

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

102777

SIÇAN MESANESİNDE FARKLI MEKANİZMALARLA KONTRAKTİL ETKİ OLUŞTURAN
AJANLAR ÜZERİNE SERTRALİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM VE
BOKÜMANTASYON BAKANLIĞI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dr. Yılmaz SEZGİN

TEMMUZ 2001
TRABZON

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

SIĞAN MESANESİNDE FARKLI MEKANİZMALARLA KONTRAKTİL ETKİ OLUŞTURAN
AJANLAR ÜZERİNE SERTRALİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yılmaz SEZGİN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 06.07.2001

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 11.07.2001

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nuri İhsan Kalyoncu

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ersin Yarış

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Rasin Özyavuz

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Abdulkadir Reis

Temmuz 2001

TRABZON

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-18
2.1. Düz Kas Tipleri ve Kasılma Mekanizmaları	2-6
2.2. Mesane	6-10
2.3. Serotonin	11-16
2.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	16-18
3. MATERYAL VE METOT	19-22
4. BULGULAR	23-30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31-33
6. ÖZET	34
7. İNGİLİZCE ÖZET	35
8. KAYNAKLAR	36-38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sertralin, güçlü bir serotonin re-uptake (geri alım) inhibitörüdür (SSRI). Sertralin, serotoninin (5-HT) presinaptik sinir uçlarına geri alımını engelleyerek sinaps aralığında miktarını artırır. Teorik olarak etkisini serotonin aracılığıyla indirekt yoldan oluşturur. Kimyasal yapısı bakımından bir fenilnaftilamin türevi olan sertralin, klinikte depresyon ve obsesif-kompulsif bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu hastalıklardaki terapötik etkisini esas olarak santral sinir sistemi üzerinden göstermektedir. Ancak sertralin kullanan hastalarda santral etki mekanizmaları ile açıklanamayan yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunlar, özellikle ürogenital sistemde görülen ejakülasyon gecikmesi (1), üriner retansiyon (2) ve üriner inkontinanstır (3). Sertralinin ejakülasyon geciktirici etki mekanizmasını araştırmaya yönelik bir çalışmada, Kalyoncu ve ark. sertralinin vas deferenste noradrenalin, KCl ve elektriksel alan stimülasyonu kontraksiyonlarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ve bu inhibisyonu voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokajına bağlamışlardır (1).

Bu çalışmada farklı mekanizmalarla mesane detrüsör kasında kontraksiyon oluşturan ajanların, kasıcı etkileri üzerine sertralinin etkisinin araştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Düz kas tipleri ve kasılma mekanizmaları:

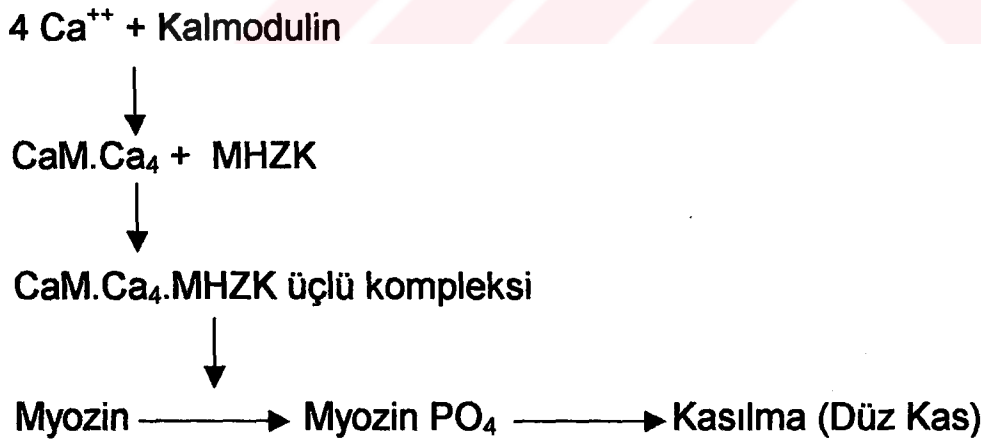
Düz kaslar, mekanik ve elektro fizyolojik özellikleri dikkate alınarak tek birimli (visseral) ve çok birimli diye ikiye ayrılır. Visseral düz kas hücreleri tıpkı kalpte olduğu gibi fonksiyonel bir sinsisyum (şebeke) oluştururlar. Yüzlerce veya binlerce hücreden oluşan şebeke içindeki düz kas hücreleri arasında kısıruk kavşaklar (gap junctions) denilen sıkı temas yerleri vardır. Bu yerlerde iyonlar ve metabolitler bir hücreden diğerine kolayca akabilirler. Aksiyon potansiyeli kısıruk kavşağın bir tarafındaki hücre membranından diğerine elektriksel kenetlenme nedeniyle hümoral bir aracıya gerek kalmadan geçer. Şebeke içinde bazı hücreler tempocu özelliğe sahiptir. Burada başlayan spontan depolarizasyon yavaş bir hızda tüm şebekeye yayılır ve peristaltik kasılmalara neden olabilir. Bu olay için sinsisyumla kenetlenmiş bir sinirsel devrenin katkısına ihtiyaç yoktur. Bu tip düz kaslar in vitro ortamda da spontan hareketlerini sürdürürler. Yapının gerilmesi, depolarizasyon yaparak spontan hareketleri tetikleyebilir. Çok üniteli düz kas hücreleri, birbirlerinden bağımsız kasılır ve aralarında yakın temas yerleri yoktur. Kasılmaların eşgüdümü düz kas hücrelerini innerve eden parasempatik veya sempatik sinirler gibi nöronal devreler tarafından sağlanır. Bu tip düz kasların spontan kasılmaları yoktur (4). Mesanede her iki düz kas tipinde bulunduğu sanılmaktadır (5). Tipik bir düz kas lifinde normal membran istirahat potansiyeli -50, -60 mili volttur. Aksiyon potansiyelinin başladığı eşik

değer ise -30, -35 mili voltur. Visseral düz kaslar kendi kendilerini uyarırlar. Yani aksiyon potansiyelleri bir dış uyaran olmadan da doğarlar. Bu genellikle membran potansiyelinde yavaş ritma eşliğinde görülür. Yavaş dalga ritması, iyon kanallarının iletkenliğinin ritmik olarak azalıp çoğalmasına yada Na^+ iyonunun dışarıya pompalanması sırasında membran potansiyelinde meydana gelen değişimlere bağlı olabilir (6). Yavaş dalgaların önemi aksiyon potansiyellerini başlatabilmeleridir. Yavaş dalgaların kendileri kasılma yaratmazlar. Fakat yavaş dalga potansiyeli yaklaşık 35 mili voltluk düzeyin üzerine çıktığı zaman aksiyon potansiyeli gelişerek bütün visseral düz kas kitlesine yayılır ve kasılma gelişir. Visseral düz kaslar yeteri kadar gerildiğinde genellikle spontan aksiyon potansiyellerinin doğduğu görülür. Bu potansiyelleri normal yavaş potansiyellere ek olarak gerilme sonucu membran potansiyelinin azalması yaratır. Düz kasların gerilmeye karşı verdikleri bu cevap özellikle içi boş organların aşırı gerilmelerde kasılma yaparak dirençlerini artırmalarını sağlar (6).

Düz kasların kontraktıl elemanları iskelet kaslarında ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve myozin filamentleridir. Bu filamentler hızlı bir şekilde sıralanmadıkları için iskelet kaslarındaki gibi çizgili yerleşimleri bulunmaz. İskelet kaslarında hücrenin her tarafına yayılmış gelişkin 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 tubullerinin depolarizasyonu sonucu tetiklenen ve sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazma içine fıskıran intrasellüler kalsiyum aracılığı ile kasıldığından deneysel ortamlarda kalsiyumsuz ortam çizgili kas kasılmasını etkilemez. Halbuki düz kasların kasılması az veya çok ekstrasellüler kalsiyum (Ca^{++}) iyonuna bağımlıdır (4).

Bir myozin molekülü, iki ağır zincir ve dört hafif zincir olmak üzere 6 polipeptid zincirinden oluşan bir oligomerdir. Ağır zincirler birbirine spiral şeklinde sarılmışlardır. Ağır zincirlerin bir ucunda lineer peptid zinciri, globüler duruma geçer ve bir yumak halini alarak myozinin iki kafasını oluşturur. Hafif zincirlerin ikisi bir kafaya, ikisi diğer kafaya tutunmuşlardır. Aktin, iki zincirli F-aktin protein moleküllerinden ibarettir ve zincirler heliks yaparlar (4).

Myozin hafif zincirinin fosforilasyonu, düz kas kasılmasının başlatılması ve sürdürülmesinde gerekli olan temel veya primer olaydır (şekil 1). Myozin hafif zincir fosforilasyonunu, Myozin hafif zincir kinazı (MHZK) katalize eder. MHZK sarkoplazmadaki Ca^{++} iyonu tarafından tetiklenir. Ca^{++} iyonu tetiklemeyle direkt yapmaz. Molekül başına 4 Ca^{++} iyonu bağlayan bir kalsiyum taşıyıcısı olan kalmodulin (CaM) ile birleştikten sonra enzim aktive edilir (4).



Şekil 1: Kalmodulinin 4 Ca^{++} iyonu ile aktivasyonu ve sonra CaM.Ca₄.MHZK üçlü kompleksinin oluşumu ile bunu izleyen myozin fosforilasyonu.

Kalsiyum iyonunun sarkoplazmada kritik bir düzeyin altına düşmesi myozin fosfatazın aktivasyonuna veya egemen duruma geçmesine neden olur. Bu enzim fosforile edilmiş regülatör myozin hafif zinciri molekülünden fosfat gruplarının koparılmasına ve sonuçta gevşemeye neden olur (4).

Düz kasların önemli bir özelliğide; boylarını, gerimde büyük bir değişme olmadan değiştirebilmeleridir. Bir düz kas segmentinin boyu iki katına çıkartıldığında; iki ucu arasındaki gerim, ani olarak çok artmasına rağmen birkaç dakika sonra başlangıç değerine geri döner. Bu olay, düz kaslarda aktin ve myozin filamentlerinin gevşek hizalanmalarından kaynaklanıyor olabilir (6). Düz kas tonusu; söz konusu düz kasın gerilme ve gevşeme özelliklerinin, dolaşımdaki hormonların kasıcı veya gevşetici etkilerinin, enfeksiyon ve travma gibi lokal doku etkilerinin ve otonom sinir sisteminden gelen uyarıların bileşimidir. Mesanenin doluş sırasında yavaş basınç artışı gösterme özelliği elastik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Nöronal etkilerden arındırılmış mesanenin de bir intrinsik tonusu olduğu gösterilmiştir. Mesane duvarında tonus ve elastisiteyi sağlayan aktif ve pasif elemanlar vardır. Pasif elemanlar kollajen ve elastin olarak sayılabilir. Düz kas gibi kasılabilen lifler ise aktif elemanlardır. Bütün bu elemanların katkısıyla tonus ve elastisite belirlenmiş olur. Aktif elemanların tonusunun yüksekliğinde veya pasif elemanların özelliklerini kaybettiği durumlarda mesane kompliyansında bir azalma izlenir (5).

İskelet kaslarında olduğu gibi membran depolarizasyonu sonucu kasılmanın meydana gelmesi olayına elektromekanik kenetlenme denir. Fizyolojik etkenler ve onların etkisini taklit eden ilaçlar tarafından depolarizasyon meydana gelmeksizin düz kas hücrelerinin kasılmasına

farmakomekanik kenetlenme denir. Düz kaslarda, çizgili kaslardan farklı olarak depolarizasyon esas olarak sodyum iyon akımına değil Ca^{++} iyon akımına bağlıdır. Düz kas membranında yoğun biçimde voltaja bağımlı Ca^{++} kanalları bulunur. Yüksek konsantrasyonlarda potasyumla önceden depolarize edilmiş düz kaslar, farmakomekanik kenetlenme yapan asetilkolin gibi fizyolojik etkenlerle kasılabilirler. Kalsiyumsuz ortamda Ca^{++} iyon konsantrasyonunun artırılması da potasyumla depolarize edilmiş kasta kasılmaya neden olur. Kalsiyumun kasıcı etkisi veya normal düzeyde Ca^{++} içeren potasyumdan zengin Ringer solüsyonunun kasılma yapması, yüksek potasyum konsantrasyonunun yaptığı depolarizasyon sonucu voltaja bağımlı Ca^{++} kanallarının açılmasına ve ortamda yüksek konsantrasyonda potasyum kaldığı sürece açık kalmasına bağlıdır. Farmakomekanik kenetlenme sonucu meydana gelen kasılmanın düz kaslarda en yaygın görülen mekanizması, fosfatidil inozitol 4-5 bifosfat (PIP_2) hidrolizine bağlı transdükleme olayıdır. Sonuçta sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya serbest Ca^{++} akışı sağlanır.

2.2. Mesane:

2.2.1. *Mesane anatomisi:* Mesane, idrarın toplandığı gövde ve gövdenin bir uzantısı olup ürogenital üçgenden öne ve aşağıya doğru uzanarak üretraya bağlanan boyun kısımlarından ibarettir. Mesane duvarı, dıştan içe doğru; adventisya, tunika muskularis ve mukoza olmak üzere 3 kattan oluşur. Bir düz kas tabakası olan tunika muskularis, detrüsör ve trigon olmak üzere iki bölümde incelenir. Detrüsör, mesane tabanında daha gevşek olmak üzere ortada sirküler, iç ve dışta longitudinal düz kas liflerinden oluşmaktadır. Trigon, mesanenin arka çeperinde, mesane boyununun hemen üstünde yerleşiktir. Trigonun yüzeysel yaprağı üreter kökenlidir ve

mezodermden gelişmiştir. Derin yaprağı ise detrüsörle devamlılık gösterir ve endoderm kökenlidir. Bir üçgen şeklini andıran trigonun alt köşesi mesanenin boynunda bulunur. İki üreter ise mesaneye trigonun üst iki köşesinden girer (*şekil 2*).

Mesane sfinkteri internal ve eksternal olmak üzere iki bölümde incelenebilir. İnternal sfinkter mesane boynunda bulunur ve düz kas içerir. Aslında mesane boynunda anatomik bir sfinkter yoktur. Mesane boynu ve proksimal üretradan oluşan fizyolojik bir sfinkter söz konusudur. Bu yapılar elastinden zengindir. Tonusları bu liflere ve düz kaslardaki gerilime bağlı olarak artar. İdrar depolanması sırasında düz kas sfinkter tonusu intravezikal basınçtan yüksek olacak biçimde kalır. Bu şekilde kontinans sağlanır. Mesane boynundan sonra üretra ürogenital diyafragmadan geçer. Burada bulunan eksternal sfinkter gerek intramural gerekse ektramural çizgili kas bileşenlerinden oluşmuştur. Dış sfinkter sinir sisteminin istemli kontrolü altında olup ani basınç artışında idrar kaçırılmasını engellemek yada idrar akışını durdurmak için kasılır.

2.2.2. Mesanenin periferal innervasyonu: Parasempatik lifler S₂-S₄ spinal segmentlerden çıkarak pelvik sinirlerle boyun çeperinde yerleşmiş gangliyon hücrelerinde sonlanırlar. Kısa postganlioner lifleri de detrüsör kası innerve eder. Sempatik lifler T₁₁-L₂ spinal segmentlerden çıkarak hipogastrik sinirler yoluyla üst ve alt hipogastrik pleksusları oluştururlar. İntramural ve ektramural çizgili kas bileşenlerinden oluşan eksternal sfinkter, S₂₋₄ spinal segmentlerden çıkan ve somatik lifler içeren pudental sinirlerce innerve edilir (*şekil 2*).

Mesanenin gerilim duyuları pelvik sinirler, mekanoreseptör aferentler ise hipogastrik sinirler aracılığı ile iletilirler. Eksternal

sfinkter ve üretranın sıcaklık, ağrı, gerilim ve idrar geçişi gibi duyuları pudental sinirler aracılığı ile iletildikleri kabul görmektedir (5).

2.2.3. Mesanenin otonomik sinir stimülasyonuna cevabı:

Otonomik sinir sisteminin iki ana bölümü sempatik ve parasempatik sinir sistemidir. Sempatik sinir sistemi adrenerjik sinir lifleri (Sinir uçlarından nöromedyatör olarak noradrenalin salınır) ve kolinerjik sinir liflerinden (Sinir uçlarından nöromedyatör olarak asetilkolin salınır) oluşur. Katekolaminlerin nörotransmitter olarak etkilediği reseptörlere adrenerjik reseptörler (alfa ve beta), asetilkolinin etkilediği reseptörlere kolinerjik reseptörler (nikotinik ve muskarinik) denir. Mesanede, parasempatik sinir sisteminin etkisine aracılık eden reseptörler muskarinik tiptedir.

Parasempatik uyarı mesane detrüöründe kasılma, trigon ve sfinkterde gevşeme yapar. Mesane detrüöründe M_3 tipi muskarinik reseptörler bulunur (7). M_3 tipi muskarinik reseptörler, $G_q/11$ ve G_k tipi G proteinleri ile kenetlenmiştir. Uyarıya bağlı fosfolipaz C aktivasyonu aracılığı ile PIP_2 'nin hidrolizi sonucu IP_3 (inozitol 1-4-5 trifosfat) ve DAG (diasil gliserol) oluşur. IP_3 , endoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyon salınımına neden olurken DAG, protein kinaz C'yi aktive eder.

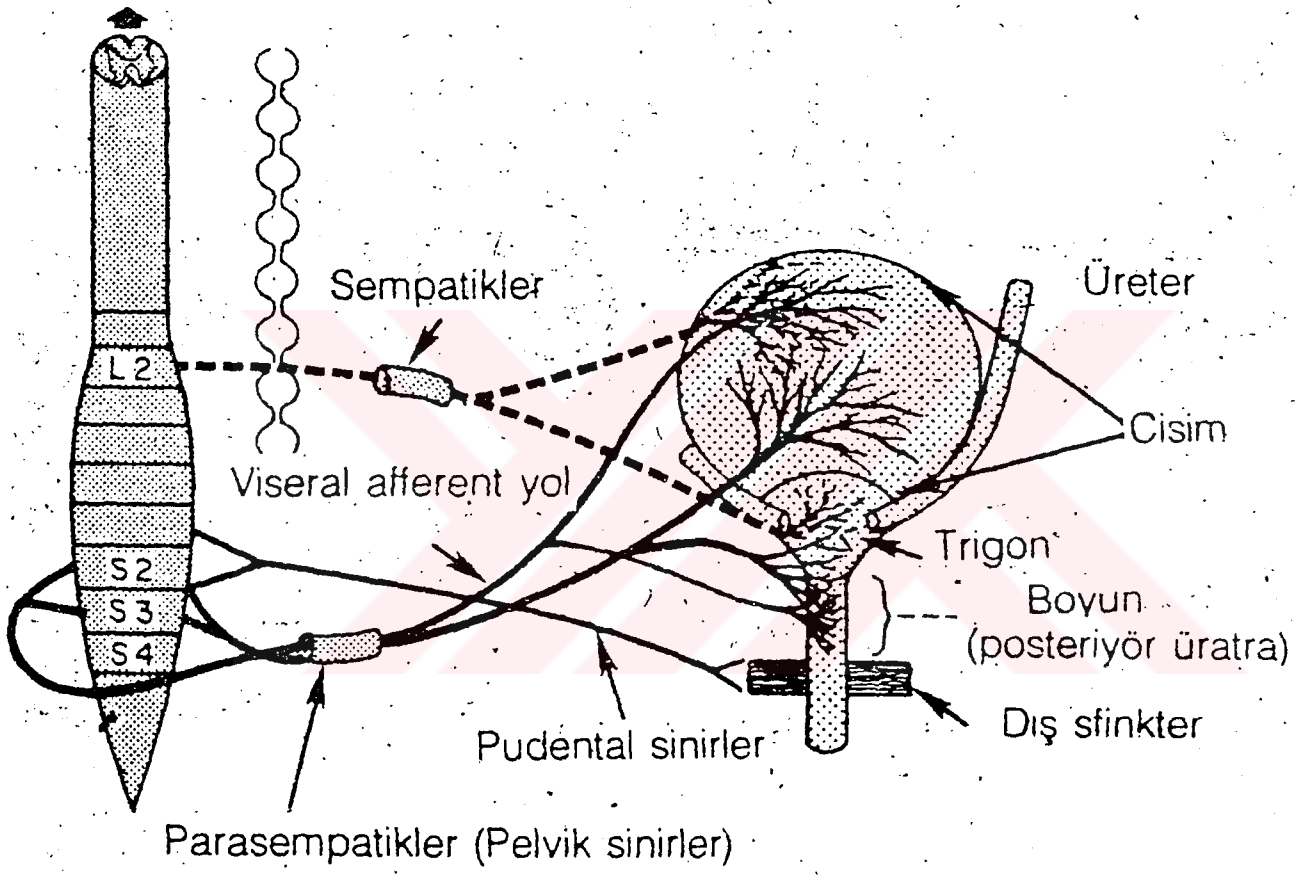
Sempatik uyarı; β_2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile mesane detrüöründe hafif gevşeme yaparken α_1 adrenerjik reseptörler aracılığı ile trigon ve sfinkterde kasılma meydana getirir.

