigma, USA) ile indüklenmiş kontraksiyonlara uygulandı. Çözücünün kontraksiyonlar üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

### 3.6. Trazodon Uygulaması İçin Deney Protokolü

Deneylerde mesane şeritleri kullanıldı. 16 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde trazodon uygulamaları yapıldı. 1. protokolde spontan kasılmalar üzerindeki trazodon etkisi test edildi. 2. protokolde ise;  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerindeki trazodon etkisi test edildi. Her iki protokol grubundaki hayvanlar hergün sabah aynı saatlerde dekapite edildi (08:00-10.00). Dekapite edilen sıçanların karın bölgeleri açılarak mesaneleri hızlı bir şekilde çıkarıldı. Mesane dokuları alınan örnekler, içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Bu mesanelerden 1-2 cm uzunlukta, 2 mm genişlikte ve 1 mm kalınlıkta küçük longitudinal kesitler hazırlandı. Kesitler izole organ banyosundaki cam haznelere içerisindeki düzeneğe yerleştirildi ve izometrik kasılmalar kaydedildi. Bu gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit olarak kaldı.

Birinci protokolde; her bir sıçandan (n:8) alınan kesitler yerleştirildikten sonra 15 dakikada bir toplam üç kere yıkama yapıldı. Yıkama sonrasında 45 dakikalık bir uyum periyodunu takiben spontan kasılmalar düzene girdikten sonra 15 dk daha kontrol kayıtları yapıldı. Sonrasında organ banyosundaki konsantrasyonu sırasıyla  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M (mg/ml) olacak şekilde, trazodon dozları beşer dakika arayla ve 100 µl olarak uygulandı. Trazodon dozları kümülatif olarak uygulandı. Oluşan etkiler kaydedildi.

İkinci protokolde ise; her bir sıçandan (n:8) alınan kesitler yerleştirildikten sonra, 15 dakikada bir toplam üç kere yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra 45 dakikalık bir uyum periyodunun ardından spontan kasılmalar düzene girdikten sonra 15 dk daha kontrol kayıtları yapıldı. Daha sonra mesane stripleri 100 µl  $10^{-5}$  M ACh ile indüklendi. 20 dakikanın ardından beşer dakika arayla sırasıyla  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M (mg/ml) olacak şekilde trazodon kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı. Her iki protokolde de en son uygulanan trazodon dozunun ardından 20 dakika sonrası da kayıt edildi.

### **3.7. İstatistiksel Metot**

Çalışmada gerekli olan istatistikler için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlara ilişkin değerler grafikler ile görselleştirildi. Sonuçların değerlendirilmesinde ikili karşılaştırmalarda Paired Samples T testi, üçlü karşılaştırmalarda ise Friedman testi kullanıldı. Farklılıkların anlamlı çıkması üzerine Wilcoxon testi yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama (AO) ± Standart Sapma (SH) olarak verildi.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

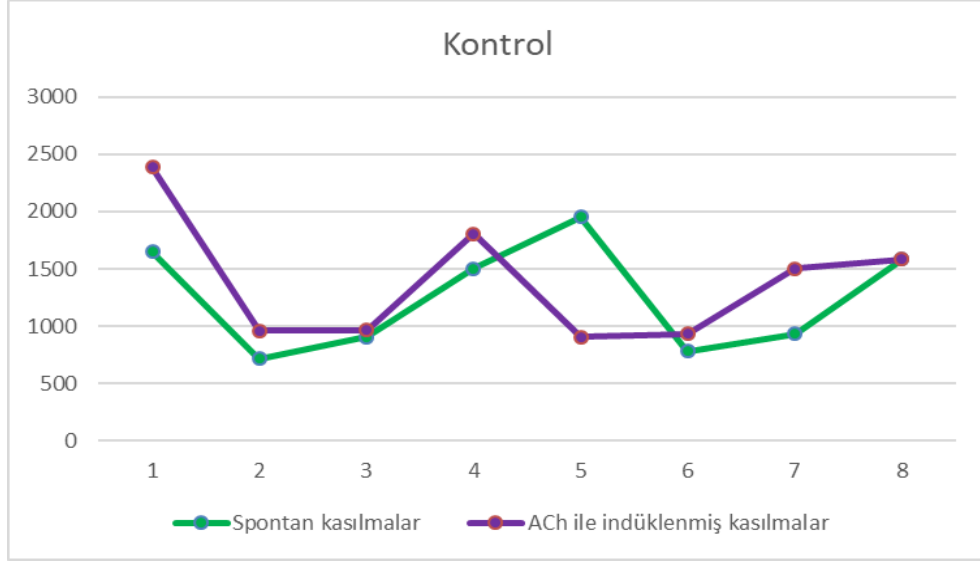
Çalışmamızdaki gruplar;

- I. I.GRUP: Trazodonun spontan kasılmalara uygulandığı grup,
- II. II.GRUP: Trazodonun ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulandığı grup,
- III. III.GRUP: Kontrol grubu. Kontrol grubu (III.grup) ise kendi içinde spontan kasılmaların olduğu kontrol grubu (a) ve ACh ile indüklenmiş kasılmaların olduğu kontrol grubu (b)

olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

##### 4.1. Kontrol (a, b) Grupların Bulguları

Mesane şeritleri krebs solüsyonu içeren organ banyosuna yerleştirildikten sonra, gerime bağlı olarak spontan kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar belirli bir süre takip edildi ve kayıt edildi. Bu kasılmalar, kontrol grubunun spontan kasılma (a) alt grubudur. Kontrol a grubunun (n=8) ortalama genlik parametresi  $1254,15 \pm 470,04$  mg olarak belirlendi. Daha sonra mesane düz kas spontan kasılmaları  $10^{-5}$  M ACh ile indüklendi ve oluşan etki kaydedildi. Bu grup ise kontrol grubunun ACh ile indüklenen kasılmalar (b) alt grubunu oluşturmaktadır. Kontrol b grubunun (n=8) ortalama genlik parametresi  $1381,92 \pm 537,41$  mg olarak belirlendi.



Şekil 4.1 : Mesane düz kasının spontan (a: yeşil) ve ACh ile indüklenmiş (b: mor) kasılmalarındaki genlik değişimleri ( a:b: Kontrol Grupları ).

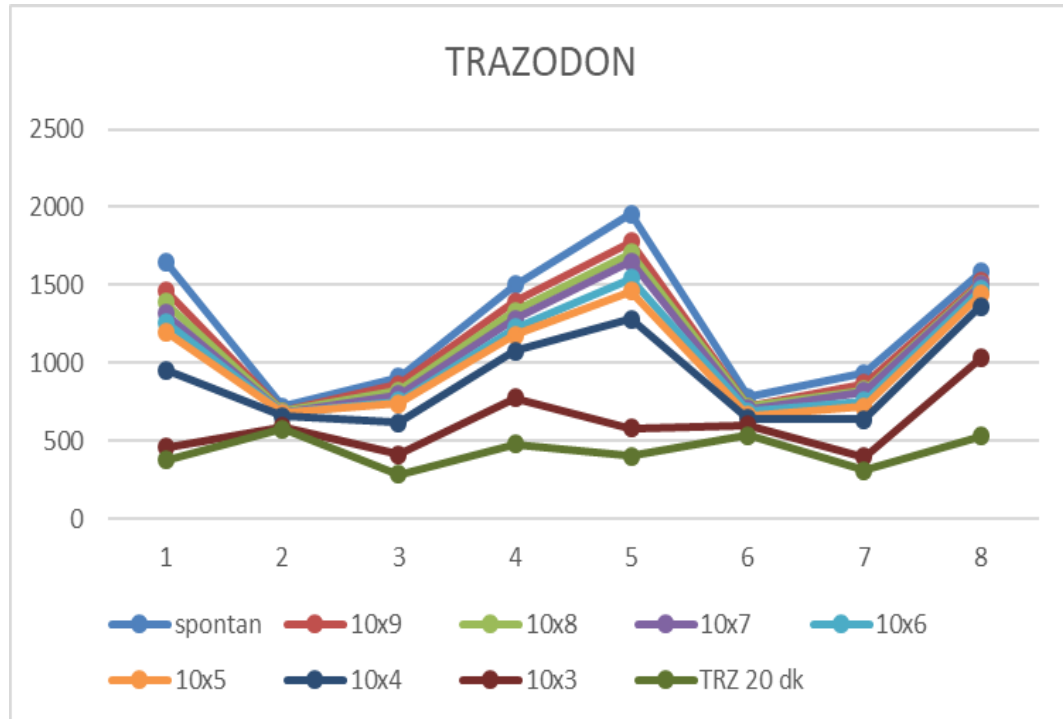
#### 4.2. I. Grup Bulguları

Mesane şeritleri Krebs solüsyonu içeren organ banyosuna yerleştirildikten sonra, gerime bağlı olarak spontan kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar belirli bir süre (15 dakika) takip edildi. Daha sonra trazodonun mesane kasılmaları üzerindeki olası etkisini belirlemek için  $100^{\text{er}} \mu\text{l}$  ve  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarında trazodon beşer dakika arayla kümülatif olarak hazneye uygulandı. Uygulamaları takiben kasılmaların genliğinde belirgin azalma ortaya çıktı. Aynı şartlarda tekrarlanan uygulama benzer sonuç gösterdi. Bu bulgular sonucunda trazodonun mesane kasılmaları üzerinde kontrol grubuna göre baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü.

