

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİLODOSİN VE PALONOSETRONUN
İZOLE SIÇAN MESANE KASILMALARI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ**

Hasan EĞE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hüseyin UYSAL

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİLODOSİN VE PALONOSETRONUN
İZOLE SIÇAN MESANE KASILMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Hasan EĞE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hüseyin UYSAL


Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
151318008 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2016

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Hasan EĞE'nin "**Silodosin ve Palonosetronun İzole Sıçan Mesane Kasılmaları Üzerindeki Etkileri**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya/10.03.2016


Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hüseyin UYSAL
Necmettin Erbakan Üniversitesi


Jüri Üyesi
Prof. Dr. H. Serdar GERGERLİOĞLU
Selçuk Üniversitesi

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Selim KUTLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 17/03/2016 tarih ve 06/.06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Kismet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “Effects of Silodosin and Palonosetron on Contractions of Insulated Rat Bladders” by “Hasan EĞE” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master in the Department of “Physiology”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey/ 10.03.2016



Principal Advisor
Prof. Dr. Hüseyin UYSAL
Necmettin Erbakan University



Examination Committee Member
Prof. Dr. H. Serdar GERGERLİOĞLU
Selcuk University



Examination Committee Member
Prof. Dr. Selim KUTLU
Necmettin Erbakan University

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



Prof. Dr. Kismet 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10/03/2016

Hasan EĞE

İmza



TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanlığımı yürüten hocam Prof. Dr. Hüseyin Uysal'a; tezin deneylerinde, sonuçlarının değerlendirilmesinde, her türlü desteği gönülden veren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selim Kutlu'ya yardımları için çok teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamda bilgilerinden yararlandığım Üroloji Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Mehmet Balasar hocama teşekkür ederim.

Tezimi çalıştığım sürece yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Bölümü araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca yaptığım her işte verdikleri destekten dolayı anne ve babama özel bir teşekkür borçluyum. Her zaman desteklerini gördüğüm değerli dostlarıma da teşekkür ederim. Tezimi 151318008 no'lu proje ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hasan EĞE
KONYA, 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>vi</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Özet</i>	<i>xi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xii</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Düz Kaslar</i>	3
2.1.1. <i>Düz Kas Aksiyon Potansiyelinde Ca⁺²'nin Rolü</i>	6
2.2. <i>Mesane</i>	7
2.2.1. <i>Mesänenin Embriyolojisi</i>	7
2.2.2. <i>Mesänenin Anatomisi</i>	8
2.2.3. <i>Mesänenin Histolojisi</i>	10
2.2.4. <i>Mesänenin Fizyolojisi</i>	11
2.3. <i>Mesänenin Reseptörleri</i>	14
2.3.1. <i>Kolinerjik Reseptörler</i>	14
2.3.2. <i>Adrenerjik Reseptörler</i>	16
2.3.3. <i>Dopamin Reseptörleri</i>	17
2.3.4. <i>Histamin Reseptörleri</i>	18
2.3.5. <i>Purinerjik Reseptörler</i>	18
2.3.6. <i>Vanilloid Reseptörler</i>	19
2.4. <i>Mesänenin Fonksiyon Bozuklukları</i>	19
2.4.1. <i>Aşırı Aktif Mesane</i>	19
2.4.2. <i>Obstruktif Mesane</i>	19
2.4.3. <i>Mesane Atonisi</i>	20

2.4.4. Üriner İnkontinans.....	20
2.5. Silodosin.....	21
2.6. Serotonin.....	22
2.6.1. Serotonin Reseptör Antagonistleri.....	23
2.7. Palonosetron.....	24
2.7.1. Palonosetronun Yarılanma Ömrü ve Bağlanma Affinitesi.....	25
2.7.2. Palonosetronun Metabolizması.....	26
2.7.3. Palonosetronun Farmakokinetiği.....	26
2.7.4. Palonosetronun Klinik Uygulaması ve Etkinliği.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi.....	27
3.2. Krebs Çözültisi.....	28
3.3. İzole Organ Banyosu.....	28
3.4. Mesane Şeritlerinin Hazırlanması.....	30
3.5. Silodosinin Hazırlanması.....	32
3.5.1. Silodosinin Uygulaması İçin Deney Protokolü.....	32
3.6. Palonosetronun Hazırlanması.....	33
3.6.1. Palonosetronun Uygulaması İçin Deney Protokolü.....	33
3.7. İstatistiksel Metot.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
6. KAYNAKLAR.....	45
7. ÖZGEÇMİŞ.....	55
8. EKLER.....	56
8.1. EK-A : Etik Kurul Onayı.....	56

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACh	: Asetilkolin
ADP	: Adenozin difosfat
AR	: Adrenoreseptör
ATP	: Adenozin trifosfat
AÜSS	: Alt üriner sistem semptomları
BPH	: Bening prostat hiperplazisi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Ca⁺²	: Kalsiyum
DAG	: Diaçil Gliserol
IP3	: İnozitol 1,4,5 – trifosfat
MHZ	: Miyozin hafif zinciri
MHZK	: Miyozin hafif zincir kinazı
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NÜP	: Natriüretik peptit
OAB	: Aşırı aktif mesane
PDE	: Fosfodiesteraz
PLC	: Fosfolipaz C
PMCA	: Plazma membran Ca ⁺² -ATPaz'ı
SERCA	: Sarkoplazmik Retikulum Ca ⁺² -ATPaz'ı
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
TRP	: Vanilloid reseptör
5-HT	: 5- hidroksitriptamin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Mesanenin anatomik yapısı.....	9
Şekil 2.2. Mesanenin histolojik yapısı.....	11
Şekil 2.3. Mesanenin sinirsel kontrolü.....	13
Şekil 2.4. M ₃ reseptör aracılığıyla düz kasların kasılma mekanizması.....	15
Şekil 2.5. Palonosetronun kimyasal yapısı.....	25
Şekil 3.1. İzole organ banyosu ve kayıt sistemi.....	29
Şekil 3.2. İzole organ banyosu kayıt sisteminde kontraksiyonların kaydedilmesi.....	30
Şekil 3.3. Mesane şeritlerinin hazırlanması.....	31
Şekil 3.4. İzole organ banyosuna yerleştirilmiş mesane düz kas şeridinin görünümü.....	31
Şekil 4.1. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine silodosinin farklı dozlarının etkisini gösteren orijinal trase.....	35
Şekil 4.2. Silodosinin ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerine etkisi.....	36
Şekil 4.3. ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında kontrol grubunda genlik değişimleri.....	37
Şekil 4.4. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine palonosetronun farklı dozlarının etkisini gösteren orijinal trase.....	38
Şekil 4.5. Palonosetronun ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerine etkisi.....	38
Şekil 4.6. Silodosin, palonosetron ve kontrol gruplarının ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerine etkileri.....	39

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1. Kullanılan sıçan yeminin içeriği (g/kg).....	27
Tablo 3.2. Krebs solüsyonu içeriği mM/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır ve pH'ı 7.4'e ayarlanmıştır.....	28
Tablo 4.1. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerinde 3 grubun genlik değerlerinin her bir ölçüm noktasında ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.2. Silodosin, palonosetron ve kontrol grupları arasında p değerlerinin karşılaştırılması * p<0.05.....	39
Tablo 4.3 İkili gruplar arasında p değerlerinin karşılaştırılması *p<0.05.....	40

ÖZET

SİLODOSİN VE PALONOSETRONUN İZOLE SIÇAN MESANE KASILMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı, selektif $\alpha 1$ -A adrenoseptör antagonisti olan silodosin ve serotonin 3 reseptör antagonisti olan palonosetronun, in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etkileri ve etki mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada 200 – 250 g ağırlığında, 8 – 20 haftalık 14 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Servikal dislokasyon yöntemi ile sıçanlar ötenazi edildi. Median hattın abdomen dikkatlice açıldı ve mesaneler çıkarılarak içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Daha sonra mesane, boyun kısmından apex yönünde longitudinal bir kesi ile açılarak mesaneden vertikal yönde 2X10 mm ebadında üç kas şeridi hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 gr gerim uygulanarak yerleştirildi ve tüm kasılmalar kayıt edildi. 45 dakikalık bir uyum periyodunu takiben spontan kasılma gösteren mesane şeritleri 10^{-5} M ACh ile indüklendi. 15 dakika beklendikten sonra silodosin sırasıyla 0,0005 mg/ml, 0,005 mg/ml, 0,05 mg/ml ve 0,5 mg/ml olacak şekilde kümülatif olarak ilave edildi. Palonosetron da sırasıyla 0,0001 mg/ml, 0,001 mg/ml, 0,01 mg/ml ve 0,1 mg/ml olacak şekilde kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan tüm etkiler kayıt altına alındı.

Bulgular: Genlik parametreleri değerlendirildiğinde silodosinin 0.0005 mg/ml, 0.005 mg/ml ve 0.05 mg/ml dozları ACh ile indüklenen mesane düz kas kontraksiyonları üzerine etkilerinin istatistiksel öneme sahip olmadığı belirlendi ($p > 0.05$, $n=8$). Silodosinin 0.5 mg/ml dozu istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p < 0.05$, $n=8$). Palonosetronun ise 0.0001 mg/ml, 0.001 mg/ml ve 0.01 mg/ml dozları ACh ile indüklenen mesane düz kas kontraksiyonları üzerine etkilerinin istatistiksel öneme sahip olmadığı belirlendi ($p > 0.05$, $n=8$). Palonosetronun 0.1 mg/ml dozu kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. ($p < 0.05$)

Sonuç: Silodosin ve palonosetron in vitro sıçan mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde belirgin inhibitör etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Düz kas, Mesane, Palonosetron, Sıçan, Silodosin

ABSTRACT

EFFECTS OF SILODOSIN AND PALONOSETRON ON CONTRACTIONS OF INSULATED RAT BLADDERS

Aim: The aim of this thesis study is determination of effects and mechanisms of action of silodosin that is selective α 1-A Adrenoceptor antagonist and palonosetron that is serotonin 3 receptor antagonist on contractility of in vitro rat bladder smooth muscle.

Method: This study has been conducted in the Necmettin Erbakan University KONUDAM Experimental Medicine Research and Application Center with the Laboratory in the Department of Physiology in the Faculty of Medicine. 14 male Wistar kind rats, 200-250 g weight and 8-20 weekly, have been used in this study. These rats have been euthanised by cervical dislocation method. Abdomen has been opened carefully from median line and bladders have been taken petri dishes in which found Krebs solution after removing. Just after the bladder opened by a longitudinal cutting from cervix portion to apex direction, 3 muscle bands has been prepared from opened bladder to vertical direction which are 2X10 mm dimensions. The prepared bands have been placed into the special glass reservoir mechanism by applying 1 gr voltage in insulated organ bath. All contractions were recorded. Following harmony period for a 45 minutes, bladder bands that showed spontaneous contraction have been induced with 10^{-5} M ACh. After we waited 15 minutes, silodosin have been added cumulatively 0,0005 mg/ml, 0,005 mg/ml, 0,05 mg/ml and 0,5 mg/ml respectively. Also Palonosetron have been added cumulatively 0,0001 mg/ml, 0,001 mg/ml, 0,01 mg/ml and 0,1 mg/ml respectively. All effects that formed have been recorded.

Findings: When amplitude parameters were evaluated, no statistically significant difference has been found on the effect of silodosin's dozes of 0.0005 mg/ml, 0.005 mg/ml and 0.05 mg/ml onto contractions of bladder smooth muscle that were induced by ACh ($p > 0.05$, $n = 8$). 0.5 mg/ml dose of silodosin has been found statistically significant ($p < 0.05$, $n = 8$). For palonosetron's doses; 0.0001 mg/ml, 0.001 mg/ml ve 0.01 mg/ml, it was determined that no statistically significant difference onto the effect on bladder smooth muscle contractions which induced by ACh ($p > 0.05$, $n = 8$). Compared to control group, 0.1 mg/ml dose of palonosetron has been found statistically significant difference ($p < 0.05$).

Result: Silodosin and palonosetron have showed clearly inhibitory effect on contractions of invitro rat bladder smooth muscle.

Key words: Bladder, Palonosetron, Rat, Silodosin, Smooth muscle

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İzole mesane dokusu, çeşitli kimyasal ajanların fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin araştırılıp etkilerinin ortaya konmasında ve klinik olarak tedavi amaçlı kullanılmalarına imkan sağlanması için çalışılan bir dokudur. Günümüzde ise izole mesane dokusunun fizyolojisinin daha iyi bir şekilde anlaşılması ve bunun ortaya konması için pek çok çalışma yapılmaktadır.

Düz kaslar vücutta tek birimli (üniter) ve çok birimli (multiunit) düz kaslar olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Tek birimli düz kaslar tek bir birim gibi birlikte kasılabilen yüzlerce veya milyonlarca kas lifi kitlesi anlamına gelir. Vücutta safra kanalları, kan damarları, barsaklar, mide, mesane, solunum yolları ve uterus gibi içi boş organlarda yer almaktadırlar. Çok birimli düz kaslar arasında bağlantı noktaları çok az gelişmiş olup, birbirinden ayrı düz kas liflerinden yapılmıştır. Çok birimli düz kaslara; gözün silyer kasında, piloerektör kaslarda, büyük bronşlarda, büyük arterlerde ve gözün iris tabakası gibi bazı organlarda rastlanır. İçi boş organların duvarlarında yer alan düz kas yapıları, organın anatomik yapısının esas kısmını oluştururken, fizyolojik olarak işlevsel görevlerini gerçekleştirir.

Düz kaslar iskelet kası ve kalp kasından daha farklı karakteristik yapıya sahiptir. İskelet ve kalp kasında aktin ve miyozin filamentleri çizgili yerleşim gösterirken, düz kaslarda çizgili bantlar bulunmaz. Düz kas hücreleri otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir.

Düz kaslarda kasılma iskelet kaslarında olduğu gibi tek bir yöne doğru gerçekleşmez. Mesane epitelinden salınan aracı maddeler (nitrik oksit, prostaglandinler, adenozintrifosfat vb.) detrusör düz kasının kasılma yanıtını etkilemektedir. Mesane düz kasının gevşemesinde birçok mekanizma yer alır. Mesane düz kasının vizkoelastik özellikleri, detrusörün gerilmesi sonucu oluşan prostanoidler ve mesanede duyuşal sinir uçlarında bulunan nöropeptidler gibi pekçok faktör mesanenin dolumu sırasında mesanenin gevşemesini sağlarlar (Klevmark 1977, Maggi 1992, Morrison ve ark 1999).

Mesane duvarı histolojik olarak üriner sistem boyunca hep aynı kalan 4 tabakadan oluşur. Tunika seroza, tunika muskularis (detrusör), tunika submukoza ve tunika mukoza

tabakalardır (Uvelius 2001, Anderrson ve Arner 2004, Ordanez ve Rosai 2004, Semelka 2011).

Bu çalışmada, selektif α 1-A adrenoseptör antagonisti silodosin ve serotonin 3 reseptör antagonisti olan palonosetronun, in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkileri ve etki mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışma sonunda elde edilecek bulgular ile iki farmakolojik ajanın mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkilerinin belirlenmesinin, ileride mesane ve mesane fonksiyonları ile ilgili problemlerin çözümüne yönelik yapılacak araştırmalara katkıda bulunulabileceği düşünölmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Düz Kaslar

Vücudumuzun yaklaşık % 40'ı iskelet kası, % 10'u da düz kas ve kalp kasıdır (Brooks 2003, Guyton&Hall 2014). Düz kaslarda mikroskopik olarak görünür çizgilenmeler bulunmaz. Bundan dolayı iskelet kası ve kalp kasından ayrılmaktadırlar (Fung 1993, Horowitz 1996, Ganong's 2010). Düz kas hücreleri tek çekirdekli. İskelet kaslarına göre çok daha küçüktürler. Boyları 20-500 mikrometre, çapları ise 1-5 mikrometredir (Horowitz 1996, Guyton&Hall 2014). Düz kas hücrelerinde Gap Junctions'lar bulunur ve bunlar birbirine komşu iki düz kas hücresi arasında direkt elektriksel haberleşmeyi sağlarlar (Clouse ve Diamant 2002). Çoğu düz kas kasılmak için aksiyon potansiyeline ihtiyaç duymaz. Sarkoplazmik retikulum (SR) az ve kasılmak için ekstrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) kaynağı kullanılır (Goyal ve Sivarao 1999).

Düz kasta aktin-miyozin etkileşmesi iskelet kasından farklı bir şekilde kontrol edilmektedir (Clouse ve Diamant 2002). Depolarizasyon akımı Ca^{+2} kanalları ile oluşur. L-tipi (yavaş) Ca^{+2} kanalları içerir. Bunlar yavaş açılmakta ve yavaş kapanmakta olup, " Ca^{+2} -kanal blokörleri" ile etkilenirler (Goyal ve Sivarao 1999). T-tipi (hızlı) Ca^{+2} kanalları ise hızlı açılmakta ve hızlı kapanmaktadırlar. Ca^{+2} kanal blokörleri ile bloklanmazlar (Goyal ve Sivarao 1999). Kasılma veya gevşemeye neden olan mekanizma sekonder olarak açılan veya kapanan voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanallarıdır. Düz kas hücrelerinde çizgili kaslarda yer alan T tübüllerine rastlanmaz. T tübülleri SR'ye elektriksel bağlantı sağlamaktadır. Düz kas sarkolemmasında T tübüllerinin yerine "kaveol" olarak adlandırılan cepler, uzunlamasına sıralanmıştır. Kaveollar hücrenin yüzey/hacim oranını arttırmaktadırlar (Somylo ve ark 1994, Owens 1995, Berne ve Matthew 2008).

Düz kaslar genelde tek birimli (üniter) ve çok birimli (multiunit) düz kaslar olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Tek birimli düz kaslarda, kas lifinde oluşturulan güç yanındaki life aktarılabilir. Burada hücre membranlarını birleştiren birçok yarık bağlantı bulunur. Bunlar sinsisyal özelliğe sahiptir. Bu bağlantılar iyonların bir hücreden diğerine geçmesini sağlar. Bir hücrenin elektriksel uyarılması bir liften diğerine geçmekte ve kas liflerinin beraberce kasılmasına yol açmaktadır. Vücutta

tek birimli düz kaslara safra kanalları, bağırsak, kan damarları, mide, mesane ve uterus gibi içi boş olan organların duvarında rastlanır (Chirst 1996, Fox 2010, Ganong's 2010).

Çok birimli düz kaslar ise birbirinden ayrı liflerden oluşmuşlardır. Liflerin herbiri birbirinden bağımsız olarak işlev görür. Sinir sinyalleri ile kontrol edilirler. Çok birimli düz kaslara deride bulunan piloerektör kaslarda, gözün iris tabakası ve siliyer kasında rastlanır (Fox 2010, Ganong's 2010, Guyton&Hall 2014). Düz kaslar hormonlar, ilaçlar, sinir sinyalleri, pace-maker aktivite ve kasın gerilmesi gibi pek çok sinyal tipiyle uyarılabilirler (Berne ve Matthew 2008, Ganong's 2010).

Düz kaslarda ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu 10^{-3} M, intrasellüler sıvıda ise 10^{-7} M'dir (Guyton&Hall 2014). Bu durum ekstrasellüler ve intrasellüler ortam arasında ve SR ile sitoplazma arasında yüksek bir Ca^{+2} gradiyenti oluşturur. Dolayısıyla bu gradiyent farkı, Ca^{+2} 'nin hücre zarı ile SR zarından geçişi için net bir kuvvet oluşturarak Ca^{+2} 'nin protein yapılı kanallar aracılığıyla geçişine yol açmaktadır. Burada yer alan protein yapılı kanallar, genelde kapalı olmakta ve liganda bağlanması ya da mekanik uyarı ile aktive olarak Ca^{+2} 'nin geçirgenliğini sağlamaktadırlar (Alberts ve ark 2002). Sarkolemma ekstrasellüler sıvıdan Ca^{+2} 'nin giriş çıkışını düzenlemektedir. Ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu düz kas kasılmasında önemli rol oynar. Bundan dolayı sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu sadece SR ile düzenlenmez. Bunun yanında sarkolemmal aktiviteyle de düzenlenir (Huizinga 1992, Chen ve ark 1995).

Hücre uyarıldıktan hemen sonra SR'deki Ca^{+2} kanalları açılmakta ve sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu hızla artmaktadır. Bir ikinci haberci olan fosfatidilinozitol 1,4,5-trifosfatın (IP3) SR'deki reseptörlerine bağlanması sonucu salıverilme gerçekleşir. Fosfolipaz C (PLC) enzimi bir membran fosfolipidi olan fosfatidilinozitol bifosfatı, IP3 ve diaçil gliserole (DAG) hidrolize etmektedir. Bu olayların sonucunda IP3, SR'ye diffüze olup IP3 – kapalı Ca^{+2} kanallarını açmakta ve Ca^{+2} 'nin SR'den sitoplazma içine hızlıca salıverilmesine neden olmaktadır (Raeymaekers ve ark 1993, Berridge 1993, Chen ve ark 1995, Karaki 1997, Putney 2001).

Hücre içinde sitoplazmadan Ca^{+2} 'nin uzaklaştırılması farklı yollarla meydana gelebilmektedir. Birinci yol; SR membranındaki Ca^{+2} -ATPaz (SERCA) pompaları ile SR'ye Ca^{+2} alımının artması sonucunda gerçekleşir. İkinci yolda; hücre membranındaki Ca^{+2} -ATPaz (PMCA) aracılığıyla Ca^{+2} 'nin hücre dışına atılması şeklinde gerçekleşir. Üçüncü yol ise; Na^{+} - Ca^{+2} değiştirici yardımıyla gerçekleşir (Burdyga ve ark 1994).

Kasılmada en önemli rolü iskelet kası ve kalp kasında olduğu gibi Ca^{+2} üstlenir. Hücre içi Ca^{+2} derişimindeki artış; hücre içi depolardan Ca^{+2} 'nin salıverilmesi, hücre membranındaki Ca^{+2} iyonuna geçirgen katyon kanallarından Ca^{+2} 'nin girişı ya da her iki yolla gerçekleşebilmektedir (Carafoli 2005). Hücre içine Ca^{+2} girişı voltaja – duyarlı (voltage – operated Ca^{+2} channels, VOCC) ve duyarsız Ca^{+2} kanalları ile gerçekleşmektedir. Hücre içi Ca^{+2} 'nin artması düz kas kasılmasına yol açar. İskelet kasındaki SR, kasılma olayında rol oynayan Ca^{+2} 'nin kaynağı iken, düz kaslarda Ca^{+2} iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli ve diğer uyarılar sonucunda ekstrasellüler sıvıdan kas hücresine geçer (Kuriyama ve ark 1998, Lee ve ark 2002, Guyton&Hall 2014). Bu Ca^{+2} geçişı öncelikle voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla gerçekleşir. Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının aktivitesi depolarizasyon derecesine bağılıdır. Çok yüksek bir depolarizasyon olması sonucu hücre içine daha fazla Ca^{+2} girişı olur ve daha güçlü bir kasılma meydana gelir (Fox 2010). Düz kas hücreleri, troponin yerine çok fazla miktarda kalmodulin denilen düzenleyici bir protein içerirler. Hücre içi Ca^{+2} artışı, miyozindeki düzenleyici hafif zinciri (MHZ) fosforile eder ve sonra aktin ile etkileşmesine neden olur. Bunun sonucunda kuvvet oluşumuna yol açan Ca^{+2} - kalmoduline bağımlı protein kinaz aktive olur. Kalmodulinle 4 Ca^{+2} iyonu reaksiyona girer. Ca^{+2} – kalmodulin kompleksi MHZ'i fosforile eden miyozin hafif zincir kinazını (MHZK) aktive eder. Miyozin çapraz köprülerin fosforilasyonu ile miyozin başları aktine bağlanır. Çapraz köprü, ince filamanı kalın filamanın merkezine doğru çekip dişli çark etkisi oluşturur ve bir kuvvet meydana gelir. Bunun yanında miyozin başından adenosin difosfat (ADP) ve Pi serbestleşerek ATP'nin bağlanmasına izin verir. ATP, miyozinin aktine affinitesini azaltarak miyozinin aktinden ayrılmasına yol açar. Yeni bağlanan ATP'nin enerjisi, başı tekrardan siklusa hazır hale getirmek için kullanılır. Bunun sonucunda çapraz köprü bir diğer kasılma siklusu için hazır hale gelmiş olur. Ca^{+2} konsantrasyonunun azalması sonucu MHZK inaktif hale geçer. Çapraz köprüler,

miyozin fosfataz enzimi sayesinde defosforile edilir ve bunun sonucunda kasılma durur (Berne ve Matthew 2008).

İnsan mesane düz kasında fosfodiesteraz (PDE) 1, 2, 3, 4 ve 5 izoenzimleri gösterilmiştir (Truss ve ark 1996). PDE izoenzimlerinin üretra ve prostatla karşılaştırıldığında mesanede daha yüksek oranda ve alt üriner sistem düz kasında yüksek oranda gözlendiği saptanmıştır (Fibbi ve ark 2010). Siklik nükleotid monofosfatlar siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düz kas motilitesini de içeren çeşitli süreçlerin önemli endojen araçlarıdır (Rybulkin ve ark 2003, Maurice ve ark 2003). cAMP oluşumu için adenil siklaz enziminin aktive edilmesi gerekir. Aktivasyon sürecinde adenozin, prostaglandin, vasoaktif intestinal peptid (VIP) ve calcitonin gene-related peptide (CGRP) rol oynar ve cAMP oluşumu hızlandırılır. Guanozin trifosfat (GTP)'dan cGMP'ye dönüşümü sağlayan guanil siklaz enziminin oluşumu; nitrik oksit (NO), karbonmonoksit (CO) ve natriüretik peptid (NÜP) tarafından hızlandırılır. Küçük bir molekül olan NO, L-arjinin ve oksijen varlığında nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi yardımıyla oluşmaktadır. Oluşan NO düz kas hücresi içine girdikten sonra soluble guanil siklaz enzimi üzerinden cGMP düzeyini artırır ve sitoplazma içi artmış ikinci haberci molekül (cAMP ve cGMP), hücre içinde protein kinaz enzimini uyarır. Bunun sonucunda sitoplazmada Ca^{+2} seviyesi düşer ve düz kas gevşemesi sağlanır. Bu mekanizmalar ile artan siklik nükleotid sinyallerinin kontrolü veya sonlandırılması, sitoplazmada bulunan fosfodiesteraz enzimleri ile sağlanmaktadır (Oger ve ark 2010).

2.1.1 Düz Kas Aksiyon Potansiyelinde Ca^{+2} 'nin Rolü

Düz kas hücresinde zar potansiyellerinin nicel değeri kasın o andaki durumu ile ilişkilidir. Normal istirahat halinde membran potansiyeli genellikle -50 ila -60 milivolt kadar olup, iskelet kasında yaklaşık 30 milivolt daha az negatiftir (Fowler ve ark 2008). Düz kas hücre zarında iskelet kasına oranla daha az voltaj kapılı sodyum kanalları bulunur. Bundan dolayıdır ki, düz kasların çoğunda aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumun katkısı pek fazla değildir. Aksiyon potansiyelinin oluşumundan sorumlu olan, Ca^{+2} iyonlarının lifin içine akımıdır (Fowler ve ark 2008). Fakat Ca^{+2} kanalları sodyum kanallarına göre daha yavaş açılmakta ve sodyum kanallarından daha uzun süre açık kalmaktadır. Bazı düz kas liflerinin

uzamış platolu aksiyon potansiyellerinden büyük oranda bu olay sorumlu olmaktadır (Fowler ve ark 2008). Aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında hücreye Ca^{+2} girişinin önemli bir özelliği de, hücre içine girmiş olan Ca^{+2} 'nin düz kasın kasılma mekanizmasına doğrudan etki etmesiyle kasılmaya neden olmasıdır. Sonuçta Ca^{+2} bir seferde iki faaliyeti gerçekleştirir (Jackson ve ark 1994).

2.2. Mesane

Mesane idrarı depolayan ve belli aralıklarla dış ortama atılmasını sağlayan içi boş musküler bir organdır. Pelvik yerleşimli olan mesane; mesane gövdesi, mesane tabanı ve mesane boyu olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0 – 60 mmHg su olup, 150 mmHg su'yu aşmamalıdır (Cabelin ve ark 2001, Lissenmeyer 2002). Normal mesane kapasitesi 400 – 750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100 – 200 ml arasında olmaktadır. Doluluk hissi 300 – 400 ml arasındadır. Acil boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen “urgency” ise 400 – 500 ml’de hissedilir (Lissenmeyer 2002). Mesanede depolanmış olan idrar miktarı 300 – 400 ml’ye veya mesane içi basınç 150 mmHg su basınca ulaşıncaya ürinyasyon (işeme) hissi meydana gelir ve mesane gövdesinde yer alan kasların kasılıp mesanenin boyun kısmında yer alan sfinkterlerin gevşemesi sonucu idrar üretra aracılığıyla dış ortama atılır.

2.2.1. Mesanenin Embriyolojisi

Mesanenin gelişimi aşamalı olarak 3 evrede, gebeliğin 12. haftasına kadar tamamlanmaktadır (Lemmens-Gruber ve ark 2006). Ürogenital septum embriyonun 4. ve 6. haftalar arasında, ürorektal septum, kloaka zarına doğru büyüyerek kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal olmak üzere iki kısma ayırır. Ürorektal septum allantoyis ile son barsak arasındaki açıdan, mezenkimden gelişir. Primitif ürogenital sinüsün parçası olan kranial vezikal parça, allantoyisle devam eden geniş üst kısımdır. Mesane buradan gelişir. Mesanenin kas doku ve bağ dokuları ise, bunların çevresindeki splanknik mezenşimden köken alır. Mesane genişlerken, mezonefrik kanalların distal kısımları dorsal duvarın yapısına katılır.

Detrusör kası endoderm kökenli, trigon mukozası ise mezodermal kökenlidir (Sadler 1996). Trigon bölgesi daha sonra endodermal epitelle örtülür. Başlangıçta mesanenin üst kısmı allantoyis ile devam eder. Daha sonra allantoyisin lümeni

kaybolur ve kalın fibröz bir kordon olan urakusa dönüşür. Urakus, göbekte mesanenin tepesi arasında uzanır ve yetişkinlerde mediyan umbilikal ligamenti oluşturur.

2.2.2. Mesanenin Anatomisi

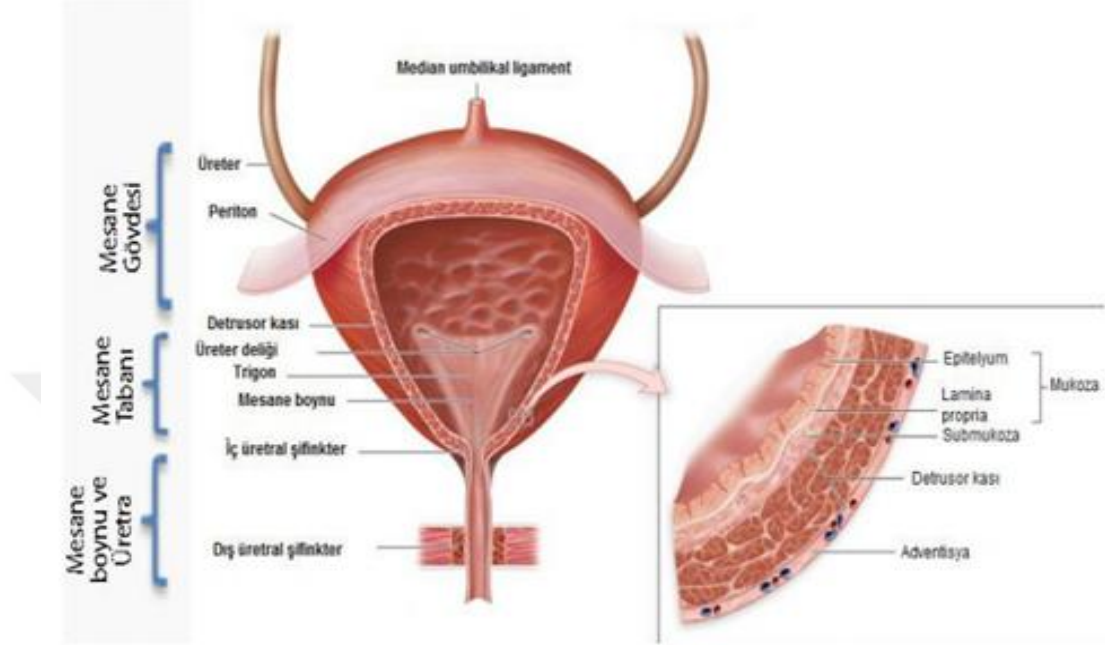
Mesane, pelvis boşluğunun taban kısmında, simfisis pubisin arka bölgesine yerleşmiş içi boşluklu bir organdır (Dursun 2002, Semelka 2011). Mesanenin şekli ve konumu boş ve dolu oluşuna göre değişir. Erişkinlerde boş mesane tamamen pelvis bölgesinde yer almaktadır ve dolu mesanenin üst duvarı proksimal yönde yükselmektedir (Snell ve Travill 1979). Mesanenin en üst noktasını oluşturan apex, simfisis pubisin hemen üstünde karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanmaktadır. Kadınlarda mesane tabanı, vajen ön duvarı ve uterus, erkeklerde rektum ile komşudur. Erkeklerde mesanenin üst yüzeyi tamamen peritonla örtülü olup, sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfisis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Mesane, içinde depoladığı idrar miktarına göre şekli, pozisyonu ve komşuları değişebilen bir muskulomembranöz organdır (Evans ve De Lahunta 2013). Mesane; fundus vesicae (taban), cervix vesicae (boyun) ve apex vesicae (tepe) kısımlarından oluşur. Fundus vesicae ile apex vesicae arasında kalan mesane bölümüne corpus vesicae denir (Şekil 2.1).

Apex vesicae bölümü, mesanenin abdominal boşluğa bakan bölümüdür. Simfisis pubisin üst kısmına ve öne doğrudur.

Corpus vesicae kısmı, mesanenin gövde bölümüdür. Üst yüzü peritonludur. Colon sigmoideum ve ileum ile komşuluk yapar. Mesanenin asıl bölümü olan bu yapının görevi idrarı depolamaktır. Bu bölümün büyük bir kısmını, mesanenin düz kası olan detrusör kası oluşturur (Dursun 2002). Detrusör kası dışta ve içre longitudinal, ortada ise sirküler olmak üzere 3 kas katmanından oluşur (Anderrson ve Arner 2004).

Cervix vesicae bölümü organın en çok tespit edilmiş hareketsiz kısmıdır. Simfisis pubisin alt kısmının arkasında uzanır. 3 – 4 cm kadardır. Erkeklerde prostat ile kadında ise uretranın üst kısmını örten fascia pelvis ile komşudur.

Fundus vesicae bölümü üçgen şeklindedir. Mesanenin en arka ve alt bölgesidir. Yönü arkaya ve aşağıya doğrudur. Kadında vajinanın ön yüzü ve üreterlerin son parçaları, erkekte ise rektum ile komşudur.



Şekil 2.1. Mesanenin anatomik yapısı. (<http://theexcretorysystem.weebly.com/diagram.html>)

Mesanenin facies dorsalis ve facies ventralis olmak üzere iki yüzü bulunur. Facies dorsalis erkeklerde plika genitalise, dişilerde uterusu bakmakta olup, facies ventralis ise mesanenin os pubise bakmakta olan yüzüdür (Dursun 2002).

Mesane pelviste çevresi fibröz yağ dokusu ile çevrili olup kısmen serbest olarak bulunur. Bundan dolayı mesane idrar ile dolduğunda genişleyebilmektedir. Mesanenin hacmi türler arasında farklılık gösterebilmektedir. İnsan mesanesinin hacmi ortalama 500 ml, sıçan mesanesinin hacmi 1 ml iken, farelerde bu miktar 0,15 ml kadardır (Anderrson ve Arner 2004).

Mesane büyük oranda a. vezikalis kaudalis ve a. vezikalis kranialis arterleri ile beslenir. Mesanenin kanlanması iyi olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır. A. vezikalis kaudalis a. pudenda interna'dan köken alıp, erkeklerde a. prostatika'nın dişilerde ise a. vaginalisin dalıdır. A. vezikalis kranialis ise a. umbilikalıs'den köken alır.