İdrarın mesanede geçici olarak depolanması ve periyodik olarak atılması; sempatik, parasempatik, somatik motor sinirlerin eşgüdümlü bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Mesaneden pudental sinir içinde taşınan duyuşal uyarıların da bu olaylara katkısı vardır. Sempatik sinirler, mesanenin detrüör kasını inhibe ederler (beta etki), trigon ve sfinkter kaslarını bürerler (alfa etki) ve mesane üzerindeki

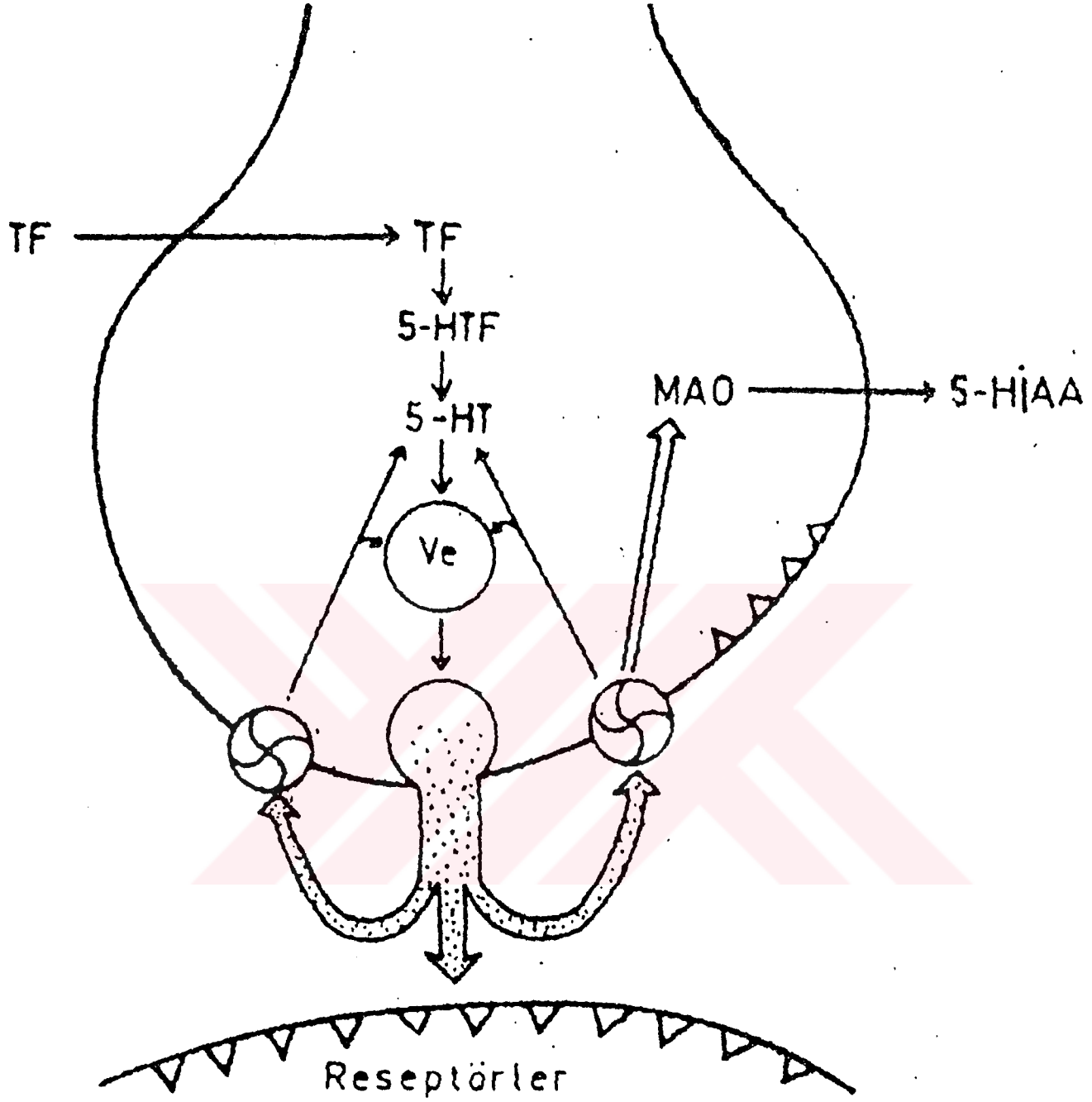
parasempatik gangliyonları inhibe ederler (alfa etki). Böylece mesanenin idrar depolamasını kolaylaştırırlar ve miksiyonu engellerler. Sempatik sistem tonik inhibitör etki yapar. Sakral parasempatik sistem fazik etki yapar. Detrüsör kasları kasıp trigon ve sfinkter kaslarını gevşeterek miksiyonu sağlar. Miksiyona, ponstaki miksiyon merkezinin istemli uyarılmasına bağlı olarak gelişen karın ve perine kaslarının kasılması ve eksternal sfinkteri innerve eden sakral somatomotor nöronların refleks inhibisyonu öncülük eder (7).

Istemli idrar çıkarılması sırasında abdominal kaslar istemli bir şekilde kasılarak mesane üzerindeki basınç artırılır. Aynı zamanda pelvis tabanındaki kaslar gevşeyerek mesane boynunu uzatıp, daha fazla idrarın basınçla boyun bölgesine geçerek çeperi germesi sağlanır. Bu da gerilme reseptörlerini uyararak miksiyon refleksini başlatır. Omurilikteki işeme merkezine ulaşan miksiyon refleksi, eksternal sfinktere inhibitör impulsların gönderilmesine neden olur. Böylece sfinkter gevşeyerek idrar çıkışı sağlanır (8).

2.2.4. Mesanenin santral sinir sistemiyle ilişkisi: Omurilik düzeyinde işeme merkezi S₂₋₄ seviyesindedir. Ponsta bulunan Barrington Merkezi işemeyle ilgili işlevler görür. Barrington Merkezinden daha aşağı düzeydeki bir hasar mesane boşalmasında zorluklar ortaya çıkartır. Bu merkezden daha yukarı düzeylerde olan hasar ise detrüsör hiperaktivitesi ile sonuçlanır. Beyincik idrar depolanması ve boşaltılmasında düzenleyici merkez olarak görev alır. Mesane ve pelvik taban kaslarından duyular alır. Pelvik taban kaslarının tonusunu düzenler. Bazal gangliyonlar mesane kasılmasını engelleyici etki gösterirler. Beyin korteksi mesane üzerinde genelde inhibitör etki gösterir (5).



Şekil 2: Mesane ve innervasyonu.



Şekil 3: Serotonerjik bir sinapta sinir ucu ve postsinaptik membranın şematik olarak gösterilişi. TF; triptofan, 5-HTF; 5-hidroksitriptofan, 5-HT; serotonin, Ve; vezikül, MAO; monoamin oksidaz, 5-HIAA; 5-hidroksiindolasetikasit. Çapraz çizgili yuvarlak, membrandaki aktif transport mekanizmasını (geri alım), dışı kısımlar presinaptik ve postsinaptik serotonin reseptörlerini gösterir. Sinaps aralığına salıverilen serotonin presinaptik reseptörlerle kendi salıverilmesini frenler.

2.3. Serotonin:

Bir monoamin olan serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT); mide-barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında iki basamakta sentez edilir. Dışarıdan alınan triptofan, önce triptofan-5-hidroksilaz tarafından hidroksillenerek 5-hidroksitriptofana sonra da aromatik L-aminoasit dekarboksilaz tarafından dekarboksillenerek serotonine dönüştürülür (şekil 3). Serotonin; trombositler içinde plazmadan alınmak suretiyle depo edilir. Rodentlerin (sıçan, fare ve hamster) mast hücrelerinde histamin yanında serotoninde bulunur (9).

Serotonin, hücrelerde mitokondrial monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle 5-indol asetik aside (5-HIAA) oksitlenir ve idrarla atılır. Kandaki serotoninin eliminasyonunda en önemli rolü akciğerler oynar. Akciğerlerde, perialveoler hücrelerin endotel hücreleri serotoninini oksidatif deaminasyona uğratırlar. Ağızdan alınan serotonin, barsak mukozasındaki MAO A ve karaciğerdeki MAO B enzimleri tarafından ilk geçişte yıkılır.

Serotonerjik sinaps aralığına salıverilen serotoninin inaktivasyonu esas olarak bir aktif transport (serotonin pompası) mekanizması sayesinde geri alım suretiyle olur. Sinaps aralığına salıverilen serotonin presinaptik reseptörleri (otoreseptör) etkileyerek salınımını frenler (10).

2.3.1. Serotoninin Farmakolojik Etkileri : Serotonin direkt etkisi ile; iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını 5-HT₁ ve / veya 5-HT₂ reseptörlerini aktive ederek büzer. Kemiricilerde kapiller permeabilitesini artırır. Sıçanlarda mast hücrelerinin çeşitli

uyaranlarla uyarılması serotoninin salınımına neden olur. Bronşial düz kas hücrelerini fazla etkilememesine rağmen 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla bronkospazm yapabilir (11). İnsanda ince barsak düz kas hücrelerinde önce spazm sonra peristaltik hareketlerde artma yapar. Bu etkisi; hem direkt hem de Auerbach pleksusunda bulunan parasempatik gangliyon hücrelerini ve enterik sisteminin diğer nöronlarını indirekt stimülasyon şeklindedir. Kobayda; serotoninin, 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile barsak düz kasında direkt kasıcı etki gösterir. 5-HT_{1A}, 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri enterik nöronlarda bulunur. 5-HT_{1A} reseptörleri nikotinik sinapslarda serotoninin inhibitör etkisinde, 5-HT₃ reseptörleri serotoninin postsinaptik eksitatör etkisinde ve peristaltik hareketlerin hızlanmasında rol oynar. 5-HT₄ reseptörleri muhtemelen peptiderjik sinir uçlarında bulunur ve bu uçlardan P maddesinin salınımını artırarak peristaltik hareketleri kolaylaştırır. Serotonin insanda mide ve kalın barsağı, inhibitör nöronları stimüle ederek gevşetir. Sıçan mide fundusu, 5-HT_{2A} reseptörleri aracılığıyla serotoninin tarafından kasılır (9).

Serotonin, uterus, mesane ve üretrayı büzer (9).

Trombositler içinde bulunan serotoninin; bu hücrelerin agregasyonu ve endotele yapışması sonucu salınarak vazokonstriksiyon yapar (9). 5-HT₂ reseptörleri yoluyla trombositlerin agregasyonunu artırır (11,12). Endotel yaralanmalarında endotelyumdan salgılanan nitrik oksit [NO], tromboksanın ve serotoninin vazokonstriktör etkisini antagonize eder (12).

Serotoninin periferik sinir sistemiyle ilgili en önemli etkisi; 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla primer aferent sinir uçlarını stimüle etmesidir. Sempatik gangliyonları, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla stimüle eder. Adrenerjik ve kolinerjik sinir uçlarındaki 5-HT₁ -benzeri

presinaptik reseptörleri aktive ederek bu uçlardan nöromediyatör salıverilmesini azaltır. Serotoninin sinirsel yapılar üzerinde 5-HT₃ reseptörler aracılığı ile olan stimulan etkilerine karşı çabuk desensitizasyon oluşur ve serotonine cevap azalır veya ortadan kalkar (9).

2.3.2. Mesanede Bulunan Serotonin Reseptörleri:

2.3.2.A. 5-HT₁ reseptörleri: 5-HT_{1A} reseptörleri presinaptik ve postsinaptik olarak mesanede bulunurlar. 5-HT_{1A} reseptörleri ve selektif agonistleri miksiyon refleksinin oluşumunda rol alırlar (13). 5-HT_{1B} reseptörleri farede mesanede kasılmaya aracılık ederler (14, 15, 16).

2.3.2.B. 5-HT₂ reseptörleri: Fosfolipaz C ile kenetli 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonu IP₃ ve DAG artmasına neden olur. DAG, protein kinaz C'yi aktive ederken, IP₃ ise sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ iyon salıverilmesine ve intrasellüler serbest Ca⁺⁺ iyon artışına neden olur. 5-HT_{2A} reseptör subtipi mesane düz kasında kasılma yapar (11). 5-HT_{2A} reseptörleri postsinaptik yerleşimli olup serotoninin yüksek konsantrasyonlarda kobay mesanesinde oluşturduğu kasılmaya aracılık ederler ve pürinerjik iletimle ilgilidirler (14). Kedi (17) ve köpeklerde (18) 5-HT_{2A} reseptörlerinin serotoninin mesanede yapmış olduğu kasımalara eşlik ettiği ileri sürülmüştür.

2.3.2.C. 5-HT₃ reseptörleri: Bu reseptörler membranda sodyum kanalları ile direkt kenetlenmişlerdir ve sodyum kanallarını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yaparlar (9,12). Tavşan (19) ve kedi (11) mesanesinde serotoninin kasıcı etkisi presinaptik yerleşimli 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile olur. Bu reseptörler, düşük dozlarda serotoninin kobay mesanesinde yapmış olduğu ve kolinerjik iletimin artırılması sonucu salıverilen asetilkolinin

eşlik ettiği kasılmaya aracılık ederler (14, 19). Yüksek serotonin konsantrasyonlarında 5-HT₃ reseptörlerine karşı çok çabuk desensitizasyon gelişir ve reseptörün etkinliği kaybolur (14).

2.3.2.D. 5-HT₄ reseptörleri: G proteini ile kenetlenen transmembranal segmentli reseptörlerdir. Potasyum kanallarını kapatarak eksitabl hücrelerde yavaş depolarizasyon yaparlar (9, 11, 12, 20). Adenil siklazı aktive ederek intrasellüler c-AMP seviyesini yükseltirler (6, 20). Maymunda postsinaptik yerleşimli 5-HT₄ reseptörleri direkt olarak kas gevşemesi yaparlar (11, 14, 20, 21). Presinaptik yerleşimli 5-HT₄ reseptörleri insan ve kobayda kasıcı transmitter salınımını artırır (14). Kolinerjik sinir terminallerinde presinaptik olarak bulunan 5-HT₄ reseptörleri; asetilkolin salınımını artırmak suretiyle insan mesane kasının kasılmasında rol alırlar (11, 15, 20, 21). Kobayda ise 5-HT₄ reseptörleri pürinerjik iletimi artırarak mesane kasılmasına aracılık ederler (14, 20).

2.3.3. Serotonin Mesanedeki Etkileri: Serotonin immünreaktif hücreleri insan üriner sisteminde gösterilmiştir (20). Serotonin mesanede kasılmaya neden olur. Bu kasılmanın bifazik olduğu ileri sürülmüştür (5, 14, 15, 22, 23, 24).

Serotoninin miksiyonu stimüle ettiği gösterilmiştir (15). Serotoninin bu etkisi direkt musküler etki ve / veya uyarıcı otonomik innervasyon sonucudur. Direkt etki efektör hücrelerde yerleşmiş olan 5-HT_{2A} reseptörleri aracılığı ile olur (15, 19). İndirekt etkiler kedi (15, 17) ve tavşanda (15, 19) 5-HT₃ reseptörler ve insanda 5-HT₄ reseptörler (15, 20) aracılığı ile olur.

Elektriksel alan stimülasyonu oluşturulmuş detrüsör striplerinde, serotonin, kasılma cevaplarını uyarıcı etkili nöromusküler iletimle ilişkili olarak artırır (15). Bu etkide farede nöral 5-HT_{1B} (14, 15, 16)

reseptörleri aracılık ederken kobayda 5-HT_{2A} , 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri aracılık eder (14, 15).

İnsan mesanesinde serotonin, elektriksel alan stimülasyonunun kasılma cevabı üzerinde iki zıt etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür. Serotonin düşük konsantrasyonlarda 5-HT₁ , 5-HT₂ yada 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile kontraksiyon cevabını kolaylaştırırken yüksek konsantrasyonlarda 5-HT₁ -benzeri reseptörlerle inhibitör etkiye neden olduğu gösterilmiştir (22).

Kobay mesanesinde serotonin; yüksek dozlarda 5-HT_{2A} ve 5-HT₄ reseptörler aracılığı ile pürinerjik iletim artışı sonucu ATP salıverilmesine ve düşük konsantrasyonlarda 5-HT₃ reseptörler aracılığı ile kolinerjik iletim artışı sonucu asetilkolin salıverilmesine bağlı olarak kasılma meydana getirir (14).

2.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ve Sertralın:

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri santral sinapslardaki serotonin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ederler. Serotoninin inaktif hale dönüşümünde başlıca mekanizma onun geri alımı olduğundan serotoninin geri alımındaki taşıyıcının inhibe edilmesi sinapstaki seviyesini artırır. Serotonin seviyesindeki bu artış kısa dönemde, presinaptik otoreseptörler üzerinden negatif feed back etkisi ile serotonin nörotransmisyonunda bir azalma yapar. Yaklaşık 14 gün sonra presinaptik serotonin oto reseptörleri duyarlılıklarını yitirir. Böylece sinir uçlarından salınan serotonin miktarı artar (25).

Günümüzde kullanılmakta olan SSRI; sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralindir. Paroksetin dışında hiçbirinin antikolinerjik etkisi yoktur (25, 26). Paroksetin M₃ muskarinik reseptörlerde blokaj yapmakta ve nitrik oksidin güçlü bir inhibitörü olarak davranmaktadır. Fluoksetinle 5-HT₂ reseptörleri arasında

gözlenen etkileşim dışında, hiçbir SSRI serotonin reseptörleri ile etkileşime girmez. SSRI kendi aralarında bazı farklılıklar göstermeleri yanında SSRI'nin serotonin taşıyıcısı protein üzerinde farklı bölgelere bağlanıyor olabileceği gösterilmiştir (25).

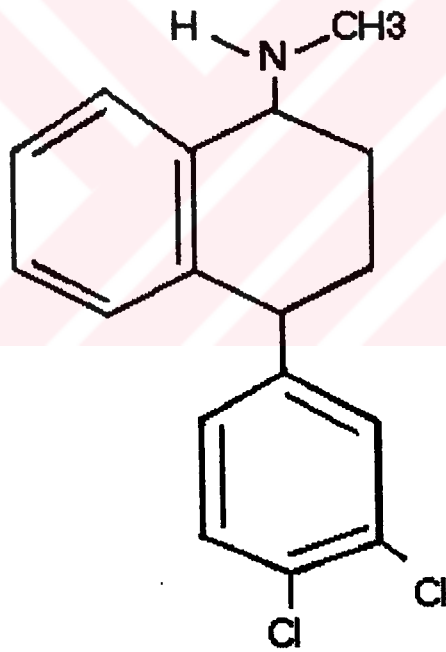
Sertralin, norepinefrin geri alımı üzerinde zayıf bir etkiye sahip olmasına rağmen diğer SSRI'ne kıyasla dopamin geri alımını daha güçlü şekilde inhibe eder. Böylece indirekt dopamin ajanı gibi etki göstermesi mümkündür (25).

Sertralinin serotonin geri alım inhibisyonunda daha güçlü olması, parkinson ve kronik şizofreniye eşlik eden depresyon ve negatif semptomlarda iyi bir etkinlik ve tolerabiliteye sahip olması, seksüel fonksiyon bozukluğu, halsizlik ve somnolens insidansının az olması, akatizi, ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk ve ekstrapiramidal semptomlar gibi yan etkilerin riskinin düşük olması kullanımında diğer SSRI'ne göre daha fazla avantaj sağlar (25). Sertralinin, ejakulasyonda gecikme şeklinde görülen etkilerinin; neden olduğu adrenerjik aktivite artışından ziyade voltaja bağımlı Ca^{++} kanalları ile etkileşiminden kaynaklandığını ileri süren çalışmalar vardır (1).

Sertralin diğer SSRI'ne göre prolaktin seviyesinde genel bir artışa yol açmadığı anlaşılmıştır (25). Trombositlere serotonin alımını bloke eder. Sertralin MAO enzimini etkilemez. Muskarinik, histamin H_1 serotonin $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$ ve $5-HT_2$, dopamin D_2 ve adrenerjik α_1 , α_2 ve β reseptörlere afinitesi yoktur (26).

Sertralinin metaboliti olan desmetilsertralin in vitro koşullarda sertralinin farmakolojik etkinliğinin %5'inden daha az bir etkinliğe sahiptir. Desmetilsertralinin in vivo etkinliği gösterilmemiştir. Sertralinin yarılanma ömrü 26 saattir ve % 98,5 oranında plazma proteinlerine bağlanır (26, 27). Kararlı plazma konsantrasyonuna, günde tek doz

uygulanarak bir haftanın sonunda ulaşabilmektedir. Sertralinin günün herhangi bir saatinde alınması klinik etkinliğini değiştirmeyiz. Sertralin tabletlerinin gıdalarla alınımı farmakokinetiğini etkilemez. Buna karşın sertralin kapsüllerinin gıdalarla alınımı biyoyararlanımını % 28 oranında artırır. SSRI genellikle karaciğerde metabolize olur (25). Sertralin böbrek, feğes ve ayrıca oksidatif ve glukronil metabolitler şeklinde safra yoluyla elimine olur (25, 27).



Sertralin

şekil 4: Sertralinin kimyasal formülü

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma; KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak (Karar No: 2001/07) Farmakoloji Anabilim Dalı İzole Organ Laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.1. Preparatların Hazırlanması:

Bu çalışmada 200-300 g ağırlığındaki erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar eter ile uyutuldu. Karın alt bölgesi temizlenerek önce cilt transvers olarak kesildi sonra periton kesilerek batına girildi. Rektus kası urakusun rektus kasına yapıştığı yerin üstünden kesilerek geriye ve aşağıya doğru kaldırılınca mesane ortaya çıktı. Çıkarılan mesane, soğutulmuş olan (-4° C), %95 O₂ + % 5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan ve içerisinde Tyrode solüsyonu (mM / l ; NaCl: 137 ; KCl : 2,68 ; NaHCO₃:11,9 ; NaH₂PO₄ :0,42 ; MgSO₄ :1,1 ; CaCl₂ : 1,8 ; Glikoz:11) olan petri kutusuna alınarak çevre dokusundan temizlendi. Mesane, çevre dokusunun yoğun olduğu arka bölümden mesane boynundan apekse kadar vertikal bir kesi ile açılarak yayvan bir hale getirildi. Trigon bölgesi kesilip çıkarıldıktan sonra kalan bölüm her biri 20 mm boyunda iki strip haline getirildi. Stripler, özel hazırlanmış klemler kullanılarak organ banyolarına alındı. Preparatların gevşemesi için 20 dakika kadar beklendi. 1 g istirahat gerilimi uygulanarak organ banyolarına asıldı. 60 dakika süre ile dengelenmeye bırakıldı. İstirahat periyodu boyunca her 15 dakikada bir banyo solüsyonu değiştirildi. İstirahat periyodunu takiben deney protokolüne geçildi. Kayıtlar güç transdüsörleri (MAY FDT 10-A) ve bir bilgisayara bağlı Transdüser

Data Acquisition System (MAY TDA 97 Polygraphy) aracılığıyla Polwin 97 (MAY PWS97) programına aktarıldı ve aynı program aracılığı ile verilerin analizi yapıldı.

3.2. Deney Protokolleri:

3.2.1. *Asetilkolin çalışması:* Kontrol grubu için asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-6} M sertralin ilave edildi. Yıkama yapılmadan 30 dakika beklendi. Asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 3×10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra asetilkolinin [10^{-9} - 10^{-3} M] kümülatif yanıtları alındı.

3.2.2. *KCl çalışması:* Kontrol grubu için KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-6} M sertralin ilave edildi. Yıkama yapılmadan 30 dakika beklendi. KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 3×10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra KCl 'ün [20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM] kümülatif yanıtları alındı.

3.2.3. Serotonin (5-HT) çalışması: Kontrol grubu için 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-6} M sertralin ilave edildi. Yıkama yapılmadan 30 dakika beklendi. 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı. Banyo ortamına 3×10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra 5-HT'in [10^{-10} - 10^{-4} M] kümülatif yanıtları alındı.

3.2.4. Elektriksel alan stimülasyonu (EAS): Kontrol grubu için EAS (50 V, 5 msn duration, 10 sn main interval) uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı. Banyo ortamına 10^{-6} M sertralin ilave edildi. Yıkama yapılmadan 30 dakika beklendi. EAS uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için EAS uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı. Banyo ortamına 10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra EAS uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı. Başka bir deney grubuna geçildi. Kontrol grubu için EAS uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı. Banyo ortamına 3×10^{-5} M sertralin ilave edildi ve 30 dakika beklendikten sonra EAS uygulanarak 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında yanıtlar alındı.

3.3. Kullanılan maddeler:

Sertralin hidroklorür (Pfizer), asetilkolin klorür (Sigma), KCl (Carlo Erba), serotonin kreatin sülfat kompleksi (Sigma).

3.4. İstatistiksel analiz:

Elde edilen yanıtlar, maksimum etkinin yüzdesi olarak hesaplandı. Her bir sertralin konsantrasyonundan [10^{-6} M, 10^{-5} M ve 3×10^{-5} M] elde edilen yanıtlar, ayrı ayrı kontrol grupları yanıtları ile karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Mann Whitney-U testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



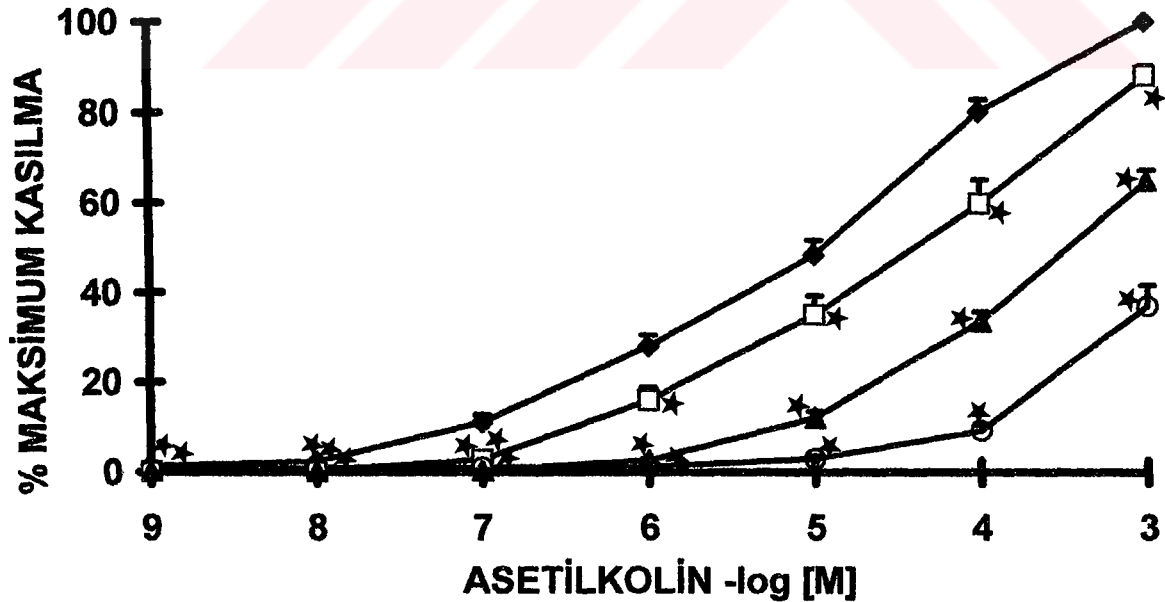
4. BULGULAR

4.1. Asetilkolin etkileri:

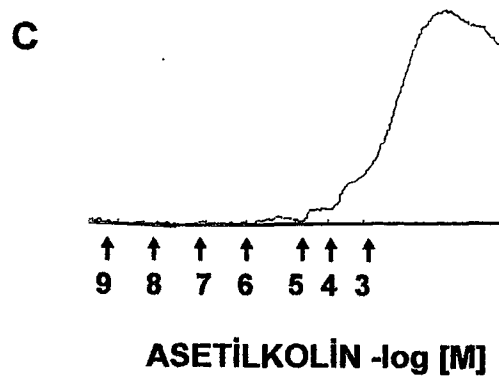
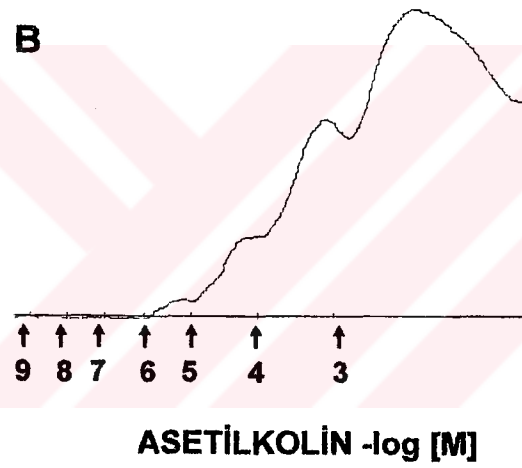
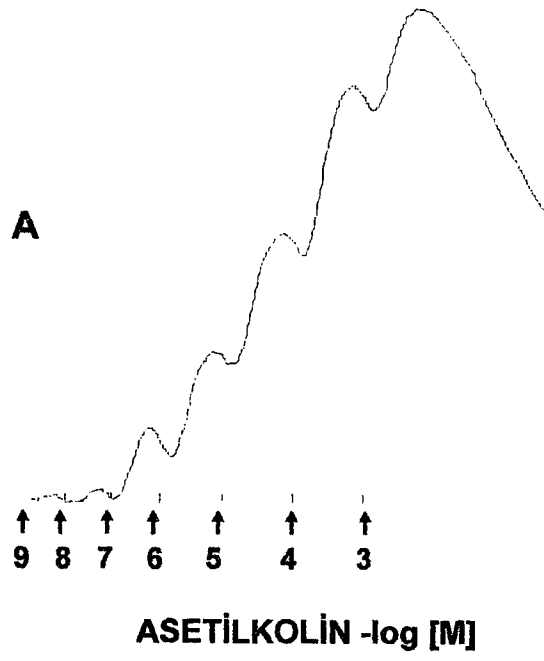
Asetilkolin, 10^{-9} - 10^{-3} M konsantrasyonlarda; konsantrasyona bağımlı kasılmalar yaptı. Sertralin, kullanıldığı 10^{-6} M, 10^{-5} M ve 3×10^{-5} M konsantrasyonlarda; konsantrasyona bağımlı asetilkolin yanıtlarında inhibisyon yaptı. (şekil 5 ve 6).

Tablo 1: Asetilkolin yanıtlarının kontrol ve farklı sertralin konsantrasyonlarındaki pD_2 değerlerini gösteren tablo.

	Kontrol	sertralin [10^{-6} M]	sertralin [10^{-5} M]	sertralin [3×10^{-5} M]
pD_2	5.34 ± 0.10	4.92 ± 0.12	4.38 ± 0.50	3.74 ± 0.12



Şekil 5: Asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrisi üzerine sertralinin etkisi. ◆:kontrol, □:sertralin 10^{-6} M, ▲:sertralin 10^{-5} M, O:sertralin 3×10^{-5} M (n=6, *: P < 0.05, kontrole göre)



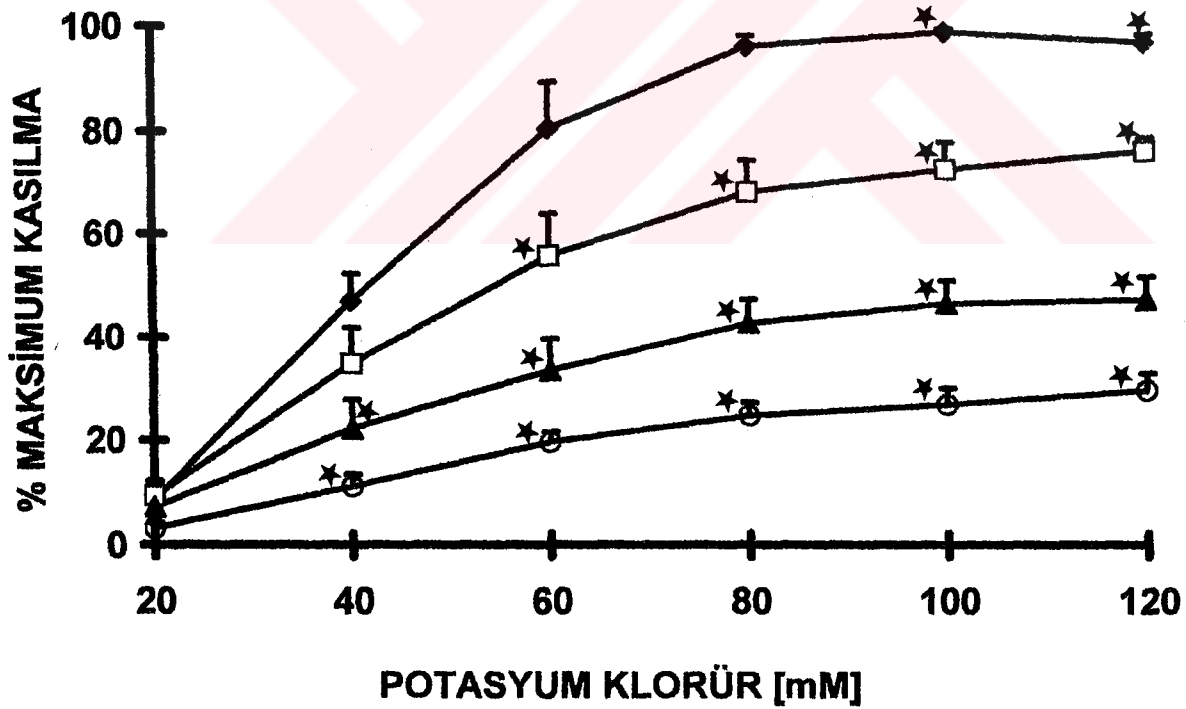
Şekil 6: (A) Kontrol ve (B) 10^{-5} M, (C) 3×10^{-5} M sertraline ilave edildikten 30 dakika sonra asetilkolinin (10^{-9} - 10^{-3}) konsantrasyona bağımlı kümülatif yanıt traseleri.

4.2. Potasyum klorür (KCl) etkileri :

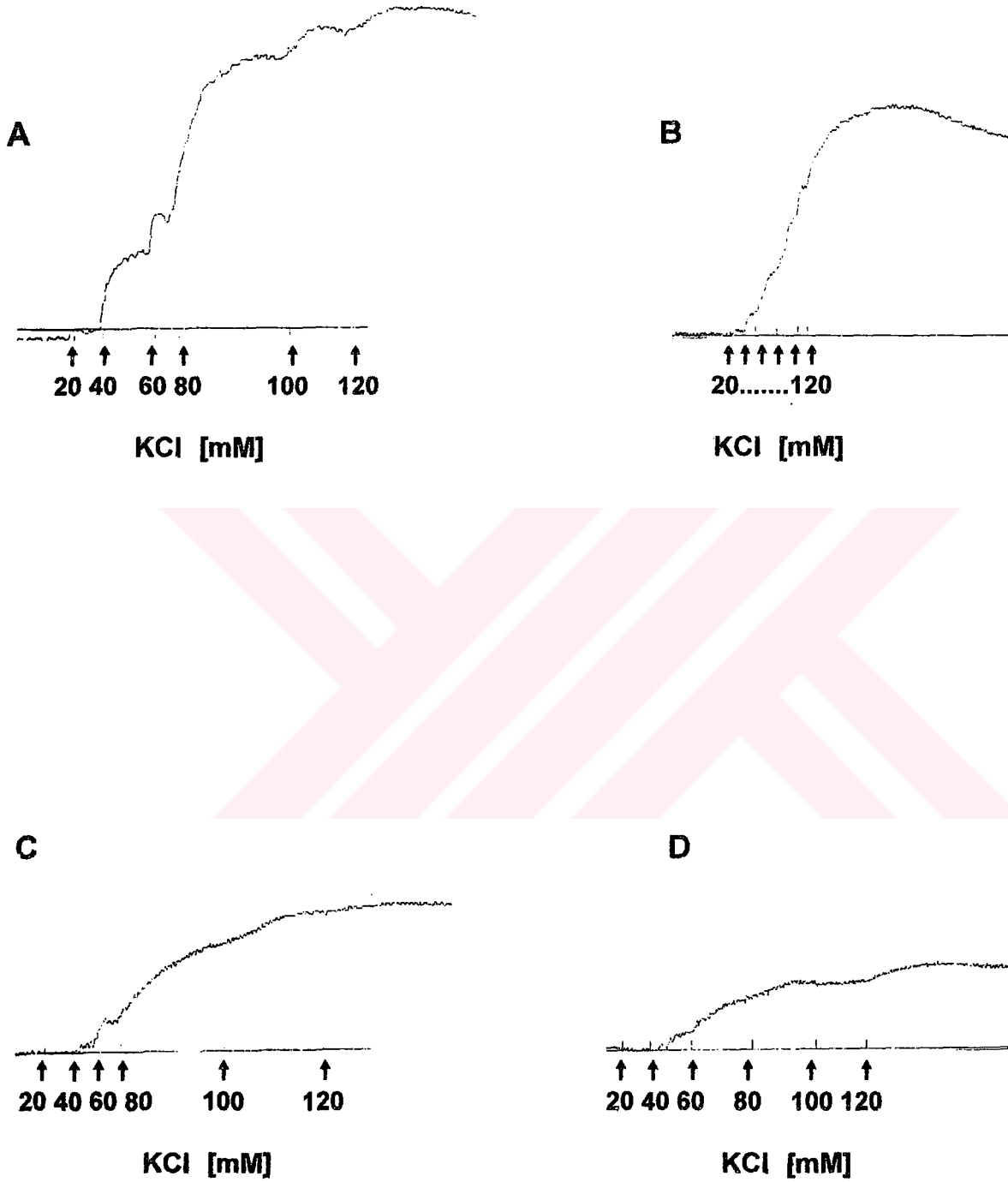
Potasyum klorür, 20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM konsantrasyonlarda; konsantrasyona bağımlı kasılmalar yaptı. Sertralin, kullanıldığı 10^{-6} M, 10^{-5} M ve 3×10^{-5} M konsantrasyonlarda; konsantrasyona bağımlı potasyum klorür yanıtlarında inhibisyon yaptı (şekil 7 ve 8).

Tablo 2: Potasyum klorür yanıtlarının kontrol ve farklı sertralin konsantrasyonlarındaki EC_{50} değerlerini gösteren tablo.

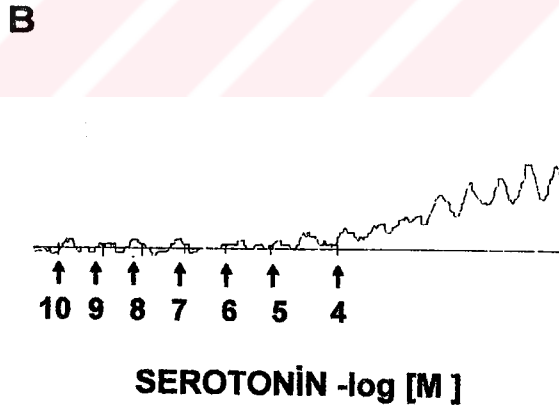
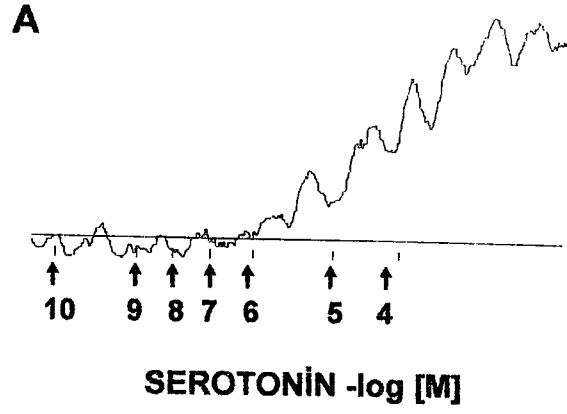
Kontrol	sertralin [10^{-6} M]	sertralin [10^{-5} M]	sertralin [3×10^{-5} M]
EC_{50} 45.8 ± 3.7	47.7 ± 7.1	49.02 ± 6.0	51.9 ± 4.5



Şekil 7: Potasyum klorür konsantrasyon-yanıt eğrisi üzerine sertralinin etkisi. ◆:kontrol, □:sertralin 10^{-6} M, ▲:sertralin 10^{-5} M, ○:sertralin 3×10^{-5} M (n=6, *: P < 0.05, kontrola göre)



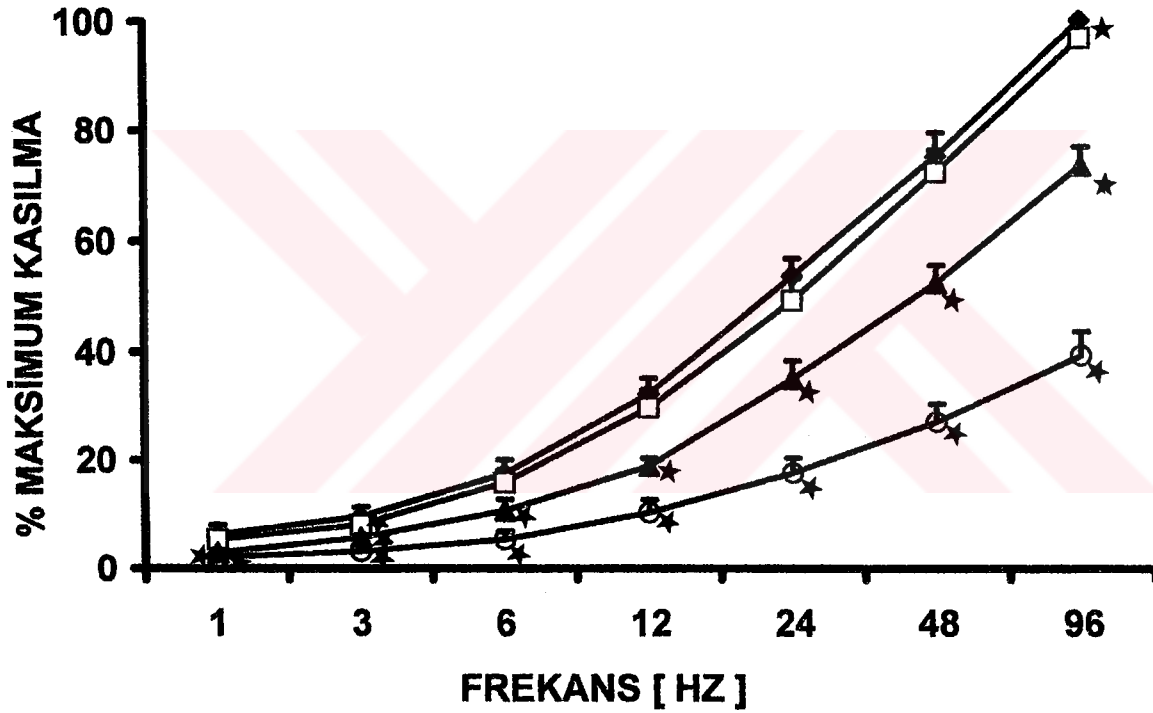
Şekil 8: (A) Kontrol ve (B) 10^{-6} M, (C) 10^{-5} M, (D) 3×10^{-5} M sertraline ilave edildikten 30 dakika sonra KCl'ün (20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM) konsantrasyona bağımlı kümülatif yanıt traseleri.



Şekil 10: (A) Kontrol ve (B) 3×10^{-5} M sertraline ilave edildikten 30 dakika sonra serotoninin (10^{-10} - 10^{-4}) konsantrasyona bağımlı kümülatif yanıt traseleri.

4.4. Elektriksel alan stimülasyonu (EAS) :

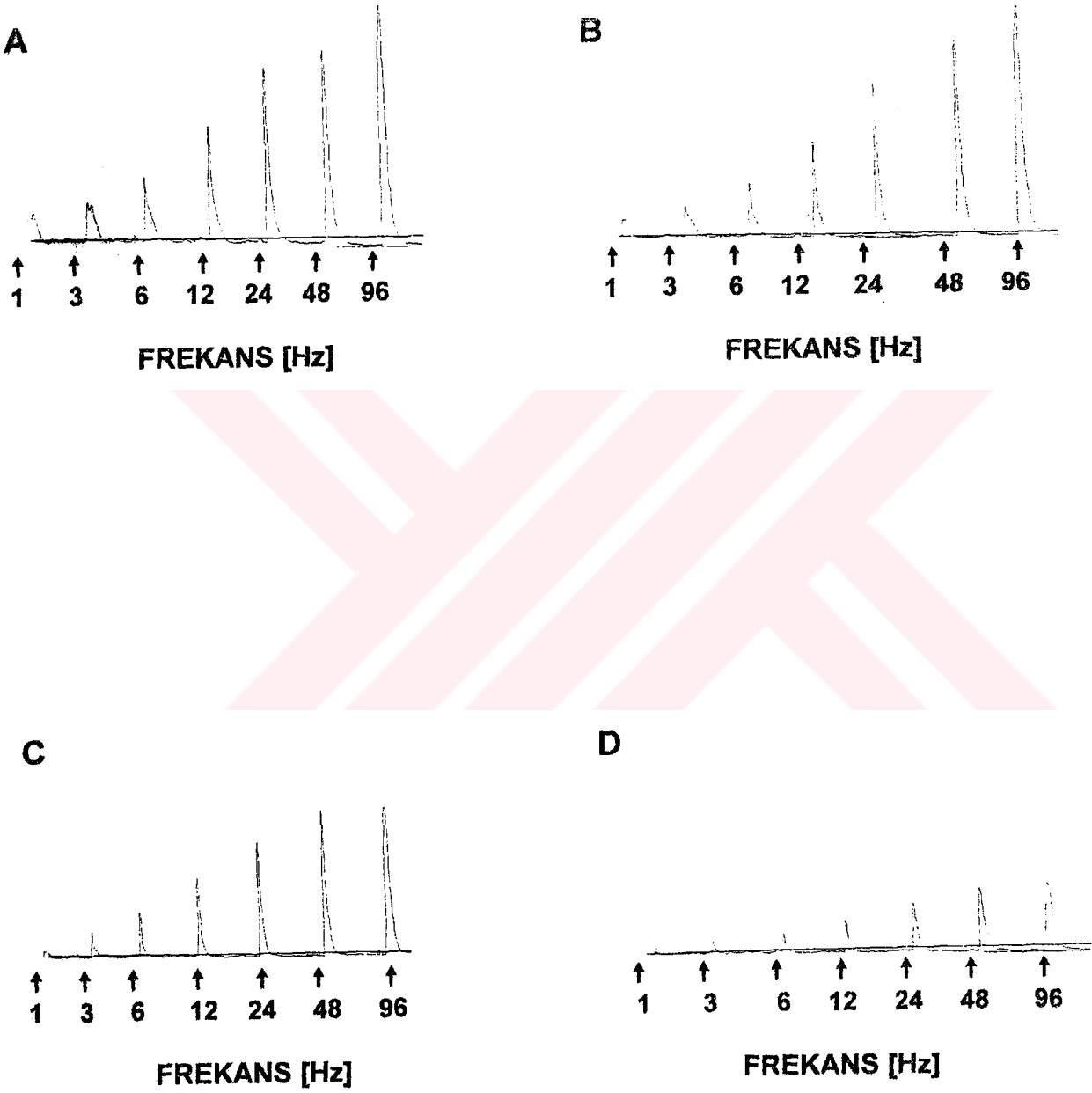
Elektriksel alan stimülasyonu (50 V, 5 msn duration, 10 sn main interval) 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 Hz frekanslarında; frekansa bağımlı kasılmalar alındı. 10^{-6} M sertralin bu kasılma yanıtlarında bir değişiklik yapmadı. 10^{-5} M ve 3×10^{-5} M sertralin frekans yanıt eğrisini anlamlı ölçüde sağa kaydırды (şekil 11 ve 12).



Şekil 11: Sıçan detrüsör kasında elde edilmiş frekans-yanıt eğrisi üzerine sertralinin etkisi. ◆:kontrol, □:sertralin 10^{-6} M, ▲:sertralin 10^{-5} M, ○:sertralin 3×10^{-5} M (n=6, *: P < 0.05, kontrola göre).

4.5. Sertralin etkileri:

Sertralin, 10^{-10} – 10^{-4} M konsantrasyonlarda detrüsör kasının bazal geriliminde kasıcı yada gevşetici bir etkiye neden olmadı.



Şekil 12: (A) Kontrol ve (B) 10^{-6} M, (C) 10^{-5} M, (D) 3×10^{-5} M sertralin ilave edildikten 30 dakika sonra elektriksel alan stimülasyonunun (50 V, 5 msn duration, 10 sn main interval) 1, 3, 6, 12, 24, 48 ve 96 Hz frekanslarındaki yanıt traseleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Asetilkolin mesane detrüsör kasında konsantrasyona bağımlı kasılmalar yaptı. Detrüsör kasında M_3 subtipi muskarinik reseptörler bulunur (7). Bu reseptörler $G_{q/11}$ ve G_k tipi G proteinlerine kenetlenmişlerdir. Uyarıya bağılı fosfolipaz C aktivasyonu aracılığı ile PIP_2 hidrolizi sonucu IP_3 ve DAG oluşur. IP_3 endoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyon salınımına neden olurken DAG protein kinaz C'yi aktive eder. Sonuçta intrasellüler serbest Ca^{++} artışına neden olur. Sertralin asetilkolinin mesane düz kasında yaptığı kasılma yanıtlarını güçlü bir şekilde konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etti. Sertralinin bu etkisi, onun antikolinergik etkisi ile açıklanamaz. Sertralinin antikolinergik bir etkisinin olduğu gösterilememiştir (25, 26)

Sertralinin, temel olarak etkisini; sinaps aralığında neden olduğu serotonin miktarındaki artışa bağılı olarak gösterir. Teorik olarak etkilerini serotonin aracılığı ile yapar. Serotonin mesane düz kasında direkt kasıcı etkiye sahip bir maddedir. Sertralinin, asetilkolin yanıtları üzerine olan inhibitör etkisinde serotoninin rolü olduğu düşünülemez. Sertralin çeşitli serotonin reseptör alt tipleri ile etkileşiyor olabilir. Ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda sertralinin herhangi bir serotonin reseptörünü direkt olarak inhibe ettiği gösterilememiştir (25, 26). Bu inhibisyonun temelinde post reseptör mekanizmalar rol oynuyor olabilir.

Serotonin mesane detrüsör kasında konsantrasyona bağımlı kasılmalar yaptı. Serotonin bu kasılma etkilerine $5-HT_2$ tipi (11, 14, 17,

18) ve 5-HT₄ tipi (11, 14, 15, 20, 21) reseptörler aracılık etmektedir Sertralin, serotonine bağlı mesanede oluşan kasılma yanıtlarını konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etti. Bu olay sertralinin santral etki mekanizması ile çelişkilidir. Potansiyelize etmesi beklenirken inhibisyon oluşturdu. Sertralin, serotonin reseptörleri ile etkileşmediği için bu inhibitör etkinin reseptör düzeyinde olmadığı düşünülmektedir (25, 26).

Elektriksel alan stimülasyonu ile sıçan detrüsör kasında frekansa bağılı kasılmalar elde edildi. Sertralin bu kasılmaları inhibe etti. Sertralin bu olayda hem presinaptik hem postsinaptik kasıcı mekanizmalar üzerine inhibitör etki meydana getirmiş olabilir. EAS mesanede kolinerjik aktivasyona neden olur. Presinaptik uçtan salınan asetilkolin kasıcı etki gösterir. Sertralin asetilkoline bağılı etkiyi konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etti. Sertralin presinaptik uçtan asetilkolin salıverilmesini veya salıverilmiş olan asetilkolinin kavşak sonrası yani düz kastaki etkisini engellemiş olabilir.

KCl ile mesane detrüsör kasında konsantrasyona bağımlı kasılmalar elde edildi. Sertralin bu kasılmaları konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etti. KCl esas olarak düz kaslarda voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını açarak ekstrasellüler Ca⁺⁺ iyonlarının hücre içine girmesini sağlar ve böylece düz kaslarda kasılma meydana getirir. Sertralin KCl yanıtlarını voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanalları ile etkileşerek inhibe etmiş olabilir. Bu konuda, Kalyoncu ve ark. sıçan vas deferens düz kasında yapmış oldukları bir çalışmada, sertralinin inhibe ettiği KCl yanıtlarını bir kalsiyum kanal aktivatörü olan Bay K 8644 ile restore ettiler. Sertralinin bu inhibitör etkisini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek gösterdiğini ileri sürdüler (1).

Sonuç olarak sertralin, sıçan mesane düz kasında asetilkolin, KCl, serotonin ve EAS tarafından oluşturulan kasılmaları doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Bütün bu kasıcı ajanlar en sonunda hücre içi serbest kalsiyumu artırmak suretiyle kasıcı etkilerini göstermektedirler. Sertralinde muhtemelen mesanede de vas deferenste olduğu gibi (1) Ca^{++} kanallarını bloke ederek inhibitör etkisini gösterebilir. Bu da sertralinin periferik yan etkilerinin mekanizmalarını açıklamada yol gösterici bir bulgu olabilir.



6. ÖZET

Sertralin, selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRI) ilaçlardan birisidir. Klinikte antidepresan tedavide yaygın olarak kullanılan sertralinin yan etkileri arasında mesane gibi periferik organlara ait olanlar da yer almaktadır. Bu çalışmada, sıçan mesanesinde sertralinin doğrudan ve farklı mekanizmalarla kasılma oluşturan kasıcı ajanlar üzerine etkileri incelenmiş ve santral mekanizmalarla etki gösteren bir ilacın yan etkilerinin olası mekanizmaları arasında periferik kaynaklı olanların da yer alabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Preparatlar eterle anesteziye edilmiş sıçanların (200-300g) mesanelerinden trigon kısımları atıldıktan sonra hazırlandı. Hazırlanan preparatlar Tyrode solüsyonu içinde klasik farmakolojik yöntemlerle organ banyolarına yerleştirildi ve 1 g istirahat gerilimi uygulanarak 60 dakika süreyle dengelenmeye bırakıldı. Dengelenme sağlandıktan sonra asetilkolin (10^{-9} - 10^{-3} M), potasyum klorür (KCl, 20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mM) ve serotonin (5-HT, 10^{-10} - 10^{-4} M) kümülatif konsantrasyon yanıtları; ortamda sertralin (10^{-6} M, 10^{-5} M, 3×10^{-5} M) varken ve yokken değerlendirildi. Elektriksel alan stimülasyonu (EAS) frekans (1, 3, 6, 12, 24, 48 ve 96 Hz) yanıtları değerlendirildi ve aynı işlem sertralin banyo ortamında varken yapıldı. Kayıtlar FDT 10-A transdüser aracılığıyla bilgisayar ortamında MAY Polwin 97 programında kaydedildi. Elde edilen verilerin analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı ve yanılma olasılığı 0.05 olarak kabul edildi.

Sertralin, sıçan mesane düz kasında asetilkolin, KCl, serotonin ve EAS tarafından oluşturulan kasılmaları doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Sonuç olarak sertralin, vas deferenste olduğu gibi mesane düz kası kontraksiyonları üzerine de inhibitör etkisini muhtemelen kalsiyum kanallarını bloke ederek göstermiştir.

7. SUMMARY

Sertraline is a selective serotonin re-uptake inhibitor used in the treatment of depression. Side effects related to peripheral organs like urinary bladder can be observed. Peripheral effects of sertraline on rat urinary bladder was investigated.

Bladder tissue samples were prepared by extracting the trigonal part of urinary bladder of rats (200-300 g) under ether anaesthesia. The strips were placed into the organ baths containing Tyrode solution and allowed to equilibrate for 60 min by a resting tension of 1 g. The responses to acetylcholine (10^{-9} - 10^{-3} M), KCl (20, 40, 60, 80, 100 and 120 mM) and serotonin (10^{-10} - 10^{-4} M) alone and after sertraline treatment (for 30 min) were recorded. The responses to electrical field stimulation were also recorded and were repeated after sertraline treatment (for 30 min). The responses were measured by force displacement transducer (FDT 10-A) and recorded through the MAY Polwin 97 software. For statistical analysis Mann-Whitney U test was used and a P value smaller than 0.05 was considered to be significant..

Sertraline inhibited the contractions caused by acetylcholine, serotonin and KCl. Sertraline treatment also inhibited the responses to electrical field stimulation. In conclusion sertraline showed inhibitory effects on urinary bladder contractions probably by blocking the calcium channels like in vas deferense.

8. KAYNAKLAR

1. Kalyoncu, N.İ. , Özyavuz, R. , Karaođlu, S. : Sertraline inhibits the contractile responses to noradrenaline, KCl and electrical field stimulation of rat isolated vas deferens. Journal of Autonomic Pharmacology., 19 : 365-369, 1999
2. Benazzi, F.: Urinary retention with sertraline, haloperidol, and clonazepam combination. Can J Psychiatry, Dec.43(10):1051-2,1998
3. Votolato, N.A., Stern, S., Caputo, R.M.: Serotonergic antidepressants and urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, Dec.11(6): 386-8 2000
4. Kayaalp, S.O.: Düz Kas Fizyolojisi ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri. İzole Organ Preparatları 1. Düz Kas Preparatları, Türk Farmakoloji Derneđi Yayınları, Yayına Hazırlayan Bökesoy TA, Ankara, 1993
5. Özyavuz, R. : Klinik özellikleri tanımlanmış insan detrüsör kasının in vitro kasılma ve gevşeme özellikleri ile farmakolojik ajanlara yanıtının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, H.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji ABD. , Ankara 1992
6. Guyton, A.C.: Medical Physiology. Merk Yayıncılık, s.208-213, 1986
7. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe- Taş Yayıncılık, 8. Baskı, 2.cilt: s.1102-1135.
8. Guyton, A.C.: Medical Physiology. Merk Yayıncılık, s.664, 1986
9. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe- Taş Yayıncılık, 8. Baskı, 2.cilt: s.1480-1488
10. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe- Taş Yayıncılık, 8. Baskı, 1.cilt: s.731-772.

11. Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., Humphrey, P.A.: VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-HT. *Pharmacological Reviews*, Vol.46: No.2, 1994
12. Sağlam, E.K.: Fluoksetinin ve sertralinin mide ve ileum üzerine olan etkileri. Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD., Samsun, 1992
13. Testa, R., Guarneri, L., Poggesi, E., Angelico, P., Velasco, C., Ibba, M., Cilia, A., Motta, G., Riva, C., Leonardi, A.: Effect of Several 5-hydroxytryptamine_{1A} Receptor Ligands on the Micturition Reflex In Rats: Comparison with WAY 100635¹. *JPET*, 290: 1258-1269, 1999
14. Messori, E. , Rizzi, C.A. , