

158273

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**FARKLI SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİNİN  
TAVŞAN TORASİK AORTASINDA ENDOTELE BAĞIMLI  
CEVAPLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sait AL**

**MAYIS-2004  
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**FARKLI SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİNİN**  
**TAVŞAN TORASİK AORTASINDA ENDOTELE**  
**BAĞIMLI CEVAPLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Sait AL**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 30.04.2004**

**Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 24.05.2004**

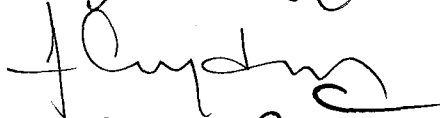
**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ersin YARIŞ**



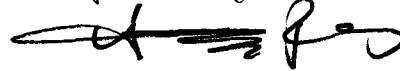
**Jüri Üyesi : Doç. Dr. Nuri İhsan KALYONCU**



**Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Faruk AYDIN**



**Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Abdulkadir REİS**



**MAYIS-2004**

**TRABZON**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOD	24
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	55
7. ÖZET	56
8. İNGİLİZCE ÖZET	58
9. KAYNAKLAR	60

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon, derin üzüntülü bir duygudurum içinde, düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtiler içeren bir sendromdur (1). Günümüzde depresyon tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Depresyon tedavisinde antidepresan ilaçların kullanımını giderek artmakta ve zaman zaman klinik uygulamada bazı sorunlarla karşılaşmaktadır. Antidepresan ilaçlar hekim kontrolünde uygun sürede, dozda ve düzenli olarak kullanıldıklarında, kişinin yaşama dönmesine, günlük sorumluluklarını yerine getirmesine, sosyal ilişkilerini sağlıklı olarak sürdürmesine yardımcı olurlar (1, 2).

Selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) ilaçlar klinikte depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. SSRI'lerin antidepresan etki mekanizmaları benzer olmasına rağmen kimyasal yapıları ve oluşturdukları yan tesirler bakımından aralarında önemli farklar vardır. Antidepresan etkilerini santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronların sinaplarında serotonin reuptake'ini bloke ederek gösterirler. SSRI'lerin seksüel disfonksiyon, kilo kaybı veya artışı, kognitif fonksiyon bozukluğu, ajitasyon, anksiyete ve uykusuzluk, farmakokinetik düzeyde ilaç etkileşimleri, tolerans gelişimi ve aşırı serotonerjik stimülasyon oluşumu gibi yan tesirleri vardır. SSRI'lerin kardiyovasküler yan etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte diğer antidepresan ilaçlara oranla kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha azdır (2-9).

Bu çalışmanın amacı, SSRI grubu ilaçlardan paroksetin, sertralin ve fluoksetinin tavşan torasik aorta dokusundaki endotele bağımlı gevşeme cevapları üzerine olan etkilerini in vitro ortamda incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dolaşım Sisteminin Embriyolojisi

İnsan embriyosunda damar sistemi üçüncü haftanın ortalarında belirir. Bu zamana kadar beslenmesini difüzyonla sağlayan embriyoda, bu haftadan sonra splanknik mezodermal tabakada bulunan mezenşimal hücreler çoğalarak anjiojenik küme olarak adlandırılan izole hücre topluluklarını ve kordonlarını oluştururlar. Anjiojenik kümelerin intersellüler yarıklarının birbirleriyle birleşmesiyle lümenleri açılmış olur. Bu kümelerin merkezlerinde yer alan hücreler ilkel kan hücrelerine farklılaşırken, periferdeki hücreler de yassılaşılarak lümeni döşeyen endotel hücrelerini oluştururlar. Zamanla lümenleri oluşan bu topluluklar birleşerek küçük kan damarlarından oluşmuş at nalı şeklinde bir pleksus meydana getirirler. Bu arada diğer anjiojenik hücre kümeleri de embriyonun orta hattına yakın ve paralel bir şekilde her iki tarafta belirir. Bu hücre kümesi içinde de bir lümen meydana gelir ve böylece dorsal aorta olarak bilinen bir çift longitudinal damar oluşur. Dorsal aorta çifti kalp tüpünü oluşturacak olan at nalı şeklindeki pleksus ile ilişki kurar (10, 11).

Kalp, ilk barsak kanalının ventrolateralinde, mezenşim doku içerisinde yarık şeklindeki iki boşluğun oluşması ile gelişmeye başlar. Barsak kanalı tamamen kapandığı zaman, iç yüzleri mezenşimal epitelle (endotel) örtülmüş olan bu yarıklar birbirlerine kaynaşarak kısa ve düz bir boru şeklinde olan kalp taslağını yaparlar. Sonradan bu taslağın çevresindeki mezenşim dokusunun kas yönünde farklılaşması ile de kalp kası meydana gelir. Kalp taslağının venöz ve arteriyel iki kutbu vardır. Boru şeklindeki kalp taslağının arteriyel ucu bir genişleme yaptıktan sonra çatallanarak çift kol halinde birinci yutak kavsine kadar gelir ve sonra dorsale kıvrılarak 'korda dorsalis'in sağından ve solundan yine iki kol halinde geriye doğru uzar. Bu arteriyel damarlar aortadır. Bunun kalpten birinci yutak kavsine kadar olan kısmı 'ventral aorta', kıvrılarak geriye giden kısmı ise

'dorsal aorta' adını alır. Gelişme ilerledikçe 'dorsal aorta'nın çift kolu son yutak kavşından sonra geriye doğru kaynaşarak tek kola dönüşür ve 'dorsal aorta'yı yapar (12).

Ventral aorta ile dorsal aorta'nın başlangıç kısımları arasında bir takım bağlantı kolları vardır. Yutak kavisleri bölgesine rastlayan bu bağlantılar, sağlı sollu olmak üzere altı çifttirler ve aorta kavisleri ya da yutak kavisleri arterleri (arteria branchialis'ler) adını alırlar. Aorta kavislerinin bir kısmı modifikasyona uğrar, diğerleri ise körelerek kaybolur. Bu modifikasyonlar ve körelmeler sırasında, çift olan ventral aorta çok kısalır ve tek damar haline geçer. Bunun devamı olarak dorsal aorta'ların da bir kolu körelerek tek kola dönüşür ve böylece ana atardamar olan aorta şekillenmiş olur (12).

## 2.2. Damar Histolojisi

Kan damarları kalbin pompaladığı kanı vücudun en uç kısımlarına kadar taşıyan ve tekrar kalbe getiren borular sistemidir. Bunlar, kanın akış yönüne göre şöyle sıralanırlar: Arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venler (13, 14).

Kan damarlarının fonksiyonel ve yapısal özellikleri dallanmayla değişir. Kalpten en küçük kapillere kadar tüm kardiyovasküler sistemin ortak tek bir yapısal bileşeni endoteldir. Endotel, kalbin ve damarların iç yüzeyini kaplayan düz, tek sıra hücre tabakasıdır. Kapillerler sadece endotelden oluşurken, diğer tüm damarlarda buna ek olarak, bağ dokusu ve düz kas tabakaları da vardır (15, 16).

Arterler, düz kasları bulunmasına karşın, çapları geniş olduğundan kanı çeşitli organlara ileten düşük dirençli esnek tüpler olarak işlev görürler. Esneklikleriyle ilişkili bir diğer işlevleri de diyastol sırasında kan akımını sağlamak için "basınç rezervuarı" olarak etki göstermeleridir (14-17).

Arterler üç gruba ayrılarak incelenirler.

1. Elastik arterler (iletici arterler): Kanı kalpten alarak kendilerinden sonra gelen musküler arterlere ilettikleri için iletici arterler olarak da tanımlanırlar. Media tabakalarında elastik fibriller hakimdir.

2. Musküler arterler (dağıtıcı arterler): Orta çaptaki arterlerdir ve çok sayıdadırlar. Yapılarında düz kas lifleri fazla yer tutar.

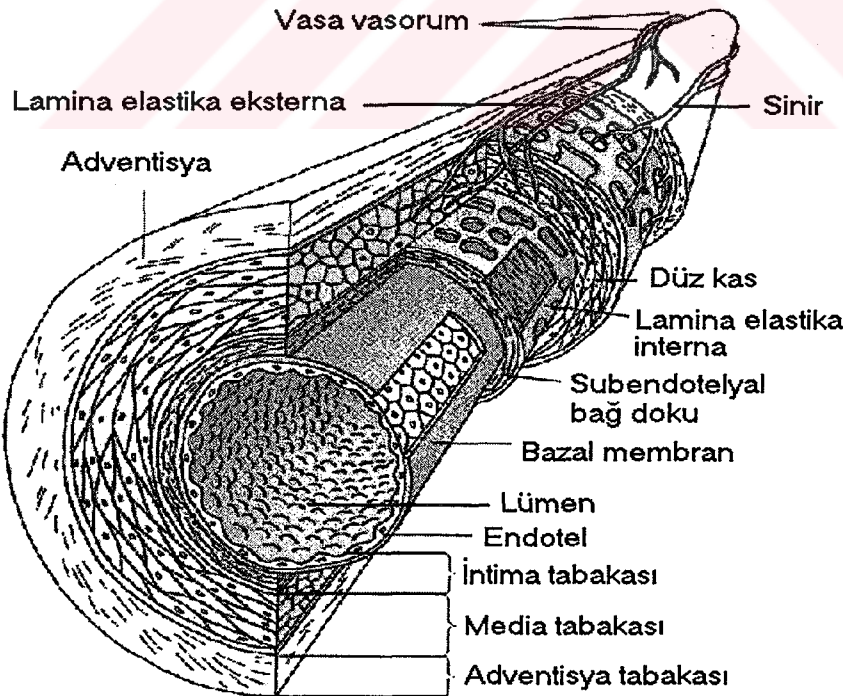
3. Arterioller: Çapları 3 mm ya da daha küçük olan arterlerdir.

Arter duvarları lümeninden dışa doğru sırasıyla intima, media ve adventisya olarak üç tabakadan oluşur.

a. İntima tabakası: Yapısında yer alan oluşumlar *endotel* ve *subendotel*'dir. Endotel tek katlı yassı epitelden oluşur ve bazal membran üzerine oturur. Onun altında ince bir bağ dokusu tabakası olan subendotel bulunur. Küçük arterlerde subendotel tabakası yoktur. İntimanın derin katında kalın elastik ipliklerden oluşan "*lamina elastika interna*" bulunur. Bu lamina, intimayı mediadan ayıran esnek bir boru ya da kılıf şeklindedir ve arteriyollerde çok incedir.

b. Media tabakası: Yoğun yerleşimli düz kas hücrelerinden oluşan bu tabaka özellikle orta çaptaki arterlerde gelişmiştir. Bu kas lifleri arasında elastik ve retiküler lif yapıları vardır. Media tabakası sayesinde arterler sirküler olarak genişleyebilir ve daralabilirler. Aorta ve çapı büyük arterlerde media katındaki düz kas lifleri, çapı küçük arterlerdeki kadar fazla değildir. Buna karşılık spiral seyreden elastik lifler bolca bulunurlar. Büyük ve orta çaptaki arterlerde media ile adventisya arasında "*lamina elastika eksterna*" denilen bir yapı bulunur. Bu yapı lamina elastika interna'dan daha incedir.

c. Adventisya tabakası: Arterlerin en dış tabakasını oluşturur ve esas itibarıyla kollajen lifler ve bunların arasında bulunan elastik liflerden oluşmuştur. Çapı büyük arterlerde bu tabakada düz kas lifleri de bulunur. Damarı besleyen özel, küçük kan damarları (*vasa vasorum*) buradan girer ve mediaya da küçük kollar gönderir. Ayrıca lenf damarları ve sinir lifleri ağı da görülür (Şekil 1) (13, 15-20).



Şekil 1: Arterlerin genel yapısı.

### 2.3. Aorta

Sol ventriküldeki arteriyel kan aorta vasıtası ile büyük dolaşıma gider. Fazlaca esnek doku içeren aorta, sistolde hafifçe şişerken diyastolde eski halini alır. Sol ventrikül, sistolde kanı aortaya basınçla gönderir. Bu kanı aorta genişleyerek alır. Aorta, basınç altında gelen kanı, kendi basıncını da ekleyerek büyük dolaşıma yollar. Böylece sol ventrikülden düzenli aralıklarla aortaya gönderilen kanı, aorta devamlı kan akışını sağlayacak şekilde düzenleyerek büyük dolaşıma verir.

Sol ventrikül tabanının üst kısmından başlayıp dördüncü lumbal vertebra hizasında üç dal vererek sonlanan aorta üç kısma ayrılarak incelenir.

1. Arkus aorta: Aortanın, sol ventrikülün 'ostium aorta'sından ve 'valvula aorta'nın hemen üstünden başlayıp dördüncü torakal vertebranın sol tarafında biten, açıklığı aşağıya doğru bir arkus yapan kısmıdır. Çıkan aorta ve enine aorta olarak iki kısma ayrılır.

2. Torasik aorta: Dördüncü torakal vertebranın sol tarafında arkus aorta'nın bittiği yerden başlayıp 'torasik aorta' olarak seyreder ve on ikinci torakal vertebranın önünde diyaframın 'hiatus aortikus'undan geçince isim değiştirerek 'abdominal aorta' adını alır. Torasik aorta arka mediastende bulunur ve vertebral kolon ile sıkı bir komşuluk yaparak onun kıvrıntılarına uyar, konkavlığı öne bakan bir eğrilik yapar. Torasik aortadan, iç organlara giden 'viseral' ve göğüs duvarına giden 'paryetal' dallar ayrılır.

3. Abdominal aorta: Diyaframın 'hiatus aortikus'unda torasik aortanın bittiği yerden başlar ve dördüncü lumbal vertebra hizasında üç dala ayrılarak sonlanır. Abdominal aorta, yolu boyunca yanlara dallar verir. Bu yüzden aşağıya doğru gittikçe çapı küçülür. Abdominal aortadan iç organlara giden 'viseral' ve 'karın duvarına giden 'paryetal' dallar ayrılır (20).

### 2.4. Endotel

Endotel hücreleri tek katlı yassı, oval çekirdekli, kromatini az hücrelerdir. Mezenşimden köken alırlar ve birbirlerine intersellüler bağlantılarla bağlanarak epitelyal bir tüp oluştururlar. En küçük kapillerlerde lümeni tek bir endotel hücresi kuşatır. Endotel hücreleri damarın iç yüzeyinin kayganlığını sağlarlar ve sürekli olarak mitoz yoluyla çoğalarak yenilenirler. Kontraktilite özelliğine sahip hücrelerdir. Özellikle kılcal damarlarda endotel katının su, şeker, elektrolit ve diğer maddelere karşı seçici bir geçirgenliği vardır. Oksijen ve karbondioksit tüm damar çeperlerinden rahatça geçebilir.



Çeşitli damarların geçirgenlikleri arasındaki farklılık endotel tabakasının altında bulunan bazal membranla ilgilidir (15, 17).

Endotel hücrelerinin temel işlevleri şunlardır:

- a) Trombus oluşumunun engellenmesi,
- b) Anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüştürülmesi,
- c) Çeşitli biyoaktif bileşiklerin (bradikinin, serotonin, prostaglandinler, norepinefrin ve trombin) inaktive edilerek etkilerinin düzenlenmesi,
- d) Lipoproteinlerin yıkılarak (lipolizis) trigliserid ve kolesterol elde edilmesi,
- e) Kapiller transporta katılım (15).

## 2.5. Düz Kaslar

Vücudun farklı bölgelerindeki düz kasların yapı ve işlevlerinde önemli farklılıklar bulunur. Düz kaslar 'tek birimli' (viseral) düz kas ve 'çok birimli' düz kaslar olarak ikiye ayrılır. Viseral düz kas esas olarak, içi boş organların (mide, barsak, uterus gibi) duvarlarında bulunur. Viseral düz kas hücreleri arasında bulunan düşük dirençli köprüler sinsisyel işlev gösterirler. Bu köprüler iki komşu hücre zarının kavşaklar yapmak üzere birbirlerine kaynaştığı kavşaklardır. Bu yerlerde iyonlar ve metabolitler bir hücreden diğerine kolayca akabilirler. Aksiyon potansiyeli, kavşağın bir tarafındaki hücre membranından diğerine elektriksel kenetlenme nedeniyle hümoral bir aracıya gerek kalmadan geçebilir. Sinsisyum içindeki bazı hücreler tempocu özelliğe sahiptir ve burada başlayan spontan depolarizasyon yavaş bir hızla tüm sinsisyuma yayılır ve peristaltik kasılmalara neden olur. Bu olay için sinsisyumla kenetlenmiş bir sinirsel devrenin katkısına ihtiyaç yoktur. Bu tip düz kaslar *in vitro* ortamda da spontan hareketlerini sürdürürler (14-16, 21).

Çok birimli düz kas, hücreler arasında birleştirici köprüler içermeyen, bireysel birimlerden oluşmuştur. Kasılmalar liften life yayılmaz. Dolaşımdaki kimyasal maddelere karşı çok duyarlıdır ve normalde, kendisine ait motor sinir uçlarından salınan kimyasal araçlar (asetilkolin ve noradrenalin) tarafından etkinleştirilirler. Özellikle noradrenalin, tek bir uyarıdan sonra, kasta tek bir aksiyon potansiyeli oluşturmak yerine, yinelenen ateşlenmelere neden olur. Bu nedenle, oluşan kasılma yanıtı, tek bir sarsı değil genellikle düzensiz bir tetanustur. Tek bir sarsı elde edildiğinde, bu yanıt, sürenin on kat daha uzun olması bir yana bırakılırsa, iskelet kasındaki sarsı kasılmasına benzer (14-16, 21).

Düz kasların kasıcı elemanları, iskelet kasları ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miozin filamentleridir. Bu filamentler hizalı bir şekilde sıralanmadıkları için iskelet kaslarındaki gibi çizgili yerleşimleri bulunmaz. İskelet kaslarında hücrenin her tarafına yayılmış gelişmiş bir sarkoplazmik retikulum olduğu halde düz kaslarda sarkoplazmik retikulum iyi gelişmemiştir. Bunun sonucu olarak iskelet kası düz kasa göre daha hızlı kasılır. Ayrıca iskelet kasları, T tübüllerinin depolarizasyonu sonucunda tetiklenen ve sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazma içine fıskıran intrasellüler kalsiyum aracılığı ile kasıldığından deneysel ortamlarda kalsiyumsuz ortam çizgili kas kasılmasını etkilemez. Oysa düz kasların kasılması az veya çok ekstrasellüler kalsiyum iyonuna bağımlıdır (14-16, 21, 22).

Düz kas tonusu; söz konusu düz kasın gerilme ve gevşeme özelliklerinin, dolaşımdaki hormonların kasıcı ve gevşetici etkilerinin, enfeksiyon ve travma gibi lokal doku etkilerinin ve otonom sinir sisteminden gelen uyarıların bileşimidir.

### **2.5.1. Düz Kasın Sinir-Kas Kavşağı**

Düz kaslarda, iskelet kası liflerinde bulunan düzenli bir sinir-kas kavşağı yoktur. Onun yerine düz kası innerve eden otonom sinir lifleri genellikle bir kas lifi tabakasının üstünde yaygın olarak dallanır. Çoğu zaman da bu lifler düz kas lifleri ile direkt temas etmezler, onun yerine yaygın kavşaklar (diffuse junctions) oluşturarak transmitter moleküllerini birkaç nanometreden birkaç mikrometreye varan uzaklıktan düz kası çevreleyen matrikse salıverirler. Salıverilen transmitter molekülleri daha sonra düz kasa difüze olur. Ayrıca, birçok kas hücresi tabakasının olduğu yerde, sinir lifleri genellikle sadece dış tabakayı innerve eder ve uyarı bu dış tabakadan iç katlara doğru aksiyon potansiyelinin iletimi veya transmitter molekülünün difüzyonu ile yayılır.

Düz kas liflerini innerve eden aksonlar, iskelet kası liflerinin motor son plağının dallanan tipik ayak sonlanması gibi değil ince terminal aksonların eksenleri boyunca dağılan bir çok genişlemeler (varikoziteler) biçiminde organize olurlar. Genişlemelerde iskelet kası son plağındaki gibi transmitter molekülleri içeren veziküller vardır. Sadece asetilkolin içeren iskelet kas kavşağındaki veziküllerin tersine, otonom sinir lifi sonlanmalarındaki veziküllerin bazılarında asetilkolin bulunurken, diğer bazılarında noradrenalin veya başka maddeler de bulunabilir. Düz kasları innerve eden otonomik sinirler tarafından salıverilen en önemli transmitter maddeler olan asetilkolin ve noradrenalin, hiçbir zaman aynı sinir lifinde bir arada bulunmaz. Asetilkolin bazı

organlardaki düz kas lifleri için eksitator, diğerlerinde ise inhibitör niteliktedir. Bir düz kas lifini asetilkolin eksite ediyorsa kural olarak noradrenalin inhibe ederken tersine asetilkolin lifi inhibe ediyorsa noradrenalin genellikle uyarır (14, 15, 21).

### **2.5.2. Kan Damarlarının İnnervasyonu**

Kan damarlarının sinirsel (vazomotor) kontrolünde önemli rolü olan sempatik sinirler, omuriliğin bütün torasik segmentlerinden ve ilk iki lumbal segmentinden köken alır. Vasküler sistemin tonusunu belirlemede egemen olan sempatik sistem ve onun tonik aktivitesidir. Sempatik sistemin aktivasyonu damarlarda vazokonstriksiyona yol açar.

Noradrenerjik ve kolinerjik lifler, arteriyollerin adventisyasında bir sinir ağı (pleksus) oluştururlar. Bu pleksustan çıkan ve çok sayıda varikozite içeren lifler damarın mediya tabakasına uzanır ve bu tabakayı delmeksizin, mediya tabakasındaki düz kasların dış yüzünde sonlanırlar. Transmitter, mediyanın iç kısımlarına 'sızma'yla erişir ve akım, bir düz kas lifinden diğerine gap kavşaklar üzerinden yayılır.

Vazokonstriktör nitelikteki noradrenerjik lifler vücudun bütün bölümlerindeki damar yataklarında bulunup tonik aktivite gösterirken vazodilatör liflerde tonik aktivite görülmez. Sempatik sinirler kesildiğinde (sempatektomi) vazokonstriktör tonus ortadan kalktığı için kan damarları genişler (vazodilatasyon). Vazokonstriktör sinirlerin tonik boşalma hızında bir azalma yaratılarak damarlarda bir genişleme meydana getirilebilir (14-16, 23, 24).

### **2.5.3. Kan Damarlarında Bulunan Reseptörler ve Agonistleri**

#### **2.5.3.A. Alfa Adrenerjik Reseptörler**

Alfa adrenerjik reseptörler damar duvarında bulunurlar ve vazokonstriksiyondan sorumludurlar. Kardiyovasküler sistemde önemli rolleri olan  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin en çok bulunduğu yer arterioller ve prekapiller sfinkterlerdir. Noradrenalin ve adrenalin bu sfinkterleri kasarak kan basıncını yükseltirler.

Sentetik bir semptomimetik ajan olan fenilefrin selektif  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör agonistidir. Damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Etkili bir dekonjestandır ve kan basıncını yükseltmek için de kullanılır (2, 23, 24).

### 2.5.3.B. Beta Adrenerjik Reseptörler

$\beta_2$ - adrenerjik reseptörler vazodilatasyona aracılık eder (2, 23, 24).

### 2.5.3.C. Kolinerjik Reseptörler

Damarlarda bulunan kolinerjik reseptörler muskarinik tiptedir. Asetilkolin, muskarinik reseptörler aracılığıyla vazodilatasyona yol açar (23, 24).

### 2.5.3.D. Serotonerjik Reseptörler

Serotonin (5-hidroksitriptamin '5-HT')'in efektör hücre ve nöronlar üzerindeki etkileri esas olarak hücre membranı üzerindeki kendine özgü reseptörleri aktive etmesine bağlıdır.

Fonksiyonel serotonin reseptörleri 4 gruba ayrılır

i) *5-HT<sub>1</sub> reseptör grubu*: En büyük ve en çeşitli reseptör içeren gruptur. 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerinin ortak özellikleri, 5-karboksamidotriptamin ile stimüle edilmeleri, metiotepin ile bloke edilmeleri, fakat ketanserin tarafından etkilenmemeleridir. Bu grupta halen 5 reseptör alt-tipinin varlığı gösterilmiştir: i) 5-HT<sub>1A</sub>, ii) 5-HT<sub>1B</sub>, iii) 5-HT<sub>1C</sub>, iv) 5-HT<sub>1D</sub>, v) 5-HT<sub>1E</sub>, ve vi) 5-HT<sub>1F</sub>. Bunlardan 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> aynı reseptör alt-tipinin, tür homologları olarak kabul edilmektedir. 5-HT<sub>1C</sub> reseptörün daha sonra 5-HT<sub>2C</sub> ile aynı olduğu saptanmıştır ve bunlara 5-HT<sub>1C/2C</sub> reseptörler adı da verilir. Bu nedenle halen belirlenen 5-HT reseptör alt tiplerinin sayısı gerçekte dördüttür. Halen belirtilen 5-HT reseptör alt-tiplerinden birine uymayan atipik reseptörlerin bulunduğunu gösteren deneysel kanıtlar da vardır; bunlara ortak bir adla *5-HT<sub>1</sub>-benzeri reseptörler* adı verilir.

ii) *5-HT<sub>2</sub> reseptörler*: 5-HT<sub>2A</sub> reseptörler barsak ve 5-HT<sub>2B</sub> reseptörler sıçan mide fundus düz kaslarında bulunur; serotoninin yaptığı kasılmaya aracılık ederler. 5-HT<sub>2C</sub>'ler beyinde koroid pleksusta bulunur ve fonksiyonu belli değildir; ayrıca bağ dokusunda fibroblast hücrelerde eksprese edilirler.

iii) *5-HT<sub>3</sub> reseptörler*: Periferik ve santral sinir sistemi (SSS) nöronlarında serotoninin yaptığı hızlı depolarizasyona aracılık ederler.

iv) *5-HT<sub>4</sub> reseptörler*: Bunlar serotonin ve belirli serotonin agonistlerinin yaptığı ve klasik serotonin antagonistleri ile bloke edilemeyen adenilil siklaz stimülasyonuna aracılık eden reseptörlerdir. Potasyum kanallarını kapatarak eksitabl hücrelerde yavaş

depolarizasyon yaparlar. Periferde mide-barsak kanalında, miyenterik plexus nöronlarında ve özofagus düz kasları dahil düz kas ve salgı hücrelerinde bulunurlar. Bunların beyinde, insan ve domuz kalbinde ve kobay asendan kolonunda bulunduğu gösterilmiştir. Sisaprid, metoklopramid ve renzaprid (BRL 24924) gibi substitü benzamid türevleri, 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerin güçlü selektif agonistleridir. İlginç olarak, adı geçen substitü benzamidler, 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri antagonize ederler.

Beyinde geni saptanan ve klonlanan radyoligand bağlama yöntemleri ile incelenen 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> tipi reseptörler de vardır; ilk ikisinin halen farmakolojik yöntemlerle fonksiyonel ilişkileri saptanmamıştır. 5-HT<sub>5</sub>'in iki alt-tipi (5-HT<sub>5A</sub> ve 5-HT<sub>5B</sub>) klonlanmıştır. Bu reseptörlerin fizyolojik fonksiyonları bilinmediği için henüz gerçek reseptörler olarak tanımlanmamışlardır. Antipsikotik bir ilaç olan klozapin'in 5-HT<sub>5A/2C</sub> reseptörlerinin antagonisti olduğu gibi, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlere yüksek derecede afinite gösterdiği de bilinmektedir. Periferde damar ve gastrointestinal düz kaslarda 5-HT<sub>7</sub> tipi reseptörlerin bulunabileceği ve gevşemeden sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir (2, 14, 26).

#### **2.5.3.D.1. Serotonin Reseptörlerinin Genel Yapısı ve Transmembranal Sinyal Transdükleme Mekanizmaları**

Serotonin reseptörleri, 5-HT<sub>3</sub> reseptörler hariç, G proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörler; nikotinik reseptörler, GABA<sub>A</sub>, glisin ve glutamat NMDA reseptörleri gibi bir iyon kanalının intrinsik bir kısmını oluşturur. 5-HT<sub>3</sub> reseptörler membranda sodyum kanalı ile direkt kenetlenmiştir, başka bir deyişle kanal molekülünün bir parçasıdır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerin aktivasyonu, sodyum kanalını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yapar. Diğer serotonin reseptörleri membranda bir G proteini aracılığı ile genellikle ikinci ulak sentez eden enzimlere kenetlenirler. Ancak 5-HT<sub>1A</sub> reseptörler bazı nöronlarda G proteini aracılığı ile bir iyon kanalına (potasyum kanalı) indirekt olarak kenetlenmiştir. Diğer bazı yerlerde ise adenilil siklaza kenetlenirler. Bu reseptörün aktivasyonu, potasyum konduktansını artırarak veya adenilil siklazı inhibe ederek presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yapar. Diğer 5-HT<sub>1</sub> alt-tipleri de adenilil siklazla onu inhibe edecek şekilde kenetlenmişlerdir. 5-HT<sub>4</sub> reseptörler ise, G proteini aracılığı ile adenilil siklazla onu stimüle edecek şekilde kenetlenmiştir. 5-HT<sub>2C</sub> reseptörler ise, diğerlerinden farklı olarak membranda fosfoinozidaz (fosfolipaz C) ile kenetlenirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu

fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatın adı geçen enzimle hidrolizi sonucu sitoplazmada iki ikinci ulak (inozitol trifostat ve diasilgliserol) oluşturur. Bunun sonucu eksitasyon (düz kasların kasılması gibi) olur.

5- HT<sub>5</sub> reseptörlerin sinyal transdükleme mekanizması henüz bilinmemektedir. 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörler ise, 5-HT<sub>4</sub> reseptörler gibi adenilil siklazla kenetlenirler ve onu stimüle ederler (2, 14, 26).

## 2.6. Dolaşımın Hümorale Regülasyonu

Vücut sıvılarına salgılanan veya absorbe edilen hormonlar ve iyonlar tarafından meydana getirilen regülasyondur. Bu maddelerden bazıları özel salgı bezleri tarafından yapıp dolaşıma verilerek bütün vücuda yayılmaktadır. Diğerleri ise lokal doku alanlarında oluşarak sadece lokal dolaşımı etkilemektedir. Hümorale faktörlerden dolaşım fonksiyonlarına en çok etkili olanlar arasında anjiotensin II, vazopressin, endotelin, bradikinin, histamin yer alır (17, 21).

## 2.7. Nitrik Oksit

İlk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından ön kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam tavşan torasik aortasında asetilkoline bağımlı gevşemeler gösterilmiş ve bu gevşemelere aracılık eden endojen maddenin 'endotelden kaynaklanan gevşetici faktör' (EDRF) olduğu ifade edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda EDRF'nin nitrik oksit (NO) olduğu kanıtlanmıştır (2, 27).

NO, birçok biyolojik olayda önemli rolü olan, çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. NO ve diğer bir son ürün olan sitrüllin, bir yarı esansiyel aminoasit olan L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. NOS'un genetik olarak farklı üç izoformu tespit edilmiştir. Bunlardan ilki, düşük miktarda NO üreterek vasküler tonusu ayarlayan; endotel hücrelerinde, belirli nöronlarda, endokarda, miyokarda ve trombositlerde bulunan konstitütif nitelikte endotelyal izoform (eNOS)'dur. İkinci izoformsa düşük miktarda NO üreterek sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenleyen bir konstitütif nitelikteki nöronal izoform (nNOS)'dur. Üçüncü izoformsa endotel hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde, makrofajlarda, nötrofillerde, kardiyak miyositlerde ve endokard hücrelerinde bulunan; endotoksin, interlökin-1, tümör nekrozis faktör ve interferon- $\alpha$  gibi sitokinlerce indüklenerek yüksek miktarda NO üreterek,

immün/inflamatuar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immün cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir (indüklenebilir) form (iNOS)'dur. Konstitütif enzim tarafından üretilen NO, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. İndüklenebilir enzim ise bir kez eksprese olduktan sonra uzun bir süre büyük miktarlarda NO üretilmesini sağlar. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıyken iNOS bağımlı değildir. NO hemoglobin tarafından hemen inaktive edilir. Hemoglobin ile etkileşmezse 'nitrit' veya 'nitrat'a dönüşür. Sonra da idrar nitrit ve nitratlarını oluşturarak idrarla atılır (2, 14, 24, 28-31).

NO fizyolojik konsantrasyonlarda, hemen hemen tüm organ sistemlerinde değişik biyolojik etkilere sahiptir. NO gastrointestinal sistem, havayolları, kavernöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. NO SSS'de, hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları bir nörotransmitter olarak desteklerken periferde gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistemlerle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler. Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonuçlanan durumlarda, NO üretimindeki artışın katkısı olabilir. Diğer taraftan NO, sağladığı vazodilatasyon, engellediği trombosit adezyonu ile dokuların mikrodolaşımını rahatlatarak sonuçta dokuların oksijenlenmesini artırır (2, 14, 28, 29).

Arterlerin NO salıverme kapasitesi türler arasında ve aynı türde bölgeler arasında farklılık gösterir. Genellikle viserlerin arterleri, ekstremitelerinkine göre ve büyük arter dalları mikrodolaşıma göre daha fazla miktarda NO salıverir. Venlerin arterlere göre genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri bulunmuştur. Bu nedenle izole arter segmentlerinde gevşeme yapan endojen maddelerin çoğu venlerde aynı konsantrasyonda uygulandıklarında kasılma yaparlar (2).

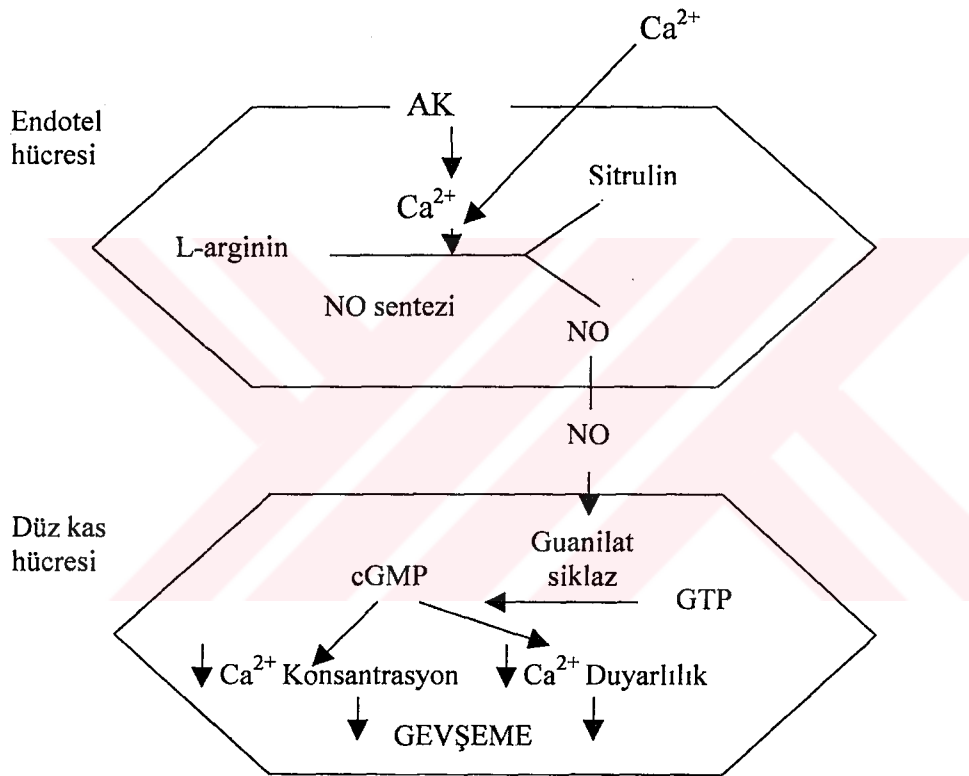
Adenozin difosfat, asetilkolin, bradikinin, histamin, serotonin, trombin, prostasiklin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, insülin, klonidin ve katekolaminler (son ikisi  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptor aracılığıyla) ve ayrıca hipoksi, sürtünme (shear) stresi endotel hücresinde NO sentezini uyarmaktadır. Bu etkenlerden çoğu endoteli sağlam damarlarda gevşeme yaptıkları halde, endoteli tahrip edilen damarlarda damar düz kası üzerindeki direkt etkileri ile kasılma yaparlar (2, 15, 24, 30).

NO subendotelyal aralığa da salınmaktadır. Yağda ve suda eriyebilen bu molekül, komşu düz kas hücrelerine de ulaşmaktadır. NO aynı zamanda hücre içi haberci olarak da iş görmektedir. NO bütün hücrelerde guanilat siklaz enziminin özgün uyarıcısı olarak çalışır ve guanilat siklazı aktive eder. Aktive edilen guanilat siklaz, magnezyum guanozin trifosfattan siklik guanozin monofosfat (sGMP) sentezler. sGMP kendine bağlı kinaz

enzimlerini aktive eder. Bu enzimler miyozinin hafif zincirine bağlı bir fosfat grubunun ayrılmasını sağlar ve sonuçta miyozinin hafif zincirinin aktine olan ilgisi azalır, aktin miyozinden ayrılır. Bu sürecin sonunda düz kas gevşer ve damar dilate olur (Şekil 2) (2, 14, 24).

**L-Arjinin:** NOS enziminin NO üretebilmesi için gerekli olan öncü (prekürsör) bileşiktir. Yapılan bir çok deneyde, L-arjinin uygulamasının NO üretimini artırdığı gösterilmiştir (2, 29, 30).

**N-Omega-Nitro L-Arjinin Metil Ester (L-NAME):** NOS'un inhibitörü olan bir bileşiktir. Enzimin NO üretmesini engelleyerek, NO sisteminin etkisini baskılar (2, 29, 30).



**Şekil 2:** Asetilkolin (AK) etkisiyle nitrik oksit sentaz aktivasyonu, nitrik oksit (NO) yapımı ve düz kasta gevşeme olayları ( $Ca^{2+}$  : kalsiyum iyonu, GTP : guanozin trifosfat, sGMP : siklik guanozin monofosfat) (24).

NO, kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İnsanlarda NO'nun bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverildiği ve vazodilatör tonus oluşturup damar rezistansının fizyolojik düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan, kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği, bu



olayın L-arginin verilerek tersine çevrilebildiği gösterilmiştir. NO damar üzerine olan etkilerini parakrin yolla sağlar. Normal olarak kan basıncının korunması için NO'nun devamlı sentezlenmesi gerektiği ileri sürülmüş ve düzenli olarak sentezlenmezse hipertansiyonun gelişebileceği gösterilmiştir. Daha da ötesi, NOS inhibitörlerinin uygulanması ile hipertansiyonun kısa sürede geliştiği bildirilmiştir (2, 15, 24, 30).

Damar endoteli dışında, NO SSS'de de nörotransmitter işlevine sahiptir. Beyin fonksiyonlarında siklik adenosin monofosfat (sAMP) aktivasyonu ile rol oynadığı ileri sürülmüştür. Küçük moleküllü bir transmitterdir ve genellikle uzun süreli davranış ve bellekten sorumlu olan beyin bölgelerinde bulunur. Diğer transmitterler gibi presinaptik terminaldeki veziküllerde önceden sentezlenip depo edilmez. Aksine NO, gerek duyulduğunda sentezlenir ve veziküllerden serbestleşmek yerine difüzyonla çıkar (2, 24).

## 2.8. Prostaglandinler ve Prostatiklinler

Prostaglandin (PG)'ler, karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre E, F, D, A, B, ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksit ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer (veya stabil) PG'ler adı verilir. Yaygın ve önemli olanları E ve F gruplarıdır.

Prostatiklin (PS)'lerin, PG'lerden yapıca farkları, siklopentan halkasına ilave olarak, 6 ve 9 numaralı karbon atomları arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır. Stabil olmayan çok kısa etkili bileşiklerdir.

Belirli yağ asitlerinden prostanoid sentezi yapan enzim sistemi vücutta hücre çeşitlerinin tümünde bulunur. Bu nedenle PGE'ler ve PGF'ler gibi primer PG'lerin sentez edilmediği doku yok gibidir. Diğer PG'lerin tersine PS'ler bütün hücrelerde değil, esas olarak damar duvarında (endotel ve az miktarda olmak üzere düz kas hücrelerinde) yapılırlar. Vücuttaki ana PS olan  $PSI_2$ 'nin büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılırlar.

Siklooksijenaz (COX) enziminin yapısal benzerliği olan iki izoenzimi vardır. Bu izoenzimler COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılmıştır. Bu enzimlerin diğer bir adı 'prostaglandin G/H sentaz'dır. Predominant ve fizyolojik olaylarla aktive olan form COX-1'dir. COX-1 damar endoteli, mide mukozası, böbrek, kalp ve trombositlerde bulunmaktadır. COX-2 inflamatuvar olaylarla aktive olan formdur. Makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenerek etkinliği artırılır.

Farmakolojik yönden non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçların iki izoenzimi inhibe etme özellikleri farklıdır.

PG'ler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Aspirin, indometazin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan PG salıverilmesini azaltırlar.

PG'lerin tümü gözönünde tutulduğunda, çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahip oldukları görülür. Bazılarının etki spektrumu nisbeten dardır; örneğin PS esas olarak sadece trombositleri, damar düz kaslarını ve böbrekte renin salgılanmasını etkiler. Esas olarak mast hücrelerinden salıverilen PGD<sub>2</sub> vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyon yapar. Öte yandan PGE'ler ve PGF<sub>2α</sub> nisbeten geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Belirli bir yapıda bir PG türü, diğerine zıt tesir yapabilir. Genel kural olarak PG'lerin çoğu damar düz kaslarını gevşetirler, diğer yapıların (barsak, uterus gibi) düz kaslarını ise kasarlar. PGE'ler ve PS güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler. PGE<sub>2</sub> ve PS'lerin vazodilatör etkileri, esas olarak arteriyel ve prakapiler sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. PS ve PGE<sub>2</sub> adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek indirekt bir vazodilatör etki de meydana getirebilirler. PGF<sub>2α</sub> ise adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini fasilite eder. PG'ler, nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini ise genellikle artırır. Sempatik sinir uçlarından noradrenalinle birlikte salıverilen PGE<sub>2</sub> bu nörotransmitterin hem salıverilmesini hem de vazokonstriktör etkisini tamponlar.

PG'lerin etkileri, hedef hücrelerin membranlarında bulunan özel PG reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşur. Eikozanoid reseptörleri, çeşitli agonistlerin güçlülük sırasına bakılarak DP, EP, FP, IP ve TP reseptörleri olarak sınıflandırılmışlardır; bunların doğal kaynaklı en güçlü agonistleri sırasıyla PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PS ve tromboksan A<sub>2</sub>'dir. Hepsi de hücre yüzeyine yerleşmiş yedi transmembranal segmentli, G-proteini ile kenetli reseptörlerdir. DP ve IP reseptörleri düz kaslarda genellikle gevşetici ve diğer yerlerde (trombositler gibi) inhibitör etki yaparlar; TP, FP ve daha az olmak üzere EP reseptörleri kasıcı veya stimulan etki yaparlar. FP ve TP dışında her bir reseptör tipinin alt-tipleri vardır. EP reseptörlerinin EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> ve EP<sub>4</sub> alt-tipleri belirlenmiştir. EP<sub>1</sub>'ler hücre içi kalsiyum düzeyini yükseltirler ve PGE<sub>2</sub>'nin düz kas kasıcı etkisine aracılık ederler. EP<sub>2</sub>'ler ise adenilil siklazı stimüle ederler ve PGE<sub>2</sub>'nin düz kas gevşetici etkisine aracılık ederler. EP<sub>3</sub> reseptörler farklı G proteinleri ile kenetlenirler ve hücre içi kalsiyum düzeyini artırır veya adenilil siklazı inhibe ederler; düz kas kasılması, nöromedyatör salıverilmesinin inhibisyonu ve adipositlerde lipolizin inhibisyonu gibi çeşitli etkilere aracılık ederler.

EP<sub>4</sub>'ler adenilil siklazı stimüle ederler, vazodilatasyon ve T lenfosit inhibisyonu yaparlar (2).

### 2.8.1. Diklofenak

Fenilasetik asit türevi bir non-steridal antiinflamatuvar ilaçtır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antripiretik etkilidir. Etkilerini COX enzimini inhibe ederek PG'lerin ve PS'lerin sentezini azaltmak suretiyle gösterir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Karaciğerde esas olarak hidrosillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1,2 - 1,8 saat arasındadır (2).

## 2.9. Antidepresan İlaçlar

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlar, gerektiği zaman, uygun süre ve dozda, özenli kullanıldıklarında etkin ve güvenli ilaçlardır. Antidepresan ilaçlar uzun süre kullanılsalar da bağımlılık yapmazlar ve yatıştırıcı özellikleri yoktur. Antidepresan ilaçların, hastayı başlangıçta çok tedirgin edebilecek yan etkileri görülebilir (ağız kuruluğu, kabızlık, hipotansiyon gibi). Bu yan etkiler genellikle ilk 10-15 günde görülürler ve ilacın tedavi edici etkisi ise 2-3 haftadan önce pek belli olmaz. Ayrıca ilaçların etkilerinin bireyden bireye farklılıklar gösterebileceği bilinmelidir (1-3).

### 2.9.1. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

#### a. Trisiklik Antidepresanlar

İmipramin, Klomipramin, Amitriptilin, Opipramol, Maprotilin

#### b. Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)

Fluoksetin, Fluvoksamin, Sertralin, Paroksetin, Sitalopram.

#### c. Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri

Moklobemid

#### d. Serotonin-Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin

#### e. Serotonin Reseptör Antagonistleri (SARI)

Nefazodon, Trazodon

#### **f. Serotonin-Noradrenalin Reseptör Blokörü**

Mirtazapin

#### **g. Diğerleri**

Tianeptin, Mianserin

### **2.9.2. Serotonin ve Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü İlaçlar**

#### **2.9.2.1. Serotonin**

Kimyaca 5-hidroksitriptamin (5-HT)'dir. Hayvan ve bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunur. Örneğin, ısırğan otunun dalayıcı tüylerinde, akrep ve eşek arısının venomunda bile vardır. Bunun büyük kısmı mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde bulunur. Mide-barsak sistemi dışında kalan serotonin'in büyük kısmı, kanda trombositler içinde ve SSS'de bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normalde bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Rodentlerin mast hücrelerinde histaminin yanında serotonin de bulunur.

Enterokromafin hücrelerde, SSS'deki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında 5-HT sentezlenir. Trombositler içinde serotonin sentezlenmez; bu hücreler serotoninini plazmadan alırlar ve depolarlar. Serotonin içeren bütün hücrelerde bu madde, ATP ve iki-değerli katyonlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller içinde bulunur.

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Ancak nöromediyatör olarak SSS'de ve periferde önemli ve çeşitli işlevleri vardır. Serotonin reseptör agonisti veya antagonisti ilaçlar emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (2, 14).

#### **2.9.2.2. Serotonin'in Uptake'i, Sentezi ve Metabolizması**

Serotonin, hücrelerde besinlerle alınan bir amino asid olan triptofan'ın önce 5 numaralı karbonunun hidroksillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofan'ın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir. Serotonin içeren hücreler, hücre dışından

serotonini aktif transport suretiyle de alabilirler. Serotonin uptake'i, katekolaminlerin uptake'i gibi, kokain ve trisiklik antidepressanlarla bloke edilir (2, 14, 25).

Enterokromafin hücrelerden ve SSS'deki serotonerjik sinir uçlarından, serotonin parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir. Trombositlerden salıverilmesi esas olarak bu hücrelerin parçalanması sonucu olur. Trombin, trombositlerden serotonin salıverilmesine neden olur. Rezerpin serotonin salıverilmesini artırır ve serotonin içeren bütün hücreleri boşaltır. p-klorofenilalanin maddesi, SSS'de ve periferdeki hücrelerde triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini azaltır ve dokudaki konsantrasyonunu düşürür. p-kloroamfetamin, sıçanlarda yüksek dozda verildiğinde beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eder ve serotonin düzeyini düşürür. Bu madde serotonerjik nöronların nörotoksindir (2, 14, 25).

İnsanda intravenöz (i.v.) infüzyonla uygulanan serotoninin % 90'dan fazlası akciğerden geçerken bu organ tarafından tutulur ve daha sonra metabolize edilir. Pulmoner uptake oranı serotonin i.v. injeksiyonla verilirse yaklaşık % 30'a iner. Pulmoner uptake ve metabolizmada akciğer damar yatağının endotel hücreleri ve onların içindeki monoamin oksidaz (MAO) rol oynar. Diğer yerlerdeki endotel hücreleri de serotonin uptake'i yaparlar (2).

Serotonin hücrelerde mitokondriyal MAO A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asid (5-HIAA)'e oksitlenir ve böbreklerden idrar içinde atılır. İdrarla 24 saatte çıkarılan 5-HIAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının (turnover'ının) bir ölçüsüdür. Aldehid türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofan'a indirgenir. Kandaki serotoninin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organ akciğerdir; burada perialveoler kapillerlerin endotel hücreleri serotonin'i uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar (2, 14, 25).

Serotonin kan-beyin engelini geçmeye elverişli olmadığından SSS'ye giremez. Prekürsörü olan triptofan ise SSS'ye geçebilir. Ağızdan triptofan verilmesi SSS'de serotonin düzeyini yükseltir. Bazı besinler içinde (muz gibi) ağızdan serotonin alınır. Ağızdan alınan serotonin, barsak ceperinde bulunan MAO A tarafından ve daha az derecede olmak üzere, karaciğerin MAO B enzimi tarafından ilk geçişte önemli ölçüde yıkılır ve sistemik dolaşıma pek ulaşamaz (2, 14, 25).

### 2.9.2.3. Serotonin Kardiyovasküler Sistemdeki Farmakolojik Etkileri

Serotonin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, geniş çapta değişkenlik gösterir. Bunun nedenleri arasında hem direkt ve hem de refleks etkiler oluşturması, bu etkilerinin tonus, innervasyon ve deney hayvanına uygulanan anestezi gibi faktörlere göre değişmesi ve serotonin uygulamasının yinelenmesi halinde bazı etkilerine karşı taşiflaksi oluşabilmesi yer alır. Diğer bir neden, serotonin reseptör tiplerinin ve alt-tiplerinin sayıca fazla olması, farklı damar segmentlerinde farklı reseptörlerin bulunması ve ayrıca aynı damar yatağında farklı hayvan türlerinde farklı reseptörlerin yerleşmiş olmasıdır.

Serotonin direkt etkisiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları ve umbilikal damarlar gibi) büzer. Serotonin damarları büzmesinde, genellikle damar düz kaslarının 5-HT<sub>1</sub> ve/veya 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi rol oynar. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini selektif olarak aktive ederek damar büzen bir madde, dimetoksiiyodofenilaminopropan'dır. Sumatriptan adlı ilaç ise, esas olarak 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerini aktive ederek damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin vazokonstriktör etkisine genellikle 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri aracılık eder. Serotonin damarları büzmesinde ikincil olarak, damar düz kasları üzerinde anjiyotensin II, katekolaminler, PGF<sub>2α</sub> gibi endojen vazokonstriktör maddelerin etkisini "potansiyalize" veya "amplifiye" etmesi de rol oynar.

Serotonin sistemik olarak verildiğinde insanda koroner damarları büzer. Ergot alkaloidlerinin ve sumatriptan'ın aynı etkiyi oluşturması, bu damar yatağında serotonin agonisti gibi etki yapmalarına bağlıdır. Öte yandan serotonin köpek koroner, karotid ve diğer bazı damar yataklarında yaptığı vazodilatasyona 5-HT<sub>1</sub>-benzeri reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Serotonin vazodilatör etkisi kısmen, damar endotelinden 5-HT<sub>1</sub>-benzeri reseptörler aracılığı ile NO salıverilmesine de bağlıdır. Tavşan ve domuz koroner arterlerinde bu etkiye 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Serotonin egemen etkisinin vazokonstriksiyon şeklinde olduğu damarlarda NO salıverilmesi bu etkiyi kısmen tamponlayabilir. Damar çeperinde trombosit agregasyonu olan durumlarda trombositlerden serotonin ile birlikte salıverilen adenosin difosfat de NO salıverilmesine katkıda bulunur.

Böbrek damar yatakları serotonine karşı çok duyarlıdır. Deney hayvanlarında, böbrek dokusunda nekroza neden olacak kadar şiddetli vazokonstriksiyon yapar. Glomerüler filtrasyon hızını azaltarak antidiürez oluşturur. Renal vazokonstriktör etkiye genellikle

5-HT<sub>1</sub>-benzeri reseptörler aracılık eder, fakat tavşanda bu etkiye 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği bildirilmiştir. Vazokonstriksiyondan sorumlu olan 5-HT<sub>1</sub>-benzeri reseptörlerin damarsal yapılarda eskiden sanıldığından daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Serotonin deney hayvanlarında, uterus ve plasenta damar yataklarını büzerek fetusun beslenmesini bozduğu ve onun ölümüne veya düşüğe neden olduğu gözlemlenmiştir. Serotonin insanda akciğer damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Büzücü etkisine karşı en duyarlı damar segmenti venüller ve venlerdir. Çeşitli iskelet kaslarının damar yataklarını ise genişletir ve kan akımını artırır. Burun mukozası damarlarında dilatör etkisinin de bulunduğu, fakat bu etkinin egemen vazokonstriktör etki tarafından maskelenmesi nedeniyle ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (2).

#### 2.9.2.4. Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü İlaçlar

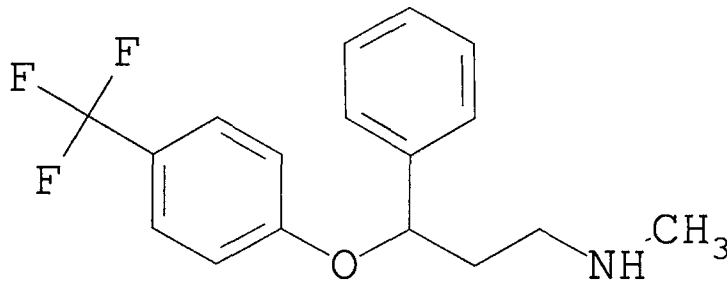
Günümüzde kullanılmakta olan SSRI'ler fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram'dır. Bu ilaç grubu terapötik etkilerinin niteliği bakımından trisiklik antidepresanlara benzerler. Ancak konvülsiyon eşiğini düşürme, antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkileri genellikle daha düşük derecede gösterirler. Tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunmadan serotonerjik sinapslarda serotonin reuptake'ini seçici ve güçlü bir şekilde bloke ederler (2-5, 9). Serotonin aktif hale getirilmesinde başlıca mekanizma onun reuptake'i olduğundan, serotoninin geri alımındaki taşıyıcının inhibe edilmesiyle bu nörotransmitterin sinapstaki düzeyi yükselmektedir. Presinaptik otoreseptörler üzerinde etkinlik gösteren serotoninin sinaptik aralıktaki konsantrasyonlarında oluşan bu artış, kısa dönemde serotonin nörotransmisyonunda bir azalmaya neden olur. Öte yandan, tedavinin başlatılmasından yaklaşık on dört gün sonra, presinaptik serotonin reseptörleri duyarlılıklarını yitirir, sinir uçlarından salıverilen serotonin miktarı artar ve serotonerjik nörotransmisyonda bir artış olur. Serotonin sistemindeki bu stimülasyon, klinik olarak depresif semptomlarda azalma sağlar; çünkü bilindiği gibi serotonerjik sinir iletisindeki yetersizlik afektif bozuklukların patogenezinde rol oynamaktadır (1-5).

SSRI'lerin depresyon semptomlarının akut tedavisi üzerinde, bu alanın referans ilaçları olan trisiklik antidepresanlar kadar etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Ayrıca, serotonin reuptake'i üzerine sağlanan güçlü inhibisyonla ortaya çıkan profil, bu

ilaçların etkili olduğu spektrumun daha geniş olmasına neden olur. Majör depresyon tedavisinden başka obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğunun tedavisinde de kullanılırlar. SSRİ'lerin seksüel disfonksiyon, kilo kaybı veya artışı, kognitif fonksiyon bozukluğu, ajitasyon, anksiyete ve uykusuzluk, farmakokinetik ilaç etkileşmeleri, tolerans gelişimi ve aşırı serotonerjik stimülasyon oluşması gibi yan tesirleri vardır. Yan tesir olarak ejakülasyon bozukluğu yaptıkları için erkeklerde bir yandan da 'prematür ejakülasyon' tedavisinde kullanılmaktadırlar (1-5, 9).

#### 2.9.2.4.1. Fluoksetin

Fenilpropilamin türevidir; yapıca amfetaminlere benzer (Şekil 3). Fakat noradrenerjik yapıları pek etkilemez. Serotonin reuptake'ini selektif olarak ve güçlü bir şekilde bloke eder. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan antidepresan ilaçtır (ortalama 53 saat). Karaciğerde etkin şekli olan norfluoksetin'e dönüşür; bunun eliminasyon yarılanma ömrü daha da uzundur (5-16 gün). Mide barsak kanalından yavaş absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 94). Kendisi ve metabolitleri vücutta birikebilir. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk, bulantı, sinirlilik, tremor, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve diyaredir. Kilo kaybı yapabilir. Kardiyovasküler açıdan güvenli bir ilaçtır (1, 2, 6).

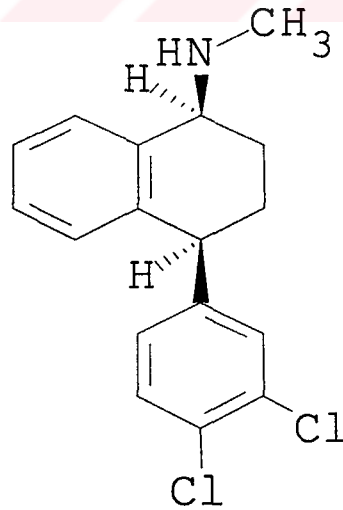


Şekil 3 : Fluoksetinin kimyasal yapısı.



### 2.9.2.4.2. Sertralin

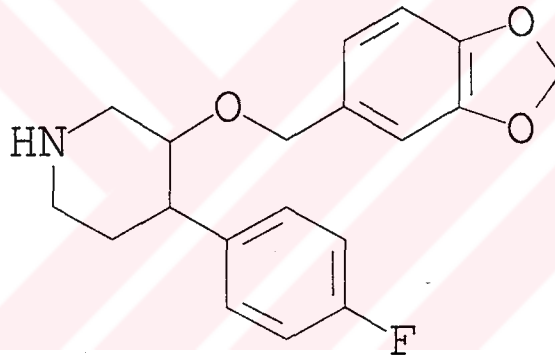
Fenilnaftilamin türevi ve yapıca diğer ilaçlara benzemeyen (Şekil 4) güçlü bir serotonin reuptake inhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin reuptake'ine dokunmaz. Barsaktan kısmen absorbe edilir ve yemek sırasında alınması emilimini artırır. Karaciğerde demetilasyon sonucu kısmen N-desmetilsertralin'e yıkılır ki bu etkin bir metabolittir. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-26 saatken etkin metabolitininki daha uzundur (62-104 saat). Farmakolojik etki profili fluoksetin'inkine benzer. Belirgin derecede bir enzim inhibisyonu yapmaması ve eliminasyon yarılanma ömrünün fluoksetin ve özellikle onun aktif metaboliti norfluoksetin'inkine göre daha kısa olması bu ilaca üstünlük sağlar. Depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılır. İştahı azalttığı için ve alkole olan özlemi düşürdüğü için obezite ve alkolizm tedavisinde de denenebilir. En sık görülen yan tesirleri bulantı, diyare veya feçesin yumuşaması ve dispepsidir. Trisiklik antidepresanlardan farklı olarak genellikle sedasyon, antikolinerjik ve kardiyotoksik etki yapmaz veya hafif yapar. Erkeklerde ejakülasyon bozukluğuna yolaçar. Bu nedenle prematür ejakülasyon tedavisinde 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır(1, 2, 6).



Şekil 4 : Sertralinin kimyasal yapısı.

### 2.9.2.4.3. Paroksetin

Fenilpiperidin türevidir, yapıcı fluoksetin'e benzeyen (Şekil 5) bir selektif serotonin reuptake inhibitörüdür. Noradrenalin re-uptake'ini de çok zayıf biçimde inhibe eder. Katekolaminerjik, dopaminerjik ve histaminerjik sistemlere afinitesi çok düşüktür ve bu yüzden trisiklik antidepresanlara kıyasla santral ve otonomik yan tesir yapma olasılığı azdır. Eliminasyon yarılanma ömrü diğer SSRI ilaçlarından kısadır (ortalama 21 saat). Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobiden başka posttravmatik stres bozukluğu ve jeneralize anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer SSRI'lerden en önemli farkı antikolinerjik etkinliğinin olmamasıdır. Ekstrapiramidal belirtilere neden olabilir. Kesilme sendromu bu ilaçla diğer SSRI'lere göre daha sık olur (1-3, 6, 32).



Şekil 5 : Paroksetinin kimyasal yapısı.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Ortamı ve Kullanılan Hayvanlar

SSRI'ler arasında yer alan paroksetin, sertralin ve fluoksetin'in tavşan torasik aorta dokusundaki akut etkisinin invitro ortamda incelendiği bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı İzole Organ Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan izin alınmıştır (2004/1). Çalışmada ağırlıkları 1,8-2,2 kilogram arasında değişen Yeni Zelanda türü erkek tavşanlar kullanılmıştır. Hayvanlar KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Her deney grubundaki hayvan sayısı 6'dır.

#### 3.2. Tavşan Torasik Aorta Dokusunun İzolasyonu ve Organ Banyolarına Yerleştirilmesi

Bir gece aç bırakılan tavşanların eter ile anestezisi sağlandıktan sonra, karın alt yarısına transvers kesi ile girilerek eksplorasyon alanı toraksa doğru genişletildi. Diyafragma kesilerek toraksa girildi. Çift taraflı torakotomi ile göğüs kafesi açıldı. Göğüs boşluğunun arka kısmında vertebralara yaslanarak yukarıdan aşağıya doğru uzanmakta olan torasik aorta dokusu zedelenmeden çıkartıldı. %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>'ten oluşan bir karışımla gazlandırılan, soğutulmuş (4 °C) Krebs-Henseleit solüsyonu içeren petri kutularına konan torasik aorta dokusu hızla içindeki kan boşaltılarak çevre dokularından temizlendi. Çevre dokularından temizlenen torasik aorta dokusu endoteli zedelenmeyecek şekilde 5 mm'lik sekiz halka halinde kesildi. Halkalardan dördü rastgele seçildikten sonra her bir kapalı halka, endoteli zedelenmeden açılarak 'açık halka' haline getirildi. Dikdörtgen şeklindeki açık halkalar uzunlamasına iki ucundan özel hazırlanmış kliplerle tutturulduktan sonra, 37 °C sabit sıcaklıkta tutulan Krebs-Henseleit solüsyonu içeren ve

%95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>'ten oluşan bir karışımla gazlandırılan 30 ml'lik organ banyolarına yerleştirildi. Torasik aorta segmentlerinin bir ucu banyo tabanına cam bir askı yardımıyla sabitlenirken diğer ucu kalibrasyonu önceden yapılmış güç transdüseri (force displacement transducer; MAY FTD 10-A)'ne bağlandı. Böylece bir deneğe ait dört izole torasik aorta dokusu dört ayrı organ banyosuna yerleştirilmiş oldu.

Her hayvandan elde edilen sekiz halkadan kalan dördü, açık halka haline getirildikten sonra klipsle tutturulmadan hemen önce pamuklu bir çubuk hafifçe damar lümenine sürülmek suretiyle endotel tabakaları uzaklaştırılarak 'endoteli uzaklaştırılmış grup' olarak hazırlandı.

Endoteli sağlam ya da endoteli uzaklaştırılmış tüm preparatlar, izole organ banyosuna asıldıktan sonra 1 gramlık istirahat gerilimi altında izometrik koşullarda 90 dakika süreyle dengelenmeye bırakıldı.

### 3.3. Kullanılan Solüsyon ve İlaçlar

Deneylerde besleyici solüsyon olarak Krebs-Henseleit solüsyonu kullanıldı. Solüsyonun içeriği şu şekildeydi (g / lt): NaCl : 6,896; KCl : 0,350; CaCl<sub>2</sub> : 0,367; MgSO<sub>4</sub> : 0,274; NaHCO<sub>3</sub> : 2,100; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> : 0,163; Glukoz : 2,180.

Kullanılan ilaçlar, sağlandığı firmalar ve hazırlanışları: Fenilefrin hidroklorür (Sigma), Paroksetin hidroklorür (Novartis), Sertralin hidroklorür (Eczacıbaşı), Fluoksetin hidroklorür (Abdi İbrahim), Asetilkolin klorür (Sigma), Nω-Nitro-L-Arginin Metil Ester (L-NAME) hidroklorür (Sigma), Diklofenak hidroklorür (Sigma). Kullanılan tüm ilaçlar distile su ile çözülmüşlerdir. Sertralin ve paroksetinin hazırlanmış 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonları deneyde kullanılmadan hemen önce sıcak su dolu beherin içinde birkaç dakika bekletilerek tam çözünmeleri sağlanmıştır.

### 3.4. Kayıt Sistemi

İzole organ banyolarına yerleştirilen ve her iki ucundan klipsle tutturulan torasik aorta segmentlerinin üst ucu 1 gramlık istirahat gerilimi altında güç transdüserleri (MAY FTD 10-A)'ne bağlandı. İzometrik kasılmalar, güç transdüserleri aracılığıyla bilgisayara bağlı Biopac Sistem GTA 200'e aktarıldı. Cevaplar Windows 98 işletim sistemi altında çalışan MP 100 programında kaydedildi ve aynı program aracılığıyla verilerin analizi yapıldı.

### **3.5. Çalışma Protokolleri**

#### **3.5.1. Endoteli sağlam, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolin'e bağlı gevşeme yanıtları ve bu yanıtlar üzerine paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri**

Bu grupta yer alan preparatlarda fenilefrinle ön kasılma oluşturuldu. Fenilefrinin maksimum etkisinin yaklaşık %80'i kadar bir etki (submaksimal) oluşturan konsantrasyonu olan  $10^{-6}$  M bu amaçla belirlendi. Fenilefrinle önkasılma oluşturulduktan sonra asetilkolin ( $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M)'le kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri alındı. Elde edilen bu eğriler, aynı çalışma protokolü çerçevesinde ancak bu kez paroksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M), sertralin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M) ya da fluoksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'den herhangi birisi ayrı ayrı banyo ortamına eklenerek yeniden elde edildi. Paroksetin, sertralin ve fluoksetin  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda kullanıldılar ve fenilefrinden 20 dakika önce banyo ortamına konuldular.

#### **3.5.2.A. Endoteli sağlam, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri**

Bu grupta yer alan preparatlarda, endotelin sağlam olduğu 3.5.1'de belirtilen yöntemle gösterildikten sonra yıkanan preparatlarda  $10^{-6}$  M konsantrasyondaki fenilefrinle yeniden bir önkasılma oluşturuldu. Kasılmış preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetinin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri  $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında bu ilaçlardan her birisi farklı bir banyoya konularak alındı.

#### **3.5.2.B. Endoteli uzaklaştırılmış, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri**

Endotelin uzaklaştırılmış olduğu, önkasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolinin gevşeme cevapları oluşturmamasıyla gösterildi. Yıkanan preparatlarda daha sonra  $10^{-6}$  M konsantrasyondaki fenilefrin ile yeniden önkasılma oluşturulup paroksetin, sertralin ve fluoksetinin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri  $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında her biri farklı banyo ortamına eklenerek alındı.

### **3.5.3. Endoteli sağlam, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı yanıtlar üzerine L-NAME'in etkisi**

Bu grupta yer alan ve endotelinin sağlam olduğu daha önce tanımlanmış biçimde gösterilmiş olan preparatlarda,  $10^{-6}$  M konsantrasyondaki fenilefrin ile önkasılma oluşturulduktan sonra paroksetin, sertralin ve fluoksetinin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri  $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında alındı. Aynı işlem, banyo ortamına L-NAME ( $10^{-5}$  M) konularak yineleni. L-NAME banyo ortamına fenilefrinden 15 dakika önce konuldu.

### **3.5.4.A. Endoteli sağlam, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı yanıtlar üzerine diklofenak'ın etkisi**

Bu grupta yer alan ve endotelinin sağlam olduğu daha önce tanımlanmış biçimde gösterilmiş olan preparatlarda,  $10^{-6}$  M konsantrasyondaki fenilefrin ile önkasılma oluşturulduktan sonra paroksetin, sertralin ve fluoksetinin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri  $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında alındı. Aynı işlem, banyo ortamına diklofenak ( $10^{-5}$  M) konularak yineleni. Diklofenak banyo ortamına fenilefrinden 15 dakika önce konuldu.

### **3.5.4.B. Endoteli uzaklaştırılmış, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı yanıtlar üzerine diklofenak'ın etkisi**

Bu grupta yer alan ve endotelin uzaklaştırılmış olduğu, önkasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolinin gevşeme cevapları oluşturmamasıyla gösterildi. Yıkanan preparatlarda daha sonra  $10^{-6}$  M konsantrasyondaki fenilefrin ile yeniden önkasılma oluşturulduktan sonra paroksetin, sertralin ve fluoksetinin kümülatif konsantrasyon-yanıt

eğrileri  $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında alındı. Aynı işlem, banyo ortamına diklofenak ( $10^{-5}$  M) konularak yinelendi. Diklofenak banyo ortamına fenilefrinden 15 dakika önce konuldu.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Bütün değerler ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Endoteli sağlam ve endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda bazal tonus üzerine paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri

Paroksetin, sertralin ve fluoksetin endoteli sağlam ve endoteli uzaklaştırılmış tavşan torasik aorta segmentlerinde kullanıldıkları hiçbir konsantrasyonda preparatların bazal tonusunu değiştirmediler; kasılma ya da gevşmeye neden olmadılar.

### 4.2. Endoteli sağlam, fenilefrin ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolin'e bağlı gevşeme yanıtları ve bu yanıtlar üzerine paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri

Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, asetilkolin ( $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M) konsantrasyona bağımlı gevşmelere yol açtı. Paroksetin bu gevşmeleri  $10^{-7}$  M konsantrasyonda etkilemezken, diğer tüm konsantrasyonlarda ( $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  M) konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe etti. Paroksetin  $10^{-4}$  M konsantrasyonda asetilkolin gevşmelerini neredeyse tümüyle ortadan kaldırdı (şekil 6). Sertralin paroksetinle aynı etki kalıbını gösterdi ve kullanıldığı en düşük konsantrasyonda ( $10^{-7}$  M) gevşmeleri etkilemeyip  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M konsantrasyonlarda konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe etti. Sertralin kullanıldığı en yüksek iki konsantrasyonda ( $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) paroksetin gibi asetilkolin tarafından oluşturulan gevşmeleri neredeyse tümüyle ortadan kaldırdı (şekil 7). Fluoksetin, kullanıldığı en düşük iki konsantrasyonda ( $10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M) asetilkoline bağlı gevşmeleri etkilemezken  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarda giderek artan biçimde inhibe edip  $10^{-4}$  M konsantrasyonda neredeyse tamamen yok etti (şekil 8).



#### **4.3. Endoteli sağlam, fenilefrin ile 6nkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri**

Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile 6n kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, sertralin, paroksetin ve fluoksetin y6ksek konsantrasyonlarda ( $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) gevşemelere yol açtı (şekil 9).

#### **4.4. Endoteli uzaklaştırılmış, fenilefrin ile 6nkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetinin etkileri**

Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile 6n kasılma oluşturulmuş, endoteli uzaklaştırılmış torasik aorta preparatlarında, paroksetin, sertralin ve fluoksetin tıpkı endoteli sağlam preparatlardaki gibi y6ksek konsantrasyonlarda ( $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) gevşemelere yol açtı (şekil 10).

Endotelin uzaklaştırılması paroksetinin yol ağtığı gevşemelerin kalıbını genel anlamda etkilemezken yalnızca  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda anlamlı olmak 6zere kısmen azalttı (şekil 11). Sertraline bağlı gevşemelerin kalıbı ise endotelin uzaklaştırılmasından etkilendi. Sertralinin y6ksek konsantrasyonlarıyla elde edilen gevşemeler endotel uzaklaştırıldığında, yalnızca  $10^{-4}$  M konsantrasyonda anlamlı olmak 6zere arttı (şekil 12). Endotelin uzaklaştırılması, fluoksetine bağlı gevşemeleri anlamlı 6lç6de değiştirmede (şekil 13).

#### **4.5. Endoteli sağlam, fenilefrin ile 6nkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı gevşemeler 6zerine L-NAME'in etkisi**

Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile 6n kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, paroksetinin oluşturduğu gevşemeleri L-NAME yalnızca paroksetinin kullanılan en y6ksek konsantrasyonu ( $10^{-4}$  M) için artırdı (şekil 14). L-NAME, sertralinin yalnızca y6ksek konsantrasyonlarıyla ( $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) oluşturduğu gevşemeleri anlamlı

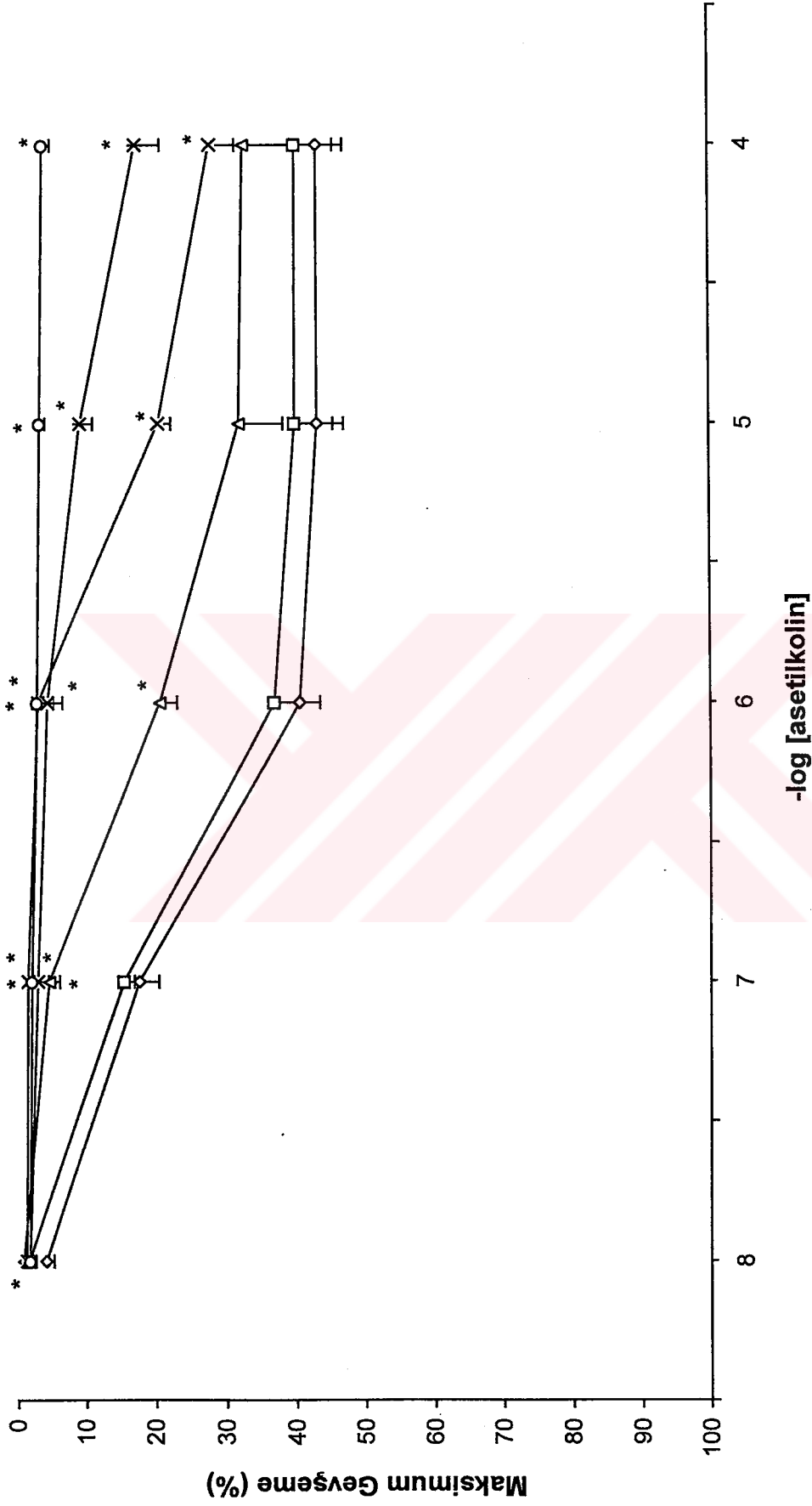
ölçüde artırdı (Şekil 15). Fluoksetine bağlı gevşemelerin kalıbı L-NAME tarafından değiştirilmezken yalnızca en yüksek fluoksetin konsantrasyonu için anlamlı derecede olmak üzere söz konusu gevşemeler artırıldı (Şekil 16).

#### **4.6. Endoteli sağlam, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı gevşemeler üzerine diklofenak'ın etkisi**

Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, paroksetinin  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarda yaptığı gevşemeleri diklofenak anlamlı biçimde inhibe ederken  $10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptığı gevşemeyi anlamlı ölçüde potansiyalize etti (Şekil 17). Diklofenak sertraline bağlı gevşemelerin kalıbını değiştirmede. Ancak diklofenak sertraline bağlı gevşemeleri inhibe etme eğilimi gösterdi ve bu inhibisyon  $10^{-5}$  M sertralin için anlamlı dereceye ulaştı (Şekil 18). Fluoksetinin  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarıyla ortaya çıkan gevşemeler,  $10^{-5}$  M konsantrasyonda anlamlı olmak üzere diklofenak tarafından azaltılırken, tersine  $10^{-4}$  M konsantrasyondaki fluoksetin için diklofenak tarafından artırılma eğilimi gösterdi (Şekil 19).

#### **4.7. Endoteli uzaklaştırılmış, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetine bağlı gevşemeler üzerine diklofenak'ın etkisi**

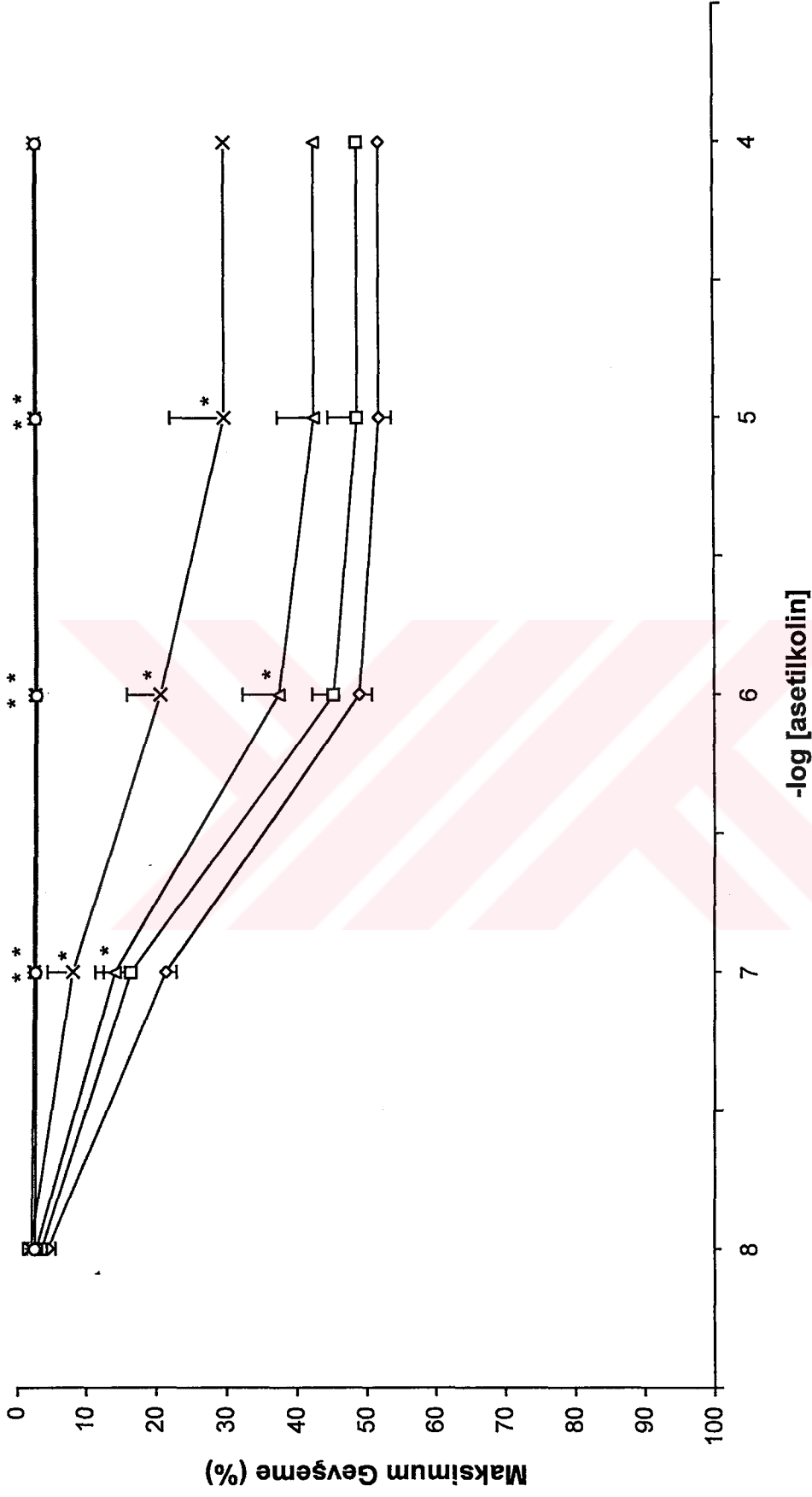
Fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş, endoteli uzaklaştırılmış torasik aorta preparatlarında, paroksetinin  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda yaptığı gevşemeleri diklofenak yalnızca  $10^{-4}$  M konsantrasyonla elde edilen gevşeme için anlamlı olmak üzere potansiyalize etti (Şekil 20). Diklofenak, sertraline bağlı gevşemeleri hiçbir noktada değiştirmede (Şekil 21). Fluoksetin tarafından  $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda oluşturulan gevşemeleri diklofenak anlamlı ölçüde artırdı (Şekil 22).



**Şekil 6 :** Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fenilefrin kasılması üzerinden hesaplanan asetilkolin ( $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M) gevşemeleri üzerine paroksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'in etkileri.

◇: kontrol, □: paroksetin  $10^{-5}$  M, △: paroksetin  $3 \times 10^{-5}$  M, ×: paroksetin  $10^{-6}$  M, ○: paroksetin  $10^{-7}$  M

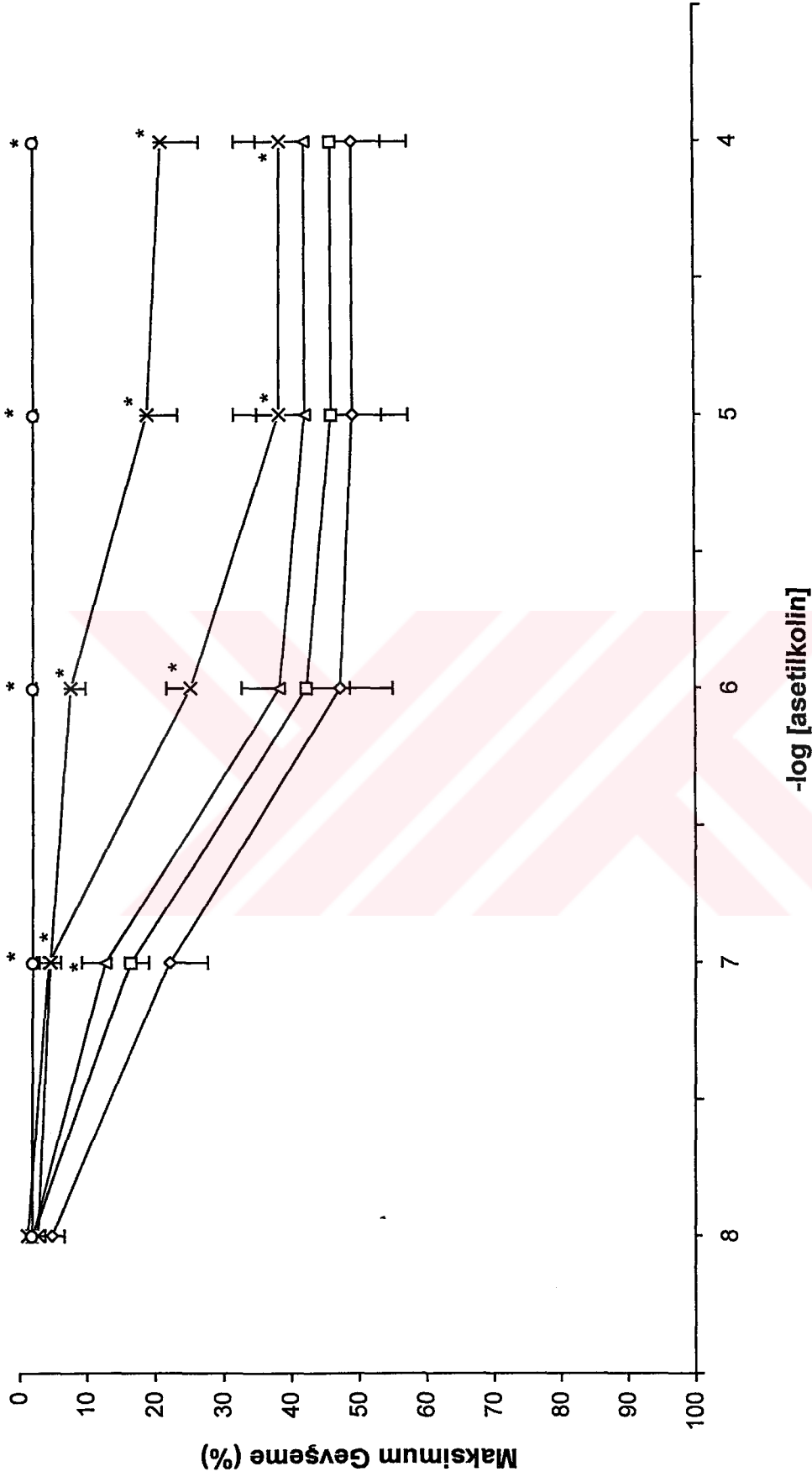
\* :  $P < 0,05$  kontrolle göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 7 :** Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fenilefrin kasılması üzerindeki hesaplanan asetilkolin ( $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M) gevşemeleri üzerine sertralin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'in etkileri.

◇: kontrol, □: sertralin  $10^{-7}$  M, △: sertralin  $10^{-6}$  M, ×: sertralin  $3 \times 10^{-5}$  M, ○: sertralin  $10^{-4}$  M

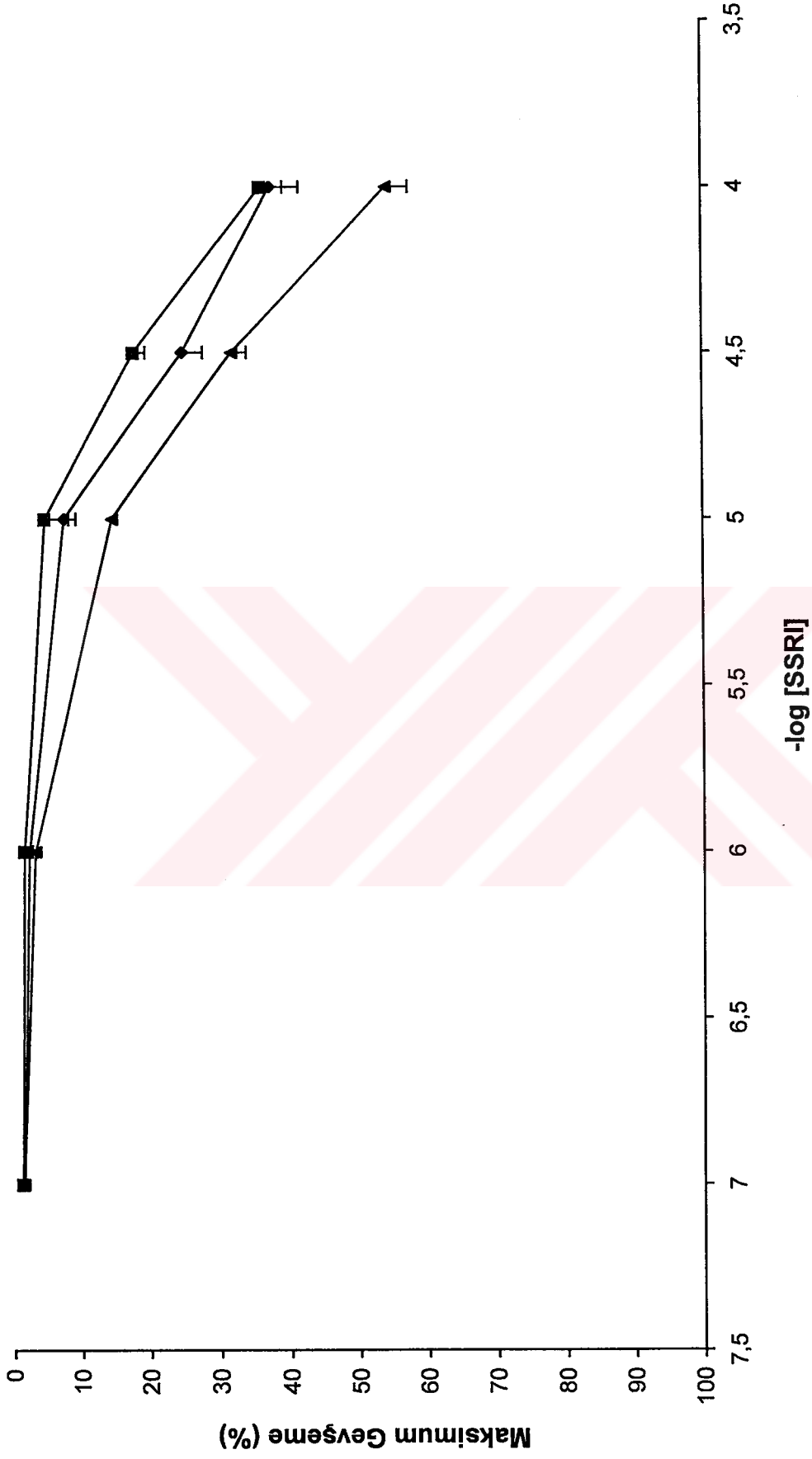
\* :  $P < 0,05$  kontrole göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 8 :** Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fenilefrin kasılması üzerinden hesaplanan asetilkolin ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) gevşemeleri üzerine fluksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'in etkileri.

◊: kontrol, □: fluksetin  $10^{-7}$  M, Δ: fluksetin  $10^{-6}$  M, x: fluksetin  $3 \times 10^{-5}$  M, o: fluksetin  $10^{-4}$  M

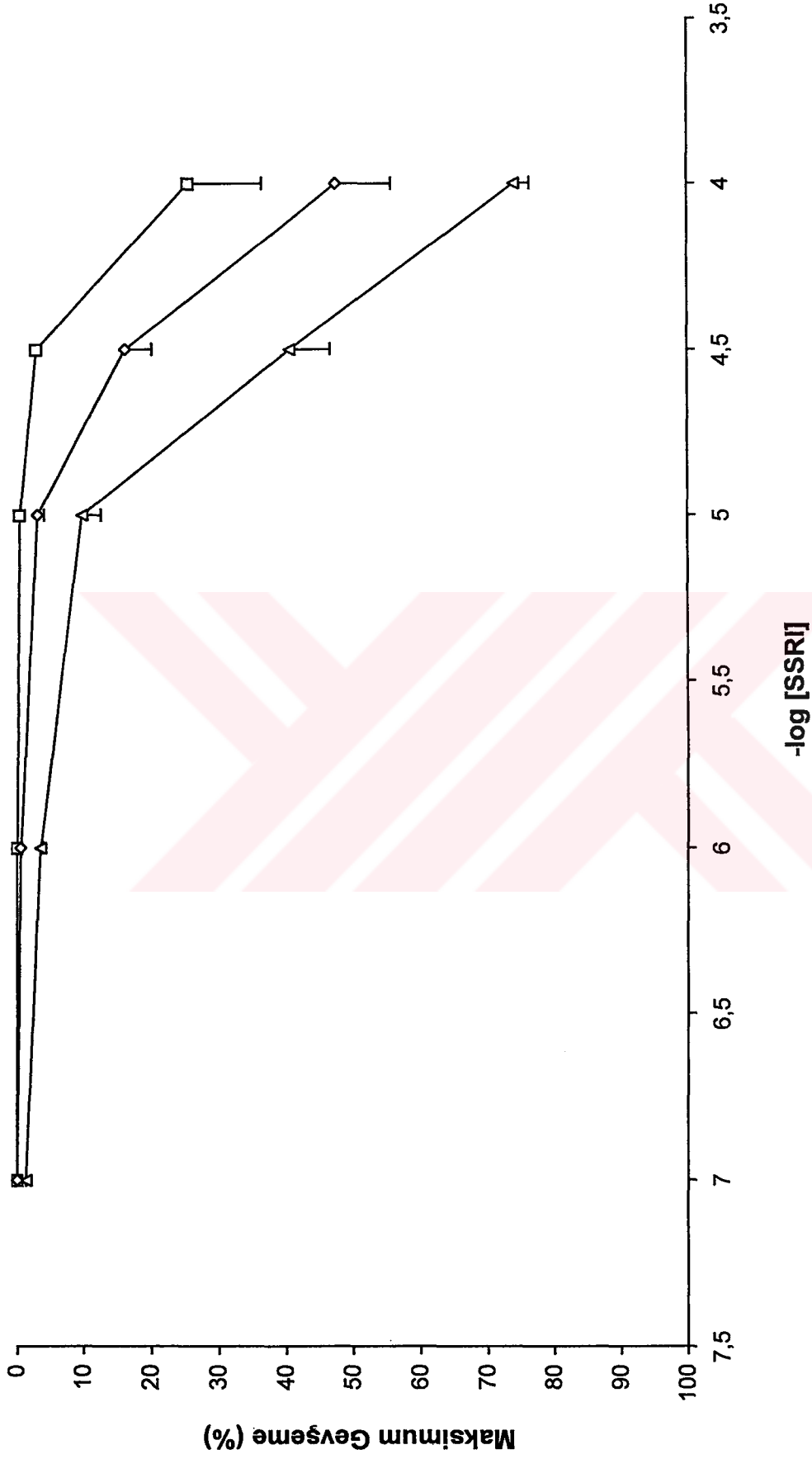
\* :  $P < 0,05$  kontrolle göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



Şekil 9 : Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri.

□: paroksetin, Δ: sertralin, ◇: fluoksetin

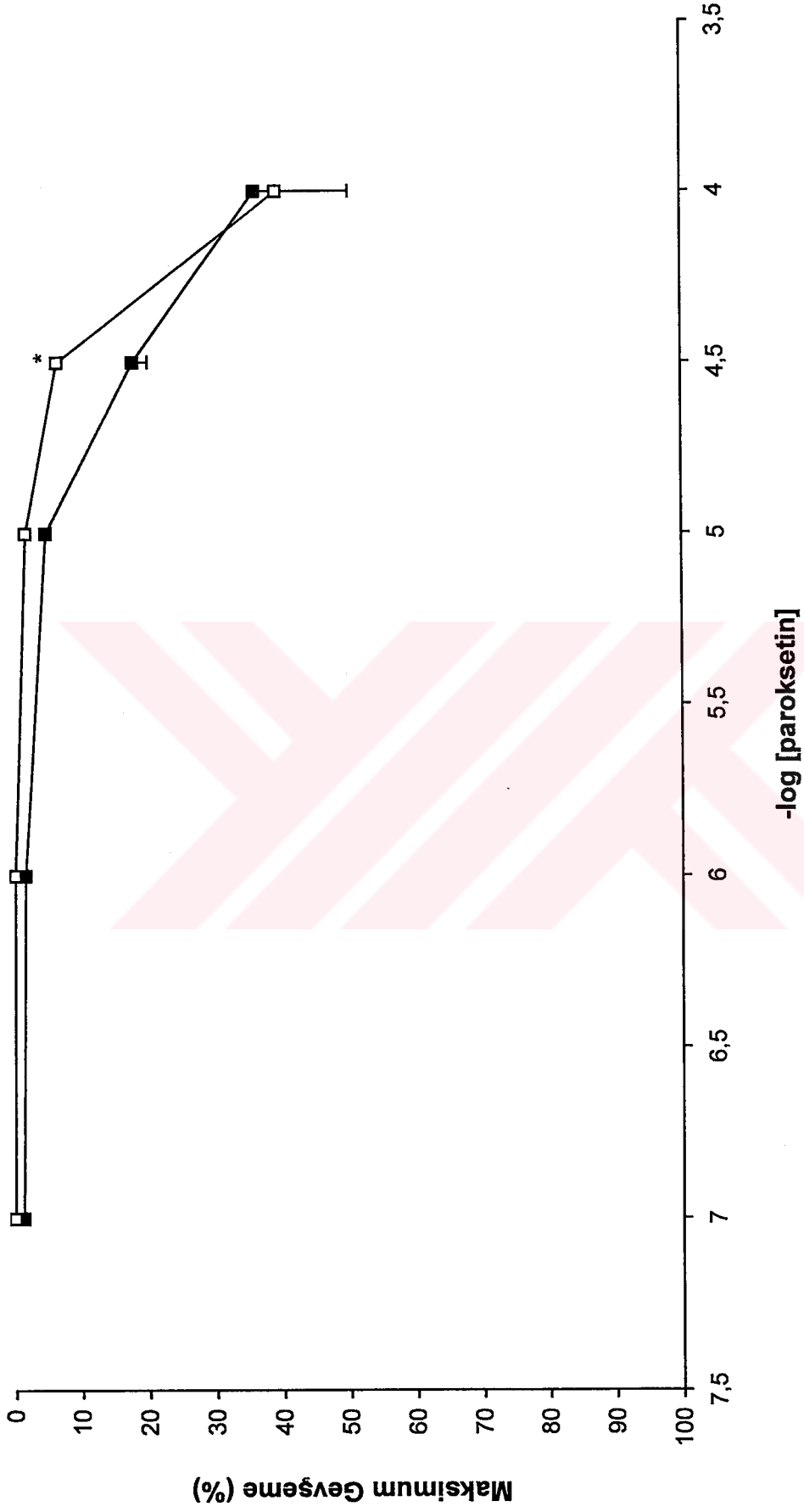
Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 10 :** Endotelî uzaklaştırılmış fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin, sertralin ve fluoksetin ( $10^{-7}$ -  $10^{-4}$  M)'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri.

□: paroksetin, Δ: sertralin, ◇: fluoksetin

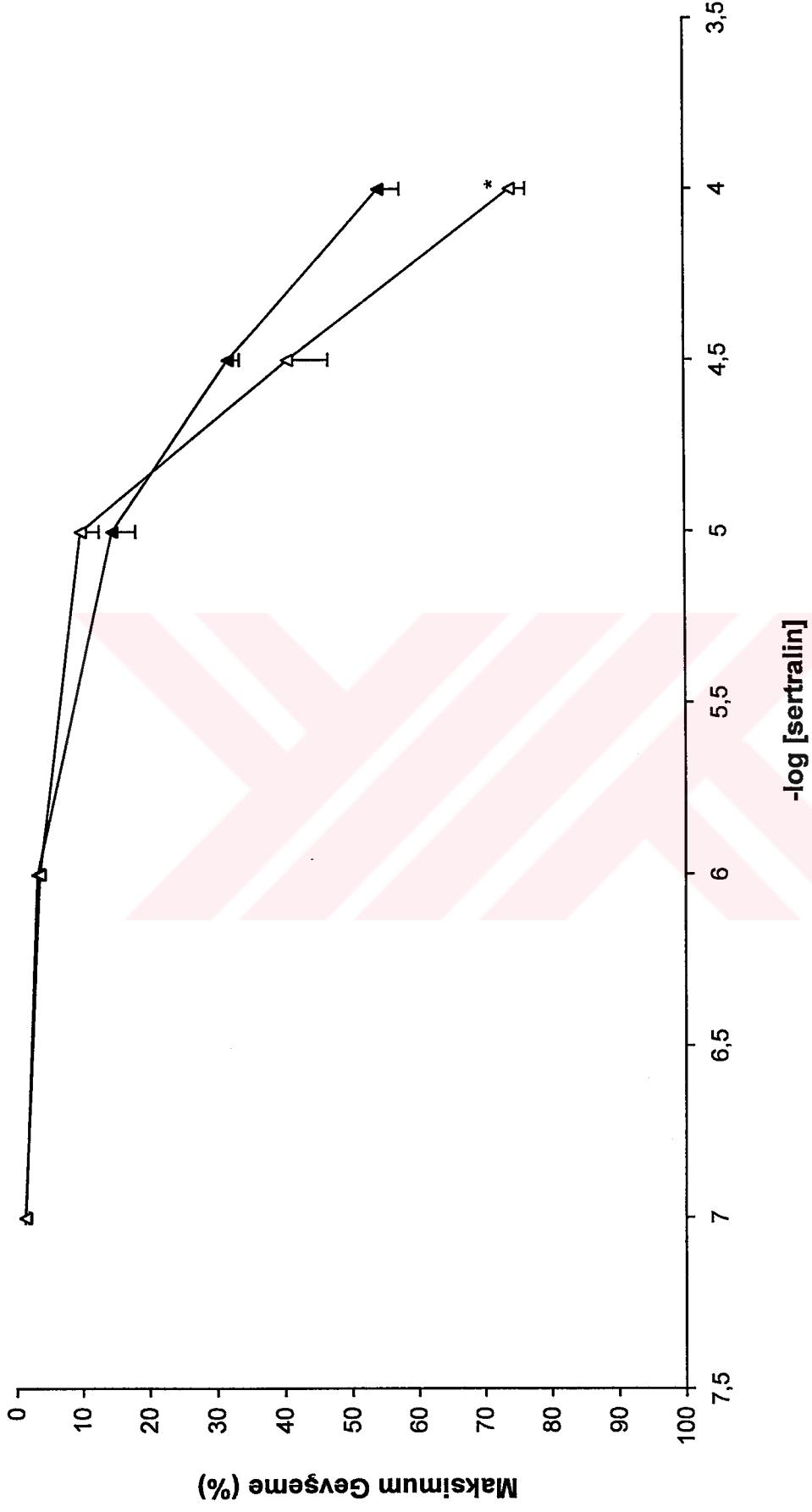
Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



Şekil 11 : Endotel sağlam (■) ve endotel uzaklaştırılmış (□), fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri.

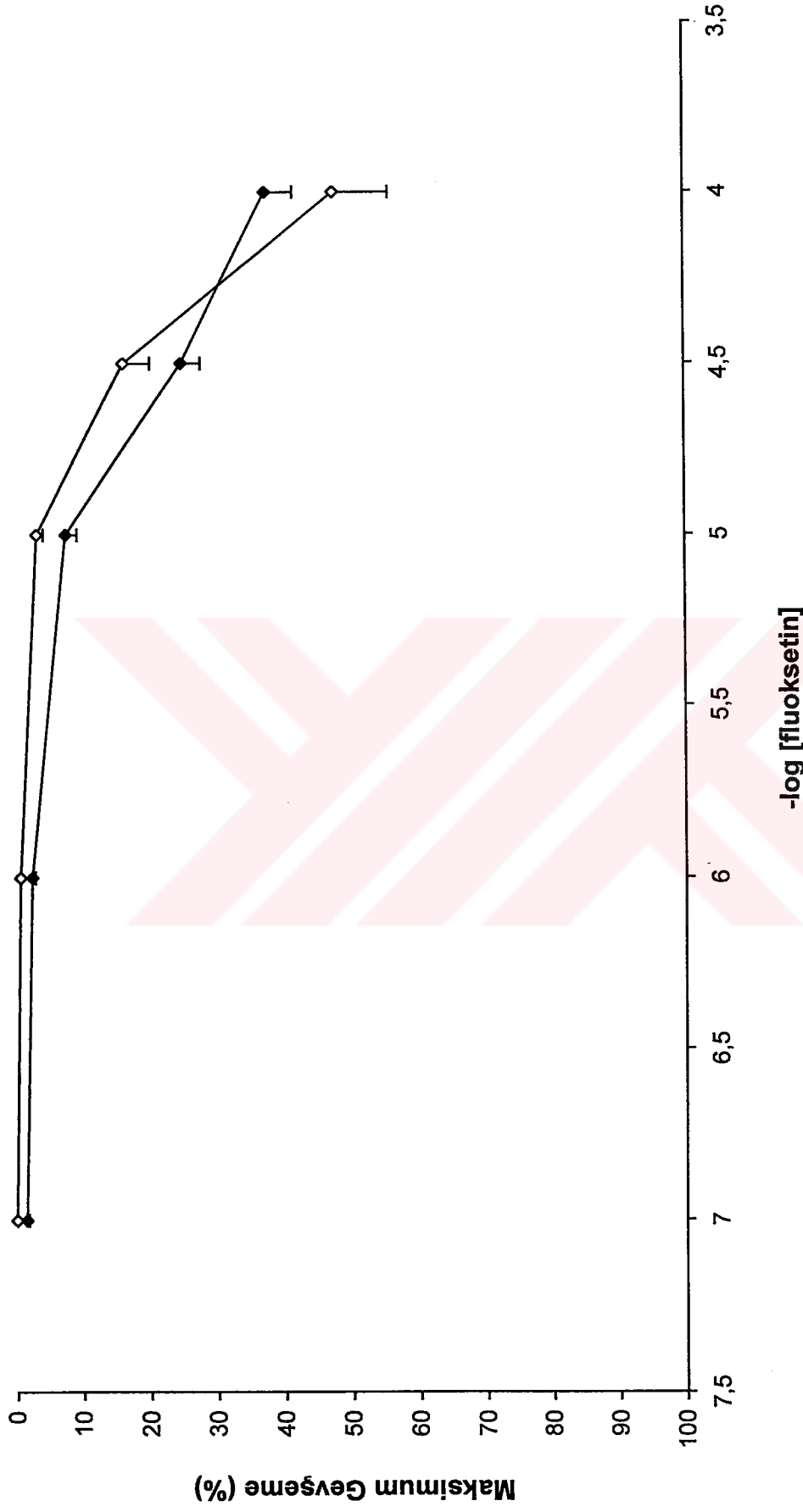
\* :  $P < 0,05$  endotel sağlam preparatlara göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



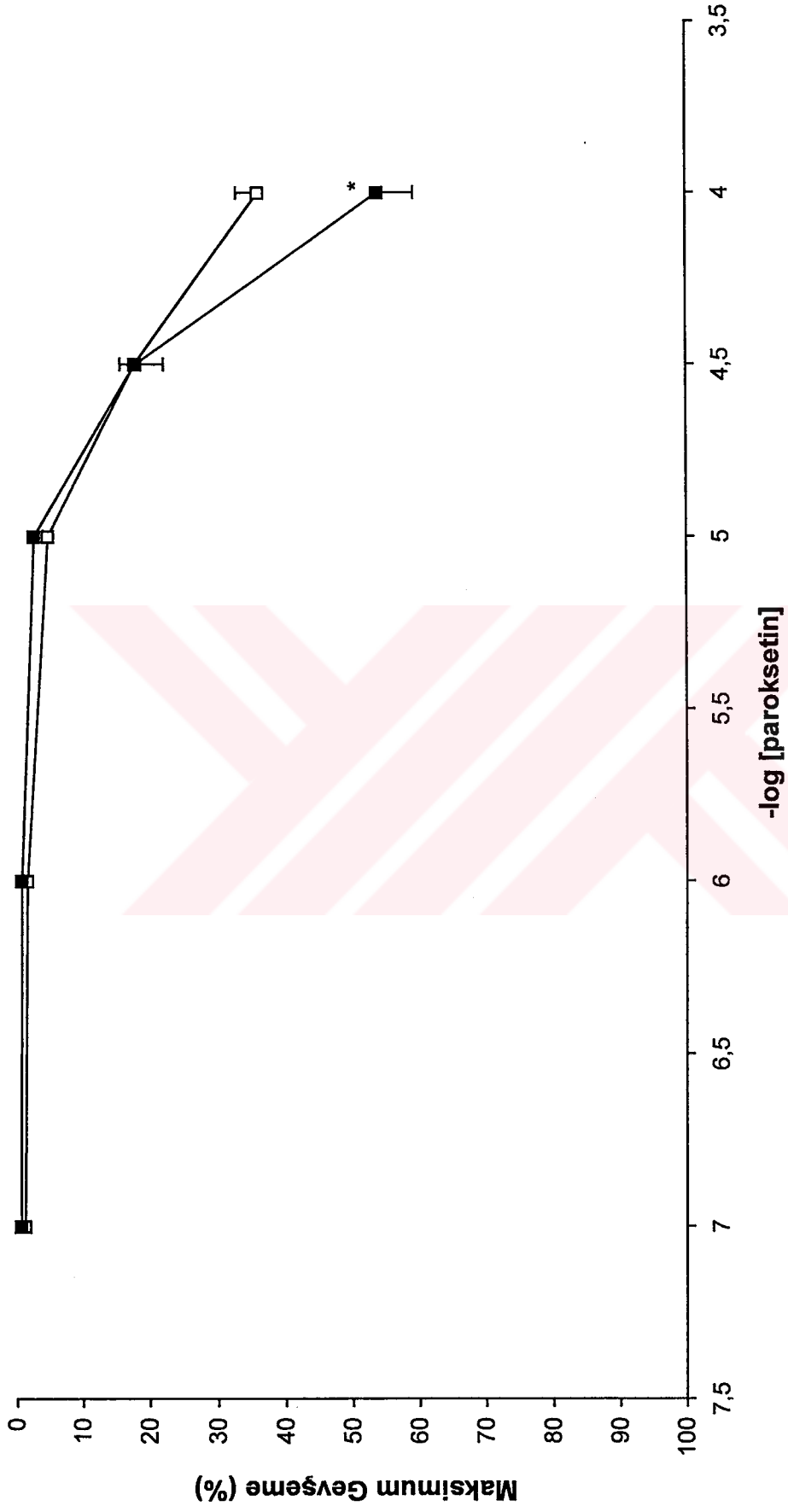


Şekil 12 : Endotelî sağlam (▲) ve endotelî uzaklaştırılmış (Δ), fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda sertraline ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri.

\* :  $P < 0,05$  endotelî sağlam preparatlara göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



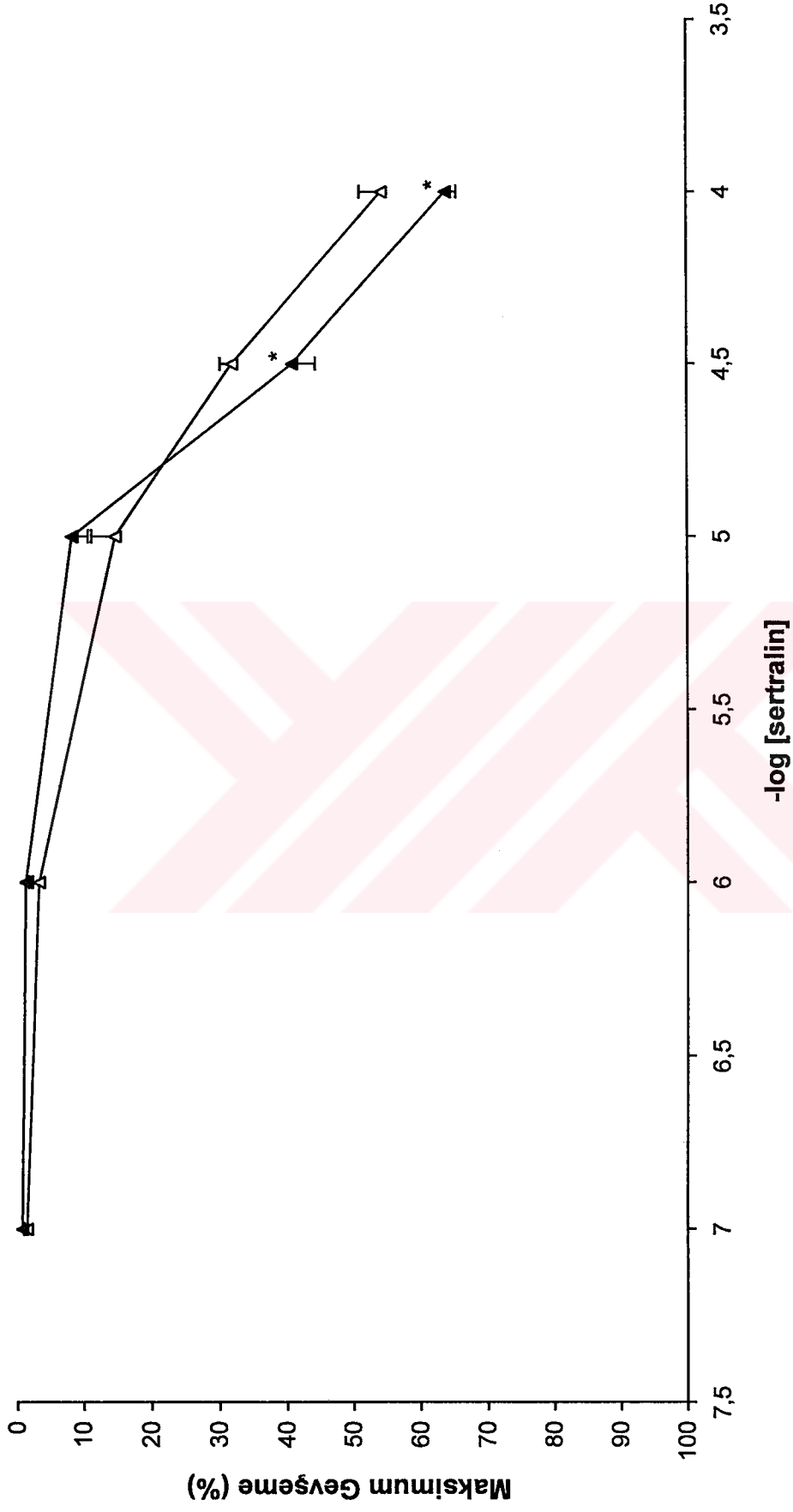
Şekil 13 : Endotel sağlam (◆) ve endotel uzaklaştırılmış (◇), fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fluoksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 14 :** Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine L-NAME ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

□: paroksetin, ■: L-NAME ve paroksetin

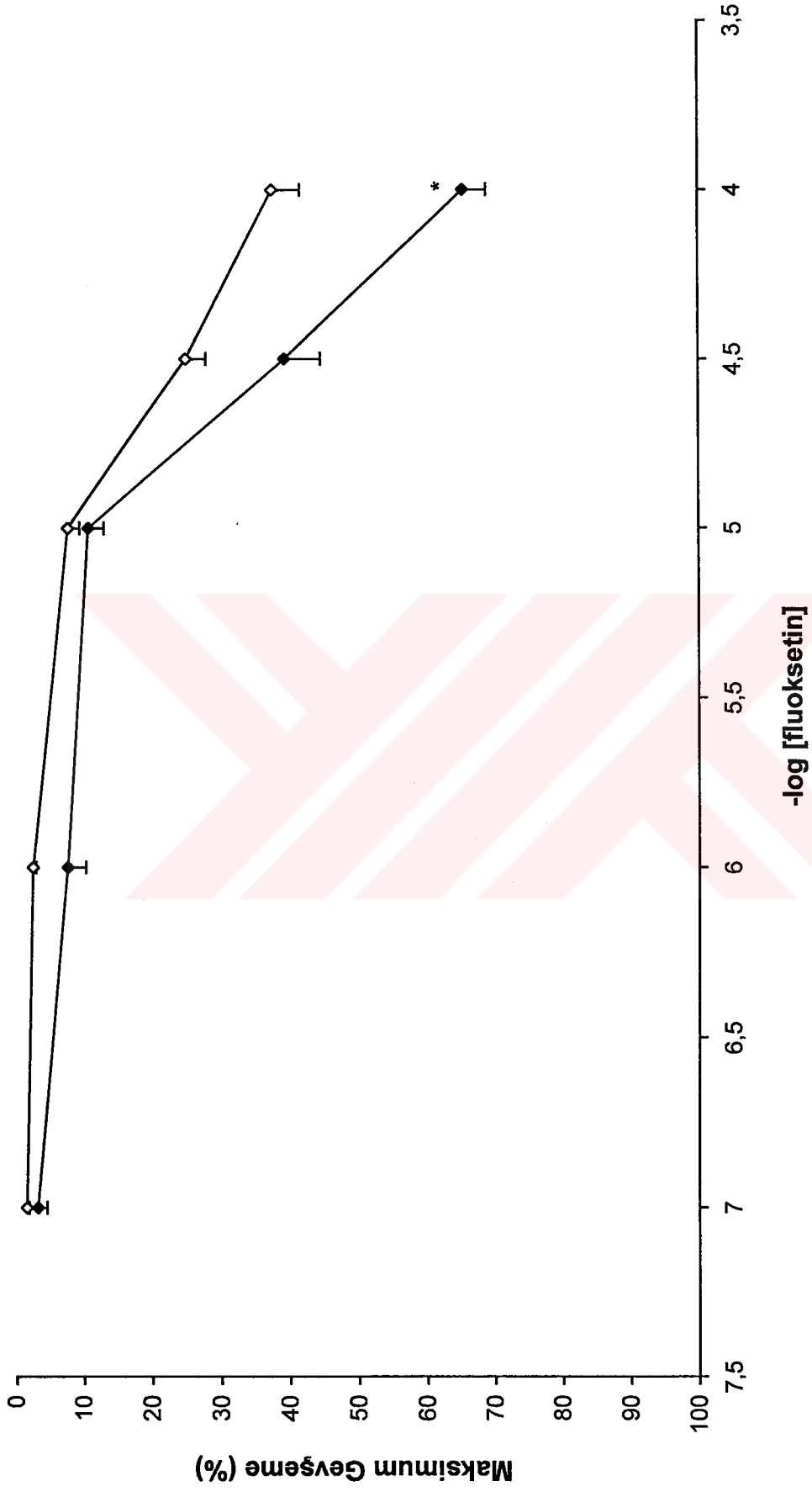
\* :  $P < 0,05$  paroksetin'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 15 :** Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6} M$ ) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda sertraline ( $10^{-7} - 10^{-4} M$ )'e bağlı yanıtlar üzerine L-NAME ( $10^{-5} M$ )'in etkisi.

Δ: sertraline, ▲: L-NAME ve sertraline

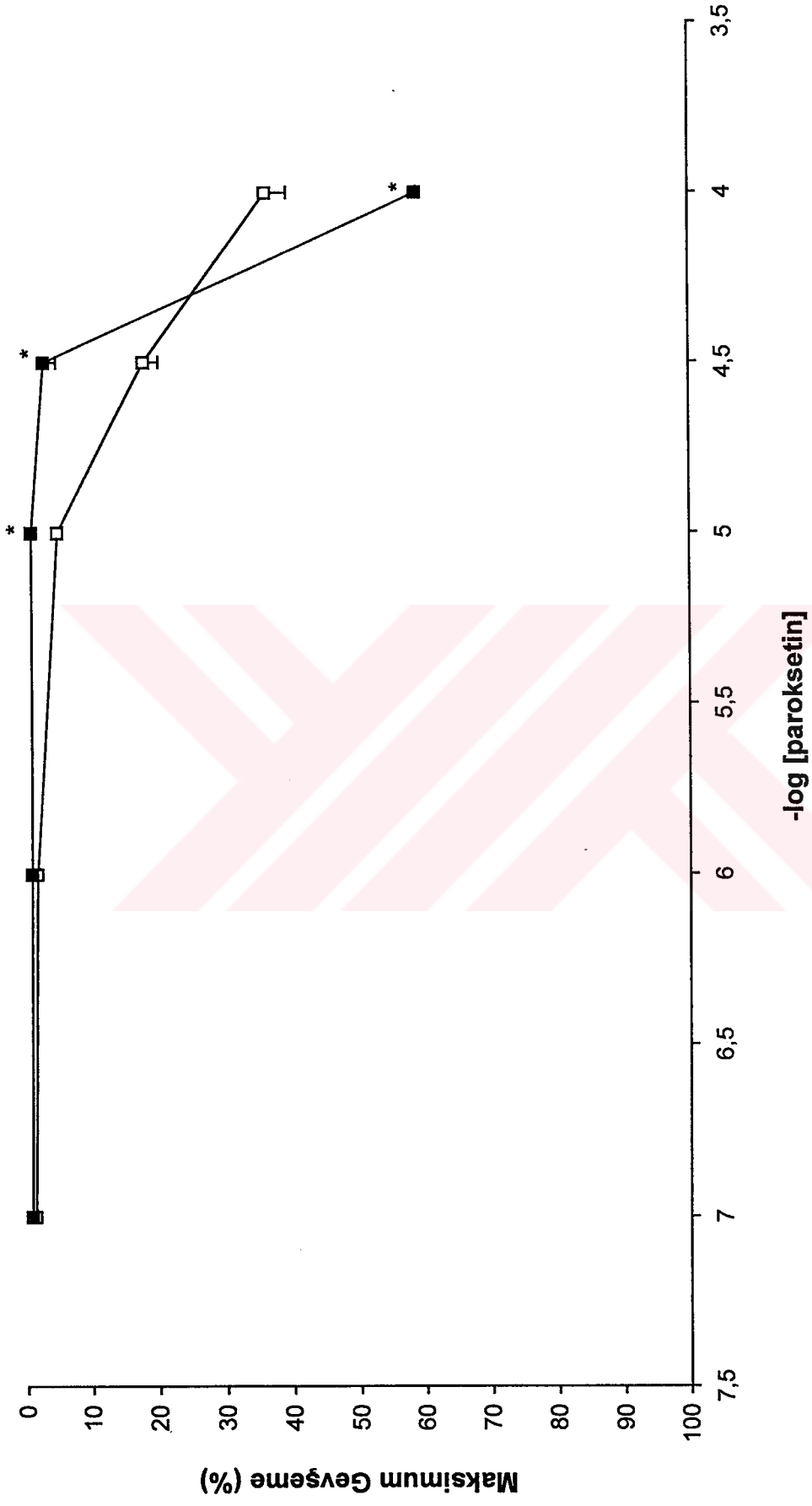
\* :  $P < 0,05$  sertraline'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur ( $n=6$ ).



Şekil 16 : Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fluoksetin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine L-NAME ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

◇: fluoksetin, ◆: L-NAME ve fluoksetin

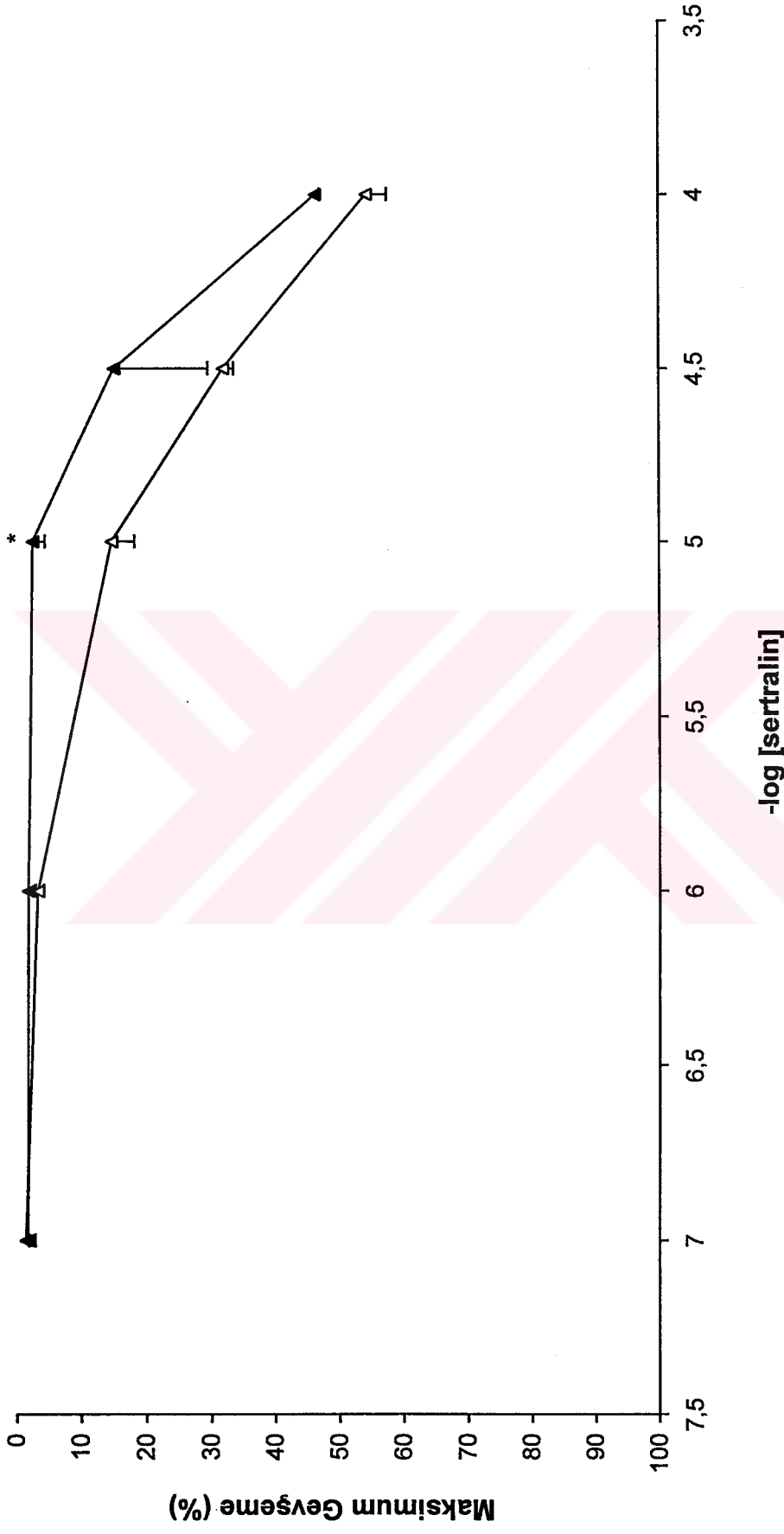
\* :  $P < 0,05$  fluoksetin'e göre. Bütün değerler ortalama + standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



Şekil 17 : Endotelli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

□: paroksetin, ■: diklofenak ve paroksetin

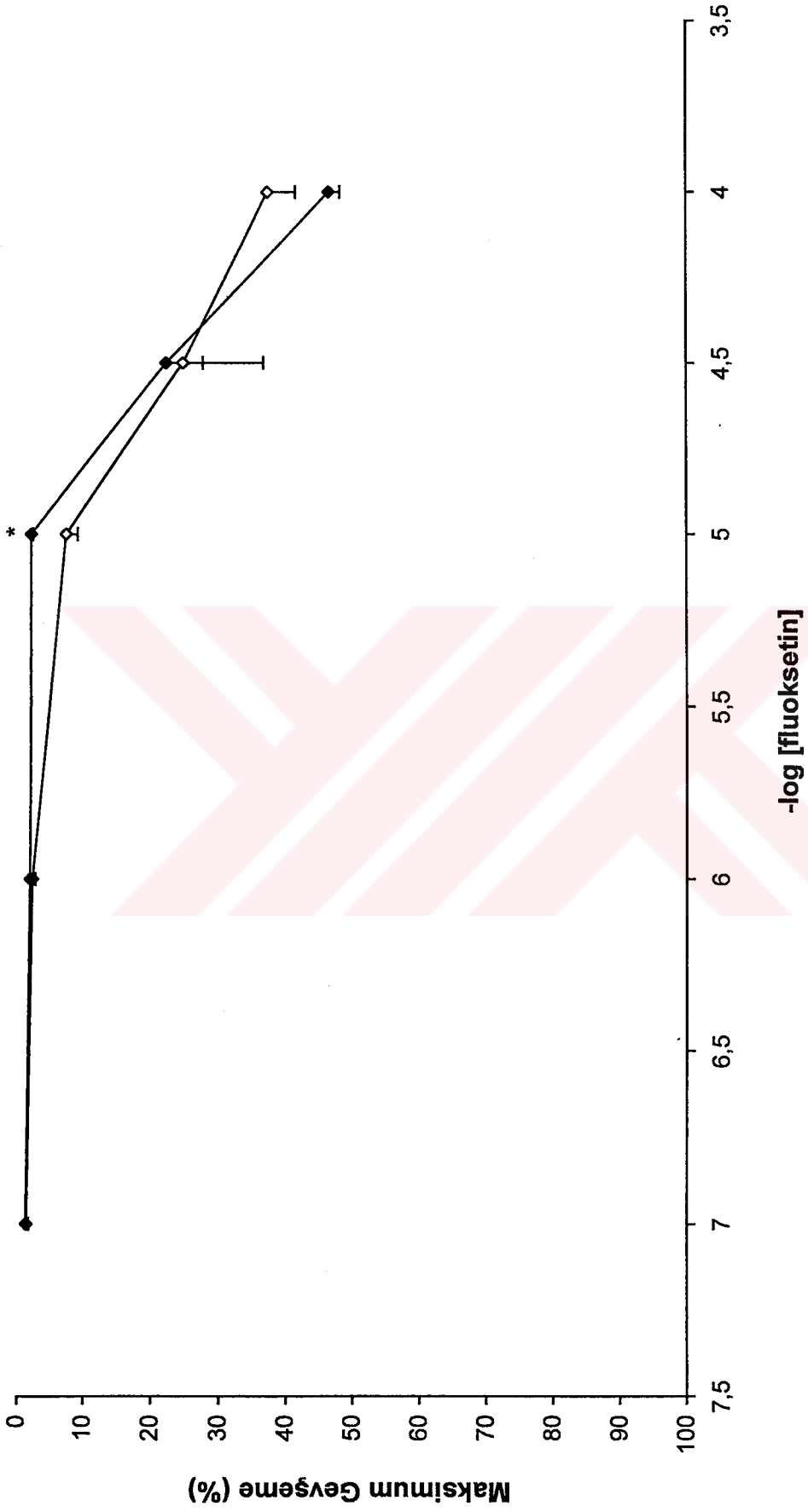
\* :  $P < 0,05$  paroksetin'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 18** : Endotelî sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda sertraline ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağılı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

Δ: sertraline, ▲ : diklofenak ve sertraline

\* : P<0,05 sertraline'e göre. Bütün değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur (n=6).

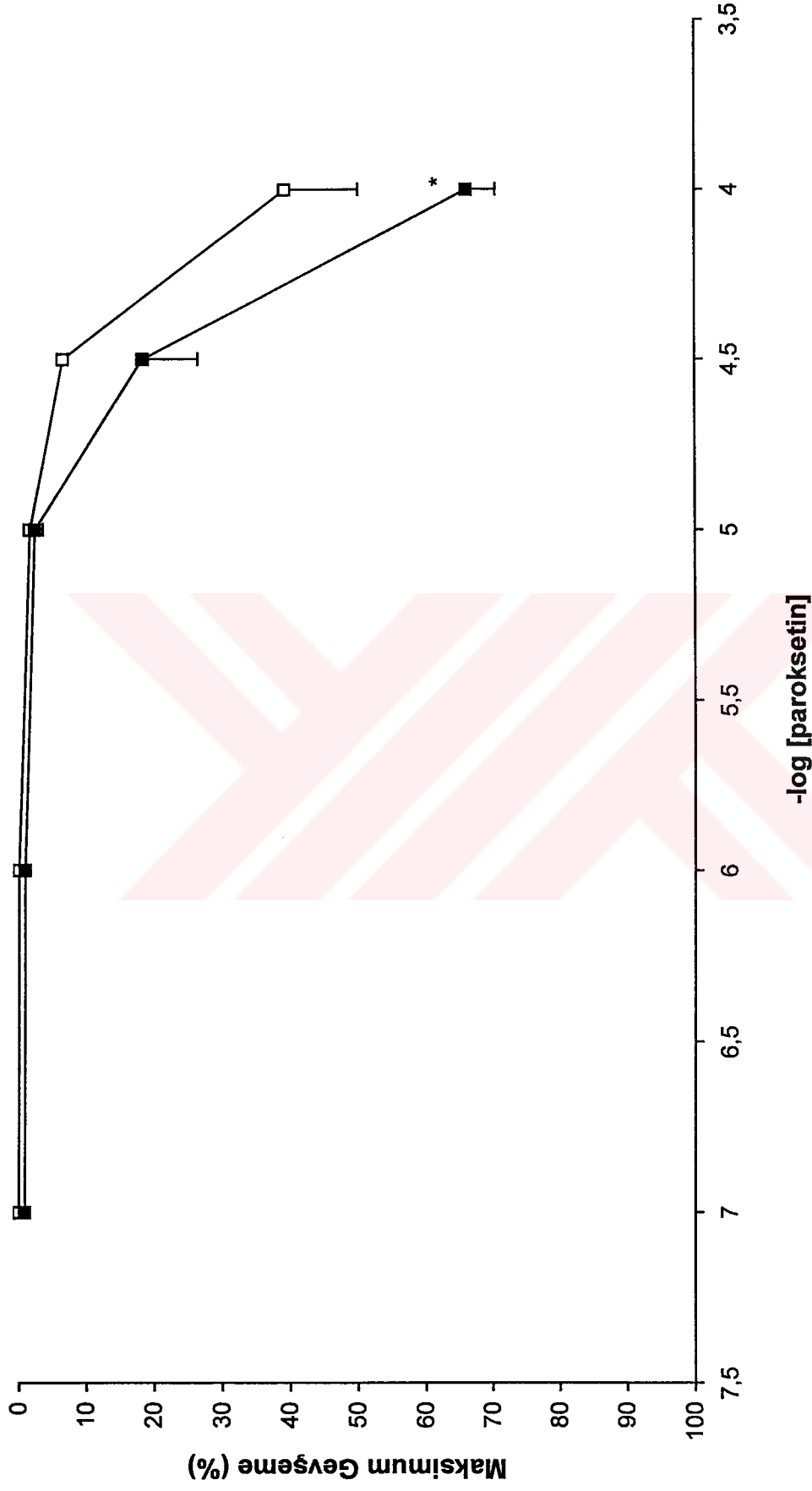


Şekil 19 : Endoteli sağlam fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fluoksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

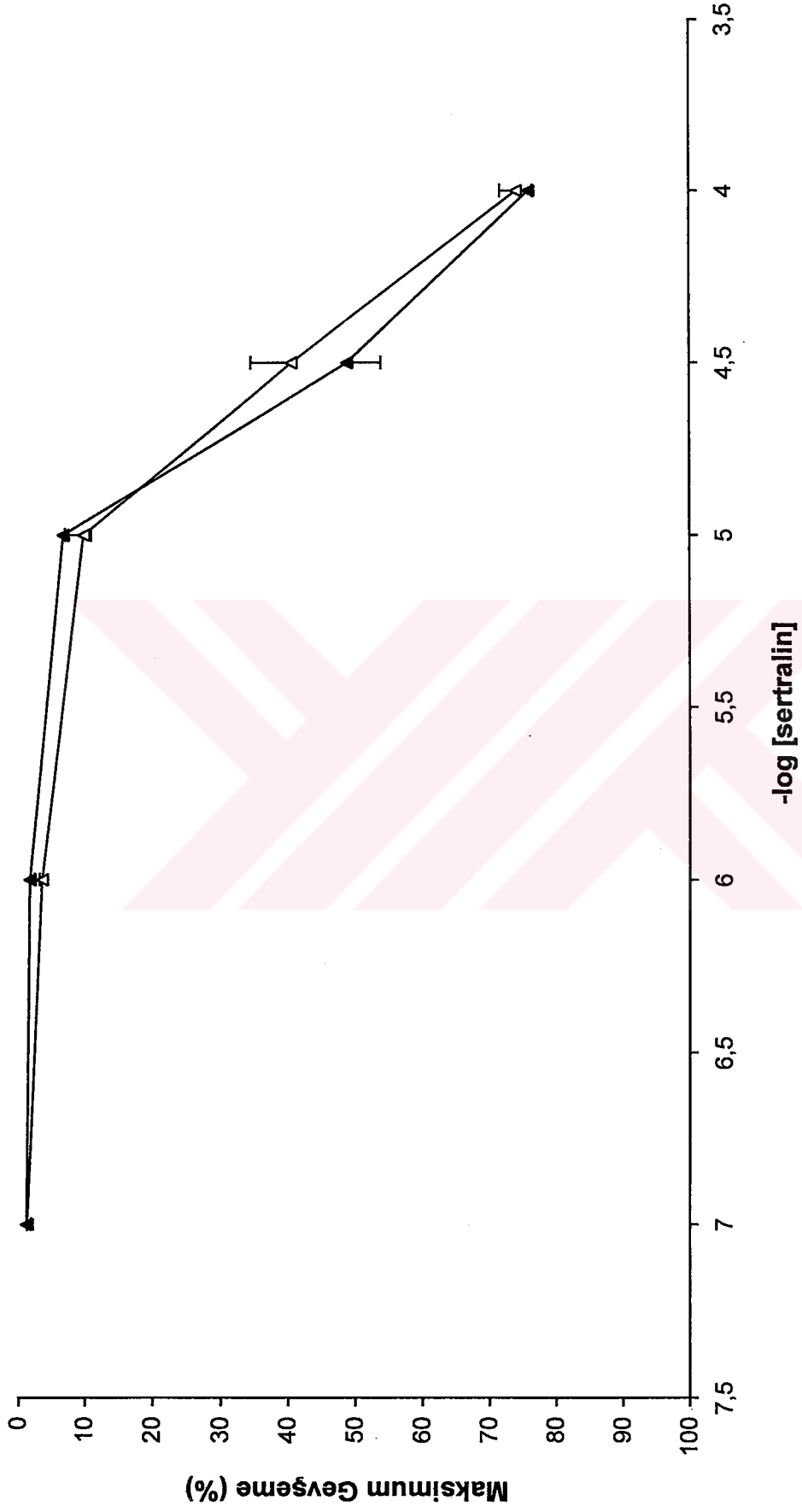
◇: fluoksetin, ◆: diklofenak ve fluoksetin

\* :  $P < 0,05$  fluoksetin'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).





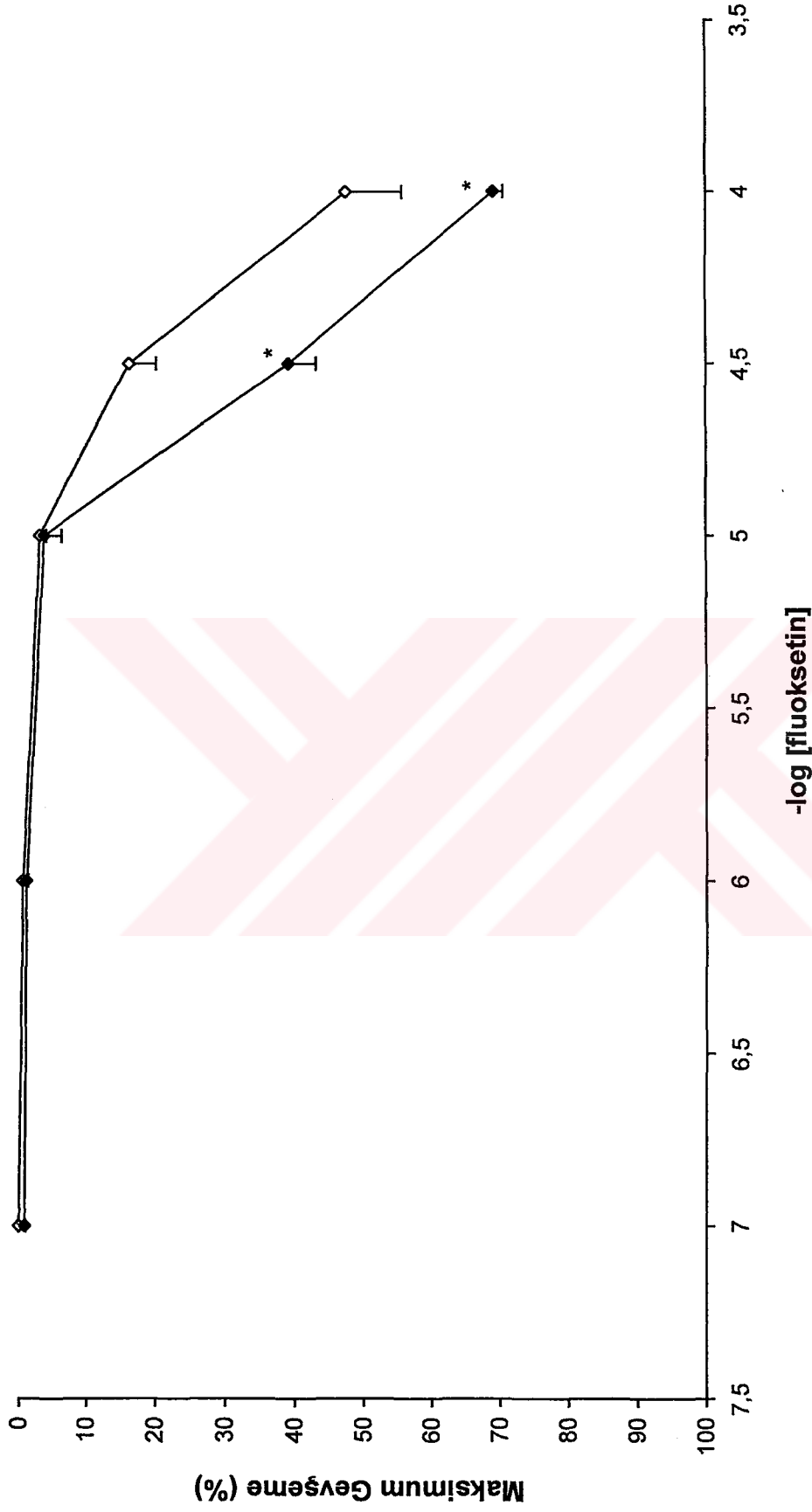
**Şekil 20 :** Endotelî uzaklaştırılmış fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda paroksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.  
□: paroksetin, ■: diklofenak ve paroksetin  
\* :  $P < 0,05$  paroksetin'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 21 :** Endoteli uzaklaştırılmış fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda sertraline ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

Δ: sertraline, ▲: diklofenak ve sertraline

\* :  $P < 0,05$  sertraline'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).



**Şekil 22** : Endoteli uzaklaştırılmış fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda fluoksetin ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M)'e bağlı yanıtlar üzerine diklofenak ( $10^{-5}$  M)'in etkisi.

◊: fluoksetin, ◆: diklofenak ve fluoksetin

\* :  $P < 0,05$  fluoksetin'e göre. Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur (n=6).

## 5. TARTIŞMA

Endotel, damarın lümenini kaplayan bir tabaka olarak damar duvarından geçişi yönlendirmesine ek olarak damarların kasılma ve gevşemeleri açısından da önemli rolü olan bir yapıdır. (2, 24, 30, 31). Endotelden salıverilen bazı kasıcı ve gevşetici faktörler damar tonusunun oluşturulmasına katkıda bulunurlar (2, 27-31). Endotelden salıverildiği bilinen söz konusu gevşetici faktörlerden bir tanesinin NO olduğu bilinmektedir (2, 27-31). Ayrıca bazı gevşetici PG'ler de bu kapsamda değerlendirilebilirler (2).

Endoteli sağlam, vazokonstriktör bir ajanla ön kasılma oluşturulmuş tavşan torasik aorta segmentlerinde asetilkolin ile indüklenen endotele bağımlı gevşeme cevaplarının NO salıverilmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (2, 27). Bu deney kaskadını ilk olarak tanımlayan araştırmacılar, asetilkolinin endoteli sağlam segmentlerde gevşetici etki oluştururken endoteli uzaklaştırılmış segmentlerde bu etkiyi gösterememesine dayanarak, gevşemelerin endotele bağımlı olduğunu belirtip bu gevşemelere aracılık eden endojen maddeyi endotele bağımlı gevşetici faktör (EDRF) olarak adlandırmışlardır (2, 27). Önceleri EDRF diye adlandırılan bu endojen faktörün NO olduğu ve NOS enzimi tarafından sentezlendiği daha sonra gösterilmiştir (2, 27-31).

Bu çalışmada, endoteli sağlam tavşan torasik aorta segmentlerinde fenilefrinle oluşturulan ön kasılma sonrasında asetilkolinle indüklenen gevşemelerin NO aracılı olduğu söylenebilir. Kullanılan her üç SSRİ ilaç endotele bağımlı gevşemeler üzerine benzer bir etki kalıbı oluşturdular. Kullanıldıkları en düşük konsantrasyonlarda bu cevapları etkilemezken, daha yüksek konsantrasyonlarında konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe ettiler. Kullanıldıkları en yüksek bir veya iki konsantrasyonda ise asetilkolin tarafından oluşturulan gevşemeleri neredeyse tümüyle ortadan kaldırdılar. Bu açıdan bakıldığında en potent olan SSRİ paroksetin onu sırasıyla sertralin ve fluoksetin izledi.

Paroksetinin NOS inhibitörü olduğu beyinde gösterilmiştir (33). NOS enziminin endotelde bulunan izozimi olan endotelyal NOS (eNOS)'un inhibitörü olduğu şu ana kadar

gösterilmemiş olmakla birlikte olası bir etkileşmeden söz edilebilir. Paroksetinin NO aracılığıyla ortaya çıkan endotele bağımlı gevşemeleri ortadan kaldırması, NOS inhibitörü olabileceğini destekler yöndedir. Eğer nNOS inhibitörü özelliği taşıyorsa aynı bulgular onun eNOS'u da inhibe etmekte olduğunu akla getirmektedir. Paroksetin bir NOS inhibitörü değilse, asetilkolin tarafından indüklenen NO aracılı endotele bağımlı gevşemeleri inhibe etmesi bir başka olasılık olarak onun NO üretimini değilse de açığa çıkan NO'nun etki yapmasını farklı bir mekanizmayla engellediğini düşündürmektedir. Bu açıdan öne sürülebilecek olası mekanizma paroksetinin NO'yu bağlayarak inaktifleştirmesidir. Bu deney sistemiyle bu olasılığı doğrulamak ya da yanlışlamak olanaksızdır. Paroksetin için literatürde böylesi bir bağlayıcı etkinlik tanımlanmış değildir. Paroksetinin NOS inhibitörü özelliği, söz konusu inhibitör etkinliği açıklamakta daha makul gibi görünmektedir.

Diğer iki SSRİ ilaç için literatürde NOS inhibitörü olduklarını ya da NO'yu bağlayarak inaktifleştirdiklerini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Sertralin ve fluoksetin, paroksetine nitel olarak benzeyen ama nicel olarak farklılık gösteren bir etki ortaya koymuşlar ve NO aracılı, endotele bağımlı gevşemeleri konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe etmişlerdir. SSRİ ilaçların endotele bağımlı gevşeme cevaplarını inhibe edici etki mekanizmalarının ortaklığı tartışılabilir bu açıdan paroksetin daha güçlü gibi görünmektedir.

Endoteli sağlam ve fenilefrinle ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda endotele bağımlı gevşemeleri yüksek konsantrasyonlarda inhibe eden SSRİ ilaçlar, yine fenilefrinle ön kasılma oluşturulduğunda ve bu kez endotele bağımlı gevşemeler asetilkolin tarafından indüklenmediğinde kendileri gevşemelere yol açtılar. Vurgulanması gereken bir diğer nokta, SSRİ ilaçlara bağlı gevşemelerin bu ilaçların, asetilkolin tarafından ortaya çıkartılan endotele bağımlı gevşemeleri fazlaca etkilemediği düşük konsantrasyonlarında değil, söz konusu gevşemeleri inhibe ettiği veya neredeyse tümüyle ortadan kaldırdığı yüksek konsantrasyonlarında gözlenmesidir. Bu bulgu bile gevşetici etkilerinin doğrudan endotelle ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Nitekim aynı gevşemeler endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda aynı nitelikte ortaya çıktı ve SSRİ ilaçlar endotel uzaklaştırıldığında dahi, ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda yine yüksek dozlarında gevşemelere yol açtılar ve bu gevşemelerin endotelle doğrudan ilişkisi olmadığı yönünde daha önce belirtilen yorumu dolaysız olarak doğrulayan bir bulgu oluşturdular.

SSRİ ilaçlara bağılı gevşemeler endotelden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Olası mekanizmalardan bir tanesi düz kas hücresi içine kalsiyum girişinin engellenmesi olabilir ki SSRİ ilaçların farklı şiddetlerde olsa bile “kalsiyum kanal blokörü” etkinliği gösterdiği bilinmektedir (33-38). Bu açıdan sertralinle ilgili daha fazla bilgi bulunmaktadır ve klinikte gözlenen bazı yan etkilerinin bu özelliğine bağılı olduğu düşünölmektedir (34, 38). Öte yandan sertralinin kalsiyum kanal blokajı yapıcı etkisinin ortaya çıktığı ve daha sonra yıkamayla geriye döndürölemediğı deneysel ilaç konsantrasyonları da bu ilaçların ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda gevşemelere neden olduğu konsantrasyonlara yakındır. Bütün bu veriler ışığında SSRİ ilaçların, fenilefrinle ön kasılma oluşturulmuş preparatlarda yol açtığı gevşemelerin endotelle doğrudan ilişkisi olmayan kalsiyum kanal blokajı özelliğıyle açıklanabileceğini söylemek olanaklıdır.

SSRİ ilaçların gevşetici etkileri endotelle doğrudan ilişkili olmasa da endotelden tümüyle bağımsız gibi görünmemektedir. Ancak bu açıdan SSRİ ilaçlar arasında bazı farklar hatta çelişkili sonuçlar olduğu görölmektedir. Paroksetine bağılı gevşemeler, endoteli sağlam ve uzaklaştırılmış preparatlarda genel olarak paralel giderken yalnızca bir noktada anlamlı olmak üzere endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda daha düşük olmaktadır. Kalsiyum kanal blokörü gücü daha fazla görünen sertralin ise endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda daha fazla gevşeme eğilimi göstermekte ve bu eğilim maksimum gevşemelerin göröldüğü konsantrasyonda anlamlı düzeye ulaşmaktadır. Fluoksetine bağılı gevşemeler ise maksimum gevşemelerin göröldüğü konsantrasyonlar dışında oldukça paralel bir seyir gösterirken hiçbir noktada istatistiksel anlamlılık görölmemektedir.

L-NAME, NOS inhibitörü olduğu kanıtlanmış bir maddedir (2, 29, 30). NO'nun temel kaynağı endoteldir ve endoteli sağlam preparatlarda NOS inhibisyonu yaparak endotele (NO'ya bağımlı) gevşemeleri inhibe etmesi beklenir. Endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda ise NO'nun temel kaynağı ortamdan uzaklaştırıldığı için bir önceki durum kadar belirgin bir etki göstermesi beklenmez. Her üç SSRİ ilaç, yukarıda belirtildiğı gibi ön kasılma oluşturulmuş, hem endoteli sağlam hem de endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda kendileri gevşemelere neden olmaktadır. L-NAME banyo ortamına eklendiğinde bu gevşemelerin niteliğı hem endoteli sağlam hem de endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda değişmemektedir. Bu bulgu da bu ilaçlara bağılı gevşemelerin endotele bağımlı olmadığını destekleyen bir başka bulgudur.

İşin ilginç yanı söz konusu gevşemelerin endoteli mekanik olarak uzaklaştırılmış preparatlarda daha belirgin olma eğilimi göstermesi ve bu eğilimin bazı SSRİ ilaçlar için, az sayıda dahi olsa bazı noktalarda istatistiksel olarak anlam taşımasıdır. Endotel mekanik olarak uzaklaştırılmamış ve başlangıçta fonksiyonelliği asetilkolinle test edilmiş olsa bile L-NAME banyo ortamına konulduğunda, en azından endotelin işlevinin önemli bir gevşetici faktör olma yönüyle NO açısından haraplandığı; preparatın endotelinin mekanik olarak değilse bile fonksiyonel olarak uzaklaştırıldığı düşünülebilir. Endoteli sağlam preparatlarda L-NAME varken, tüm SSRİ ilaçlara bağlı gevşemeler daha fazla olmakta ve hepsi için maksimum gevşemelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmaktadır. Başka bir ifadeyle, endotel mekanik olarak devre dışı bırakıldığında yalnızca bir eğilim olarak ortaya çıkan bu durum endotel NO sentezi yönüyle kimyasal olarak işlevsiz bırakıldığında daha belirgin bir hale gelmektedir.

Normal koşullarda, endotelin uzaklaştırılmasının kasıcı cevapları şiddetlendireceği arterlerde gösterilmiştir (18). Bu tabloya, endotelin ağırlıklı olarak gevşetici bir işlevinin olması ve endotelin uzaklaştırılmasıyla, aralarında NO'nun de bulunduğu önemli bir gevşetici faktör(ler) havuzunun yok edilmesi katkıda bulunur. Benzer bulgular L-NAME için de gösterilmiştir (2, 29, 30). Oysa bu çalışmada elde edilen veriler, endotelin mekanik ya da fonksiyonel olarak harap edilmesinin tavşan torasik aortasındaki gevşeme cevaplarını artırdığı yönündedir. Bu bulgu, gevşemelerin endotele bağımlı olmadığını destekler nitelikte olsa da kendisi açıklanmaya muhtaçtır. Ancak bu deney protokoluyla açıklamak olanaklı değildir.

Gevşemelerin, SSRİ ilaçların kalsiyum kanal blokörü etkinliğine bağlı olması mümkündür (33-38). Ancak bu özelliği taşıyan başkaca ilaçların gevşetici etkinliğinin endotelden ne denli etkilendiği başka bir tartışma konusudur. Ele alınması gereken bir diğer konu L-NAME'in tavşan torasik aortasında doğrudan etkinliğidir. Bu etkinlik, hele de gevşetici yönde yeni bir tartışmayı özellikle endotelle ilgili olarak başlatabilir. Öte yandan, L-NAME ile SSRİ ilaçlar arasındaki ya da L-NAME ile kalsiyum kanal blokörü niteliği taşıyan başka ilaçlar arasındaki olası etkileşimler de ayrıca değerlendirilmeye muhtaçtır.

Ön kasılma oluşturulmuş tavşan torasik aortasında SSRİ ilaçlar ile elde edilen gevşemeler üzerine diklofenakın etkisi değerlendirildiğinde, endoteli mekanik olarak uzaklaştırmanın yol açtığı etkilere benzer yönde ve karmaşıklıkta bir tablo ortaya çıkmaktadır. Endoteli sağlam preparatlarda, paroksetine bağlı gevşemeleri diklofenak

düşük paroksetin konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde azaltırken en yüksek konsantrasyonla elde edilen maksimum gevşemeyi yine anlamlı biçimde ama tersine artırmaktadır. Endoteli sağlam preparatlarda sertraline bağlı gevşemeler diklofenak tarafından her sertralin konsantrasyonunda tutarlı ve paralel biçimde azaltılmakta, bu azalma yalnızca bir noktada anlamlı olmaktadır. Fluoksetine bağlı gevşemeler, endoteli sağlam preparatlarda düşük fluoksetin konsantrasyonlarında diklofenak tarafından anlamlı ölçüde azaltılırken seyir yüksek fluoksetin konsantrasyonlarında tersine dönmekte ama anlamlı düzeye ulaşmamaktadır.

Endoteli mekanik olarak uzaklaştırılmış tavşan torasik aorta preparatlarında diklofenakın etkisi nitelik olarak endoteli sağlam preparatlardakine benzemektedir. Bu kez paroksetinin düşük konsantrasyonlarında gözlenen diklofenaka bağlı anlamlı inhibisyon ortadan kalkmakta, paroksetin konsantrasyonu yükseldikçe inhibitör etki yerini anlamlı bir potansiyalizan etkiye bırakmaktadır. Endotelin uzaklaştırılması, diklofenakın sertraline bağlı gevşemeler üzerine tutarlı ve bir noktada anlamlı olan inhibitör etkisini belirgin biçimde azaltmakta, bir noktada gözlenen anlamlılığını ortadan kaldırmakta, yüksek sertralin konsantrasyonlarında ise tersine çevirme eğilimi göstermektedir. Endotel uzaklaştırıldığında, diklofenakın düşük fluoksetin konsantrasyonları için gözlenen inhibitör etkisi ortadan kalkmakta ve fluoksetin konsantrasyonları yükseldikçe inhibitör etki yerini anlamlı bir potansiyalizan etkiye bırakmaktadır.

Endotelin mekanik olarak uzaklaştırılmasıyla NO ile ilişkili olan ya da olmayan gevşeme cevaplarında gözlenen çelişkili sonuçların, endotel kimyasal olarak (L-NAME) işlevsizleştirildiğinde daha belirgin ama daha tutarlı hale gelmesine benzer bir durumla bu aşamada da karşılaştırılmaktadır. Diklofenak siklooksijenaz enzimini inhibe eden kimyasal bir ajan olarak, vazodilatör ve vazokonstriktör nitelikte çeşitli prostaglandinlerin oluşumunu engeller (2). Çalışılan preparattaki etki yeri endotelden çok, ağırlıklı olarak damar düz kas hücreleridir. Sentezini engellediği prostaglandinlerin vazodilatör ya da vazokonstriktör nitelikte olmasına göre SSRİ ilaçlara bağlı gevşeme cevaplarını modüle edebilir. Elde edilen veriler, sentezlerinin önlendiği prostaglandinlerin önemli ölçüde vazokonstriktör nitelikte olduğunu düşündürmektedir. Paroksetin ve fluoksetin tarafından yol açılan gevşemeleri anlamlı ölçüde, sertraline bağlı gevşemeleri ise bir eğilim olarak diklofenak artırmaktadır. Bu şekilde, vazokonstriktör nitelikteki faktörlerin tümünü değilse de en azından önemli bir kısmını azaltarak diklofenak SSRİ ilaçlara bağlı gevşeme cevaplarını artırmaktadır. Bu noktada, söz konusu etkileşmenin ortak yol ve yollar



üzerinden mi geliştiğini yoksa bağımsız fizyolojik bir etkileşmenin mi söz konusu olduğunu tartışmak olanaklı değildir ve bu amaçla daha ayrıntılı deneysel protokoller kullanılmalıdır.

Bu çalışmada elde edilen verilerin ışığında, asetilkolin tarafından indüklenen endotele bağımlı gevşeme cevapları üzerine SSRİ ilaçların neden olduğu konsantrasyona bağımlı inhibisyonun, bu gevşemelere aracılık eden bir faktör olarak NO'nun oluşmasını NOS'un sentezinin inhibe edilerek gerçekleştiğini söylemek olanaklıdır. Paroksetin için gösterilmiş olan bu etki diğer SSRİ ilaçlar için geçerli değilse ve o ilaçlar NO sentezini etkilemiyorsa alternatif bir mekanizma olarak sentezlenmiş olan NO'nun salıverilmesinin engellenmesinden ya da salıverilen NO'nun inaktifleştirilmesinden söz edilebilir.

SSRİ ilaçlar ön kasılma oluşturulduğunda kendileri gevşemelere neden olmaktadır. Endoteli uzaklaştırmanın, L-NAME ile NOS'u inhibe ederek endoteli en azından NO açısından işlevsiz, kimyasal olarak uzaklaştırılmış hale getirmenin bu cevapları niteliksel olarak değiştirmemesi dikkate alındığında bu gevşemelerin endotele bağımlı olmadığı sonucuna varılabilir. Farklı nitelikteki prostaglandinlerin sentezini siklooksijenazı inhibe ederek azaltan, dolayısıyla bunların miktarını düşüren diklofenakın SSRİ ilaçlara bağlı gevşeme cevaplarını potansiyalize etmesi, bu gevşemeleri frenleyen bir faktör olarak kasıcı nitelikteki vazokonstriktörlerin sentezinin diklofenak tarafından azaltılmasıyla açıklanabilir. Ama SSRİ ilaçlar ile L-NAME ya da diklofenak arasındaki –varsa- olası etkileşmenin düzeyini ve boyutunu, eğer ortak yol ve yollar üzerinden gelişmiyorsa hangi mekanizmaların bağımsız biçimde rol oynadığını bu deney protokoluyla açıklamak olanaksızdır. Tüm bu noktaların açıklığa kavuşabilmesi ve aydınlatılabilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada elde edilen verilerin ışığında, asetilkolin tarafından indüklenen endotele bağımlı gevşeme cevapları üzerine SSRİ ilaçların neden olduğu konsantrasyona bağımlı inhibisyonun, bu gevşemelere aracılık eden bir faktör olarak NO'nun oluşmasını NOS'un sentezinin inhibe edilerek gerçekleştiğini söylemek olanaklıdır.

2. Paroksetin için gösterilmiş olan bu etki diğer SSRİ ilaçlar için geçerli değilse ve o ilaçlar NO sentezini etkilemiyorsa alternatif bir mekanizma olarak sentezlenmiş olan NO'nun salıverilmesinin engellenmesinden ya da salıverilen NO'nun inaktifleştirilmesinden söz edilebilir.

3. SSRİ ilaçlar ön kasılma oluşturulduğunda kendileri gevşemelere neden olmaktadır. Endoteli uzaklaştırmanın, L-NAME ile NOS'u inhibe ederek endoteli en azından NO açısından işlevsiz, kimyasal olarak uzaklaştırılmış hale getirmenin bu cevapları niteliksel olarak değiştirmemesi dikkate alındığında bu gevşemelerin endotele bağımlı olmadığı sonucuna varılabilir.

4. Farklı nitelikteki prostaglandinlerin sentezini siklooksijenazı inhibe ederek azaltan, dolayısıyla bunların miktarını düşüren diklofenakın SSRİ ilaçlara bağlı gevşeme cevaplarını potansiyalize etmesi, bu gevşemeleri frenleyen bir faktör olarak kasıcı nitelikteki vazokonstriktörlerin sentezinin diklofenak tarafından azaltılmasıyla açıklanabilir.

5. SSRİ ilaçlar ile L-NAME ya da diklofenak arasındaki –varsa- olası etkileşmenin düzeyini ve boyutunu, eğer ortak yol ve yollar üzerinden gelişmiyorsa hangi mekanizmaların bağımsız biçimde rol oynadığını bu deney protokoluyla açıklamak olanaksızdır.

6. Tüm bu noktaların açıklığa kavuşabilmesi ve aydınlatılabilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

Selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRİ) ilaçlar psikiyatrik bozuklukların tedavisinde başta depresyon olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Antidepresan etki mekanizmaları benzer olmasına karşın kimyasal yapıları ve oluşturdukları yan tesirler bakımından SSRİ'lerin aralarında önemli farklar vardır.

Nitrik oksid (NO) damar endotel hücrelerinden salıverilen güçlü bir vazodilatördür. Bu çalışmada paroksetin, sertralin ve fluoksetin gibi üç SSRİ ilacın tavşan torasik aortasında NO sentezi ve salıverilmesi üzerine olan etkileri in vitro ortamda incelenmiş; elde edilen bulgular çerçevesinde bu ilaçların klinik etki ve yan etki mekanizmalarına ilişkin NO ile bağlantılı olası rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada Yeni Zelanda türü erkek tavşanlar (1,8-2,2 kg) kullanılmıştır. Eter anestezisi altında tavşanlardan alınan torasik aorta segmentlerinin içindeki kan boşaltılarak çevre dokularından temizlenip 5 mm'lik sekiz halka halinde kesildi. Her bir halka kesilip "açık halka" şeklinde iki ucundan klipslerle tutturularak Krebs-Henseleit solüsyonu içeren, 37 °C sabit sıcaklıkta tutulan ve % 95 O<sub>2</sub> + % 5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan 30 ml'lik organ banyolarına yerleştirildi. Açık halkanın bir ucu banyo tabanına cam bir askı yardımıyla sabitlenirken diğer ucu kalibre edilmiş force displacement (güç) transdüseri (MAY FTD 10-A)'ne bağlandı. Endotelsiz segmentlerle yapılacak çalışmalarda açık halkanın iç yüzeyine (lümen) pamuklu bir çubuk hafifçe sürülerek endotel uzaklaştırıldı. Tüm preparatlar 1 gramlık istirahat gerilimi altında izometrik koşullarda 90 dakika süreyle dengelenmeye bırakıldı. İstirahat süresinin sonunda preparatlara 4 ayrı çalışma protokolü uygulandı.

Fenilefrin (10<sup>-6</sup> M) ile ön kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, asetilkolin (10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup> M) konsantrasyona bağımlı gevşemelere yol açtı. Paroksetin bu gevşemeleri 10<sup>-7</sup> M konsantrasyonda etkilemezken, diğer tüm konsantrasyonlarda (10<sup>-6</sup>-10<sup>-4</sup> M) konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe etti. Sertralin paroksetinle aynı etki kalıbını gösterdi. Sertralin kullanıldığı en yüksek iki konsantrasyonda (3x10<sup>-5</sup> ve 10<sup>-4</sup> M) paroksetin gibi asetilkolin tarafından oluşturulan gevşemeleri neredeyse tümüyle ortadan kaldırdı. Fluoksetin, kullanıldığı en düşük iki konsantrasyonda (10<sup>-7</sup> ve 10<sup>-6</sup> M) asetilkoline bağlı gevşemeleri etkilemezken 10<sup>-5</sup> ve 3x10<sup>-5</sup> M konsantrasyonlarda giderek artan biçimde inhibe edip 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonda neredeyse tamamen yok etti.

Fenilefrin (10<sup>-6</sup> M) ile ön kasılma oluşturulmuş, endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, paroksetin, sertralin ve fluoksetin yüksek konsantrasyonlarda (10<sup>-5</sup>, 3x10<sup>-5</sup> ve 10<sup>-4</sup> M) gevşemelere yol açtı. Endoteli uzaklaştırılmış torasik aorta preparatlarında da, paroksetin, sertralin ve fluoksetin tıpkı endoteli sağlam preparatlardaki gibi yüksek konsantrasyonlarda (10<sup>-5</sup>, 3x10<sup>-5</sup> ve 10<sup>-4</sup> M) gevşemelere yol açtı. Endotelin uzaklaştırılması paroksetinin yol açtığı gevşemelerin kalıbını genel anlamda etkilemezken yalnızca 3x10<sup>-5</sup> M konsantrasyonda anlamlı olmak üzere kısmen

azaltdı. Sertraline bağlı gevşemelerin kalıbı ise endotelin uzaklaştırılmasından etkilendi. Endotelin uzaklaştırılması, fluoksetine bağlı gevşemeleri anlamlı ölçüde değiştirmede.

Endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, paroksetinin oluşturduğu gevşemeleri L-NAME yalnızca paroksetinin kullanılan en yüksek konsantrasyonu ( $10^{-4}$  M) için artırdı. L-NAME, sertralinin yalnızca yüksek konsantrasyonlarıyla ( $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) oluşturduğu gevşemeleri anlamlı ölçüde artırdı. Fluoksetine bağlı gevşemelerin kalıbı L-NAME tarafından değiştirilmezken yalnızca en yüksek fluoksetin konsantrasyonu için anlamlı derecede olmak üzere söz konusu gevşemeler artırıldı. Endoteli sağlam torasik aorta preparatlarında, paroksetinin  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarda yaptığı gevşemeleri diklofenak anlamlı biçimde inhibe ederken,  $10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptığı gevşemeyi anlamlı ölçüde potansiyalize etti. Diklofenak sertraline bağlı gevşemelerin kalıbını değiştirmede. Ancak diklofenak sertraline bağlı gevşemeleri inhibe etme eğilimi gösterdi ve bu inhibisyon  $10^{-5}$  M sertralin için anlamlı dereceye ulaştı. Fluoksetinin  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarıyla ortaya çıkan gevşemeler,  $10^{-5}$  M konsantrasyonda anlamlı olmak üzere diklofenak tarafından azaltılırken, tersine  $10^{-4}$  M konsantrasyondaki fluoksetin için diklofenak tarafından artırılma eğilimi gösterdi. Endoteli uzaklaştırılmış torasik aorta preparatlarında, paroksetinin  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda yaptığı gevşemeleri diklofenak yalnızca  $10^{-4}$  M konsantrasyonda anlamlı olmak üzere potansiyalize etti. Diklofenak, sertraline bağlı gevşemeleri hiçbir noktada değiştirmede. Fluoksetin tarafından  $3 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda oluşturulan gevşemeleri diklofenak anlamlı ölçüde artırdı.

SSRİ ilaçlar ön kasılma oluşturulduğunda kendileri gevşemelere neden olmaktadır. Endoteli uzaklaştırmanın, L-NAME ile NOS'u inhibe ederek endoteli en azından NO açısından işlevsiz, kimyasal olarak uzaklaştırılmış hale getirmenin bu cevapları niteliksel olarak değiştirmemesi dikkate alındığında bu gevşemelerin endotele bağımlı olmadığı sonucuna varılabilir. Farklı nitelikteki prostaglandinlerin sentezini siklooksijenazı inhibe ederek azaltan, dolayısıyla bunların miktarını düşüren diklofenakın SSRİ ilaçlara bağlı gevşeme cevaplarını potansiyalize etmesi, bu gevşemeleri frenleyen bir faktör olarak kasıcı nitelikteki prostaglandinlerin sentezinin diklofenak tarafından azaltılmasıyla açıklanabilir. Ama SSRİ ilaçlar ile L-NAME ya da diklofenak arasındaki –varsa- olası etkileşmenin düzeyini ve boyutunu, eğer ortak yol ve yolaklar üzerinden gelişmiyorsa hangi mekanizmaların bağımsız biçimde rol oynadığını bu deney protokoluyla açıklamak olanaksızdır. Tüm bu noktaların açıklığa kavuşabilmesi ve aydınlatılabilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## 8. SUMMARY

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are in clinical use mainly in the treatment of depression and other psychiatric disorders. Although the mechanisms of their antidepressant effects are similar, there are significant differences in their chemical structures and side effects among SSRIs.

Nitric Oxide (NO) is a strong vasodilator agent released from endothelial cells of vessels. The aim of this study is to clarify the *in vitro* effects of paroxetine, sertraline and fluoxetine on production and release of NO in rabbit thoracic aorta segments and to evaluate the possible relationship between NO and the clinical effects and side effects of these drugs.

Male New Zealand rabbits weighing between 1,8 to 2,2 kilograms were used in the study. The thoracic aorta segments of the rabbits were dissected under ether anesthesia. The surrounding adventitial tissues were immediately removed. Eight rings 5 millimetres in length were prepared as open ring preparations trying not to damage the endothelial cells and were incubated in water-jacketed 30 ml organ baths containing Krebs solution at a temperature of 37°C and oxygenated with a mixture of 95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>. One end of the preparations was attached to a glass hook and the upper end of the preparations was attached to a force displacement transducer (MAY FTD 10-A) calibrated before. In endothelial damaged protocol groups the endothelial layer of aortic segments was damaged with cotton tipped swabs. Four different study protocols were conducted after the tissues were equilibrated for 90 min. with a resting tension of 1 gram.

In the open rings with undamaged endothelium precontracted with 10<sup>-6</sup> M phenylephrine (PHE), acetylcholine (ACH, 10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup> M) caused concentration-dependent relaxations. Paroxetine in lower concentrations did not effect these relaxations, in higher concentrations (10<sup>-6</sup>-10<sup>-4</sup> M) it had an inhibitory effect. Sertraline effected these relaxations in the same way as paroxetine. Sertraline in two highest concentrations (3x10<sup>-5</sup> and 10<sup>-4</sup> M) almost completely inhibited ACH induced relaxations as paroxetine did. Fluoxetine in two lowest concentrations used (10<sup>-7</sup>-10<sup>-6</sup> M) did not effect ACH related relaxations, it had gradually more powerful effect of inhibition as its concentration increased from 10<sup>-5</sup> to 3x10<sup>-5</sup> M, it virtually completely inhibited them; in 10<sup>-4</sup> M concentration. In thoracic aorta preparations with undamaged endothelium precontracted with 10<sup>-6</sup> M PHE, paroxetine, sertraline and fluoxetine caused relaxations in the 10<sup>-5</sup>-3x10<sup>-5</sup>-10<sup>-4</sup> M concentrations. In thoracic aorta preparations with damaged endothelium precontracted with 10<sup>-6</sup> M PHE, the three SSRI drugs caused relaxations in the same concentrations. Damaging the endothelium decreased the relaxations caused by paroxetine only in 3x10<sup>-5</sup> M concentration. Damaging the endothelium effected the relaxations caused by sertraline. Damaging the endothelium did not effect the relaxations caused by fluoxetine significantly. In thoracic aorta preparations with undamaged endothelium L-NAME increased the relaxations caused by paroxetine only in 10<sup>-4</sup> M concentration. L-NAME significantly increased the relaxations caused by sertraline in

high concentrations ( $3 \times 10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M). L-NAME did not effect the relaxations caused by fluoxetine significantly. However it increased relaxations only induced by the highest fluoxetine concentration. In thoracic aorta preparations with undamaged endothelium, diclofenac decreased the relaxations caused by paroxetine in  $10^{-5}$  and  $3 \times 10^{-5}$  M concentrations, however increased these relaxations in  $10^{-4}$  M concentration. Diclofenac did not effect the relaxations caused by sertraline. Diclofenac tended to inhibit sertraline induced relaxations and this inhibition reached the significance level in  $10^{-5}$  M of sertraline concentration. Diclofenac decreased the relaxations caused by fluoxetine in  $10^{-5}$  and  $3 \times 10^{-5}$  M concentrations, the decrease in  $10^{-5}$  M concentration was statistically significant. However increased these relaxations in  $10^{-4}$  M concentration. In thoracic aorta preparations with damaged endothelium, diclofenac increased the relaxations caused by paroxetine in  $3 \times 10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M concentration. It was statistically significant only in  $10^{-4}$  M concentration. In thoracic aorta preparations with damaged endothelium, diclofenac did not effect the relaxations caused by sertraline. In thoracic aorta preparations with damaged endothelium, diclofenac increased the relaxations caused by fluoxetine in  $3 \times 10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M concentration significantly.

The SSRI drugs used in this study cause relaxations when the preparations are precontracted. Damaging the endothelium or inhibiting NOS by adding L-NAME and causing endothelium especially inactive by means of NO did not effect the relaxation response. Therefore it is indicated that these relaxations are independent from endothelium. Diclofenac, by inhibiting cyclooxygenase decreases the synthesis of different kinds of prostaglandines, increased the relaxations caused by SSRI drugs; this can be explained by decreasing the synthesis of vasoconstricting prostaglandines that limits these relaxations. It is not possible to explain the interactions among SSRI drugs, L-NAME and diclofenac and by which mechanism they happen with this experimental protocol. To clarify these issues further well-designed experiments are needed.

## 9. KAYNAKLAR

1. Duran, A. : Depresyon tedavisinde hastaya yaklaşımlar, Farmakoterapi prensipleri, Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, SSRI'lar ve SNRI'ler. İ.Ü Cerr.Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik aciller sempozyumu. İstanbul, 1999, s. 93-106.
2. Kayaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe TAŞ Kitapçılık, Sekizinci Baskı, 1998, 2. Cilt. s. 955-980, 1026-1061, 1100-1135, 1480-1488, 1502-1525.
3. Goodnick, PJ., Goldstein, BJ. : Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-I. Basic Pharmacology. Journal of Psychopharmacology, 12 (3-Suppl B): 5-20, 1998.
4. Goodnick, PJ., Goldstein, BJ. : Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-II. Efficacy and quality of life. Journal of Psychopharmacology, 12 (3-Suppl B): 21-54, 1998.
5. Goodnick, PJ., Goldstein, BJ. : Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. Basic Pharmacology. Journal of Psychopharmacology, 12 (3-Suppl B): 55-87, 1998.
6. Heimke, C., Hartter, S. : Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology and Therapeutics, 85: 11-28, 2001.
7. Finley, PR. : Selective serotonin reuptake inhibitors: pharmacologic profiles and potential therapeutic distinctions. The Annals of Pharmacotherapy, 28 (12): 1359-1369, 1994.
8. Montejo-Gonzalez, AL., Llorca, G., Izquierdo, JA., Ledesma, A., Bousoño, M., Calcedo, A., Carrasco, JL., Ciudad, J., Daniel, E., De la Gandara, J., Derecho, J., Franco, M., Gomez, MJ., Macias, JA., Martin, T., Perez, V., Sanchez, JM., Sanchez, S., Vicens, E. : SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. Journal of Sex and Marital Therapy, 23 (3): 176-194, 1997.
9. Peretti, S., Judge, R., Hindmarch, I. : Safety and consideration: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl, 403: 17-25, 2000.

10. Sadler, T.W. : Langman's Medikal Embriyoloji (Çev. C. Başaklar), Palme Yayıncılık, Yedinci baskı. s. 175-221, 1996.
11. Şeftalioğlu, A. : Genel İnsan Embriyolojisi. Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1991, s. 99-109.
12. Hassa, O. : Embriyoloji, Ankara 1985, s. 101-144.
13. Tanyolaç, A. : Özel Histoloji. Ankara Üniv. Basımevi, Ankara 1984, s. 24-31.
14. Ganong, W. F. : Tıbbi Fizyoloji (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Yirminci Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, s. 62-114, 556-573.
15. Vander, A J., Sherman, J H., Luciano, D S. : İnsan Fizyolojisi, (Çev. K. Kaymak), Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, Altıncı Baskı, 1997; s. 334-342, 426-446.
16. Noyan, A. : Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Düzeltilmiş Sekizinci baskı. Meteksan A.Ş., Ankara, s. 383-419, 771-854.
17. Yılmaz, B. : Fizyoloji. Hacettepe TAŞ Kitapçılık, Ankara, 1984, s. 257-585.
18. Parker, Ş. : Histoloji. Uludağ Üniv. Güçlendirme Vakfı Yayınları, No.32, 1990. s. 517-527.
19. Jungueria, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. : (Lange) Temel Histoloji (Çev. R. Soylu, A. Canbilen, M. Aktan) Barış Kitabevi, 1993, s. 254-272.
20. Kuran, O. : Sistemik Anatomi, Filiz Kitabevi, 1983, s. 209-362.
21. Guyton, A.C., Hall, J.E. : Tıbbi Fizyoloji, Onuncu Edisyon, Nobel Kitabevleri, 2001, s. 87-94, 175-183.
22. Kayaalp, S.O. : Düz Kas Fizyolojisi ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri, İzole Organ Preparatları 1. Düz Kas Preparatları. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları. Ankara, 1993.
23. Guimares, S., Moura, D. : Vascular adrenoceptors: An update. *Pharmacol Rev*, 53: 319-356, 2001.
24. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi (Editör R. Yiğit), İ.Ü. Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimleri Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, s. 111-131, 331-346.
25. Kayaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe TAŞ Kitapçılık, Sekizinci Baskı, 1998, 1. Cilt, s. 733-772.
26. Hoyer, D., Clark, DE., Fozard, JR., Harting, PR., Martin, GR., Mylecharane, EJ., Saxena, PR., Humphrey, PP. : VII. International Union of Pharmacology classification of receptor for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev*, 46 (2): 157-203, 1994.



27. Palmer, RMJ., Ashton, D.S., Moncada, S. : Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333; 644-666, 1988.
28. Çekmen, M. B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, A., Gözükara, E. M. : Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'in Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *T Klin Pediatri*, 10 (4): 226-235, 2001.
29. Atalık, K.E., Doğan, N. : Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Konya Karaman Tabip Odası Genel Tıp Dergisi*.7 (3): 167-9, 1997.
30. Toda, N., Okamura, T. : The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev*, 55: 271-324, 2003.
31. Kaminski, HJ., Andrade, FH. : Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. *Neuromuscular Disorders*, 11 (6-7): 517-524, 2001.
32. Bourin, M., Chue, P., Guillon, Y. : Paroxetine: a review. *CNS Drug Reviews*, 7 (1): 25-47, 2001.
33. Finkel, MS., Laghrissi-Thode, F., Pollock, BG., Rong, J. : Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull*, 32 (4): 653-8, 1996.
34. Kalyoncu NI, Ozyavuz R, Karaoglu S. : Sertraline inhibits the contractile responses to noradrenaline, KCl and electrical field stimulation of rat isolated vas deferens. *Journal of Autonom Pharmacology*, 19 (6): 365-369, 1999.
35. Yaris E, Kesim M, Kadioglu M, Kalyoncu NI, Ulku C, Ozyavuz R. : The effects of paroxetine on rat isolated vas deferens. *Pharmacological Research*, 48 (4): 335-345, 2003.
36. Mousavizadeh K, Ghafourifar P, Sadeghi-Nejad H. : Calcium channel blocking activity of thioridazine, clomipramine and fluoxetine in isolated rat vas deferens: a relative potency measurement study. *The Journal of Urology*, 168 (6): 2716-9, 2002.
37. Deak F, Lasztozci B, Pacher P, Petheo GL, Valeria Kecskemeti, Spat A. : Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 39 (6): 1029-36, 2000.
38. Medina P, Segarra G, Ballester R, Chuan P, Domenech C, Vila JM, Lluch S. : Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferens. *Urology*, 55 (4): 592-7, 2000.