Tüm bu deneme çalışmalarından sonra esas teşkil eden protokoller uygulandı. Organ banyosu haznesine yerleştirildikten sonra 15 dakikada bir 3 kere yıkama yapıldıktan sonra kaslar yaklaşık olarak 45 dakikalık bir uyum periyodu esnasında spontan olarak kasıldı. Bu spontan kasılan kaslar kontrol a grubunu oluşturmaktadır. Kasların genlik parametreleri kaydedildi. Kontrol a grubunun (n=8) ortalama genlik parametresi  $1254,15 \pm 470,04$  mg olarak belirlendi.

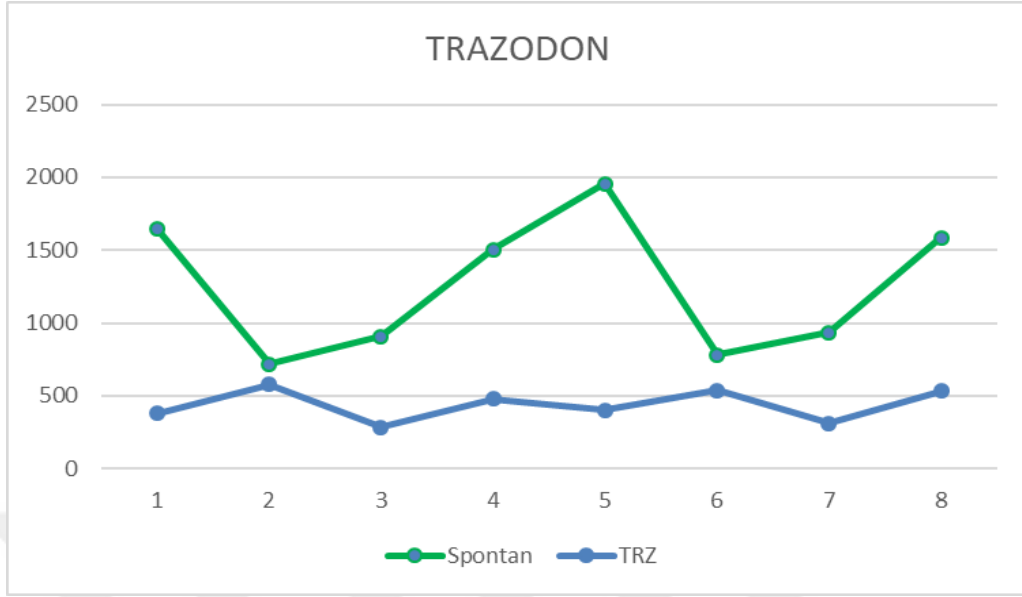
Trazodonun etki ettiği konsantrasyonu belirlemek için spontan olarak kasılan mesane striplerine beşer dakika arayla ve sırasıyla hazneye 100'er µl ve  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M trazodon kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı. I. Grup olan Trazodon grubunun (TRZ) (I. Grup) (n=8) genlik parametreleri ise  $1162,21 \pm 422,16$ ;  $1124,68 \pm 401,87$ ;  $1093,39 \pm 386,78$ ;  $1047,64 \pm 365,66$ ;  $1009,92 \pm 345,53$ ;  $904,39 \pm 307,93$ ;  $607,89 \pm 211,38$ ;  $753,28 \pm 268,49$  mg şeklindedir. Trazodonun özellikle  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarında anlamlı bir inhibisyona (ikisinin de p değeri 0.004) sebep olduğu gözlemlendi. En son doz uygulamasından 20 dakika sonra inhibisyon daha da anlamlı hale geldi ( $p < 0,002$ ). ( $p < 0,05$ ). Elde edilen bulgularla trazodonun mesane kasılmaları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü.

Paired Samples T testi kullanılarak kontrol a grubu ( $1254,15 \pm 470,04$  mg) ile dozların uygulanmasından sonra geçen 20 dakika sonundaki I. Grup ( $438,08 \pm 109,65$  mg) genlik değerlerinin karşılaştırılması sonucu p değeri 0,002 bulundu. ( $p < 0,05$ ). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Elde edilen bulgularla trazodonun spontan kasılmaları inhibe edici bir özelliği olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.2.a: Uygulanan trazodon dozları, spontan kasılmalar (kontrol a) ve dozların kümülatif olarak uygulamasından sonra geçen 20 dakika sonundaki kasılma genliklerinin karşılaştırılması.

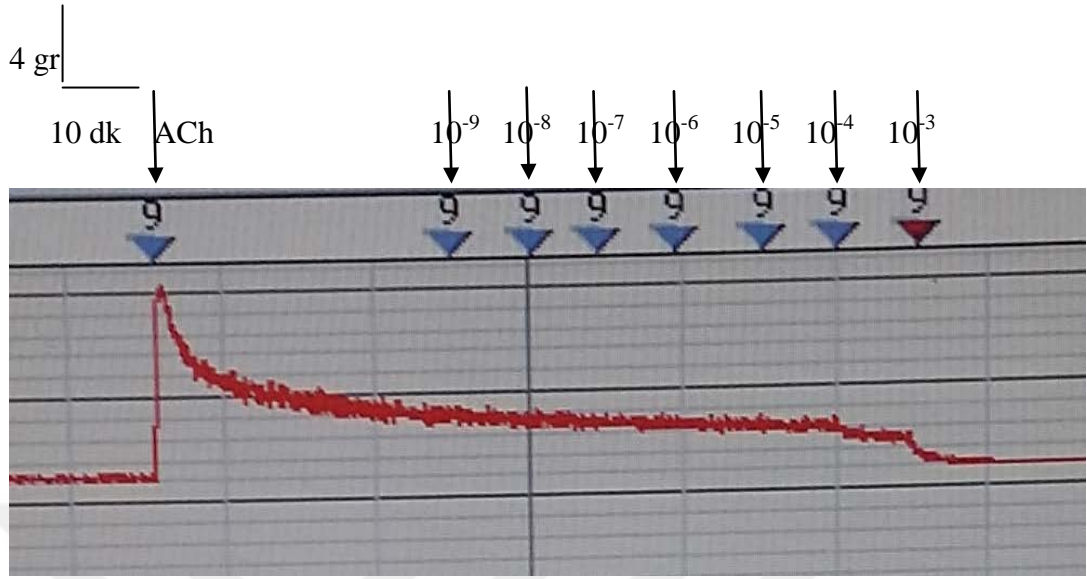




Şekil 4.2.b: Mesane düz kasının, spontan kasılmaları (kontrol grup) ile trazodon uygulamasından sonra geçen 20 dakika sonundaki kasılmalarının genlik ortalamalarının karşılaştırması.

### 4.3. II. Grup Bulguları

Mesane şeritleri Krebs solüsyonu içeren organ banyosuna yerleştirildikten sonra, gerime bağlı olarak spontan kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar belirli bir süre (15 dakika) takip edildi. Ardından 100 µl  $10^{-5}$  M Ach ile indüklendi. 20 dakika sonra trazodonun mesane kasılmaları üzerindeki olası etkisini belirlemek için 100'er µl ve  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarında trazodon beşer dakika arayla kümülatif olarak hazneye uygulandı. Uygulamayı takiben kasılmaların genliğinde belirgin azalma ortaya çıktı. Aynı şartlarda tekrarlanan uygulamalar benzer sonuç gösterdi. Bu bulgular sonucunda trazodonun mesane kasılmaları üzerinde kontrol grubuna göre baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü.



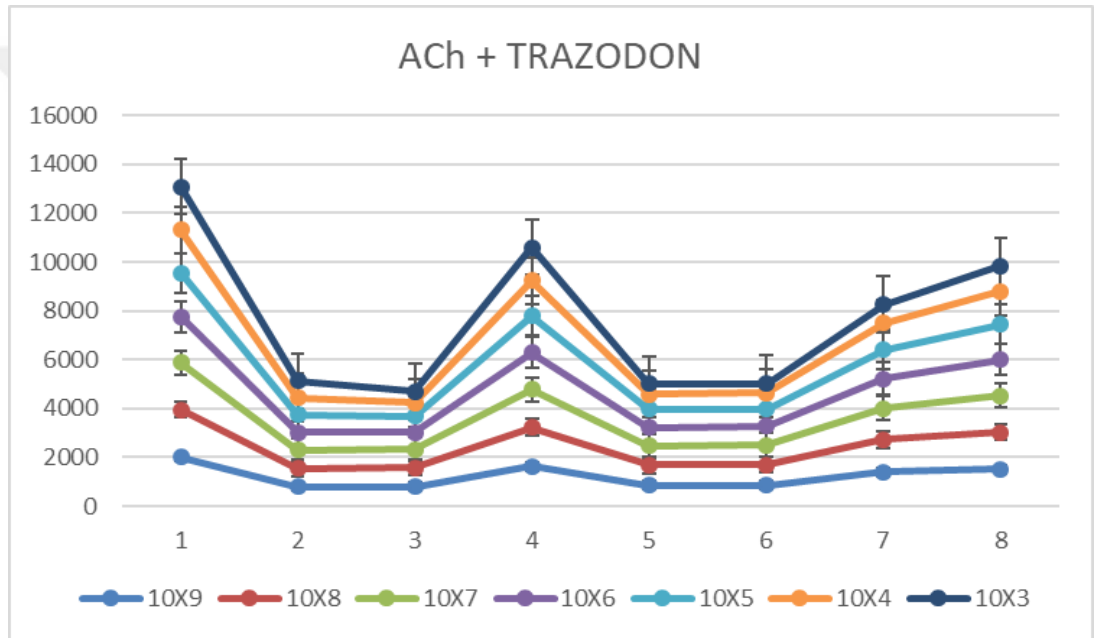
Şekil 4.3.a : ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kasılması üzerine trazodonun farklı dozlarının etkisini gösteren orjinal trase.

Tüm bu deneme çalışmalarından sonra esas teşkil eden protokoller uygulandı. Organ banyosu haznesine yerleştirildikten sonra 15 dakikada bir 3 kere yıkama yapıldıktan sonra kaslar yaklaşık olarak 45 dakikalık bir uyum periyodu esnasında spontan olarak kasıldı ve sonrasında 10<sup>-5</sup> M ACh ile indüklendi. Bu indüklenen kaslar kontrol b grubunu oluşturmaktadır. Kasların genlik parametreleri kaydedildi. Kontrol b grubunun (n=8) ortalama genlik parametresi 1381,92±537,40 mg olarak belirlendi.

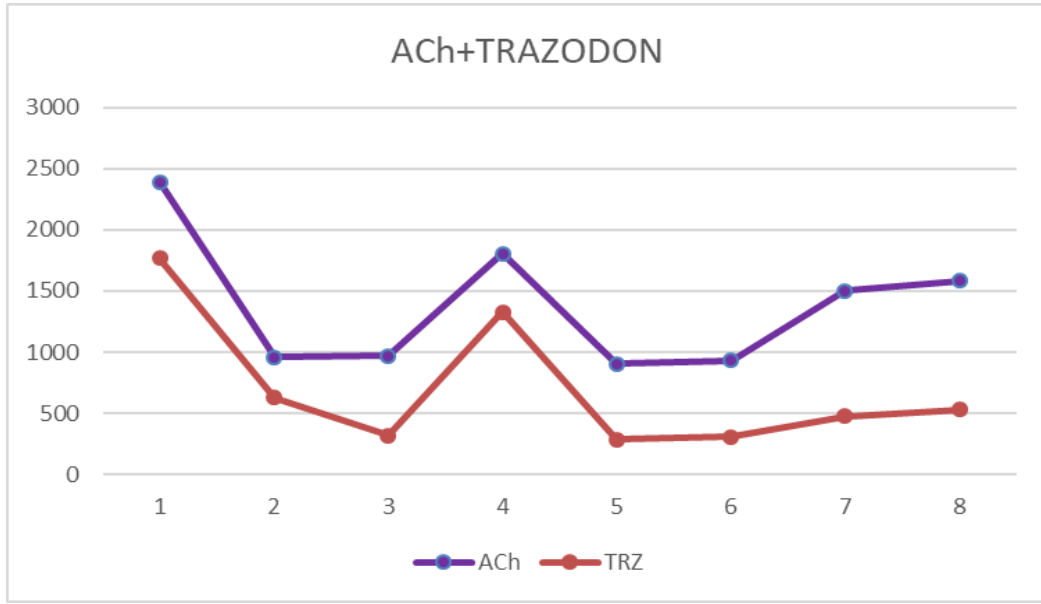
Trazodonun etki ettiği konsantrasyonu belirlemek için spontan olarak kasılan mesane stripleri 10<sup>-5</sup> M ACh çözeltisi ile indüklendikten 15 dakika sonra beşer dakika arayla ve sırasıyla hazneye 100'er µl ve 10<sup>-9</sup> M, 10<sup>-8</sup> M, 10<sup>-7</sup> M, 10<sup>-6</sup> M, 10<sup>-5</sup> M, 10<sup>-4</sup> M, 10<sup>-3</sup> M trazodon kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı. ACh ile indüklenmiş Trazodon grubunun (ACh/TRZ) (II. Grup) genlik parametreleri 1172,13±456,73; 1232,61±465,59; 1199,46±461,13; 1168,69±459,89; 1130,11±450,79; 1091,52±441,75; 1019,09±462,18; 864,18±499,43 mg şeklindedir. Trazodonun özellikle 10<sup>-4</sup> M ve 10<sup>-3</sup> M konsantrasyonlarında daha anlamlı bir inhibisyona (ikisininde p değeri 0.001) sebep olduğu gözlemlenmiştir. En son doz

uygulanmasından 20 dakika sonra inhibisyon daha da anlamlı hale gelmiştir (p değeri 0,001). (p<0,05). Elde edilen bulgularla trazodonun mesane kasılmaları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü.

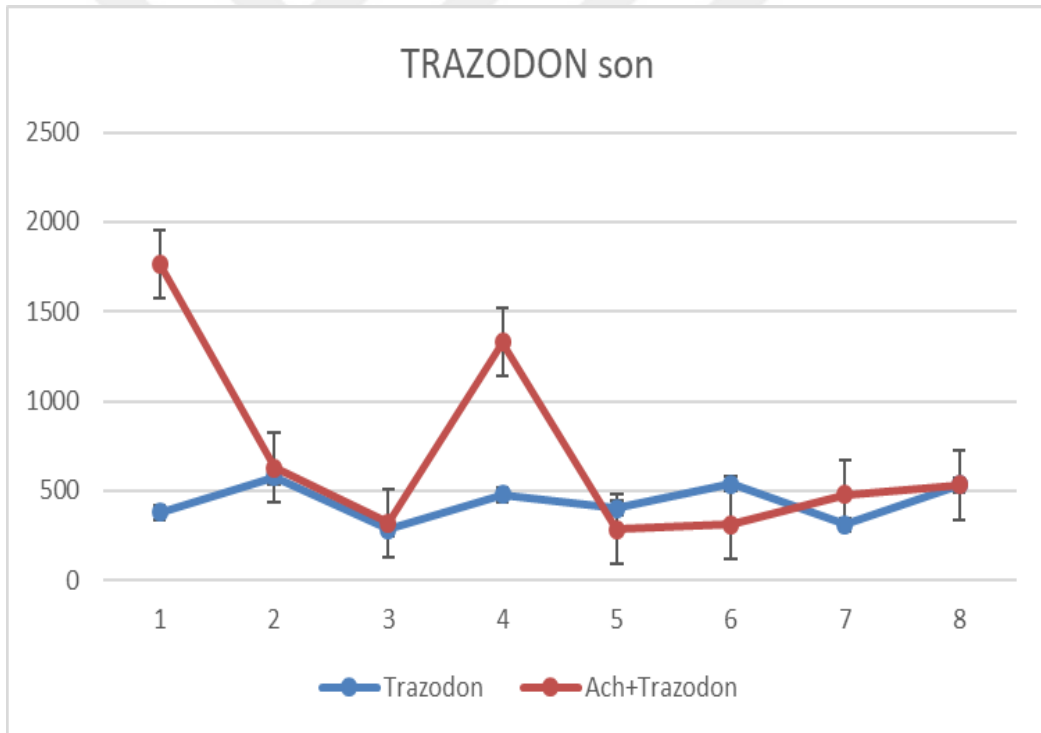
Paired Samples T testi kullanılarak kontrol b grubu (1381,92±537,40 mg) ile dozların uygulanmasından sonra geçen 20 dakika sonundaki II. Grup (706,38±545,09 mg) genlik değerlerinin karşılaştırılması sonucu p değeri 0,001 bulundu. ( p<0,05). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Elde edilen bulgular trazodonun ACh ile indüklenmiş mesana düz kas kasılmalarını inhibe edici bir özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.3.b: Trazodonun ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulanan dozlarının mesane düz kas kasılmasındaki etkileri. Dozlar arası karşılaştırma.



Şekil 4.3.c: Mesane düz kasın ACh ile indüklenmiş kasılmaları (kontrol grup b) ile bu kasılmalar üzerine uygulanan trazodondan sonraki kasılmaların karşılaştırılması.



Şekil 4.3.d: İki grup arasındaki (I. Ve II. Grup) genlik değişimleri (Mavi: I.grup. Spontan kasılmalara TRZ uygulaması. Kırmızı: II.grup. ACh ile indüklenmiş kasılmalara TRZ uygulaması).

Gruplar arası (I. Grup, II. Grup son yirmi dakika ve Kontrol a Grubu) karşılaştırma yapmak için verilere normal dağılım testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılmadığı yani p değerinin 0,05'ten küçük olduğu görüldü. Bu yüzden nonparametrik testler arasından Friedman testi uygulanmıştır. Friedman testi sonucunda gruplar arası p değeri 0,005 olarak hesaplanmıştır.  $P < 0,05$  olduğu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Farklılıkların anlamlı çıkması üzerine bu üç grubun hangileri arasında anlamlı bir fark olduğunu bulmak için ise Wilcoxon testi uygulanmıştır.

	TRZ- Kontrol a	ACh+ TRZ – Kontrol a	ACh+TRZ – TRZ
P	0,012*	0,025*	0,310

Tablo 4.3.a: Gruplar arası uygulanan Wilcoxon testi sonuçları (Kontrol a grubu ile I. ve II. Grupların karşılaştırılması).

Gruplar arası Wilcoxon testinin sonucunda 0,012 ve 0,025 olan p değerleri  $p < 0,05$  olduğu için kontrol a grubu ve I. Grup arasındaki karşılaştırma ve kontrol a grubu ile II. Grup arasındaki karşılaştırma sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak 0,31 olan I. Grup ve II. Grup karşılaştırmasının p değeri 0,05'ten büyük olduğu için bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Gruplar arası (I. Grup, II. Grup son yirmi dakika ve Kontrol b Grubu) karşılaştırma yapmak için verilere normal dağılım testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılmadığı yani p değerinin 0,05'ten küçük olduğu görüldü. Bu yüzden nonparametrik testler arasından Friedman testi uygulanmıştır. Friedman testi sonucunda gruplar arası p değeri 0,002 olarak hesaplanmıştır. p değeri 0,05 'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Farklılıkların anlamlı çıkması üzerine bu üç grubun hangileri arasında anlamlı bir fark olduğunu bulmak için ise Wilcoxon testi uygulanmıştır.

	Kontrol b - TRZ	ACh+TRZ – TRZ	ACh+ TRZ – Kontrol b
P	0,012*	0,310	0,012*

Tablo 4.3.b: Gruplar arası uygulanan Wilcoxon testi sonuçları (Kontrol b grubu ile I. ve II. Grupların karşılaştırılması).

Gruplar arası Wilcoxon testinin sonucunda; 0,012 olan p değerleri  $p < 0.05$  olduğu için kontrol b grubu ve I. grup arasındaki karşılaştırma ve kontrol b grubu ile II. grup arasındaki karşılaştırma sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görülmüştür. Ancak 0,31 olan I. Grup ve II. grup karşılaştırmasının p değeri 0,05'ten büyük olduğu için bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Ayrıca dozlar arası verilere normal dağılış testi uygulandıktan sonra veriler normal dağılışlı olduğu için yani p değeri 0,05'ten büyük olduğu için parametrik testlerden Paired testi de uygulanmıştır. Dozlar arası verileri ikili olarak Paired Samples T testine tabii tutuldu. Sonuç elde ederken bu değerlerde göz önüne alındı.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada, trazodonun farklı dozlarının ACh ile indüklenen ve spontan in vitro sıçan mesanesi düz kas kontraktilesi üzerine yaptığı muhtemel etkileri ve bu etkilerin hangi mekanizma üzerinden olduğu araştırıldı. Ayrıca bu mekanizmalar araştırılırken kalsiyumsuz krebs de kullanılarak hem düz kas kasılmasının kalsiyuma bağlı olduğunu hem de trazodon etkinliği için kalsiyum varlığına ihtiyaç olduğu gösterildi.

Ürotelyum, mesanenin içindeki idrara bir bariyer sağlamak için mükemmel bir şekilde tasarlanmıştır. Aynı zamanda sayısız nörotransmitteri serbest bırakan ve bunlara yanıt veren duyuşsal bir epiteldir. Bu nörotransmitterlerden biri de ACh 'dir (McLatchie ve ark. 2014). Ürotelyum ACh'yi sentezlemek için gerekli tüm enzimleri içerir (Hanna-Mitchell ve ark. 2007; Lips ve ark. 2007). Bunlar; kolin alımı için taşıyıcı (CHT1) ve asetilkolin sentezi için (CHAT ve CarAT) enzimleridir (Hanna-Mitchell ve ark. 2007). Ürotelyumun çıkarılması nöronal olmayan ACh salımını azaltır (Yoshida ve ark. 2004; Yoshida ve ark. 2006). Kültürlenmiş ürotelyum hücreleri de ACh salgılar (Hanna-Mitchell ve ark. 2007). Bu nedenle ürotelyum, asetilkolin sentezi ve salımını yapabileyen keratinositler, endotel, glial ve bronş epitel hücreleri dahil olmak üzere diğery çeşitli nöronal olmayan hücrelere benzerdir (Wessler ve ark. 1998, 2001). Nöronal olmayan ACh salımı, 65 yaşın altındaki kişilerde toplam mesane ACh'nin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur, ancak yaşla birlikte bu oran %5 veya daha fazlasına ulaşır (Yoshida ve ark. 2004). Nöronal olmayan ACh'nin rolü belirsizdir, ancak mesane tonunu düzenleyebilir ve aşırı aktif mesane kasılmalarına neden olabilir. Çünkü depolama aşamasında nöronal salınım düşük olursa yani mesane efferent sinirleri "sessiz" olursa anti-muskarinik ilaçlar daha etkili olur (Yoshida ve ark. 2004; Andersson 2011). Kısaca, asetilkolinin nöronal olmayan kaynaklardan salınması (yani ürotelyum) mesane disfonksiyonunda önemli bir rol oynar (Andersson ve Yoshida 2003). Ürotelyum salımını ya kendisi düzenler ya da ATP veya NO gibi diğery araçların rolünü düzenleyen bir otokrin sinyalleşme tarafından düzenlenir (Hanna-Mitchell ve ark. 2007). Mesane ürotelyal hücrelerinde asetilkolin reseptörlerinin uyarılması, nitrik oksit, prostanoidler ve ATP salınımına neden olur (Birder ve ark. 2003).

Normal koşullar altında, insan detrusor kontraktilitesi baskın olarak parasempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik sinir sisteminde primer giriş muskarinik reseptörlere etkiyen ACh yoluyla olur. Çeşitli türlerin (insanlar dahil) detrusor kası, bütün muskarinik reseptör alt tiplerini içerir, ancak M2 ve M3 reseptörlerince daha zengindir. Ayrıca M2 alt tipi M3 reseptör alt tipinden daha fazladır (Wang ve ark. 1999). Kolin ve asetil koenzim A (asetil-CoA) üzerindeki kolin asetil transferazın (ChAT) etkisi ile presinaptik terminalde üretilen asetilkolin (ACh), ekzositoz ile salınır. ACh, kolin salgılamak için asetil kolinesteraz (AChE) ile metabolize edilir. ACh'nin membran muskarinik M3 reseptörlerine bağlanması detrusor kası içindeki kasılma proteinlerinin aktive eder. ACh salınımını M2 ve M4 reseptörleri inhibe ederken, M1 reseptörü salınımı kolaylaştırır (Abrams ve ark. 2006).

Nöronal olmayan hücre tipleri, mesane ürotelyal hücrelerinde asetilkolin reseptörlerinin uyarılması, nitrik oksit, prostanoidler ve ATP salınımına neden olur (Birder ve ark. 2003). Nöronal olmayan dokularda ortaya çıkan asetilkolin ile aktive edilen üriner mesanedeki kolinerjik mekanizmalar, aşırı aktif mesane gibi mesane bozukluklarının başlamasına neden olabilir (Hegde 2006; Andersson ve Yoshida 2003; Kumar ve ark. 2005). Dolayısıyla, ürotelyal kolinerjik reseptörleri ve asetilkolinin ürotelyal hücrelerden salınması, bu rahatsızlıkların tedavisi için önemli hedeflerdir. Antimuskarinik ilaçlar, mesane aşırı aktivitesi için tedavi rejiminin temel taşıdır. Bu ilaçlar mesane düz kasındaki muskarinik reseptörleri ve mesane sinirleri dahil diğer bölgeleri bloke etmek için kullanılır. Ürotelyumdaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, ATP ve nitrik oksitin salınımını tetikleyerek afferent yolların aktivasyonuna yol açabilir. Bu nedenle ürotelyal muskarinik reseptörlerin blokajı, afferent sinir aktivasyonunu azaltmak ve dolayısı ile OAB semptomlarını azaltmak için kullanılabilir. Bununla birlikte, ürotelyumdaki muskarinik reseptörlerin antagonizmasının, ürotelyumdan daha fazla asetilkolin salınmasına ve afferent sinir aktivitesinde artışa yol açabilir. Mesane efferent sinirlerinde, muskarinik reseptörlerin farklı alt tipleri, inhibitör (M2-M4) ve verici salınımı üzerindeki kolaylaştırıcı etkilere (M1) aracılık eder. Detrusor kas kasılmalarının inhibisyonu, toksinin, ekzositozu bloke etme kabiliyetinden ve asetilkolin ve ATP gibi vericilerin



mesane sinirlerinden salınmasından kaynaklanmaktadır (Hanna-Mitchell ve ark. 2007).

Trazodon uykusuzluk tedavisinde en sık reçete edilen ajanlardan biridir (Mendelson 2005). İlaç, uyku şikayetlerine sahip hastalarda uyku EEG'sinde önemli derecede değişikliğe neden olur (Sharpley ve Cowen 1995). Trazodon, 1970'lerin başında Avrupa'da ve Asya'da tanıtıldı ve 1978'de ABD'de kullanımı onaylandı. O günden bu yana yetişkin hastalarda majör depresif bozukluğun (MDB) tedavisi için dünya çapında birkaç ülkede onaylanıp pazarlanmaktadır. Trazodon, serotonin reseptör antagonistleri ve geri alım inhibitörleri (SARI) sınıfına aittir (Fabre 1989). Çeşitli çalışmalar, trisiklik antidepresan (TCA), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin (norepinefrin) geri alım inhibitörleri (SNRI) ile karşılaştırıldığında trazodon antidepresan aktivitesini göstermiştir. Antidepresan aktivitesinin ötesinde, trazodonun uykusuzluk, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, beslenme ve yeme bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili davranışsal bozukluklar, cinsel ilişki bozuklukları, işlev bozukluğu, bazı ağrı koşulları ve akut iskemik inme sonrası rehabilitasyon gibi tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde yararlı olduğu bulundu (Stahl 2008; Bossini ve ark. 2012).

Trazodon metabolizmasında yer alan çeşitli metabolik yolların özellikleri iyi belirlenememiştir. Ancak Meta-klorofenil piperazin (mCPP) trazodonun en aktif metabolitlerinden biri olarak düşünülür (Rotzinger ve ark. 1998).

5HT<sub>2A</sub> reseptörü antagonistik etkisinden dolayı, trazodon, SSRI'nın neden olduğu anksiyete, uykusuzluk ve cinsel işlev bozukluğu gibi başlangıçta veya uzun vadede oluşan yan etkilerinin ortaya çıkmasını önlemek için kullanılabilir. (Bossini ve ark. 2015).

Uno ve arkadaşlarına göre; ACh kaynaklı kasılmalar, trazodondan (bir serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonisti) önemli ölçüde etkilenmez (Uno ve ark. 2017). Ancak bizim çalışmamızda; trazodon, kümülatif doz uygulamasından sonra ACh kaynaklı kasılmaları anlamlı derecede inhibe etmiştir.

Bu tez çalışmasının bulguları trazodonun in vitro mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında ve özellikle de kümülatif uygulanmasından sonra geçen 20 dakika süre içinde belirgin olarak inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Trazodon büyük olasılıkla 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke ederek serotonin girişini önler böylece kas kasılması inhibisyona uğrar. Ayrıca trazodonun mesane düz kasında ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde de inhibitör etkiye neden olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; trazodon in vitro sıçan mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde belirgin inhibitör etki göstermiştir.

Hekimlerimizin trazodon etken maddesini reçete ederken, bu çalışmada ortaya konulan etkileri de dikkate almaları önemlidir.

Çalışmış olduğumuz kimyasal ajanların fizyolojik etkilerinin daha iyi ortaya konması ve etkinliklerinin net bir şekilde gösterilebilmesi için daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

Abe F, Karaki H, Endoh M. Effects of cyclopiazonic acid and ryanodine on cytosolic calcium and contraction in vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1996;118(7):1711-6.

Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology.* 2003; 62:28–37.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003; 61:37–49.

Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, Kay G, Laties A, Nathanson NM, Pasricha PJ, Wein AJ. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):565-78).

Acharya P, Beckel J, Ruiz WG, Wang E, Rojas R, Birder L, Apodaca G. Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin- 4, -8, and -12 in bladder epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 287: F305–18.

Adam P. Klausner, Md And William D. Steers. *Research Frontiers in The Treatment Of Urinary Incontinence.* *Md Clinical Obstetricsandgynecology.* 2004;104–113.

Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action. *European Urology.* 2003; 43:1–5.

Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004; 56:581–631.

Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol.* 2011;59: 377–386.

Andersson K-E. New developments in the management of overactive bladder: focus on mirabegron and onabotulinumtoxinA. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9:161–170.

Andersson KE. Detrusor contraction – Focus on muscarinic receptors. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2004; 215:54–7.

Andrea Fagiolini, Alessandro Comandini, Mario Catena Dell’Osso, Siegfried Kasper. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs.* 2012;26(12):1033-49.

Andrew G. Calcium Regulation Of Muscle Contraction. *Szent-Gyorgyi Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 2013;69(Pt 3):248-52.

Asuhito Shirai, Naoaki Saito. Activation Mechanisms of Protein Kinase C: Maturation, Catalytic Activation, and Targeting. *Laboratory of Molecular Pharmacology,* 2002;657-8501.

Ann T. Hanna-Mitchell, Jonathan M. Beckel, Stephanie Barbadora, Anthony J. Kanai, William C. de Groat, Lori A. Birder. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci.* 2007; 80(24-25): 2298–2302.

Barany M. *Biochemistry of Smooth Muscle Contraction.* San Diego, CA: Academic, 1996.

Bamman MM, Newcomer BR, Larson-Meyer DE, Weinsier RL, Hunter GR. Evaluation of the strength-size relationship in vivo using various muscle size indices. *Med. Sci.* 2000;32: 1307–1313.

Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):182-217.

Berthouze M, Ayoub M, Russo O, Rivail L, Sicsic S, Fischmeister R, Berque-Bestel I, Jockers R, Lezoualc’h F. Constitutive dimerization of human serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptors in living cells. *FEBS Lett.* 2005;579(14):2973-80.

Bielecka AM, Obuchowicz E. Antidepressant drugs can modify cytotoxic action of temozolomide. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(5).

Birder LA, Barrick SR, Roppolo JR, Kanai AJ, De Groat WC, Kiss S, Buffington CA. Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *American Journal of Physiology*. 2003; 285: F423–F429.

Brading AF, Williams JH. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea-pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and  $\alpha$ ,  $\beta$ -methylene ATP. *Br J Pharmacol*. 1990; 99: 493–8.

Brading AF, Mostwin JL. Electrical and mechanical responses of guinea-pig bladder muscle to nerve stimulation. *Br J Pharmacol*. 1989; 98:1083–90.

Brading AF, Teramoto N, Dass N, and McCoy R. Morphological and physiological characteristics of urethral circular and longitudinal smooth muscle. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35 Suppl 207: 12–18.

Braverman AS, Ruggieri MR. Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M3 toward M2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285: R701–8.

Braverman A, Legos J, Young W, Luthin G, Ruggieri M. M2 receptors in genito-urinary smooth muscle pathology. 1999; 64: 429–436.

Beckel JM, Kanai A, Lee SJ, De Groat WC, Birder LA. Expression of functional nicotinic acetylcholine receptors in rat urinary bladder epithelial cells. *American Journal of Physiology*. 2005; 290: F103–F110.

Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13:1707–1717.

Bossini L, Coluccia A, Casolaro I, Benbow J, Amodeo G, De Giorgi R, Fagiolini A. Off Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3343-51.

Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* 1998; 50: 279–90.

Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. The urothelial tract: Renal pelvis, ureter, urinary bladder, and urethra. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004;2035-2081.

Caspar DL, Cohen C, Longley W. Tropomyosin: crystal structure, polymorphism and molecular interactions. *J. Mol. Biol.* 1969; 41:87.

Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006; 49:651–8.

Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2002;22: 133–145.

Christopher H. Fry, Bahareh Vahabi. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2016; 119, 57–62.

Chitaley K, Weber DS and Webb RC. RhoA/Rho-kinase, vascular changes and hypertension. *Curr Hypertension Rep.* 2001;3: 139–144.

Clark C, Weissbach H, Udenfriend S. 5-hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties. *Journal of Biological Chemistry.* 1954;210, 139–148.

Clement-Chomienne O, Walsh MP, Cole WC. Angiotensin II activation of protein kinase C decreases delayed rectifier K<sup>+</sup> current in rabbit vascular myocytes. *J Physiol.* 1996;495 (Pt 3): 689–700.

Conn PJ, Sanders-Buse E. Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic 5HT<sub>2</sub> and 5HT<sub>1C</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 242:552-557.

Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994; 154:559-564.

Cheng FC, Tsai TH, Wu YS, Kuo JS, Chen CF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of trazodone in rat striatum by in vivo microdialysis. *J Pharm Biomed Anal*. 1999; 19:293-300.

D' Agostino G, Maria Condino A, Calvi P. Involvement of  $\beta_3$ -adrenoceptors in the inhibitory control of cholinergic activity in human bladder: direct evidence by [(3)H]-acetylcholine release experiments in the isolated detrusor. *Eur J Pharmacol*. 2015;758: 115–122.

Derkach V, Surprenant A, North R. 5-HT<sub>3</sub> receptors are membrane ion channels. *Nature*. 1989;339, 706–709.

Duckett (Eds.). *Adult and Pediatric Urology*. 2nd ed. Mosby Year Book, St. Louis; 1991;933–999.

Denning M.F, Dlugosz A.A, Howett M.K, Yuspa S.H. Expression of an oncogenic rasHa gene in murine keratinocytes induces tyrosine phosphorylation and reduced activity of protein kinase C delta. *J. Biol. Chem*. 1993;268,26079-26081

Ebashi S, F. Lipman. Adenosinetriphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle. *J. Cell Biol*. 1962; 14:389.

Ebashi S, M. Endo. Calcium ion and muscle contraction. *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 1968; 18:123.

Ebashi S, Mikawa T, Kuwayama H, Suzuki M, Ikemoto H, Ishizaki Y, Koga R. Calcium regulation in smooth muscle. in: M.J.Seigman, A.P. Somlyo, N.L. Stephens (Eds.) *Regulation and Contraction of Smooth Muscle*. A.R. Liss, New York. 1987;109–118.

Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2006; 26: 219–33.

Ehlert FJ, Griffin MT, Abe DM, Vo TH, Taketo MM, Manabe T, Matsui M. The M2 muscarinic receptor mediates contraction through indirect mechanisms in mouse urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313: 368–78.

Fabre LF. United States experience and perspectives with trazodone. *Clin Neuropharmacol.* 1989; 12:11–17.

Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012; 26:1033–1049.

Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. 2013;10(11): e1001547.

Fovaeus M, Andersson KE, Hedlund H. Effects of some calcium channel blockers on isolated human penile erectile tissues. *J Urol.* 1987; 138: 1267–72.

Fujii K. Evidence for adenosine triphosphate as an excitatory transmitter in guinea-pig, rabbit and pig urinary bladder. *J Physiol.* 1988; 404: 39–52.

Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T, Yamamoto T, Nakamura K, Koibuchi Y, Kobayashi M, Yamaguchi O. Expression and possible functional role of the  $\beta$ -adrenoceptor in human and rat detrusor muscle. *J. Urol.* 1999;161, 680–685.

Fukata Y, Mutsuki A, Kaibuchi. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non muscle cells. *Trends Physiol Sci* 2001;22: 32–39.

Ganong WF. Review of medical physiology. McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2011; 23rd edition. New York.

Gillespie JJ. Noradrenaline inhibits autonomic activity in the isolated guinea pig bladder. *BJU Int.* 2004;93, 401–409.

Greaser M L, J. Gergely. Reconstitution of troponin activity from three troponin components. *J. Biol. Chem.* 1971; 246:4226.



Goepel M, Wittmann A, Rubben H. & Michel M.C. Comparison of adrenoceptor subtype expression in porcine and human bladder and prostate. *Urol.Res.* 1997; 25, 199–206.

González C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzún I, Rojas P, Naranjo D, Latorre R. K<sup>+</sup> channels: function-structural overview. *Compr Physiol* 2012; 2:2087–2149.

Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Elsevier. 2006. 11th ed. Philadelphia.

Guyton And Hall *Textbook Of Medical Physiology*. Thirteenth Edition. John E.Hall. International Edition, 2016.

Hani Raoul Khouzam. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Clinical Features*. 2016;140-148.

Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S, Kanai AJ, de Groat WC, Birder LA. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci.* 2007;80: 2298–2302.

Hansen RN, Boudreau DM, Ebel BE, Grossman DC, Sullivan SD. Sedative hypnotic medication use and the risk of motor vehicle crash. *Am J Public Health*. 2015;105: e64–e69.

Harada T, Constantinou C.E. The effect of  $\alpha_2$  agonists and antagonists on the lower urinary tract of the rat. *J.Urol.* 1993;149, 159–164.

Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, Hill SJ. Expression of muscarinic M3-receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor cultured smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1241–1245.

Hartshorne DJ, H. Mueller. Fractionation of troponin into two distinct proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1968; 31:647.

Hashitani H, Bramich NJ, and Hirst GD. Mechanisms of excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol*. 2000;524: 565–579.

Hass HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews*. 2008; 88:1183-24.

Hasselbach W, M. Makinose. Die Calcium-Pumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-spaltung. *Biochem. Z.* 1961; 333:518.

Hasselbach W. Relaxing factor and the relaxation of muscle. *Prog. Biophys. Biophys. Chem.* 1964;14: 167.

Hathaway D.R, Konicki M.V, Coolical S.A. Phosphorylation of myosin light chain kinase from vascular smooth muscle by cAMP- and cGMP-dependent protein kinases. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985; 17:841.

Hayabuchi Y, Davies NW, Standen NB. Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase Ce. *J Physiol.* 2001a; 530 (Pt 2): 193–205.

Hayabuchi Y, Standen NB, Davies NW. Angiotensin II inhibits and alters kinetics of voltage-gated K<sup>+</sup> channels of rat arterial smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001b;281: H2480–H2489.

Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN. An international urogynaecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010; 21:5–26.

Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM, Loury D, Eglen RM. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1997; 120: 1409–18.

Hegde S.S, Eglen R.M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999; 64, 419–428.

Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *British Journal of Pharmacology.* 2006; 147: S80–S87.

Hirschfeld R.M. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J. Clin. Psychiatry.* 1999;60, 326–335.

Horiuti K, Somlyo AV, Goldman YE, and Somlyo AP. Kinetics of contraction initiated by flash photolysis of caged adenosine triphosphate in tonic and phasic smooth muscles. *J Gen Physiol.* 1989;94: 769–781.

Hoyer D, Clarke D, Fozard J, Hartig P, Martin G, Mylecharane E, Saxena P, Humphrey P. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacology Review.* 1994;46, 157–203.

Hoyer D. Functional correlates of serotonin 5-HT<sub>1</sub> recognition sites. *J. Recept. Res.* 1998;8,59-81.

Iacovou JW, Hill SJ, Birmingham AT. Agonist-induced contraction and accumulation of inositol phosphates in the guinea-pig detrusor: evidence that muscarinic and purinergic receptors raise intracellular calcium by different mechanisms. *J Urol.* 1990; 144: 775–9.

Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T, Nishizawa O, Andersson KE. Functional and molecular biological evidence for a possible beta<sub>3</sub>-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol.* 1999;126: 819–825.

Igawa Y, Zhang X, Nishizawa O, Umeda M, Iwata A, Taketo MM, Manabe T, Matsui M, Andersson KE. Cystometric findings in mice lacking muscarinic M<sub>2</sub> or M<sub>3</sub> receptors. *J Urol.* 2004; 172: 2460–4.

Isabel Silva, Ana Filipa Costa, Sílvia Moreira, Fátima Ferreirinha, Maria Teresa Magalhães-Cardoso, Isabel Calejo, Miguel Silva-Ramos, Paulo Correia-de-Sá. Inhibition of cholinergic neurotransmission by β<sub>3</sub>-adrenoceptors depends on adenosine release and A<sub>1</sub>-receptor activation in human and rat urinary bladders. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2): F388-F403.

Ishida M, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Yasui N, Mihara K, Higuchi H, Sugawara K. Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 10:143–146.

Jackson WK, Roose SP, Glassman AH. Cardiovascular toxicity of antidepressant medications. *Psychopathology.* 1987; 20 suppl 1; 64–74.

Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension.* 2000;35 (Pt 2): 173–178.

Jauch R, Kopitar Z, Prox A, Zimmer A. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man (author's transl). *Arzneimittelforschung (In German).* 1976; 26:2084–2089.

Jean-Martin Beaulieu, Stefano Espinoza, Raul R Gainetdinov. Dopamine receptors-Iuphar Review 13. *British Journal of Pharmacology.* 2015;172(1):1-23.

Jeziar JR, Brady JD, Rosenstein DI, McCammon KA, Miner AS, Ratz PH. Dependency of detrusor contractions on calcium sensitization and calcium entry through LOE-908-sensitive channels. *Br J Pharmacol.* 2001;134: 78–87.

John M Squire. *Muscle Contraction: Regulation.* University of Bristol, Bristol, UK  
Published online: October 2010.

Kahn RS, Wetzler S, Asnis GM, Kling MA, Suckow RF, van Praag HM. Effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl).* 1990; 100:339–344.

Kale P, Agrawal YK. Pharmacokinetics of single oral dose trazodone: a randomized, two-period, cross-over trial in healthy, adult, human volunteers under fed condition. *Front Pharmacol.* 2015; 6:224.

Kamm K.E, Leachman S.A, Michnoff C.H, Nunnally M.H, Persechini A, Richardson A.L, Stull J.T. Myosin light chain kinases and kinetics of myosin phosphorylation in smooth muscle cells. *Prog Clin Biol Res.* 1987;245:183-93.

Kanai A, Andersson K-E. Bladder afferent signaling: recent findings. *J Urol.* 2010; 183:1288–1295.

Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Depression, mania and anxiety disorders. In *Principles of Neural Science.* 2001;1209–1225. McGraw-Hill, New York.

Kaneda T, Takeuchi M, Shimizu K, Urakawa N, Nakajyo S, Mochizuki-Kobayashi M, Ueda F, Hondo R. Inhibitory mechanism of monensin on high K<sup>+</sup> induced contraction in guinea-pig urinary bladder. *J. Pharmacol.* 2006;100: 133–141.

Karl-Erik Andersson, Anders Arner. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiology Review.* 2004;84: 935–986.

Katzung B. *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th edn. McGraw-Hill, San Francisco. (2001).

Khouzam HR. The antidepressant nefazodone: a review of its pharmacology, clinical efficacy, adverse effects, dosage and administration. *Psychosocial Nurs Ment Health Ser.* 2000; 38:20–25.

Khouzam HR. Vilazodone for the treatment of paternal post natal depression. *Clin Depress.* 2015; 1:1.

Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(1):140-148.

Kishii K.I, Hisayama T, Takayanagi I. Comparison of contractile mechanisms by carbachol and ATP in detrusor strips of rabbit urinary bladder. *Jap. J. Pharmacol.* 1992; 58:219.

Kishimoto A, Takai Y, Mori T, Kikkawa U, Nishizuka Y. Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. *J Biol. Chem.* 1980;255, 2273-2276.

Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji- 2018. Halis KÖKLÜ. 3.Baskı- İstanbul Tıp Kitapevi.

Knight AR, Misra A, Quirk K, Benwell K, Revell D, Kennett G, Bickerdike M. Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT (2A), 5-HT(2B) and 5-HT (2C) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004;370(2):114-123.

Knysh VI, Ozhiganov EL, Bagirov IuI. Bladder atonia and cystitis following radical surgery for rectal cancer. 1983;131(7):61-6.

Korovkina VP, England SK. Molecular diversity of vascular potassium channel isoforms. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;29: 317–323.

Kotlikoff MI, Dhulipala P, Wang YX. M2 signaling in smooth muscle cells. *Life Sci.* 1999; 64: 437–42.

Kraus RL, Li Y, Jovanovska A, Renger JJ. Trazodone inhibits T-type calcium channels. *Neuropharmacology.* 2007;53(2):308–317.

Krichevsky VP, Pagala MK, Vaydovsky I, Damer V, Wise GJ. Function of M3 muscarinic receptors in the rat urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol.* 1999; 161: 1644–50.

Kullmann FA, Limberg BJ, Artim DE, Shah M, Downs TR, Contract D, Wos J, Rosenbaum JS, de Groat WC. Effects of beta3-adrenergic receptor activation on rat urinary bladder hyperactivity induced by ovariectomy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330: 704–717.

Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Current Opinion in Urology.* 2005; 15:222–226.

Kunisawa Y, Kawabe K, Nijima T, Honda K, Takenaka T. A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. *J.U rol.* 1985;134, 396–398.

Lai HH, Boone TB, Thompson TC, Smith CP, Somogyi GT. Using caveolin-1 knockout mouse to study impaired detrusor contractility and disrupted muscarinic activity in the aging bladder. *Urology.* 2007;69(2):407-11.

Latifpour J, Kondo S, O'hollaren B, Morita T, Weiss R.M. Autonomic receptors in urinary tract: sex and age differences. *J. Pharmacol. Exp.* 1990; 253, 661–667.

Letizia Bossini MD, Ilaria Casolaro MD, Despoina Koukouna MD, Federica Cecchini MD, Andrea Fagiolini MD. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2012, 13:12, 1707-1717.

Levin R.M., Ruggieri M.R. & Wein A.J. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective radio-ligand binding. *J.Urol.* 1988;139, 844–848.

Levin R.M, Hypolite J, Ruggieri M.R, Longhurst P.A, Wein A.J. Effects of muscarinic stimulation on intracellular calcium in the rabbit bladder: comparison with metabolic response. *Pharmacology.* 1989; 39:69.

Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278: F867–74.

Li G, Zheng XH, Li K, Li ZH, Luo XD, Liu YL, Wang P. Age-dependent changes in  $\beta$ -adrenoceptor function in human detrusor and possible mechanisms. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2003;41(7):526-9.

Limberg BJ, Andersson KE, Aura Kullmann F, Burmer G, de Groat WC, Rosenbaum JS.  $\beta$ -Adrenergic receptor subtype expression in myocyte and non-myocyte cells in human female bladder. *Cell Tissue Res.* 2010; 342:295–306.

Lips KS, Wunsch J, Zarghooni S, Bschleipfer T, Schukowski K, Weidner W, Wessler I, Schwantes U, Koepsell H, Kummer W. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol.* 2007;51(4): 1042–1053.

L.M McLatchie, J.S Young, C.H Fry. Regulation of ACh release from guinea pig bladder urothelial cells: potential role in bladder filling sensations. *Br J Pharmacol.* 2014;171(14):3394-403.

Luis Rivera and Alison F. Brading. The role of  $\text{Ca}^{2+}$  influx and intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  release in the muscarinic-mediated contraction of mammalian urinary bladder smooth muscle. *BJU Int.* 2006;98(4):868-75.

Lukasz Dobrecka-d, Beata Skowronb, Agnieszka Baranowskab, Piotr J. Thore. Spectral Heart Rate Variability Analysis in Experimental Obstructive and Chemical Overactive Bladder Models. *f. Adv Clin Exp Med.* 2013;22, 3, 337–346.

Maggi C.A, Santicioli P, Furio M, Meli A. Dual effects of clonidine on micturition reflex in urethane anesthetized rats. *J. Pharmacol.E.* 1985; 235, 528–536.

Margot S. Damaser, Kap-Byung Kim, Penelope A. Longhurst, Alan J. Wein And Robert M. Levin. Calcium Regulation Of Urinary Bladder Function. *The Journal Of Urology Vol.* 1997;157, 732-738.

Martin C. Michel, Wim Vrydag.  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *British Journal of Pharmacology.* 2006;147, S88–S119.

Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, Keating DJ. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology.* 2017;158(5):1049-1063.

Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kuno T, Kamidono S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. *Urology.* 2002; 59, 621–625.

Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(17): 9579–84.

Mattiasson A, Andersson KE, Elbadawi A, Morgan E, Sjogren C. Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man. *J Urol.* 1987;137: 1017–1019.



McCarron JG, Chalmers S, Bradley KN, MacMillan D, Muir TC. Ca<sup>2+</sup> microdomains in smooth muscle. *Cell Calcium*. 2006;40: 461–493.

Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66:469-476.

Michael A. Geeves, Kenneth C. Holmes. The Molecular Mechanism of Muscle Contraction. *Advances in Protein Chemistry Volume 71*, 2005; 161-193.

Milan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*. 2005; 60:441-460.

Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001;87(9):760–766.

Mitchell BM, Chitale KC, Webb RC. Vascular smooth muscle contraction and relaxation. In: *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*, edited by Izzo JL and Black HR. Dallas, TX: Am. Heart Assoc., 2003, p. 97–99.

Mohammad - Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31(3):187-99.

Monteleone P, Gnocchi G, Delrio G. Plasma trazodone concentrations and clinical response in elderly depressed patients: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9: 284-287.

Morgan KG, Suematsu E. Calcium and vascular smooth muscle tone. *Am J Hypertens*. 1990;3: 2915- 2985.

Morgan K. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca indicator Aequorin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4: 1355–1362

Moro C, Leeds C, Chess-Williams R. Contractile activity of the bladder urothelium/lamina propria and its regulation by nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 2012; 674:445–9.

Moro C, Chess-Williams R. Non-adrenergic, non-cholinergic, nonpurinergic contractions of the urothelium/ lamina propria of the pig bladder. *Autocoid Pharmacol.* 2012; 32:53–9.

Mostwin JL. Receptor operated intracellular calcium stores in the smooth muscle of the guinea pig bladder. *J Urol.* 1985; 133: 900–5.

Mukerji G, Yiangou Y, Grogono J, Underwood J, Agarwal SK, Khullar V, Anand P. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *Journal of Urology.* 2006; 176:367–373.

Murnane KS. Serotonin 2A receptors are a stress response system: implications for post-traumatic stress disorder. *Behav Pharmacol.* 2019 Jan 9. doi: 10.1097.

Nakamura T, Kimura J, Yamaguchi O. Muscarinic M2 receptors inhibit Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channels in rat bladder smooth muscle. *Int J Urol.* 2002; 9: 689– 96.

Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol.* 1995; 268 (Pt 1): C799–C822.

Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol.* 1990; 259 (Pt 1): C3–18.

Neuhaus J, Oberbach A, Schwalenberg T, Stolzenburg JU. Cultured smooth muscle cells of the human vesical sphincter are more sensitive to histamine than are detrusor smooth muscle cells. *Urology.* 2006;67(5):1086-92.

Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):233-245.

Ni W, Watts S. 5-Hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2006;33, 575–583.

Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and implications for cellular regulation. *Nature.* 1998;334, 661-665.

Nomiya M. & Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of  $\alpha 1$  and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J.U rol.* 2003;170, 649–653.

Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [35S] GTP gamma S binding. *J Psychopharmacol.* 2005;19(3):235–41.

Ono Y, Fujii T, Igarashi K, Kuno T, Tanaka C, Kikkawa U, Nishizuka Y. Phorbol ester binding to protein kinase C requires a cysteine-rich zinc-finger-like sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989;4868-4871.

Otsuka A, Kawasaki H, Matsumoto R, Shinbo H, Kurita Y, Iwashita T, Ozono S. Expression of  $\beta$ -adrenoceptor subtypes in urothelium, interstitial cells and detrusor of the human urinary bladder. *Low Urin Tract Symptoms.* 2013;5: 173–180.

Owens M.J. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant drugs. *Depression and Anxiety.* 1996;4, 153–159.

Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressant and their metabolites. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;283,1305-1322.

Ozaki H, Ohyama T, Sat K, Karaki H. Ca<sup>2+</sup> dependent and independent mechanism of sustained contraction in vascular smooth muscle of the rat aorta. *Jpn J Pharmacol.* 1990;52(3):509-12.

Perlberg S and Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology.* 1982; 20: 524–527.

Peroutka S, Howell T. The molecular evolution of G protein-coupled receptors. *Neuropharmacology.* 1994;33, 319–324.

Peterson RO, Sesterhenn IA, Davis CJ, editors. *Urologic Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Poli E, Coruzzi G, Bertaccini G. Pre- and postjunctional effects of histamine on the guinea pig urinary bladder: evidence for heterogeneity in the H1-receptor population. *Agents Actions*. 1988;23(3-4):241-3.

Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR Sr. The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286: R874–80.

Pöhlmann ML, Häusl AS, Harbich D, Balsevich G, Engelhardt C, Feng X, Breitsamer M, Hausch F, Winter G, Schmidt MV. Pharmacological Modulation of the Psychiatric Risk Factor FKBP51 Alters Efficiency of Common Antidepressant Drugs. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:262.

Rainbow RD, Norman RI, Everitt DE, Brignell JL, Davies NW, Standen NB. Endothelin-I and angiotensin II inhibit arterial voltage-gated K<sup>+</sup> channels through different protein kinase C isoenzymes. *Cardiovasc Res*. 2009;83: 493–500.

Raffa RH, Shank RP, Vaught JL. Etiperidone, trazadone and mCPP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5HT<sub>1A</sub> activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 108:320-326.

Rapport M, Green A, Page I. Crystalline serotonin. *Science*. 1948(a);108(2804):329-30.

Rapport M, Green A, Page I. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *Journal of Biological Chemistry*. 1948(b); 174, 735–741.

Rapport M, Green A, Page I. Serum vasoconstrictor IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*. 1948c;76, 1243–1251.

R. Clinton. Smooth Muscle Contraction And Relaxation. *Webb Adv Physiol Educ*. 2003;27: 201–206.

Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. In: Sternberg SS, editor. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1997;835-847.

Ridley A. Rho: theme and variations. A review. *Curr Biol* 1996; 6:1256–1264.

Rosa GM, Baccino D, Valbusa A, Scala C, Barra F, Brunelli C, Ferrero S. Cardiovascular effects of antimuscarinic agents and beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(5):487-497.

Rotzinger S, Fang J, Baker GB. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos*. 1998; 26:572–575.

Rouget C, Rekik M, Camparo P, Botto H, Rischmann P, Lluet P, Palea S, Westfall TD. Modulation of nerve-evoked contractions by  $\beta$ 3-adrenoceptor agonism in human and rat isolated urinary bladder. *Pharmacol Res*. 2014; 80:14–20.

Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Ther Adv Urol*. 2012; 4:315–24.

Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726–31.

Satoru Ato, Yuhei Makanae, Kohei Kido, Satoshi Fujita. Contraction mode itself does not determine the level of mTORC1 activity in rat skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2016;4(19).

Schneider T, Fetscher C, Krege S, Michel MC. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 309: 1148– 53.

Schuckit MA. United States experience with trazodone: a literature review. *Psychopathology*. 1987; 20 suppl 1: 32–8.

Scofield M.A, Liu F, Abel PW, Jeffries WB. Quantification of steady state expression of mRNA for alpha-1 adrenergic receptor subtypes using reverse transcription and a competitive polymerase chain reaction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995;275, 1035–1042.

Sharpley AL and Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biological Psychiatry.* 1995;37,85-98.

Sibley GN. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol.* 1984; 354: 431–43.

Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol.* 1987; 60:332–6.

Silva I, Costa AF, Moreira S, Ferreirinha F, Magalhães-Cardoso MT, Calejo I, Silva-Ramos M, Correia-de-Sá P. Inhibition of cholinergic neurotransmission by  $\beta_3$ -adrenoceptors depends on adenosine release and  $A_1$ -receptor activation in human and rat urinary bladders. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2): F388-F403.

Sloane B, Baum N. Urinary incontinence in women. Evaluation in the primary-care office. 1988 Oct;84(5):251-9, 262.

Somlyo AP, Wu X, Lalker LA, and Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1999;134: 201– 234.

Somlyo AP, Somlyo AV. Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry, and biophysics. *Pharmacol Rev.* 1968; 20: 197–272.

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.

Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr.* 2008;13(12):1027–38.

Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536-46.

Standen NB, Quayle JM. K<sup>+</sup> channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta Physiol Scand.* 1998;164: 549–557.

Stewart WF, Corey R, Herzog AR. Prevalence of overactive bladder in women: results from the NOBLE program. *Int Urogynaecol J.* 2001;12(3): S66.

Stull JT, Kamm KE, Taylor DA. Calcium control of smooth muscle contractility. *Am. J. Med. Sci.* 1988; 296:241.

Sullivant A, Mackin A, Pharr T, Cooley J, Wills R, Archer T. Identification of histamine receptors in the canine gastrointestinal tract. *Vet Immunol Immunopathol.* 2016;182:29-36.

Susan Wray, Theodor Burdyga, Karen Noble. Calcium signalling in smooth muscle. *Cell Calcium.* 2005;38(3-4):397-407. Review.

Tagliani M, Candura SM, Di Nucci A, Franceschetti GP, D'Agostino G, Ricotti P, Fiori E, Tonini M. A re-appraisal of the nature of the atropine-resistant contraction to electrical field stimulation in the human isolated detrusor muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997; 356(6): 750–5.

Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for  $\beta$ 3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288: 1367–1373.

Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl 13): 18–25.

Torres G, Gainetdinov R, Caron, M. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Neuroscience.* 2003;4, 13–26.

Ueda S, Satake N, Shibata S.  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-adrenoceptors in the smooth muscle of isolated rabbit urinary bladder and urethra. *Eur J Pharmacol.* 1984;103(3-4):249-54.

Uehata M, Ishizuki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, Narumiya S. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389: 990–994.

Uno J, Obara K, Suzuki H, Miyatani S, Chino D, Yoshio T, Tanaka Y. Inhibitory Effects of Antidepressants on Acetylcholine-Induced Contractions in Isolated Guinea Pig Urinary Bladder Smooth Muscle. *Pharmacology*. 2017;99(1-2):89-98.

Vanhoutte P. Cardiovascular effects of serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1987;10 (Suppl. 3), S8–S11.

Visser AJ, van Mastrigt R. The role of intracellular and extracellular calcium in mechanical and intracellular electrical activity of human urinary bladder smooth muscle. *Urol Res*. 2000; 28: 260–8.

Wang P, Luthin G.R, Ruggieri M.R. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1995;273, 959–966.

Webb RC. Smooth Muscle Contraction And Relaxation. *Adv Physiol Educ*. 2003;27(1-4):201-6.

Weber A, JM. Murray. Molecular control mechanisms in muscle contraction. *Physiol. Rev*. 1973; 53:612.

Wessler IK, Kirkpatrick CJ, Racke K. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. *Pharmacology Therapeutics*. 1998; 77:59–79.

Wessler IK, Kirkpatrick CJ. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 14:423–434.

Wibberley A, Chen Z, Hu E, Hieble JP, Westfall TD. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 2003; 138: 757–66.



Williams JH, Brading AF. Urethral sphincter: normal function and changes in disease. In: Sphincters: Normal Function-Changes in Diseases, edited by Daniel EE, Tomita Y, Tsuchida S, Watanabe M, Boca Raton FL: CRC, 1992; 315–338.

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; 162:1840–7.

Wuest M, Eichhorn B, Grimm MO, Wirth MP, Ravens U, Kaumann AJ. Catecholamines relax detrusor through beta 2-adrenoceptors in mouse and beta 3-adrenoceptors in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328: 213–222.

Yang BR, Kwon KE, Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Jung SY, Shin JY, Ahn YM, Park BJ, Lee J. The association between antidepressant use and deaths from road traffic accidents: a case-crossover study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018.

Yasukuni Yoshimura, Osamu Yamaguchi. Calcium Independent Contraction of Bladder Smooth Muscle *J Urol.* 1997; 4:62-67.

Yasunobu Hayabuchi. The Action of Smooth Muscle Cell Potassium Channels in the Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(1):1-14.

Yiming Zhang, Ling Zhang, Fen Wang, Yi Zhang, Jiangong Wang, Zhenghong Qin, Xinghong Jiang, Jin Tao. Activation of M3 muscarinic receptors inhibits T-type  $Ca^{2+}$  channel currents via pertussis toxin-sensitive novel protein kinase C pathway in small dorsal root ganglion neurons. *Cellular Signalling* volume 23. 2011;1057-1067.

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.

Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, Satoji Y, Masunaga K, Sugiyama Y, Murakami S. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology.* 2006;67(2): 425–430.

Zhang L, Xie WW, Li LH, Zhang HG, Wang G, Chen DC, Cao Y, Cui LJ, Zhang KR, Shi JG, Tan QR, Zheng HB, Xu XF, Cheng ZH, Zhao JP. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology*. 2014;94(5-6):199–206.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Özge BURUNSUZ  
**Doğum Tarihi** : 09.05.1990  
**Doğum Yeri** : Konya  
**Yabancı Dil** : İngilizce  
**E-posta Adresi** : [kucukdereozge@gmail.com](mailto:kucukdereozge@gmail.com)

### Eğitim ve Akademik Durumu

	Mezun olduğu kurum	Bölüm	Mezuniyet yılı
Lise	Özel Diltaş Anadolu Lisesi	Matematik-Fen (Sayısal)	2008
Lisans	Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi	Biyoloji	2013

## 8. EKLER