2.2.3. Mesanenin Histolojisi

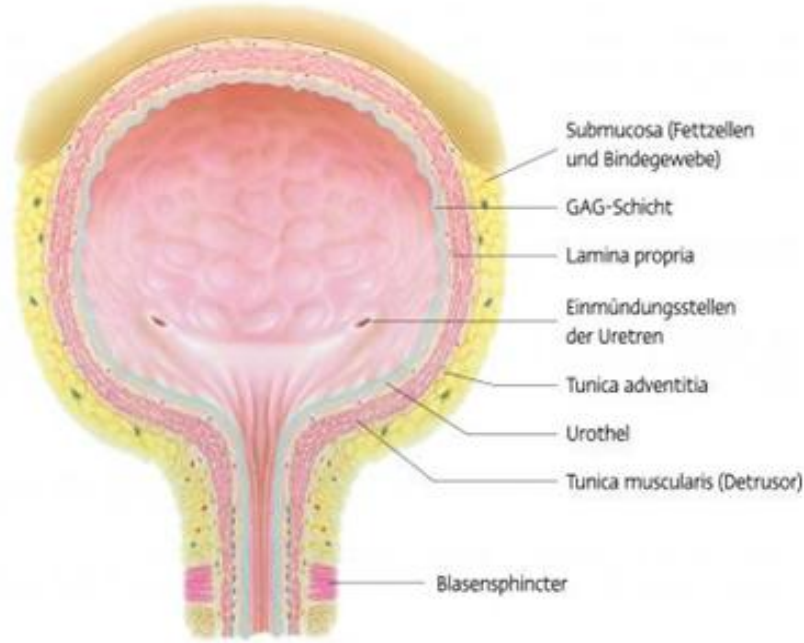
Mesanenin, üreterin ve renal pelvisin kas, epitel ve serozal katmanları birbirleriyle benzer yapı gösterir (Reuter 1997). Mesane dokusu dıştan içe doğru; tunika seroza, tunika muskularis (detrusör), tunika submukoza ve tunika mukoza tabakaları olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır (Uvelius 2001, Anderrson ve Arner 2004, Ordanez ve Rosai 2004, Semelka 2011). Mesane boşken mukoza tabakası kıvrımlıdır fakat mesane dolduğunda bu kıvrımlı yapı kaybolup mukoza tabakası düz bir hal almaktadır (Snell ve Travill 1979). (Şekil 2.2.)

Mesanenin serozal katmanı fibroelastik bir tabaka olup birçok sinir ve damar dallarını içeren elastin lif ve kollajen demetler bulunduran bağ dokudan oluşmaktadır. Çok sayıda yağ hücresi mevcuttur. Tunika seroza pelvik peritonun bir bölümü olup, mesanenin alt ve arka kısımları hariç diğer bütün bölümlerini kaplamaktadır (Reuter 1997).

Mesanenin tunika muskularis tabakası detrusör vesicae olarak da adlandırılır. Bu tabaka iyi gelişmiş olup, birbirinden kolay ayırt edilemez. İçte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyirli düz kaslardan oluşmaktadır. Üreterlerin mesaneye giriş yapmış olduğu kısımda sadece longitudinal düz kas lifleri bulunur. İnsan detrusör kasında çeşitli büyüklükteki kas demetleri çok fazla kollajen bağ dokusu ile çevrelenmiştir (Anderrson ve Arner 2004). Detrusör düz kası hücrelerin merkezinde çekirdek yer alır ve iğ şeklinde uzun hücrelerdir. Muskular katmanın kalınlığı yaşa, bireye ve mesanenin boş veya dolu olmasına göre değişebilmektedir (Ordanez ve Rosai 2004). Mesane düz kasında mitokondri organeli ve seyrek olarak sarkoplazmik retikulum da bulunur (Dixon ve Gosling 1990).

Mesanenin mukoza katmanı transizyonel (değişici) epitel hücreleri ile döşenmiştir. Bu katman çok katlı yenilenen epiteldir. Transizyonel epitel hücreleri mesane boş iken 4 – 8, dolu iken 2 – 3 kat hücreden oluşan tabakalar halinde dizilirler. Epitelde yüzeyel, intermediyer ve bazal hücre olmak üzere 3 tip hücre bulunmaktadır. Yüzeyel tabakada; tek sıralı eozinofilik sitoplazmalı hegzagonal şemsiye hücreleri bulunur. Bu tabaka sülfatlanmış polisakkaritler (glikozaminoglikan) ile kaplıdır. İntermediyer tabaka ise; küboidal, oval geniş sitoplazmalı lizozim ve sitoplazmik veziküller içeren hücrelerden oluşmaktadır. Son

olarak bazal tabakada ise; düzenli bir bazal lamina üzerinde ve ona yapışmış şekilde bulunan tek sıralı küboidal hücreler mevcuttur.



Şekil 2.2. Mesanenin histolojik yapısı. (<http://www.bitkiseltedavi.com/Interstisyel-Sistit-Kronik-Pelvik-Agri-Sendromu.DP-28.html>)

Mesane boşken epitel tabaka kalın olup, epitelin altında bulunan lamina propria ise kalın kollajen ve elastik liflerden oluşan bağ doku tabakasıdır. Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Küçük lenf folikülleri de içerebilir (Dash 2003, Ross ve Pawlina 2006).

2.2.4. Mesanenin Fizyolojisi

Mesanenin asıl görevi, gün içerisinde sürekli böbrekler tarafından oluşturulan idrarın depo edilmesi ve belirli aralıklarla dışarı atılmasıdır (Michel ve Barendrecht 2008). Bu mekanizma sinirsel kontrol sistemleri ve üriner kanalın anatomik bölümleri arasındaki çok karmaşık mekanizmalar sonucunda gelişir (Anderrson ve Arner 2004). Mesane dokusunda büyümenin gerçekleşebilmesi için öncelikli olarak mesane duvarı bileşenlerinin gerilmesi gerekmektedir. Mesanedeki bu büyüme hücrel sinyaller tarafından yapıyor olmasına rağmen tam anlamıyla karakterize değildir. Buna insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü (EGF) (Vinter-Jensen ve ark 1996), heparin bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü

(HB-EGF) (Nguyen ve ark 2000), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) (Chen ve ark 1995), angiotensin II reseptörleri (Park ve ark 1998) ve Ca^{+2} işlenmesinin değişimi gibi (Kushida ve ark) çeşitli reseptörler, büyüme faktörleri ve sinyal yolları mesane dokusunun büyümesine katkı sağlarlar.

Mesane duvarı, mesanenin dolu ve boş faz durumuna göre büyük değişiklik gösterir. Mesane düz kasının gücü büyük ölçüde mesane duvarının gerimine bağlı olmaktadır. Mesanenin duvar tansiyonu ve uzunluğu arasındaki ilişki in vitro mesane şeritlerinde incelenerek ortaya konmuştur (Uvelius 2001). Mesane düz kasında pasif tansiyon ve gerim arasında nonlinear bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Sjuve ve ark 1998, Uvelius 2001).

Mesane düz kası kontraksiyonunda aktin ve miyozin proteinleri arasındaki ilişki, diğer düz kaslarda yer alan aktin miyozin ilişkileri gibi olduğu belirtilmiştir (Kim ve Keller 2002). Düz kaslardaki aktin konsantrasyonu ile iskelet kasındaki aktin konsantrasyonu yaklaşık olarak aynıdır. Sıçan ve fare mesane düz kas hücrelerinde aktin konsantrasyonunun, yaklaşık olarak 40 mg/g olduğu tespit edilmiştir (Sjuve ve ark 1998).

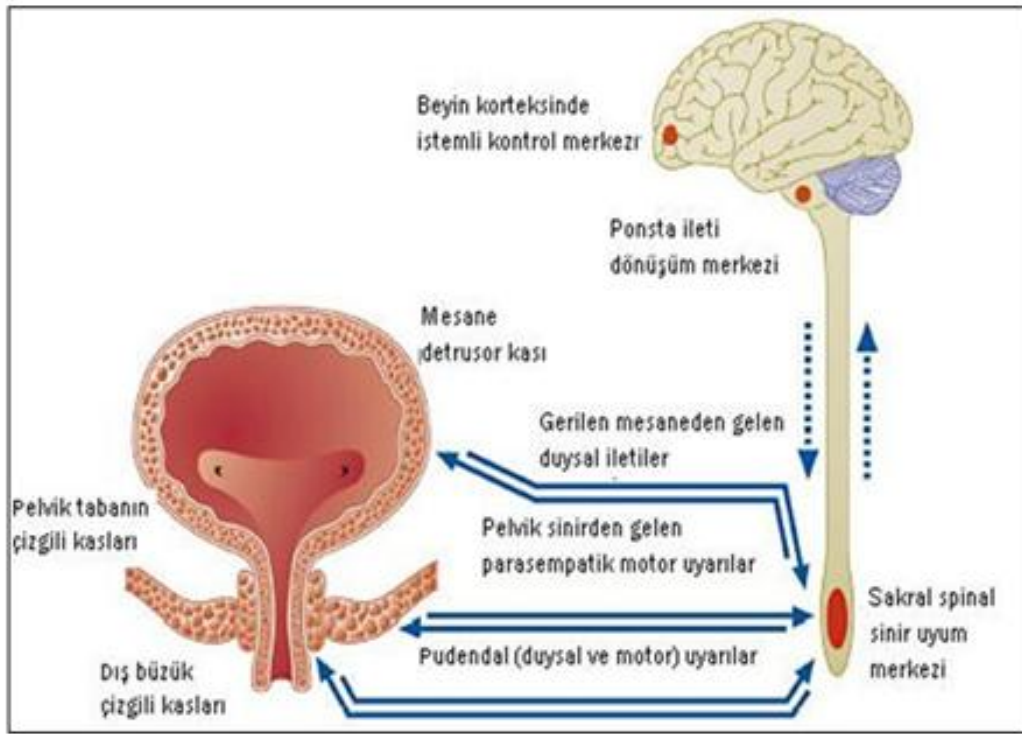
Mesane içinde artan idrar miktarı mesane içi basıncın artmasına yol açar. Artmış olan basınç afferent sinirler tarafından algılanıp merkezi sinir sistemine iletilir. Son yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, ürotelyumun bu süreçte çok önemli bir rolünün olduğu belirtilmiştir (Birder ve de Groat 2007).

Mesanedeki kasılmaların yaşla ilgisi olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Norepinefrin (NE) ve isoproterenol gibi β -adrenerjik reseptör agonistleri tarafından indüklenen relaksasyonun erginlere göre genç bireylerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (Nishimoto ve ark 1995). Yapılan bir çalışmada tavşan mesanesinde isoproterenol tarafından indüklenen gevşemenin, mesanenin trigon bölgesinde erkeklere göre dişi tavşanlarda daha fazla olduğu görülmüş olup, fakat detrusör kasında herhangi bir farklılığın olmadığı sonucu görülmüştür.

Mesane ve üretral sfinkter; sempatik, somatik ve parasempatik sinir liflerinin mükemmel bir kombinasyonu ile innerve edilir. Mesaneden çıkan afferent sinyaller, beynin pontin bölgesinde depolama ve ürinyasyon merkezinde işlenmektedir (Michel

ve ark 2005). Bu periferel sinirler bilgiyi çift yönlü olarak spinal kord ve organlar arasında taşırlar (Yoshimura ve Groat 1997).

Mesenenin sempatik innervasyonu $T_{10} - L_2$ 'den köken alan N. hipogastrik sinirler aracılığıyla olmakta olup, bu lifler farklı seviyelerde spinal kordu terk ederler. N. hipogastrik sinirler mesenenin dolum fazında mesane düz kasının gevşemesine yol açmakta, internal sfinkterin ise kasılmasına sebep olmaktadır. Mesanede parasempatik sinirler N. pelvikus aracılığıyla $S_2 - S_4$ 'den köken almaktadır. N. pelvikus, mesane düz kasının kasılmasına yol açmakta, internal sfinkterin ise gevşemesine sebep olmakta ve bunun sonucunda mesenenin boşaltılmasını sağlamaktadır. Mesenenin somatik sinirleri ise N. pudental sinirler olup $S_2 - S_4$ 'den köken almaktadır. Mesenenin pelvik taban kaslarının ve dış sfinkterinin kontrolünü sağlarlar (Konçuy 2005).



Şekil 2.3. Mesenenin sinirsel kontrolü. (<http://www.adnanarican.com/2011/11/norojen-mesane/>)

2.3. Mesanenin Reseptörleri

Mesane duvarında yer alan farklı özellikte reseptör yapıları mevcuttur. Mesane kontraktilesinde asetil kolin (ACh) ve NE dışında, taşikinin (Anderrson 2006), bradikinin (Chopra ve ark 2005), ATP (Rapp ve ark 2005), endothelin (Ukai ve ark 2006), serotonin (Chetty ve ark 2007) ve proteaz gibi agonist maddeler rol oynar. Mesane fonksiyonlarının gerçekleşmesinde etkili olan reseptörler aşağıda belirtildiği gibi açıklanabilir.

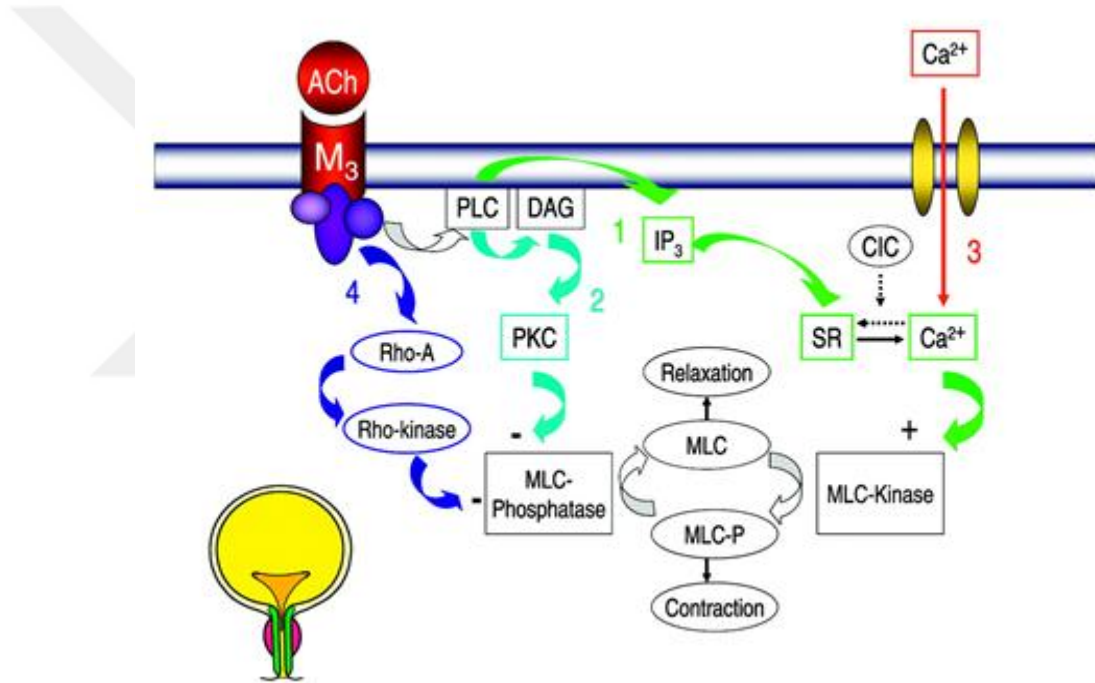
2.3.1. Kolinerjik Reseptörler

Muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu mesane düz kası kasılır. Muskarinik reseptör genleri türler arasında oldukça benzerlik gösterir. Muskarinik reseptörler insan ve farklı canlıların mesanelerinde; M₁, M₃, M₅ ve M₂, M₄ reseptörleri olmak üzere iki fonksiyonel kategoriye ayrılmaktadır. M₁, M₃, M₅ reseptörleri Gq/11 proteinleri aracılığıyla fosfolipaz C'yi aktive eder. M₂, M₄ reseptörleri boğmaca toksinine duyarlı Gi/o proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı inhibe etmektedir (Caulfield ve Birdsall 1998).

Muskarinik reseptörler hem merkezi hem de periferel sinir sisteminin nöronlarında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde olan kalpte, solunum yollarında, gastrointestinal sistemde, üriner yollarda, göz ve ekzokrin bezlerde bulunur. Birçok temel fizyolojik işlevi içeren düzenlemeye aracılık eder (Caulfield ve Birdsall 1998, Nathanson 2001). Muskarinik reseptörler mesanede ise; detrusör kasında, lamina propriada ve mesanenin yüzey epitelinde bulunurlar (Anderrson 2011). Bununla birlikte kolinerjik sinirlerin parasempatik uçlarında da bulunurlar. Presinaptik uçtaki M₁ reseptörleri ACh salınımını uyarırken, M₂ ve M₄ reseptörleri ise bu nörotransmitterin salınımını engeller. M₂ ve M₄ reseptörleri uyarıldığı zaman, ACh'nın depolanma fazında salınımını durdurarak mesanenin dolumu esnasında kasılmaları engellenir. M₁ reseptörü uyarıldığı zaman salınan ACh ürünasyon fazında mesanenin kasılmasına yol açar (Somogyi ve ark 1997, Braverman ve ark 1998).

M₂/M₃ oranının insanlarda 3/1, sıçanlarda ise 9/1 olduğu yapılan reseptör bağlamaları çalışmaları sonucunda tespit edilmiştir (Wang ve ark 1995, Yamanishi ve ark 2000). M₁ reseptörünün beyin korteksi ve striatumda; M₂'nin kalpte ve beyincikte; M₃'ün ekzokrin salgı bezlerinde ve düz kaslarda; M₄'ün striatumda;

M₅'in ise sustantia nigra da ekspresyonları yüksektir (Nathanson 2001). M₂ reseptörleri mesane dokusunda daha yaygın olmalarına rağmen, mesanenin kasılmasında M₃ reseptörlerinin daha büyük rol oynadığı bilinmektedir (Andersson ve Arner 2004, Giglio ve Tobin 2009). M₂ ve M₄ reseptörleri mesane düz kasında kontraksiyonları inhibe ederken; M₁, M₃ ve M₅ reseptörleri ise kontraksiyonları uyarırlar (Giglio ve Tobin 2009). ACh, M₂ ve M₃ reseptörlerine bağlanmaktadır. M₃ reseptörlerine bağlandığı zaman fosfolipaz C aktive olarak IP₃ oluşumuna neden olur. IP₃ ise endoplazmik retikulumdan Ca⁺² salınımını uyararak kalmodulinin konformasyonel değişime uğramasına neden olur. Bunun sonucunda MHZK yolu aktive olarak mesane düz kasında kasılma meydana gelir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. M₃ reseptör aracılığıyla düz kasların kasılma mekanizması. (Andersson ve Arner 2004)

Muskarinik reseptörler G proteinleriyle kenetli reseptör ailesinin üyesidirler ve 50 – 70 kDa molekül ağırlığında glikoproteinlerdir (Hosky 1992, Bany ve ark 1999). Muskarinik reseptörlerin hücre yüzeyinde ligand bağlama bölgesi, hücre zarının sitoplazmik yüzeyinde G protein bağlama bölgesi vardır (Bonner 1989). Muskarinik reseptörlerin amino ucu hücre dışında, karboksil ucu hücre içindedir (Wheatley ve ark 1986, Nathanson 2001).

Tavşan detrusör kasında yapılmış olan bir çalışmada, betanikol ile indüklenen kontraksiyonların, nonselektif katyon kanal inhibitörü (LOE-908) ile kombine riokinaz inhibitörü (Y27632, HA1077) tarafından ortadan kaldırıldığı gözlenmiştir. Onlar, detrusör kasındaki muskarinik reseptör aktivasyonunun hem nonselektif katyon kanalları hem de riokinaz aktivasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Jezior ve ark 2001). Bununla birlikte yapılan çalışmalar sonucunda muskarinik reseptörlerin IP3 üretimini uyardığı yüksek konsantrasyonda muskarinik agonistler kullanılarak gösterilmiştir (Hashitani ve ark 2000). M₂ reseptörleri uyarıldığı zaman, Protein kinaz A'nın aktivasyonuna neden olan cAMP oluşumu baskılanır (Hegde 2006).

Yapılan bir çalışmada, kedi detrusör düz kasında ACh ile indüklenen kontraksiyonların M₃ reseptörüne bağlı, Gq/11, fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat fosfodiesteraz β -1 (PLC- β 1) ve IP3'e bağlı olarak Ca⁺² salınmasının aktivasyonu ile olduğu belirtilmiştir (An ve ark 2002).

M₂ reseptörleri uyarılması sonucunda, protein kinaz C aktivasyonu ile ATP'ye duyarlı K kanalları inhibe olmaktadır (Bonev ve Nelson 1993). Bunun yanında nonspesifik katyon kanalları aktive olabilmektedir (Kotlikoff ve ark 1999). Sıçan mesanesi düz kaslarında, M₃ reseptörü ile başlatılan kontraksiyonların M₂ reseptörleri tarafından arttırıldığı ifade edilmiştir (Nakamura ve ark 2002).

Genel bir görüş olarak M₃ reseptörlerinin normal ürinyasyon kontraksiyonundan başlıca sorumlu olduğu bilinmektedir (Chess-Williams 2002). Sıçan mesanesinin obstrüksiyonunda dahi, M₃ reseptörlerinin detrusör kontraksiyonlarının düzenlenmesinde baskın bir rol oynadığı belirtilmektedir (Krichevsky ve ark 1999).

2.3.2. Adrenerjik Reseptörler

β -adrenerjik reseptörler aracılığıyla idrarın depolanması esnasında detrusör kası gevşemekte ve α 1-adrenerjik reseptörler aracılığıyla mesanenin boyun kısmı kasılmaktadır (Michel ve Barendrecht 2008). NE, adrenerjik sinirlerin elektriksel sitümüasyonu sonucunda mesane dokusunda salgılanmaktadır (Mattiasson ve ark 1987). Serbest bırakılmış olan NE, β -adrenerjik reseptörü uyarması sonucu detrusör düz kasında gevşemeye neden olmakta ve bununla birlikte mesane kompliyansını

arttırmaktadır (Yamaguchi ve Chapple 2007, Barendrecht ve ark 2008). Bununla birlikte NE; mesane boyunda, üretrada ve erkeklerde prostattaki $\alpha 1$ -adrenerjik reseptörleri aktive ederek kasılmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda mesanenin çıkış direnci artmış olur (Barendrecht ve ark 2008).

Alfa (α) Adrenerjik Reseptörler: Herhangi patolojik durumu olmayan sağlam bir mesanede, α -adrenerjik uyarı önemli bir role sahip olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan araştırmalarda, patolojik durumlarda, α -adrenerjik reseptör yoğunluğunun arttığı ve deneysel olarak mesanede NE ile oluşan cevapların gevşemeden kasılmaya dönüştüğü gösterilmiştir (Yoshimura ve Chancellor 2003).

Beta (β) Adrenerjik Reseptörler: Mesane düz kasında $\beta 1$ ve $\beta 2$ olmak üzere 2 alt tip β -adrenoseptör tespit edilmiştir. Mesane düz kasında fizyolojik gevşeme başlıca β -adrenoseptör aracılığıyla olmaktadır (Michel ve Vrydag 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, insan mesane dokusunda $\beta 3$ adrenoseptör messenger RNA'nın ekspresyonu ile $\beta 3$ reseptör alt tipinde detrusör kasının gevşemesine aracılık edebileceği belirtilmiştir. β -adrenerjik uyarı ile meydana gelen gevşeme, adenilat siklazın uyarılması ve cAMP'nin artması sonucunda gerçekleşmektedir (Yamaguchi 2002).

Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile, in situ hibridizasyon ve in vitro izometrik kontraksiyonlar gibi çeşitli çalışmalarla, insan detrusör dokusunda $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ reseptör ekspersyonu yapılabilmektedir. Bu reseptörler içinde en etkili gevşemeye $\beta 3$ -adrenoseptör agonistleri neden olmaktadır (Canda ve ark 2006).

2.3.3. Dopamin Reseptörleri

D_1 , D_2 , D_3 , D_4 ve D_5 olmak üzere dopaminerjik reseptörlerinin 5 tipi bulunur. Mesanede bulunan D_1 ve D_5 reseptörleri uyarıldığında, mesane düz kasında eksitator etki meydana gelmekte olup; D_2 , D_3 ve D_4 reseptörleri uyarıldığında ise mesane kontraktilesinin inhibe olduğu gözlenmiştir (Berger ve ark 1987). Pontin ürinyasyon merkezine mikroenjeksiyon ile dopamin enjeksiyonu yapılan bir çalışmanın sonucunda, mesane kapasitesi azalmış ve ürinyasyon refleksi oluşturulmuştur (De Groat 1993). Parkinsonlu hastalarda ise nörojenik detrusör overaktivitesi ve mesanenin boşalmasında disfonksiyon mevcuttur (Berger ve ark 1987). Bunun sonucunda, substantia nigra ve corpus striatum arasında bağlantı yeri olan

nigrositriatal bölgede dopamin yetersizliği ve D₁ reseptör aktivitesinin yetersiz inhibisyonu muhtemeldir (Yoshimura ve ark 1993).

2.3.4. Histamin Reseptörleri

Histamin organizmada çeşitli fizyolojik mekanizmalarda rol oynayabilen endojen biyojenik amindir. Periferal fonksiyonlarının yanında nörotransmitter olarak görev yaparlar (Anderson 1993, Nuutinen ve Panula 2010). Histamin organizmadaki etkilerini H₁, H₂, H₃ ve H₄ reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir (Hill ve ark 1997, Parsons ve Ganellin 2006).

Histamin mesane kasında bulunan H₁ reseptörleri tarafından mesane düz kasının kasılmasına neden olur (Anderson 1993). Histamin genelde düz kas kontraksiyonları üzerinde kasıcı bir etki gösterir. Damar düz kasında ise gevşetici etki gösterirler. Düz kaslarda histaminin neden olduğu kasılma H₁ reseptörleri aracılığıyla meydana gelirken, gevşeme ise H₂ reseptörleri tarafından gerçekleşmektedir. Damar dışında bulunan diğer düz kasları histamin, nadir olarak gevşetir, genellikle kasar. H₁ reseptörlerinin insan bronş düz kasında vazokonstriksiyon etkisi baskındır.

H₃ reseptörlerinin merkezi sinir sisteminde bulunduğu ve histaminerjik nöronlardan histamin sentezini ve histaminin serbest bırakılmasını inhibe ettiği belirtilmiştir (Parsons ve Ganellin 2006). H₄ reseptörleri ise mast hücreler ve immun sistemin çeşitli hücrelerinde görülmüştür (Jablonowski 2004).

2.3.5. Purinerjik Reseptörler

Purinerjik reseptörler P1 ve P2 olmak üzere iki tiptirler. P1 tipi adenosin gibi nükleozitlerle aktive olur. P2 tipi ise ATP ile aktive olmaktadır. ATP, purinerjik reseptörlerin 2 alt ailesini etkiler. Bunlardan ilki, iyon kanalı ailesinden olan P2X ve G- proteini ile kenetli reseptör ailesinden olan P2Y'dir. P2X'in 7 alt tipi, P2Y'nin ise 8 alt tipi olduğu gösterilmiştir (Ford ve ark 2006). Spesifik antikörlerle yapılan immunohistokimyasal deneylerle farklı P2Xreseptörleri için, P2X1 reseptörlerinin sıçan mesanesindeki vasküler düz kasların membranlarında baskın olan alt tür olduğu belirlenmiştir.

2.3.6. Vanilloid Reseptörler

Vanilloid reseptörler (TRP) spesifik olmayan iyon kanallı reseptörlerdir. Vanilloid reseptörlerin memeli canlılarda TRPC, TRPV, TRPP, TRPA ve TRPML olmak üzere alt aileleri bulunur (Montell 2002).

Ca⁺²ya geçirgen iyon kanalları olan TRPV1 reseptörlerine; üreterial hücrelerde, detrusör kasında ve mesanenin afferent sinirleri üzerinde rastlanmıştır. Isı, kapsaisin ve resiniferatoksin gibi vanilloid bileşikler bu reseptörleri aktive ederler (Avelino ve Cruz 2006). Bir başka TRPV reseptör alt tipi olan TRPV4 reseptörleride, mesane ütölyumunda fazla miktarda bulunur. TRPV4 knock out farelerde ürinasyon kontraksiyonu frekanslarında artış olduğu belirlenmiştir (Gevaert ve ark 2007). Bu reseptörler yangı durumunda aktive olurlar.

2.4. Mesanenin Fonksiyon Bozuklukları

Mesane ile ilgili rahatsızlıklar gün geçtikçe artmakta ve günümüzde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Belli başlı mesane bozuklukları özetle aşağıdaki gibi açıklanabilir.

2.4.1. Aşırı Aktif Mesane (over active bladder – OAB)

Aşırı aktif mesane, ani ve istemsiz mesane kasılmaları ile karakterize bir hastalıktır. Ani ve durmayan idrar yapma ihtiyacına neden olur. Kişi çok sıkışmasına rağmen yaptığı idrar miktarı çok azdır. Bu kişilerde mesane kasında ani idrar hissi oluşturan spazmlar meydana gelmektedir. Mesanenin hem sinirsel hem de kas yapısını ilgilendiren patolojik bir durumdur. Bel fıtığı, Parkinson, multipl skleroz, omurilik yaralanmaları, idrar yolu enfeksiyonları, şeker hastalığı gibi nedenlerle ortaya çıkabildiği gibi normal boşaltım sistemi olan kişilerde de görülebilir. OAB tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlardan birisi muskarinik reseptör antagonistleridir.

2.4.2. Obstruktif Mesane

Obstruktif mesane olaylarında β -AR'lerin azaldığı belirlenmiştir (Rohner ve ark 1978, Tsujii ve ark 1992, Yamanishi ve ark 2002). Yapılan bir çalışmada, mesane çıkışı daralması olan hastalarda NE'nin, mesane şeritlerinde gevşeme yerine

kasılmaya yol açtıkları ifade edilmiştir (Perlberg ve Caine 1982). Başka bir araştırmada da mesanenin overaktivitesinde, α -AR'lerin fonksiyonunda artma olmadığı belirtilmiştir (Smith 1994).

2.4.3. Mesane Atonisi

Mesane atonisi genelde yaşlı insanlarda görülen patolojik bir durumdur. Bu patolojik durumda; mesane düz kas hücrelerinin sayısında azalma, akson dejenerasyonu ve kollojen birikiminden dolayı interstisyel boşluklarda genişleme meydana gelmektedir (Elbadawi 1993). Mesane atonisine yol açan diğer muhtemel sebepler; anestezi, pelvik bölgenin cerrahisi ve kemik kırıkları, kabızlık, sakral nöropatiler ve diabetes mellitustur (Noël ve ark 2010).

2.4.4. Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans, mesane kontrolünün kaybı ve bununla birlikte istem dışı, damlalar halinde veya daha yoğun olarak idrarın kaçması durumudur. Üriner inkontinans vakaları kadınlarda daha sık görülmektedir. Her yaşta görülebilen üriner inkontinans vakaları, mesane ile alakalı patolojik durumlardan en yaygın görülenlerinden birisidir (Wilson ve ark 2001). Üriner inkontinans genellikle üriner kontrol sisteminde bulunan sfinkter olarak adlandırılan dairesel bir kasın zarar görmesi sonucu oluşur. Fiziksel tıkanma, enfeksiyon, kafein ve bazı ilaçların yan etkileri gibi birçok nedeni vardır. Kanseri, diyabet, inme, Parkinson hastalığı ya da multipl skleroz gibi daha ağır hastalıklar da üriner inkontinansa sebep olabilir. α -AR antagonistleri kullanan kişiler sfinkter kaynaklı inkontinansa yatkın hale gelirler. Üriner inkontinansın tedavisinde mesane eğitimi ve pelvik taban egzersizi gibi konserve tedavilerin yanında antimuskarinerler ve Ca^{+2} kanal blokörleri gibi farmakolojik ajanlar uygulanmaktadır.

Üreter sistem taş hastalığının tüm dünyada görülme sıklığı %1-13 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir. Üriner sistem taşlarının tedavisi; buldukları anatomik lokalizasyona, boyutlarına ve oluşturdukları ek komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterir. Üreter taşlarda tedavi seçenekleri; gözlem, medikal ekspulsif tedavi, vücut dışı şok dalgası ile taş kırma, perkutan antegrad üreteroskopi, retrograd üreteroskopi ve açık laparoskopik üreterolitotomidir (Crowley ve ark 1990). Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin uygulanacağı taşın

büyüklüğü, mevcut imkanlar, tedavi maliyeti ve cerrahi deneyim gibi durumlara bağlıdır. Semptomları kontrol altında tutabilen, enfeksiyon bulguları olmayan küçük üreter taşlarında kendiliğinden düşmesinin beklenmesi iyi bir seçenektir. Aynı zamanda hastaya cerrahi girişimden korumaktadır.

2.5. Silodosin

Silodosin öncelikli olarak insan prostatı, mesane tabanı, mesane boyu, prostatik kapsül ve prostatik üretrada bulunan α -1A adrenoseptörü için çok seçicidir. Bening prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili, erkeklerdeki işeme disfonksiyonunun medikal tedavisinin en önemli bileşeni alfa reseptörlerin bloke edilmesini sağlayan ilaçlardır (Auffenberg ve ark 2009). Bunun sonucunda prostatik düz kasının gevşemesi meydana gelmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda bu gevşemeden bağımsız olarak yüksek olasılıkla kan damarları, ürotelyum, afferent sinirler ve mesane düz kaslarındaki gevşemenin de klinik etkili olduğu belirtilmektedir (Yono ve ark 2011).

Yaşlanma ile birlikte BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) erkeklerde sık görülmektedir. Tipik olarak erkeklerdeki AÜSS, BPH ile ilişkilendirilmektedir. Bu durumdaki BPH ise mesane çıkım tıkanıklığı yapabilecek kadar büyümüş prostatı göstermektedir (Chapple ve Roehrbor 2006). Bu durumda alfa reseptörler aracılığıyla prostat düz kaslarının kasılması mesane çıkım tıkanıklığına yol açar ve AÜSS ortaya çıkar. Mesane büyümesine bağlı oluşan mesane çıkım tıkanıklığı ve AÜSS tedavisinde, medikal olarak ilk basamak alfa reseptörleri bloke eden moleküller kullanılmaktadır (Oelke ve ark 2013). Bu şekilde düz kaslarda gevşeme sağlanır. Yapılan bir çalışmada α -1A, α -1B ve α -1D olmak üzere 3 tip α -1 reseptörünün alt tipi gösterilmiştir (Michel ve ark 1995). Daha sonra yapılan farmakolojik çalışmalarda ise alfa 2 (2a,2b,2c) reseptör alt tiplerinin varlığı gösterilmiştir ve böylece Alfa 1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2c olmak üzere 6 adet alfa reseptör alt tipi ortaya konulmuştur (Hieble ve ark 1995).

Moleküler çalışmalar, α -1 adrenerjik reseptörlerin G protein ailesine ait Gq/11'in inositol fosfatı hidrolizini uyardığını göstermektedir. A-1a alt tipi en çok karaciğer, kalp, beyincik ve beyin korteksinde; α -1b alt tipi dalak, böbrek ve fetal beyinde; α -1d alt tipi ise en çok beyin korteksinde ve aortta eksprese edilmektedir

(Price ve ark 1994). AÜSS’de prostat, spinal kord ve mesaneden salınan α -1 adrenerjik reseptörler önemlidir. İnsitu hibridizasyon tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada, erkek prostat hücrelerinin mRNA’larının α -1a alt tipine karşı duyarlı olduğunu ve BPH’ya bağlı AÜSS tedavisinde selektif blokaj yapan moleküllere ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Price ve ark 1993).

Adrenerjik reseptörler prostatik tonüsten sorumludur ve bu durumu esas olarak reseptörün α -1 alt tipi kontrol eder (Schwinn ve Roehrborn 2008). Bu reseptörlerin bloke olması prostat ve mesane boyundaki düz kasların gevşemesine ve AÜSS’nin rahatlamasını sağlamaktadır. Ayrıca mesane içinde veya spinal kordda α -1 adrenerjik reseptörlerin blokajında bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir (Schwinn ve Roehrborn 2008).

Silodosin BPH/AÜSS tedavisinde güncel olan ve prostat dokusunda baskın olan α -1A adrenerjik reseptör alt tipine tek selektif olan alfa blokerlerdir.(Rossi ve Roumegue’re 2010). Silodosin α -1a reseptörlere α -1b reseptörlerden 162 kat, α -1d reseptörlerden ise 50 kat daha selektiftir (Rossi ve Roehrborn 2008).

Silodosin oral olarak uygulandığında iyi absorbe edilir ve absorpsiyonu doz orantılıdır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %32’dir. Silodosin glukuronidasyon (UGT2B7), alkol, aldehit dehidrojenez ve oksidatif yollarla (başta CYP3A4) geniş çapta metabolizasyona uğrar. Yapılan in vitro çalışmalar, silodosinin sitokrom P450 enzim sistemini inhibe etme ya da indüklemeye potansiyeline sahip olmadığını göstermiştir.

2.6. Serotonin

Serotonin, diğer adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT), santral ve periferik sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteridir. Santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronlar başlıca beyin sapındaki “raphe çekirdeği”nde bulunur (Constenla 2004, Jordan ve ark 2007). 5-HT, L-triptofan’ın triptofan hidroksilaz ile hidroksillenmesi ile oluşan 5-hidroksi-L-triptofan’ın aromatik L – amino asit dekarboksilaz ile dekarboksillenmesiyle oluşur (Tuncer 2005). İnsan vücudundaki miktarı yaklaşık 10 mg kadardır. Bunun büyük bir kısmı (4-8 mg) mide ve barsak mukozasındaki epitel hücrelerinin özelleşmiş şekilleri olan enterokromaffin hücrelerde bulunur. Vücutta 5-

HT'nin büyük kısmını sentez edip depolayan enterokromaffin hücreler, epitelyum hücrelerinin özelleşmiş şekilleridir (Kayaalp 1997).

5-HT, hayvan ve bitkiler aleminde yaygın olarak bulunur. Örneğin; vertebralı hayvanlarda, meyvelerde, fındık gibi sert kabuklu çerezlerde, ısırgan otunun dalayıcı tüylerinde, akrep ve eşek arısının venomunda dahi bulunur.

5-HT merkezi sinir sistemi, otonomik sinir sistemi ve gastrointestinal sistem içinde önemli nörotransmitter fonksiyonları yerine getirir (Hoyer ve ark 1994, Richard ve ark 2008). 5-HT enterokromaffin hücrelerde, mast hücrelerinde, santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronlarda ve enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentez edilir. Trombositlerde 5-HT'nin sentezi olmaz. Trombositler dolaşımdaki 5-HT'yi, Na⁺ bağımlı bir transportör aracılığıyla aktif transport suretiyle alır ve depolarlar. 5-HT içeren bütün hücrelerde, bu madde ATP ve iki değerli kationlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller içinde bulunur. 5-HT içeren veziküller, elektron mikroskopisinde ortası yoğun granüller şeklinde görünürler (Kayaalp 1997). 5-HT, böbrek ve karaciğerde monoamin oksidaz (MAO) ve aldehit dehidrogenaz enzimleri ile 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) dönüştürülerek idrarla atılır (Portas ve ark 2000, Sikander ve ark 2009). İdrar ile 24 saatte çıkarılan 5-HIAA miktarı vücutta 5-HT'nin sentez ve yıkımının bir ölçüsüdür (Kayaalp1997). Serotonin reseptörlerinin 5-HT_{1A,B,D,E,F}, 5-HT_{2A,B,C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A,B}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olmak üzere yedi ana alt tipi bulunur ve bu alt tiplerden 18 adet gen sorumludur (Berthouze ve ark 2005). 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörleri mesanenin parasempatik siniri olan N. pelvikusta bulunmaktadır (Lai ve ark 2007). Serotonin, mesane düz kasında bulunan 5-HT₂ reseptörlerine bağlanarak etkili olmaktadır. İlk olarak, 5-HT direkt mesane düz kasına etki ederek kontraksiyona neden olur. İkinci olarak ise mesanede bulunan otonomik innervasyon yoluyla indirekt olarak, mesane düz kasında kontraksiyona sebep olur (Haas ve ark 2008).

2.6.1. Serotonin Reseptör Antagonistleri

Serotonin reseptör ailesi 7 farklı reseptörden oluşur. 5-HT₃ reseptörü hariç hepsi G-proteini bağlı reseptörlerdir. 5-HT₃ reseptörü ise uyarıcı iyonoforik bir reseptördür (Szabo ve ark 2004). İntestinal hücrelerdeki 5-HT₃ reseptörleri ligand bağlı kation kanallarıdır ve Ca⁺² içeren çeşitli kationların girişine izin verir. 5-HT₃

reseptör aktivasyonu presinaptik terminaller ve postsinaptik hücrelerin nöronal eksitasyonu ile asetilkolini içeren nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır (Peters ve ark 2004). 5-HT₃ primer olarak santral sinir sisteminde, hipokampüste, neokortekste, amigdala, hipotalamus ve beyin sapının area postrema'sında yerleşmiştir. Periferde ise pitüiter bez ve bağırsak sinir sisteminde yerleşir. 5-HT_{3B} alt tipinin mRNA ve proteinin orijinali dalak, kalın bağırsak, ince bağırsak ve böbrekte lokalize olduğu gösterilmiştir (Dubin ve ark 1999). Gelişmekte olan çalışmalar 5-HT₃ reseptör alt tiplerinin bir dizi hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle A, B, D ve E alt tiplerindeki mutasyonlar bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete, irritabl bağırsak sendromu ve iştahsızlık ile ilişkilendirilmiştir (Niesler ve ark 2011). Periferik 5-HT₃ reseptörleri aynı zamanda ağrı yollarında da bulunur. Periferik (abdominal vagal afferentler) ve santral (area postrema kemoreseptör trigger zon ve nükleus traktus soleus) olarak yerleşmiş olan 5-HT₃ reseptörlerinin, kusma refleksinin başlamasında önemli rol oynadıkları görülür.

5-HT₃ reseptör antagonistlerinin önerilen dozları birkaç kat fazlasında dahi ciddi yan etkileri bulunmaz. En sık karşılaşılan yan etkilerinin ilkinde baş ağrısı görülür. Sedasyon, ekstrapiramidal semptomlar veya solunum depresyonuna neden olmazlar.

2.7. Palonosetron

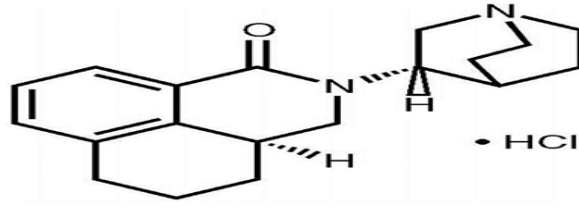
Palonosetron hidroklorür antiemetik ve bulantı önleyici bir ajandır. Palonosetron güçlü bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir. (Şekil 2.5)

Palonosetron Hidroklorür yapısı

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₄N₂O

Molekül ağırlığı: 332.87 g/mol

Açık Formülü: (3aS)-2-[(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] octan-3-yl]-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-benzo [de] isoquinolin-1-one



Şekil 2.5. Palonosetronun kimyasal yapısı.
(<http://www.google.com/patents/WO2009087643A1?cl=en>)

5-HT₃ RA'lar yüksek ve orta derecede emetojenik kemoterapi uygulanan hastalar için antiemetik tedavinin temel dayanağıdır. Fakat bu ajanlarla dahi, bazı hastalar akut bulantı ve kusma yaşamaya devam ederler (Grunberg ve ark 2004). Ayrıca, kemoterapiden 2-5 gün sonra ortaya çıkan gecikmiş bulantı ve kusma daha da büyük bir sorun yaratır ve sıklıkla kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin tekrarlanan dozları ile sağlanan etkinlik ile üstesinden gelinmeye çalışılır (Grunberg ve ark 2004).

5-HT₃ reseptör antagonistleri içerisinde grubun en yeni üyesi olan palonosetron kemoterapiye sekonder gelişen akut bulantı ve kusmanın tedavisinde grubun diğer üyeleriyle eşdeğer bir etkiye sahiptir. Hem gastrointestinal hem de santral sinir sistemine antiemetik bir etki gösterir. Diğer 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında 5-HT₃ reseptörlerine bağlanma affinitesi daha yüksek olup, daha güçlü ve daha güvenli bir profili olan ilaçtır (Grunberg ve Koeller 2003, Rudolph 2006).

2.7.1. Palonosetronun Yarılanma Ömrü ve Bağlanma Affinitesi

Palonosetron yüksek bağlanma affinitesi ve aynı gruptaki diğer ajanlarla karşılaştırıldığında daha uzun yarı ömrü olan yeni bir farmakolojik ajandır. Yarı ömrü yaklaşık 40 saat olup 5-HT₃ reseptörlerine bağlanma affinitesi grubun diğer üyelerine kıyasla 100 kat daha fazladır (Aapro 2007). Çalışmalarda klinik anlamlılık gösterilmemiş olsada, uzun yarılanma ömrü ile birlikte palonosetronun 5-HT₃ reseptörlerine yüksek bağlanma affinitesinin, ilacın uzamış etkisine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (Aapro 2007).

2.7.2. Palonosetronun Metabolizması

Palonosetronun yaklaşık %50'si iki farklı metabolite dönüştürülür. Bu metabolitlerden birinin palonosetronun %1'i kadar 5-HT₃ reseptör antagonizması gücü vardır. Metabolik yollarla eliminasyon CYP2D6, CYP3A ve CYP1A2'yi içeren sitokrom P450 enzimleri ile olmaktadır. İn vitro çalışmalarda palonosetronun CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4/5 enzimlerini inhibe etmediği; CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4/5 enzimlerini indüklediği gösterilmiştir. Palonosetronun klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olmadığı düşünülmektedir (Rubenstein 2004, Rudolph 2006, Celio ve ark 2008).

2.7.3. Palonosetronun Farmakokinetiği

Faz I çalışmalarda intravenöz palonosetronun 0,3 mcg/kg'dan 90 mcg/kg'a kadar değişen farklı dozlarda farmakokinetik özelliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (Stoltz ve ark 2004). Ortalama toplam vücut kleransı, yarı ömrü ve görünen dağılım hacmi sırasıyla 1,1-3,9 mL/dak/kg, 33,7-54,1 saat ve 3,9-12,6 L/kg arasında değişmektedir. Bunun yanında plazma proteinine bağlanması yaklaşık %60'dır. Uygulanan dozun yaklaşık %50'si metabolize edilir. Radyoizotopla işaretli tek bir palonosetron dozunun %80'den fazlası 144 saat içinde idrarla atılır (Stoltz ve ark 2004, Stoltz ve ark 2004).

2.7.4. Palonosetronun Klinik Uygulaması ve Etkinliği

Önerilen doz uygulaması kemoterapi alınmadan 30 dk önce 0,25 mg dozda 30 sn süreyle uygulanması şeklindedir. Çalışmalarda tek bir doz ile akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkinliği diğer 5-HT₃ RA'lara eşdeğer bulunmuş, gecikmiş bulantı ve kusmanın tedavisinde diğer 5-HT₃ RA'lara göre daha etkili olduğu görülmüştür (Eisenberg ve ark 2004, Stoltz ve ark 2004, Aapro ve ark 2006, Saito ve ark 2009).

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. OT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Palonosetronun test edilen dozlarının tümü, klinik açıdan önemli QTc aralığının uzamasına neden olmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziyojji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2015/033 kararı ile onaylandı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP birimi tarafından 151318008 numaralı proje kapsamında desteklendi.

3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi

Deneysel hayvanlarda, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen; 200 – 250 g ağırlığında, 8 – 20 haftalık 14 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar; 12 saat gece/ 12 saat gündüz ortamda, 20 ± 2 °C oda sıcaklığında, nem oranı % 50 ± 5 olacak şekilde, havalandırma (15 kez/ saat %100 temiz hava) sağlanarak plastik kafesler içerisinde tutuldu. Hayvanlar cam şişelerdeki çeşme suyu ile ve pelet halindeki özel sıçan yemleriyle beslendi (Tablo 3.1).

Sıçan Beslenmesinde Kullanılan Yemin İçeriği	
Buğday	150 gr.
Mısır	100 gr
Arpa	270 gr
Kepek	80 gr
Soya	294 gr
Balık Unu	80 gr
Tuz	6 gr
*Kavimix VM 23-Z	2 gr
Methionin	2 gr
**DCP	16 gr
*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.	

Tablo3.1. Kullanılan sıçan yeminin içeriği (g/kg).

3.2. Krebs Çözeltisi

Krebs çözeltisi in vivo ortamdaki fizyolojik şartları belli ölçüde in vitro ortamda sağlayan çözeltidir. Mesane düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini in vitro ortamda sürdürebilmelerine imkan sağlamaktadır (Tablo 3.2)

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

Tablo 3.2. Krebs çözeltisinin içeriği mM/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmıştır ve pH'ı 7.4'e ayarlanmıştır.

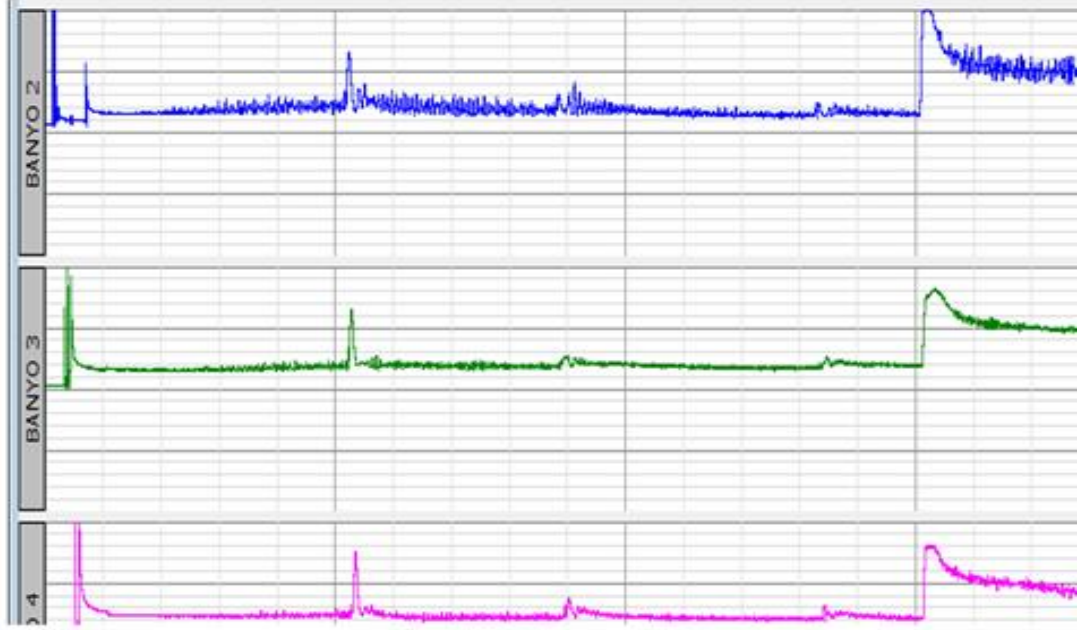
3.3. İzole Organ Banyosu

İzole organ banyosu; mesane dokusundan hazırlanan düz kas şeritlerinin canlılığını korumak, kimyasal bileşenler ve etken maddelere karşı biyolojik aktivitelerini test etmek için kullanıldı. İzole organ banyosu; çift çeperli yapıya sahip izole organ banyo sistemi (MAY IOBS 99), amplifikatör, hazneler, stant, depo, termostatlı dolaşım pompası, O₂ – CO₂ karışım tüpü (HABAS), kayıt ünitesi, sıvı ve gaz taşıma aparatlarından oluşmaktadır (Şekil 3.1). İzole organ banyosu içerisinde bulunan termostatlı dolaşım pompası, distile suyun sıcaklığını istenilen sıcaklığa ayarlayarak izole organ banyosunun çift çeperli bütün bölümlerinde sirküle ederek ısınmasını sağlayan cihazdır.



Şekil 3.1. İzole organ banyosu ve kayıt sistemi.

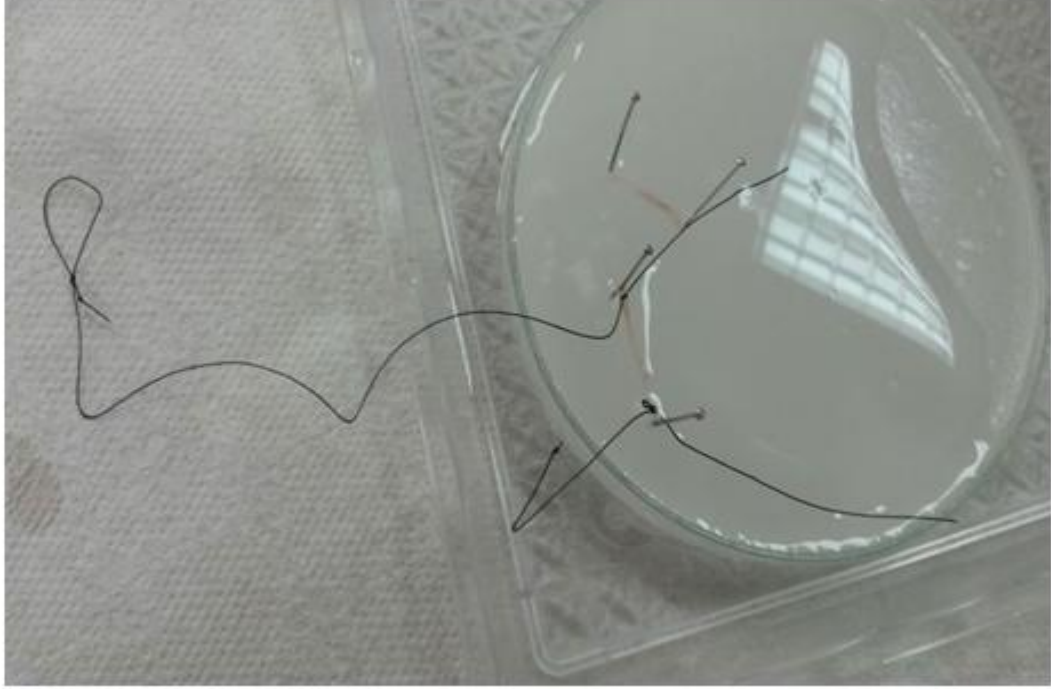
Deneyleerde 10 ml halinde 4 adet hazne kullanılmıştır. Hazneler de tüm sistem gibi çift çeperli olup, dış çeperlerinde termosirkulatörde ısıtılmış distile su sirküle olmaktadır. İç çeperde ise hazırlanmış olan Krebs çözeltisi bulunur. Mesane dokusundan hazırlanan şeritler iç çeperde yerleştirilmekte olup, bütün deneysel uygulamalar burada gerçekleştirilmektedir. Deneyle süresinde haznelerin alt bölgesinde yer alan bölümden %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı gaz ile haznede bulunan Krebs çözeltisi sürekli olarak gazlandırılmıştır. İzometrik transduser, mesane kas şeritlerinin uygulanan etken maddeyle karşı verdiği cevapları, elektriksel sinyallere çevirerek amplifikatör sistemine aktarır. Amplifikatör de izometrik transduserden alınan elektriksel sinyalleri büyütüp data analiz sistemine aktarır. Bu elektriksel sinyaller orijinal trasedekilerle uyumlu genlik parametreleri olarak kayıt sistemine iletilir. Veri kayıt ve analiz sistemi ise bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Kayıt ünitesi, izole organ banyosundaki mesane düz kas şeritlerinin kasılmalarının oluşturduğu genlik parametrelerini eş zamanlı olarak kaydeder. Bu kayıtlar daha sonra analiz edilip, herbir kas şeridinde kimyasal bileşen ve etken maddelerin uygulama öncesi ve sonrası sürelerde ortaya çıkan kasılma parametreleri genlik olarak belirlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. İzole organ banyosu kayıt sisteminde kontraksiyonların kaydedilmesi.

3.4. Mesane Şeritlerinin Hazırlanması

Deneilerde sıçanların bakım ve beslenme şartlarına herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Çalışmada Wistar cinsi 8 – 20 haftalık, 200 – 250 g arası 14 adet erkek sıçan kullanıldı. Servikal dislokasyon yöntemi ile sıçanlar ötenazi edildi. Median hattın abdomen dikkatlice açıldı ve mesane çıkarılarak içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kabına alındı. Mesane çevresinde bulunan bağ dokular temizlendi. Daha sonra mesane boyun kısmından apex yönünde longitudinal bir kesi ile açılarak mesaneden vertikal yönde 2X10 mm ebadında iki veya üç kas şeridi hazırlandı (Çelebi ve Doğan 2000, Çelebi ve ark 2013). Hazırlanan şeritler ipek iplerle bağlandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Mesane şeritlerinin hazırlanması.

Hazırlanan mesane düz kas şeritleri pH'sı 7.4 ve sıcaklığı 37 °C olan, %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan Krebs solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna yerleştirilerek alt ucu banyo tabanında yer alan çelik çengele, üst ucunda bir çelik tel ile transducere bağlandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. İzole organ banyosuna yerleştirilmiş mesane düz kas şeridinin görünümü.

3.5. Silodosinin Hazırlanması

Çalışmada 10 mg silodosin 1000 µl Krebs solüsyonunda çözdürüldü. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan silodosin çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosunda uygulanıncaya kadar 4 °C’de saklandı. Silodosini çözmek için kullanılan Krebs çözeltisi ACh hidroklorür (pcod: 3050 Sigma-Aldrich Spcure Street, St Louis, MO 63103 USA) ile indüklenmiş kasılmalara uygulandı. Çözücünün kontraksiyon üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

3.5.1. Silodosinin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Deneylerde sıçanlardan elde edilen mesane şeritleri kullanıldı. 7 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde uygulamalar yapıldı. 1. protokolda 10^{-5} M ACh ile indüklenmiş kasılmalar üzerinde herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. protokolda ise 10^{-5} M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde silodosinin etkileri test edildi. Dekapite edilen sıçanların median hattın abdomenleri açılarak mesaneler dikkatlice çıkarıldı. Mesane dokuları alınan örnekler, içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Bu mesanelerden vertikal yönde 2X10 mm ebadında mesane şeritleri hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 gr gerim uygulanarak yerleştirildi ve kasılmalar kayıt edildi. Bu gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit olarak kaldı.

Birinci protokolda her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodunu takiben spontan kasılma gösteren mesane şeritleri 10^{-5} M ACh ile indüklendi ve bu protokole işlem süresince herhangi bir müdahalede bulunulmadı. İkinci protokolda ise her bir sıçandan alınan diğer kesitler yerleştirildikten sonra, organ banyosunda her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodundan sonra 10^{-5} M ACh ile indüklendi. Onbeş dakika beklenildi. Beşer dakika arayla ve sırasıyla 0,0005 mg/ml, 0,005 mg/ml, 0,05 mg/ml ve 0,5 mg/ml olacak şekilde silodosin kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan tüm etkiler kayıt altına alındı.

3.6. Palonosetronun Hazırlanması

Çalışmada palonosetronun hidroklorür (pcod 33115 Sigma-Aldrich Chemie, St Louis, USA) kullanıldı. 10 mg palonosetron 1100 µl distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan palonosetron çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosuna uygulanana kadar -20 °C’de saklandı. Palonosetronu çözmek için kullanılan distile su, ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulandı. Çözücünün kontraksiyon üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

3.6.1. Palonosetron Uygulaması İçin Deney Protokolü

Deneylerde sıçanlardan elde edilen mesane şeritleri kullanıldı. 7 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde uygulamalar yapıldı. 1. protokolda 10^{-5} M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. protokolda ise 10^{-5} M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde palonosetronun etkileri test edildi. Dekapite edilen sıçanların median hattın abdomenleri açılarak mesaneler dikkatlice çıkarıldı. Mesane dokuları alınan örnekler, içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Bu mesanelerden vertikal yönde 2X10 mm ebadında mesane şeritleri hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 gr gerim uygulanarak yerleştirildi ve kasılmalar kayıt edildi. Bu gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit olarak kaldı.

Birinci protokolda her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodunu takiben spontan kasılma gösteren mesane şeritleri 10^{-5} M ACh ile indüklendi ve bu protokole işlem süresince herhangi bir müdahalede bulunulmadı. İkinci protokolda ise herbir sıçandan alınan diğer kesitler yerleştirildikten sonra, organ banyosunda her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodundan sonra 10^{-5} M ACh ile indüklendi. Onbeş dakika beklenildi. Yine beşer dakika arayla ve sırasıyla 0,0001 mg/ml, 0,001 mg/ml, 0,01 mg/ml ve 0,1 mg/ml olacak şekilde palonosetron kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan tüm etkiler kayıt altına alındı.

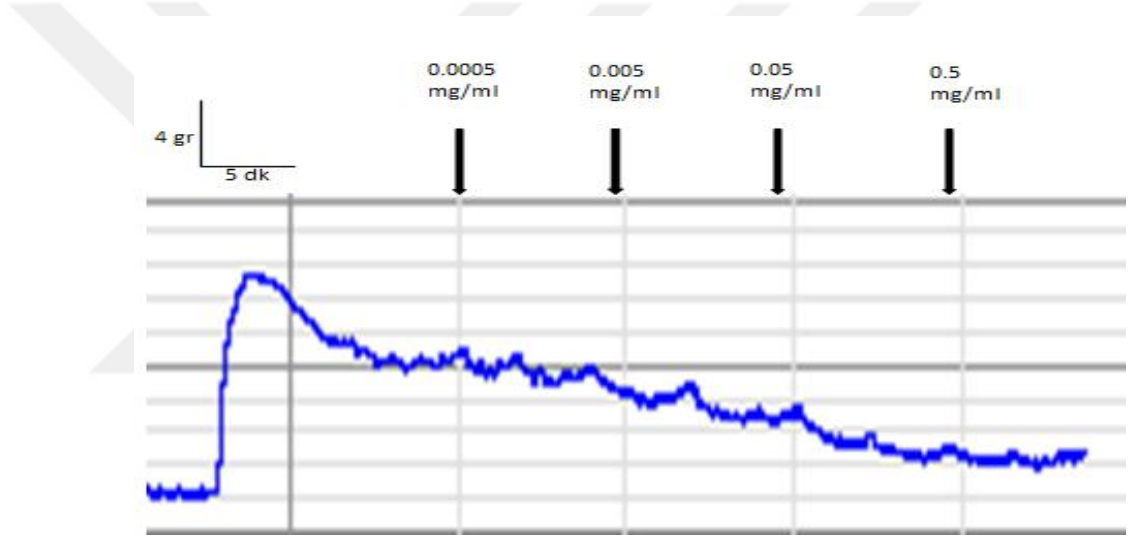
3.7. İstatistiksel Metot

Çalışmada gerekli olan istatistik için SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlara ilişkin değerler grafikler ile görselleştirildi. Sonuçların değerlendirilmesinde Paired Samples T Testi ve One Way ANOVA'da Tukey HSD testi uygulandı. Sayısal değişkenler ortalama \pm Standart sapma (SD) olarak verildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda Silodosin, Palonosetron ve Kontrol olmak üzere 3 grubumuz bulunmaktadır. Mesane şeritleri Krebs solüsyonu içeren organ banyosuna yerleştirildikten sonra, gerime bağlı olarak spontan kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar belirli bir süre takip edildi. Daha sonra silodosinin mesane kasılmaları üzerinde nasıl bir etki oluşturduğunu saptamak için; mesane düz kası 10^{-5} M ACh ile indüklendi. Mesane düz kası kasıldıktan sonra yaklaşık 15 dakikalık kontrol kayıtlarından sonra silodosinin 0.0005, 0.005, 0.05 ve 0.5 mg/ml konsantrasyonlardaki dozları kümülatif olarak uygulandı. Elde edilen bulgular silodosinin mesane kasılmaları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü (Şekil 4.1).

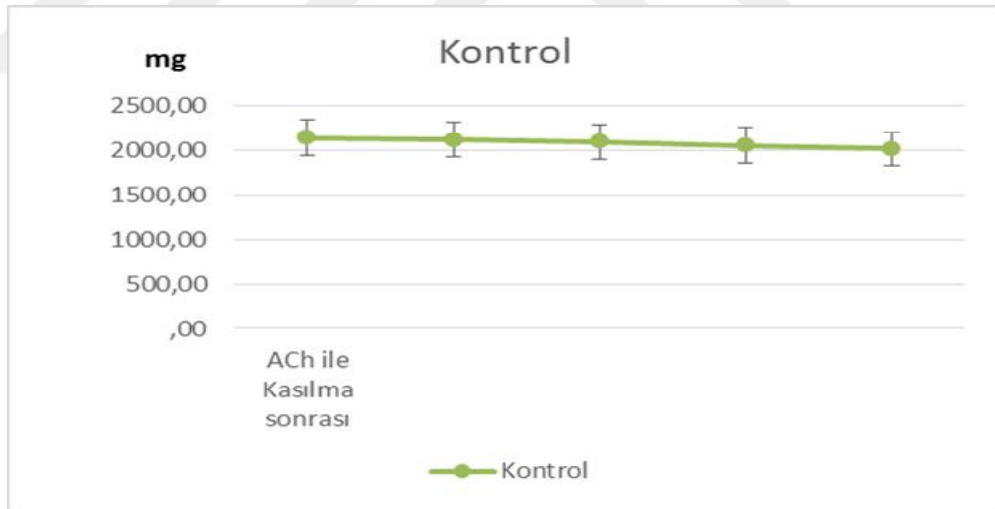


Şekil 4.1. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine silodosinin farklı dozlarının etkisini gösteren orijinal trase.

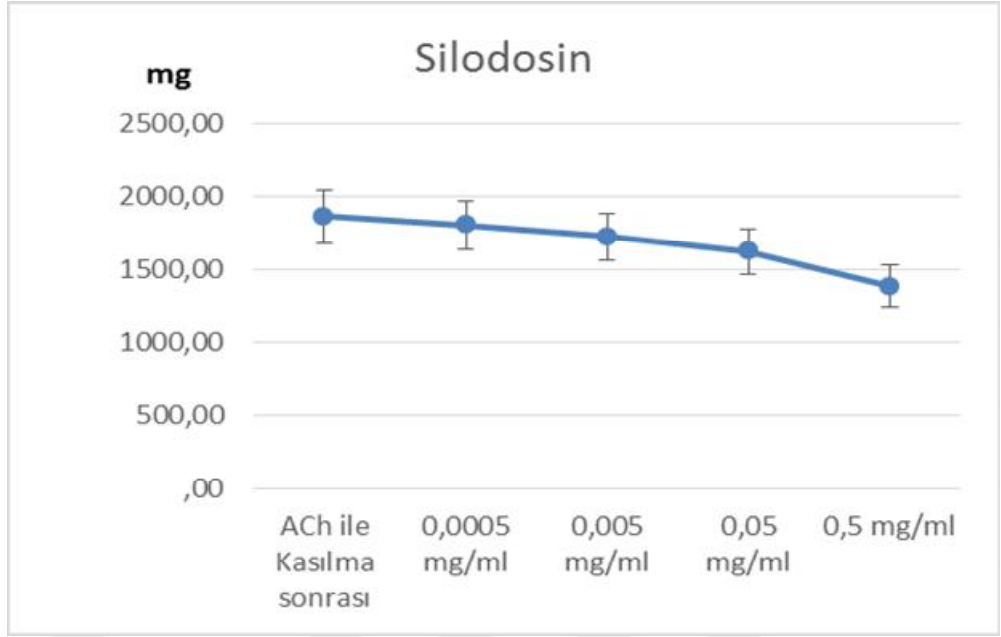
Genlik parametreleri değerlendirildiğinde silodosin gruplarında ACh ile kasılma sonrasında (KS) ortalama değerler $1860,69 \pm 513,91$ mg; 0,0005 mg/ml de (F1) $1804,49 \pm 469,93$ mg; 0,005 mg/ml de (F2) $1722,82 \pm 445,04$ mg; 0,05 mg/ml de (F3) $1621,39 \pm 432,20$ mg olarak belirlendi. Son olarak 0,5 mg/ml de (F4) ise ortalama değer $1382,89 \pm 404,01$ mg olarak belirlendi. Silodosinin 0.0005 mg/ml, 0.005 mg/ml ve 0.05 mg/ml dozları ACh ile indüklenen kontraksiyonlar üzerine etkilerinin kontrol gruba göre istatistiksel öneme sahip olmadığı belirlendi ($p > 0.05$, $n=8$). Silodosinin 0.5 mg/ml dozu istatistiksel olarak kontrol gruba göre anlamlı görülmüştür ($p < 0.05$) (Şekil 4.2). Silodosin kontrol grubuna göre genlik değerini düşürmüştür (Şekil 4.3) (Tablo 4.1).

Gruplar	Ach ile kasılma sonrası	F1	F2	F3	F4
Silodosin	1860,69 ± 513,91 mg	1804,49 ± 469,93 mg	1722,82 ± 445,04 mg	1621,39 ± 432,20 mg	1382,89 ± 404,01 mg
Palonosetron	2068,15 ± 755,41 mg	2009,54 ± 743,37 mg	1858,93 ± 687,07 mg	1573,49 ± 609,37 mg	1155,09 ± 419,04 mg
Kontrol	2134,05 ± 565,28 mg	2112,66 ± 548,75 mg	2094,34 ± 550,22 mg	2052,80 ± 555,66 mg	2015,16 ± 525,91 mg

Tablo 4.1. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerinde 3 grubun genlik değerlerinin her bir ölçüm noktasında ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

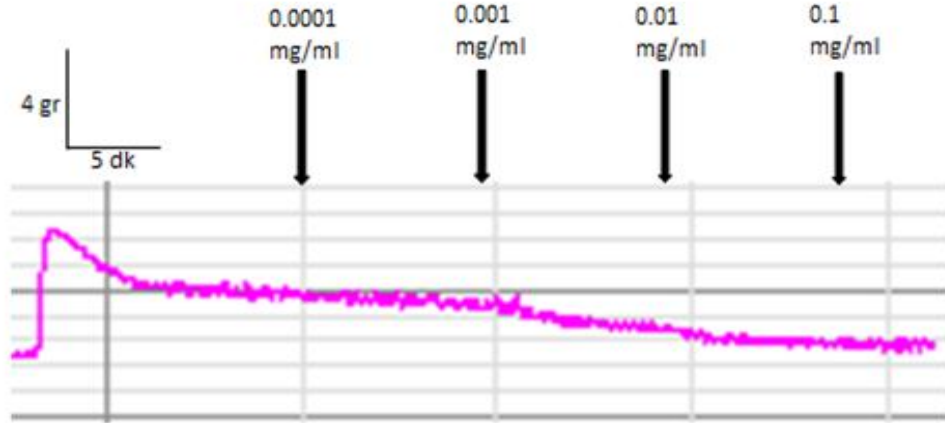


Şekil 4.2. ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında kontrol grubunda genlik değişimleri.



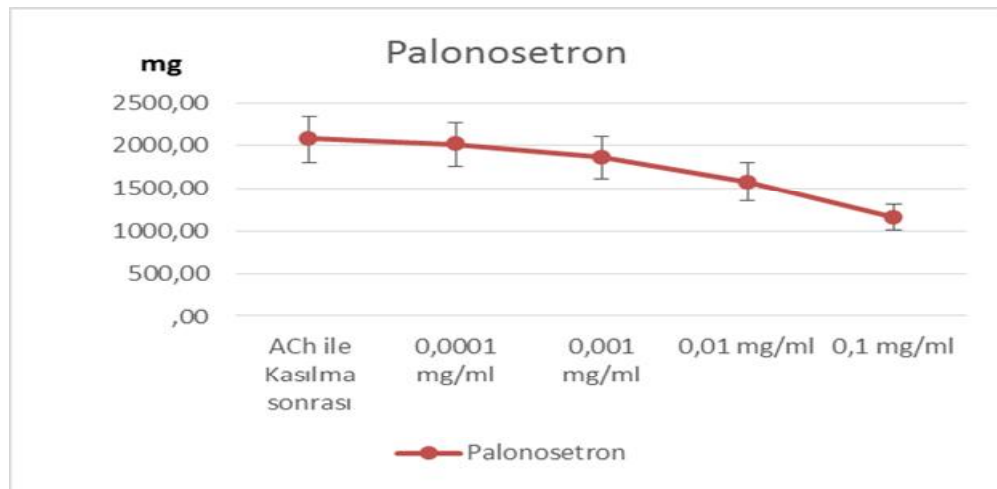
Şekil 4.3. Silodosinin ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerine etkisi.

Palonosetron grubu için mesane şeritleri Krebs solüsyonu içeren izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra, gerime bağı olarak spontan kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar belirli bir süre takip edildikten sonra palonosetronun mesane kasılmaları üzerinde nasıl bir etki oluşturduğunu saptamak için; mesane düz kası 10^{-5} M ACh ile indüklendi. Mesane düz kası kasıldıktan sonra yaklaşık 15 dakikalık kontrol kayıtlarından sonra palonosetronun 0.0001, 0.001, 0.01 ve 0.1 mg/ml konsantrasyonlardaki dozları kümülatif olarak uygulandı. Elde edilen bulgularda palonosetronun mesane kasılmaları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. ACh ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine Palonosetronun farklı dozlarının etkisini gösteren orijinal trase.

Genlik parametreleri değerlendirildiğinde palonosetron gruplarında KS ortalama değerler 2068,15±755,41 mg; F1: 2009,54±743,37 mg; F2: 1858,93±687,07 mg; F3: 1573,49±609,37 mg olarak belirlendi. F4'de ise ortalama değer 1155,09±419,04 mg şeklinde belirlendi. Palonosetronun 0.0001 mg/ml, 0.001 mg/ml ve 0.01 mg/ml dozları ACh ile indüklenen kontraksiyonlar üzerine etkilerinin kontrol gruba göre istatistiksel öneme sahip olmadığı belirlendi ($p>0.05$, $n=8$). Palonosetronun 0.1 mg/ml dozu kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. ($p<0.05$) Palonosetron kontrol grubuna göre genlik değerini düşürmüştür (Şekil 4.5).

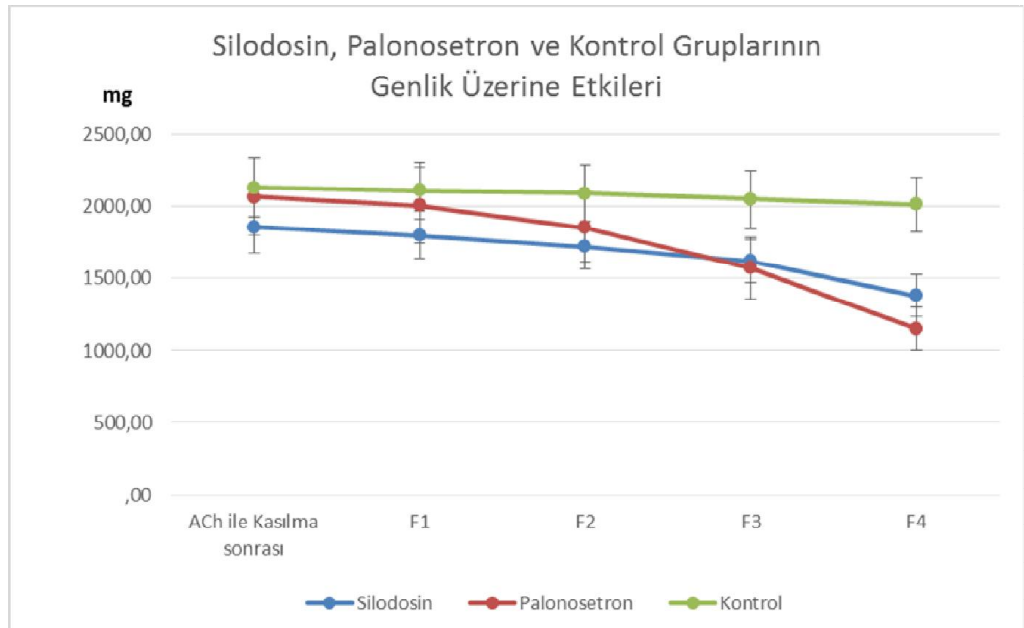


Şekil 4.5. Palonosetronun ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerindeki etkileri.

Ölçümler	Gruplar arası p değerlerinin karşılaştırılması
Kasılma sonrası	0,660
F1	0,585
F2	0,433
F3	0,170
F4	0,003*

Tablo 4.2. Silodosin, palonosetron ve kontrol gruplar arasında p değerlerinin karşılaştırılması
* p<0.05.

Silodosin, palonosetron ve kontrol gruplarının dahil edildiği 3 grubun karşılaştırılmasında p değerlerinde 4. ölçüm noktasında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (Tablo 4.2). Silodosinin 0.5 mg/ml ve Palonosetronun 0.1 mg/ml dozları kontrol grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (Şekil 4.6) (p<0.05).



Şekil 4.6. Silodosin, palonosetron ve kontrol gruplarının ACh ile indüklenmiş mesane kasılmalarında genlik üzerine etkileri.

Bu farkın hangi ikili gruplar arasından kaynaklandığını bulmak için Post-Hoc Tukey testi yapıldı. (Tablo 4.3)

Ajanlar		ACh ile Kasılma sonrası	F1	F2	F3	F4
Kontrol	Silodosin	0,628	0,567	0,408	0,266	0,028*
	Palonosetron	0,975	0,937	0,691	0,199	0,003*

Tablo 4.3. İkili gruplar arasında p değerlerinin karşılaştırılması *p<0.05.

Kontrol grup silodosin ile karşılaştırıldığında kasılma sonrası p değeri: 0,658; F1 de 0,567; F2 de 0,408; F3 de 0,266 şeklinde olup, normalde silodosinin KS, F1, F2 ve F3 noktalarındaki değerleri kontrole göre genlik değerlerinin ortalaması daha düşük olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo4.1). F4 de ise p değerinin 0,028 şeklinde olduğu görülmektedir. (p<0.05). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Silodosinin 0,5 mg/ml dozu kontrol gruba göre anlamlı olarak genlik değerini düşürdüğü gözlemlenmiştir.

Kontrol grup palonosetron ile karşılaştırıldığında kasılma sonrası p değeri: 0,975; F1 de 0,937; F2 de 0,691; F3 de 0,199 şeklinde olup, normalde palonosetronun KS, F1, F2 ve F3 noktalarındaki değerleri, kontrole göre genlik değerlerinin ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.1). F4 de ise p değerinin 0,003 şeklinde olduğu görülmektedir. (p<0.05). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Palonosetronun 0,1 mg/ml dozu kontrol gruba göre anlamlı olarak genlik değerini düşürdüğü gözlemlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada, ACh ile indüklenen in vitro sıçan mesanesi düz kas kontraktilesi üzerine Silodosin ve Palonosetronon farklı dozlarının muhtemel etkileri ve bu etkilerin hangi mekanizma üzerinden olduğu araştırıldı.

Ürinyasyon esnasında parasempatik kolinerjik sinirlerden, ürotelyum içinde bulunan non-nöronal hücrelerden, mesane düz kasında bulunan muskarinik reseptör üzerinde bulunan bazı bölgelerden ACh salınımı olmaktadır. ACh salınımı sonucunda mesane düz kas hücrelerinde güçlü kontraksiyonlar meydana geldiği ifade edilmiştir (Abrams ve ark 2006). ACh salınımı, presinaptik sinir terminallerinde bulunan M_1 reseptörlerinin uyarılması ile artar, M_2 ve M_4 reseptörlerinin uyarılması ile azalmaktadır (Chess-Williams 2002). ACh'ın salıverilmesine neden olan bir diğer faktör ürotelyumun gerilmesidir. Mesanenin dolma fazında ürotelyum belirli bir gerime ulaştığında, ACh salınımı olmaktadır. Bunun sonucunda ürinyasyon kontraksiyonları başlatılmaktadır. ACh, M_3 reseptörlerine bağlandığı zaman PLC aktive olup IP_3 oluşumuna neden olur. IP_3 ise endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} 'un serbestleşmesini uyararak kalmodulinin korformasyonel değişime uğramasına yol açar. Kalmodulin konformasyonel değişime uğradığı zaman mesane düz kasında kasılma meydana gelmektedir. Ayrıca ACh M_3 reseptörlerine bağlandığında, voltaja duyarlı Voltaja duyarlı L tipi Ca^{+2} kanallarından hücre içine Ca^{+2} girişini artırır ve bunun sonucunda mesane düz kasının kasılmasına neden olur (Andersson ve Wein 2004).

Silodosin α -1A adrenoseptörler için çok yüksek bir seçiciliğe sahiptir. Silodosin BPH hastalarında AÜSS'nin tedavisinde ilk seçici ilaçlardan birisidir. Diğer α -1 adrenoseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında senkop ve baş dönmesi gibi yan dolaşım olaylarının insidansı düşüktür (Kawabe ve ark 2006). Çalışmamızda, ACh'ın 10^{-5} M dozu izole organ banyosuna uygulanarak doz cevap eğrisi elde edildi. Deney sonuçlarımızda Silodosinin en düşük dozu olarak kullandığımız 0,0005 mg/ml dozunun ACh dozunun cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Silodosinin 0,005 ve 0,05 mg/ml dozlarında ACh dozunun cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Son olarak uygulanan silodosinin 0,5 mg/ml dozu ACh ile indüklenen in vitro sıçan mesane düz kas kontraksiyon cevaplarını azalttığı

belirlenmiştir. Anlamlı bir inhibisyon gözlemlenmiştir. Yokoyama ve ark (2010), α -1A adrenoseptör alt tipi C-lif afferentlerin aktive olduğunu ve bunun sonucunda silodosinin, sıçan beyin enfarktüs modeli kullanımında mesane depolama işlevini arttırabildiğini rapor etmişlerdir. Yazaki ve ark (2011), üretral direnci azaltımdan bağımsız olarak alt idrar yolundan içeri giren madde üzerine silodosin ve prazosinin inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu söylemişlerdir.

Bu tez çalışmasının bulguları silodosinin in vitro mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde özellikle 0.5 mg/ml konsantrasyonda belirgin olarak inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Silodosin büyük olasılıkla mesanedeki Ca^{+2} kanallarını kapatarak $Na^+-K^+-ATPaz$ inhibisyonunu oluşturarak mesane kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkiyi gerçekleştirmektedir. Silodosinin bu etki mekanizması büyük olasılıkla Ca^{+2} kanallarının kapanması sonucu intraselüler Ca^{+2} miktarındaki azalma ve $Na^+-K^+-ATPaz$ inhibisyonu sonucu membran potansiyelindeki periyodik dalgalanmalar aracı olmaktadır. Silodosinin mesanede ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde inhibitör etkiye neden olduğu tespit edilmiştir.

Düz kasta $Na^+-K^+-ATPaz$ aktivitesinin değişmesine bağlı olarak membran potansiyelinde periyodik dalgalanmalar oluşabilir. Bu dalgalanmalar Ca^{+2} kanalları aracılığıyla Ca^{+2} girişi büyük ölçüde engellenebilir. Ca^{+2} girişinin önlenmesiyle düz kas kontraksiyonları azalır (Berne ve Matthew 2008). Silodosinin ACh ile indüklenen in vitro sıçan mesane düz kas kontraksiyon cevaplarının azaltıcı etkisine neden olan muhtemel mekanizmalar; voltaja duyarlı Voltaja duyarlı L tipi Ca^{+2} kanallarını bloke ederek hücre dışı bölgeden hücre içine Ca^{+2} girişine engel olmak ya da her iki yolağı da bloke ederek etkili olmak şeklinde söylenebilir.

Üreter sistem taşlarının altında yatan fizyolojik ve patolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi ile birlikte üreter peristaltizmini bozmadan üreterin düz kas yapısında gevşeme sağlamak, hastanın hissettiği ağrı şiddetini ve sıklığını düşürmek, taşa bağlı oluşmuş üreter mukozasındaki ödem ve enflamasyonu azaltmak iyi bir durumdur. Üreterdeki adrenerjik reseptörlerin yapısı ve düz kasların fizyolojisi amaca yönelik tedavilerin gelişmesini sağlar. Üreterler özellikle α -1A reseptörlere sahip düz kas hücreleri ile kaplıdır. Bu reseptörlerin blokajı bazal düz kas tonusunu inhibe eder. Silodosinin bu şekilde etki edebilecek olması benzer çalışmalarda da

ifade edildiği gibi, muhtemel tedavide üreterde bulunan taşın düşmesine katkı sağlayabilecektir.

Serotonin 5-hidroksitriptamin olarakta bilinmekte olup, vücutta yaygın olarak bulunmakta ve 5-HT adı verilen geniş bir reseptör grubunun ligandı olarak görev yapan biyojenik amindir. Otonomik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem içinde önemli nörotransmitter görevleri yerine getirmektedir (Hoyer ve ark 1994, Richard ve ark 2008). Serotoninin 5-HT₁'den 5-HT₇'ye kadar yedi alt tipi olduğu belirtilmiştir (Sikander ve ark 2009).

5-HT₃ reseptörü merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde hızlı uyarılan sinir sistemine aracılık etmekte olan katyon selektif bir iyon kanalı reseptörüdür (Sugita ve ark 1992). Bu iyon kanalı uyarıcı nikotinic ACh reseptörlerini içeren ve Zn⁺² ile aktive olan katyon selektif iyon kanalı ailesinin bir üyesidir (Barnes ve ark 2009). 5-HT₃ reseptörleri temel olarak monovalent katyonları (Na⁺, K⁺) ve divalent katyonları (Ca⁺²) yönetmektedir. 5-HT₃ reseptörlerinin yerleştiği pek çok nöron dinlenim membran potansiyelinde iken, elektro kimyasal gradient Na⁺ ve Ca⁺² girişini uyarmaktadır. Bundan dolayı 5-HT₃ reseptörleri nöronları ve orta hızlı eksitator sinaptik uyarıyı depolarize ederler (Gehlert ve ark 1991, Tecott ve ark 1993, Morales ve Wang 2002). 5-HT₃ reseptörleri beynin pek çok alanında yüksek oranda bulunmaktadır. Özellikle area postrema ve nükleus traktus solitarius gibi kusma refleksini içeren alanlarda bulunur (Tecott ve ark 1993, Miquel ve ark 2002).

Palonosetron 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin en yeni üyesi olarak bilinir. Santralde kemoreseptör triger zon, periferde vagus ve gastrointestinal yoldaki 5-HT₃ reseptörlerinin selektif inhibisyonuyla etkilerini göstermektedir (Goodin ve ark 2002, Lipp ve ark 2007, Jordan ve ark 2007).

Bu tez çalışmasının bulgularında, palonosetronun in vitro mesane düz kas kontraksiyonlarını belirgin olarak azalttığını göstermektedir. Palonosetron büyük olasılıkla mesanedeki dinlenim fazındaki Na⁺ kanallarının inhibisyonuna neden olmakta ve protein kinaz C'nin aktivasyonunu engelleyerek mesanedeki kontraksiyonlar üzerinde inhibitör etki mekanizmasını gerçekleştirmektedir. Palonosetronun bu etkin yolunun muhtemel mekanizması; Na⁺ kanallarının

inhibisyonu sonucunda mesane düz kasında aksiyon potansiyeli oluşumunun engellenmesi ve protein kinaz C aktivasyonunun engellenmesi ile hücre içine Ca^{+2} salınımının azalması aracılık etmiş olabilir. Palonosetronun ACh ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraksiyonlarını inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Serotoninin kas sinir kavşağındaki ACh etkisini inhibe ettiği çeşitli deneysel çalışmalarda bildirilmiştir (Garcia-Colunga ve Miledi 1996). Palonosetronun nöromusküler kavşakta olası bir reseptörle birleşmesi sonucu ACh salınımını inhibe edebileceği ve böylece uyarıya karşı kas yanıtının azalmasının beklenmesi olasıdır.

Serotoninin insan üreter düz kası üzerindeki etkisi bir dizi in vitro deneylerle araştırılmıştır. Serotonin üreterde doza bağlı kontraksiyonları uyarmıştır (Gidener ve ark 1995). 5-HT₃ reseptörleri santral, gastrik ve duodenum kontraksiyonlar ile ileal kontraksiyonlarda da rol oynarlar (Nakajima ve ark 1997). 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu aşırı aktif mesanede pudental sinir stimülasyonunun inhibisyonunda rol oynamıştır. Yine yapılan bir çalışmada sıçan mesanesinde 5-HT₃ reseptörlerinin kontraksiyonlarda rol aldıkları gösterilmiştir. Özellikle 5-HT₃ reseptör alt tiplerinin yaygın olduğu ifade edilmiştir (Chetty ve ark 2007). Yapılan başka bir çalışmada da kemiricilerde 5-HT'nin gastrik boşalmayı geciktirdiğini ve 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin gastrik boşalmayı arttırdığı gözlemlenmiştir (Sharma ve ark 2000). Bunun yanında ayrıca 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin aşırı aktif mesane semptomlarının tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Schwen vw ark 2013). Tavşan mesanesi üzerine yapılan başka bir çalışmada ham preganglionik hem de ganglionik bölgede 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu ve mesane kontraksiyonlarında önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (Lychkova ve ark 2013).

Sonuç olarak çalışmamızda; Silodosin ve palonosetron in vitro sıçan mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde belirgin inhibitör etki göstermektedir.

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

6. KAYNAKLAR

- Aapro MS. Palonosetron as an anti -emetic and anti-nausea agent in oncology. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3: 1009-20.
- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17: 1441-9.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: Their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 148: 565-78.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing Inc 2002;852-62.
- An J, Yun H, Lee Y, et al. The intracellular pathway of the acetylcholine-induced contraction in cat detrusor muscle cells. *British Journal of Pharmacology*, 2002; 137: 1001-10.
- Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacological Reviews*, 1993; 45: 253-308.
- Andersson K.E. Tachykinins: role in detrusör overactivity? *European Urology*, 2006; 49: 423-425.
- Andersson K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *European Urology*, 2011; 59: 377-86.
- Andersson K.E, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 2004; 84: 935-86.
- Andersson K.E, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacological Reviews*, 2004; 56: 581-631.
- Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2009 Nov; 36(4):443-59.
- Avelino A, Cruz F. TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2006; 373: 287-99.
- Bany U, Ryzewski J, Maslinski W Relative amounts of mRNA encoding four subtypes of muscarinic receptors (m2-m5) in human peripheral blood mononuclear cells. *J Neuro Immunol* 1999; 97; 191-5.
- Barnes, N. M, Hales, T. G, Lummis, S. C. R, & Peters, J. A. The 5-HT₃ receptor — The relationship between structure and function. *Neuropharmacol* 2009; 56, 273–84.
- Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do α 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourology and Urodynamics*, 2008; 27: 226-30.
- Berger Y, Blaivas J, DeLaRocha E, Salinas J. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *The Journal of Urology*, 1987; 138: 836-8.
- Berne M, Matthew L. *Levy Physiology*; 2008.

- Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 415.
- Berthouze M, Ayoub M, Russo O, et al. Constitutive dimerization of human serotonin 5-HT receptors in living cells. *FEBS Letters*, 2005; 579: 2973-980.
- Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature Clinical Practice Urology*, 2007; 4: 46-54.
- Bonev AD, Nelson MT. Muscarinic inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by protein kinase C in urinary bladder smooth muscle. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 1993; 34: C1723.
- Bonner TI. The Molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends in Neurosci.* 1989; 12: 148-51.
- Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1998; 275: 1654-60.
- Brooks SV. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ*, 2003; 27: 171.
- Burdyga FV, Babich LF, Kosterin SA, et al. The calcium pump in the sarcolemma controls smooth muscle relaxation. *Biofizika* 1994; 39(2): 365-71.
- By Howard E. Evans, PhD and Alexander de Lahunta. *Miller's Anatomy of the Dog*, 4th Edition. 2013.
- Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3th.ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001; 191-208.
- Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 2006; 7: 146-57.
- Carafoli E. Calcium-a universal carrier of biological signals. Delivered on 3 July 2003 at the Spaciel FEBS Meeting in Brussels, *FEBS J*, 2005; 272(5):1073-89.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacological Reviews*, 1998; 50: 279-90.
- Celio L, Denaro A, Canova S, Gevorgyan A, Bajetta E. Clinical update on palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Tumori*, 2008 ; 94:447-52.
- 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 Apr; 49(4):651-58.
- Chen Q, Yu P, de Petris G, Biancani P, Behar J. Distinct muscarinic receptors and signal transduction pathways in gallbladder muscle 1995 May; 273(2): 650-5.
- Chen MW, Levin R, Buttyan R. Peptide growth factors in normal and hypertrophied bladder. *World Journal of Urology*, 1995; 13: 344-8.
- Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 2002; 22: 133-45.
- Chetty N, Coupar I, Chess-Williams R, Kerr K. Demonstration of 5-HT₃ receptor function and expression in the mouse bladder. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2007; 375: 359-68.

- Chirst GJ. Gap junctions in vascular tissues. *Circ Res* 1996; 79: 631.
- Chopra B, Barrick SR, Meyers S, et al. Expression and function of bradykinin B1 and B2 receptors in normal and inflamed rat urinary bladder urothelium. *The Journal of Physiology*, 2005; 562: 859-71.
- Clouse RE, Diamant NE. Esophageal motor and sensory function and motor disorders of the esophagus. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 7th edition, vol. 1. Philadelphia, WB Saunders, 2002; 561-98.
- Constenla, M. 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother*, 2004; 38 (10), 1683-91.
- Crowley AR, Byrne JC, Vaughan ED Jr, Marion DN. The effect of acute obstruction on ureteral function. *J Urol*, 1993; 143: 596-9.
- Çelebi F, Dogan A. Bazı yerel anestezi ilaçlarının (Lidokain, Bupivakain, Prilokain) ratlarda mesane kasları üzerine in vitro etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2000; 6: 47-53.
- Çelebi F, Şengul E, Gelen V. The effects of aqueous extraction *Rosmarinus officinalis* L. on rat bladder contractions in vitro. *The FASEB Journal*, 2013.
- Dash RC. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2003; 127: 896-7.
- De Groat WC. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. The autonomic nervous system. *Nervous Control of the Urogenital System.*, 1993; 3: 227-90.
- Dixon JS, Gosling JA. Ultrastructure of smooth muscle cells in the urinary system. *Ultrastructure of Smooth Muscle*, Springer, 1990; 153-69.
- Dubin A E, Huvar R, D'Andrea M R, et al. The pharmacological and functional characteristics of the serotonin 5-HT_{3A} receptor are specifically modified by a 5-HT_{3B} receptor subunit. *J, Biol, Chem*, 1999; 274, 30799–810.
- Dursun N. *Veteriner Anatomi II*. 8. Baskı. Medisan Yayınevi, 2002.
- Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, Cornett PA, Macciocchi A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin -based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Ann Oncol* 2004; 15: 330-7.
- Elbadawi A, Yalla S, Resnick N. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *The Journal of Urology*, 1993; 150: 1681-95.
- Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 2010; 7: 59-69.
- Ford APDW, Gever JR, Nunn PA, et al. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction. *Br, J, Pharmacol* 2006; 147: 132- 43.
- Fowler JA, Whittam JT, Taylor Berne AE, Matthew L. *Levy Reviewed Physiology*. 2008; 122-8.
- Fox *Human Physiology*. 12th edition. 2010.
- Fung Y. *Biomechanics*, 2nd ed. Springer. 1993.
- Ganong's *Review of Medical Physiology*, 23rd edition, 2011.
- Garcia-Colunga J, Miledi R. Serotonergic modulation of muscle acetylcholine receptors of different subunit composition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3990–4.
- Gehlert DR, Gackenheimer SL, Wong DT, Robertson DW. Localization of 5-HT₃ receptors in the rat brain using [³H]LY278584. 1991; Jul 5, 553(1): 149-54.

- Gevaert T, Vriens J, Segal A, et al. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007; 117: 3453-62.
- Gidener S, Kirkali Z, Güven H. Influence of serotonin on the human ureter: an in vitro pharmacological study. *Urol Int*. 1995; 55(4):202-4.
- Giglio D, Tobin G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology*, 2009; 83: 259-69.
- Goodin S, Cunningham R. 5-HT(3)-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist*, 2002; 7: 424-36.
- Goyal RK, Sivarao DV. Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. In: Castrell DO, Richter JE. *The Esophagus*, 3rd edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1-31.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*, 2004;100:2261-8.
- Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5HT-3 receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother*, 2003 Dec; 4: 2297-303.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews*, 2008; 88: 1183-241.
- Hashitani H, Bramich N, Hirst G. Mechanisms of excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig urinary bladder. *The Journal of Physiology*, 2000; 524: 565-79.
- Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 147: S80-S87.
- Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Ruffolo RR Jr. International union of pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev*, 1995 Jun; 47(2): 267-70.
- Hill S, Ganellin C, Timmerman H, Schwartz J, Shankley N, Young J, Schunack W, Levi R, Haas H. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 1997; 49: 253-78.
- Horowitz A. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev*, 1996;76: 967.
- Hosky MM. Diversity of structure is signalling and regulation within the family of muscarinic cholinergic receptors. *FASEB J*, 1992; 0892-6638, 845-51.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev*, 1994;46:157-203.
- Huizinga JD. Intercellular communication in smooth muscle. *Experientia*, 1992; 48: 932.
- <http://www.adnanarican.com/2011/11/norojen-mesane/>
- <http://www.bitkiselledavi.com/Interstisyel-Sistit-Kronik-Pelvik-Agri-Sendromu,DP-28.html>
- <http://www.google.com/patents/WO2009087643A1?cl=en>
- <http://theexcretorysystem.weebly.com/diagram.html>
- Jablonowski JA, Carruthers NI, Thurmond RL. The histamine H4 receptor and potential therapeutic uses for H4 ligands. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004; 4: 993-1000.
- Jackson MR, Carney EW, Lye SJ, et al. Localization of two angiogenic growth factors (PDECGF and VEGF) in human placenta throughout gestation. *Placenta* 1994;15(4): 341-53.

- 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. *British Journal of Pharmacology*, 2001; 134: 78-87.
- Jordan, K, Hi2nke, A, Grothey, A, Voigt, W, Arnold, D, Wolf, H,H. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*, 2007;15 (9), 1023-33.
- Karaki H. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Review*, 1997; 49: 157.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*, 2006; 98: 1019 – 24.
- Kayaalp S,O , Serotonin agonistleri ve antagonistleri, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Ankara 1997; 2773-89.
- Kim K, Keller TC. Smitin, a novel smooth muscle titin-like protein, interacts with myosin filaments in vivo and in vitro. *The Journal of Cell Biology*, 2002; 156: 101-12.
- Klevmark, B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. II. Effects of extrinsic bladder denervation on intramural tension and on intravesical pressure patterns. *Acta Physiol Scand*, 1977; 101 (2), 176-84
- Kotlikoff MI, Dhulipala P, Wang Y-X. M2 signaling in smooth muscle cells. *Life Sciences*, 1999; 64: 437-42.
- Krichevsky VP, Pagala MK, Vaydovsky I, Damer V, Wise GJ. Function of M3 Muscarinic Receptors In The Rat Urinary Bladder Following Partial Outlet Obstruction. *The Journal of Urology*, 1999; 161: 1644-50.
- Kuriyama H, Inoue R, Itoh T, et al. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *Physiol Rev* 1998; 78(3): 811-920.
- Kushida N, Kabuyama Y, Yamaguchi O, Homma Y. Essential role for extracellular Ca²⁺ in JNK activation by mechanical stretch in bladder smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2001; 281: 1165-72.
- 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: 407-11.
- Lee CH, Kuo KH, Poburko D, et al. Ca(2+) oscillations, gradients, and homeostasis in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(5): 1571-83.
- Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the Spasmolytic Activity of the Flavonoid Fraction of *Achillea millefolium* on Isolated Guinea-pig Ilea. *Arzneimittelforschung*, 2006; 56: 582-8.
- Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. a-Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Curr OpinUrol*, 2012; 22: 7-15.
- Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 181-206.
- Lipp A, Kaliappan A. Focus on quality: Managing pain and PONV in day surgery. *Curr Anaesth Crit Care*, 2007;18: 200-07.

- Lychkova AE, Pavone LM. Role of serotonin receptors in regulation of contractile activity of urinary bladder in rabbits. *Urogoly* 2013; 81(3):696.
- Maggi, C, A. Prostanoids as local modulators of reflex micturition. *Pharmacol Res*, 1992; 25 (1), 13-20.
- Mattiasson A, Andersson K, Elbadawi A, Morgan E, Sjögren C. Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man. *The Journal of Urology*, 1987; 137: 1017-19.
- Maurice DH, Palmer D, Tilley DG, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, expression, and targeting cells in the cardiovascular system. *Mol Pharmacol*, 2003; 64: 533-46.
- Michel MC, Barendrecht MM. Physiological and pathological regulation of the autonomic control of urinary bladder contractility. *Pharmacology and Therapeutics*, 2008; 117: 297-312.
- Michel MC, Oelke M, Peters SL. The neuro-urological connection. *European Urology Supplements*, 2005; 4: 18-28.
- Michel MC, Vrydag W. α_1 , α_2 - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 147: 88-119.
- Michel MC, Kenny B, Schwinn DA. Classification of alpha 1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1995 Jul; 352(1):1-10.
- Miquel MC, Emerit MB, Nosjean A, Simon A, Rumajogee P, Brisorgueil MJ, Doucet E, Hamon M, Vergé D. Differential subcellular localization of the 5-HT_{3A} receptor subunit in the rat central nervous system. *Eur J Neurosci*, 2002; 15(3):449-57.
- Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V. The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell*, 2002; 108: 595-8.
- Morales, M, & Wang, S. -D. Differential composition of 5-Hydroxytryptamine₃ receptors synthesized in the rat CNS and peripheral nervous system. *J Neurosci* 2002; 22.
- Morrison, J, Wen, J, Ve Kibble, A. Activation of pelvic afferent nerves from the rat bladder during filling. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1999; 201; 73-5.
- Nakajima M, Shiihara Y, Shiba Y, et al. Effect of 5-hydroxytryptamine on gastrointestinal motility in conscious guinea-pigs. 1997; 9(4):205-14.
- Nakamura T, Kimura J, Yamaguchi O. Muscarinic M₂ receptors inhibit Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat bladder smooth muscle. *International Journal of Urology*, 2002; 9: 689-96.
- Nathanson NM. Muscarinic acetylcholine receptors. *Encyclopedia of Life Sci*, 2001; 1-6, doi: 10.1038/npg.els.0000193.
- Nguyen HT, Adam RM, Bride SH, Park JM, Peters CA, Freeman MR. Cyclic stretch activates p38 SAPK β -, ErbB2-, and AT₁-dependent signaling in bladder smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2000; 279: 1155-67.
- Niesler B. 5-HT₃ receptors: potential of individual isoforms for personalized therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11:81-6.

- Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA, Yoshida M, Weiss RM. Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. *The Journal of Urology*, 1995; 153: 1701-05.
- Noël S, Claeys S, Hamaide A. Acquired urinary incontinence in the bitch: update and perspectives from human medicine. Part 2: the urethral component, pathophysiology and medical treatment. *The Veterinary Journal*, 2010; 186: 18-24.
- Nuutinen S, Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Histamine in Inflammation*, Springer, 2010; 95-107.
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of nonneurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 2013 Jul; 64(1):118-40.
- Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1135-43.
- Ordanez NG, Rosai J. Urinary tract. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth ed. Toronto. 2004.
- Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle. *Physiol Rev* 1995;75: 487.
- Park JM, Borer JG, Freeman MR, Peters CA. Stretch activates heparin-binding EGFlike growth factor expression in bladder smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1998; 275: 1247-54.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 147: 127-35.
- Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction: its relation to detrusor instability. *Urology*, 1982; 20: 524-7.
- Peters JA, Kelley SP, Dunlop JI, Kirkness EF, Hales TG, Lambert JJ. The 5 hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor reveals a novel determinant of single-channel conductance. *Biochem Soc Trans*, 2004; 32(Pt 3): 547-52.
- Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol*, 2000; 60:13-35.
- Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, Berkowitz D, Schwinn DA. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alphaadrenergic physiology. *Mol Pharmacol*, 1994 Feb; 45(2):171-5.
- Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*, 1993 Aug; 150(2 Pt 1):546-51.
- Putney JW. Channeling calcium. *Cell Biology* 2001; 410: 648.
- Raeymaekers L, Wuytack F. Ca²⁺ pumps in smooth muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil* 1993; 14:141.
- Rapp DE, Lyon MB, Bales GT, Cook SP. A role for the P2X receptor in urinary tract physiology and in the pathophysiology of urinary dysfunction. *European Urology*, 2005, 48: 303-8.
- Reuter VE. Urinary bladder and renal pelvis. *Histology for Pathologists*, 2. Baskin. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 835-47.
- Richard GR, Derek A, Grant A. The function of serotonin within the liver. *Journal of Hepatology* 2008; 48:666-75.

- Rohner Jr TJ, Hannigan JD, Sanford EJ. Altered in vitro adrenergic responses of dog detrusor muscle after chronic bladder outlet obstruction. *Urology*, 1978, 11: 357-61.
- Ross MH, Pawlina W. *Histology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- Rossi M, Roumeguère T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Des Devel Ther*, 2010; 4:291-7.
- Rubenstein EB. Palonosetron: a unique 5-HT₃receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2004; 2(5):284-9.
- Rudolph M,N. Palonosetron: a second-generation 5-hydroxytryptamine receptor antagonist. *Future Oncology*, 2006; 5: 591-602.
- Rybulkin SD, Yan C, Bornfeld KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterase and smooth muscle function. *Circ Res*, 2003; 93: 280-91.
- Sadler TW. *Neoplasm of embriology*. Langman's Medikal Embrioloji, 7. Baskı. Ankara Palme yayıncılık, 1996.
- Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24.
- Schwen Z, Matsuta Y, Shen B, et al. Involvement of 5-HT₃ receptors in pudendal inhibition of bladder overactivity in cats. 2013; 1;305(5):F663-71.
- Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*, 2008;15:193-9.
- Semelka RC. *Abdominal-Pelvic MRI*. John Wiley & Sons, 2011.
- Sharma M, Rai K, Sharma SS, Gupta YK. Effect of antioxidants on pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats. *Pharmacology*, 2000; 60(2):90-6.
- Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*, 2009; 403:47-55.
- Sivrioğlu K, Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Dergisi*, 2005; 51: 16-8.
- Sjuve R, Arner A, Li Z, Mies B, Paulin D, Schmittner M, Small J. Mechanical alterations in smooth muscle from mice lacking desmin. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 1998; 19: 415-29.
- Smith D, Chapple C. In vitro response of human bladder smooth muscle in unstable obstructed male bladders: a study of pathophysiological causes. *Neurouro Urodynamics*, 1994; 13: 5.
- Snell RS, Travill AA. *Clinical Anatomy for Medical Students*. *Annals of Plastic Surgery*, 1979; 2: 542.
- Somogyi G, Zernova G, Tanowitz M, De Groat W. Role of L-and N-type Ca²⁺ channels in muscarinic receptor-mediated facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder. *The Journal of Physiology*, 1997; 499: 645-54.
- Somylo AP, Somylo AV. *Signal Transduction And Regulation in Smooth Muscle*. *Nature* 1994; 372: 231.

- Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2004; 44:520-31.
- Stoltz R, Parisi S, Shah A, Macciocchi A. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of intravenous [¹⁴C]-palonosetron in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 2004; 25:329-37.
- Sugita S., Shen K. Z., North R. 5-Hydroxytryptamine is a fast excitatory transmitter at 5-HT₃ receptors in rat amygdala. *Neuron* 8, 1992; 199–203.
- Szabo Z, Owonikoko T, Peyrot M, et al. Positron emission tomography imaging of the serotonin transporter in subjects with a history of alcoholism. *Biol Psychiatry*, 2004; 55:766–71.
- Tecott LH, Maricq AV, Julius D. Nervous system distribution of the serotonin 5-HT₃ receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 15:90(4):1430-4.
- Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol Res* 1996; 24: 123-8.
- Tsuji T, Azuma H, Yamaguchi T, Oshima H. A possible role of decreased relaxation mediated by β -adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Pharmacology*, 1992; 107: 803-7.
- Tuncer M. Serotonin, Agonistleri ve Antagonistleri. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş; 2005; 1256-64.
- Ukai M, Yuyama H, Noguchi Y, et al. Participation of endogenous endothelin and ETA receptor in preicturition contractions in rats with bladder outlet obstruction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2006; 373: 197-203.
- Uvelius B. Length-tension relations of in vitro urinary bladder smooth muscle strips. *Journal Pharmacology Toxicology Methods*, 2001; 45: 87–90.
- Vinter-Jensen L, Uvelius B, Nexø E, Arner A. Contractile and cytoskeletal proteins in urinary bladder smooth muscle from rats treated with epidermal growth factor. *Urological Research*, 1996; 24: 229-34.
- Wang P, Luthin G, Ruggieri M. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995; 273: 959-66.
- Wheatley M, Birshall NJM, Eveleigh P, Pedder EK. The structure and properties of the purified muscarinic acetylcholine receptor from rat forebrain. *Trans Biochem Soc*. 1986; 15:113-6.
- Wilson L, Brown JS, Shin GP, Luc K-O, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics and Gynecology*, 2001; 98: 398-406.
- Yamaguchi O. β 3- adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*, 2002; 59 : 25-9.
- Yamaguchi O, Chapple CR. β 3-Adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourology and Urodynamics*, 2007; 26: 752-6.
- Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Chess-Williams R. The role of M2-muscarinic receptors in mediating contraction of the pig urinary bladder in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 2000; 131: 1482-8.

- Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Yoshida K-I, Chess-Williams R. Identification of β -adrenoceptor subtypes in lower urinary tract of the female pig. *The Journal of Urology*, 2002; 168: 2706-10.
- Yazaki J, Aikawa K, Shishido K et al. Alpha1-adrenoceptor antagonists improve bladder storage function through reduction of afferent activity in rats with bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*, 2011; 30: 461-7.
- Yokoyama O, Ito H, Aoki Y, Oyama N, Miwa Y, Akino H. Selective α -1A blocker improves bladder storage function in rats via suppression of C-fiber afferent activity. *World J Urol*, 2010; 28: 609 – 14.
- Yono M, Tanaka T, Tsuji S, et al. Effects of age and hypertension on α 1-adrenoceptors in the major source arteries of the rat bladder and penis. *Eur J Pharmacol*, 2011 Nov, 16; 670(1):260-5.
- Yoshimura N, Groat WCd. Neural control of the lower urinary tract. *International Journal of Urology*, 1997; 4: 111-25.
- Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Reviews in Urology*, 2003; 5: 3-10.
- Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology*, 1993; 32: 315-21.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Hasan EĞE
Doğum yeri ve Tarihi : Ömerli/ 20.03.1988
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dil : İngilizce
E-posta Adresi : hasan.ege1@ogr.konya.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	İskenderun Lisesi	2005
Üniversite (Lisans)	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2010

İş Tecrübesi

Kurum	Görev	Süre
N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Terapötik Aferez Ünitesi	Biolog	Ocak 2011 – Eylül 2014
M.E.B	Biyoloji Öğretmenliği	Eylül 2014 – Halen

8. EKLER

8.1. EK-A : Etik Kurul Onayı



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



Karar Sayısı: 2015 – 033

Karar Tarihi: 11.08.2015

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'den Prof. Dr. Hüseyin UYSAL ve Hasan EĞE tarafından sunulan "**Silodosin ve Palonosetronun İzole Siçan Mesane Kasılmaları Üzerindeki Etkileri**" başlıklı tez projesi 8 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 2 grupta toplam 14 adet siçan kullanılacağı ve siçanların anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir

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

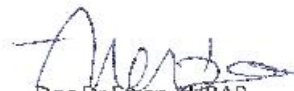
Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine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


Prof. Dr. Selim KUTLU
Başkan

Prof. Dr. Lema TAVLI
Üye-Katılmadı


Prof. Dr. A. Saide ŞAHİN
Üye


Prof. Dr. Mehmet GÜL
Üye


Doç. Dr. Ercan KURAR
Üye

Doç. Dr. Teflik
KÜÇÜK KARTALLAR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hasan
HÜSEYİN KOZAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer
TANYELİ
Üye

Halil Aydın ŞİMŞEK
Üye-Katılmadı

Vet. Hek. Alpaslan ÖZKÜRKÇÜLER
Üye-Katılmadı

Mustafa SİRİN
Üye

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

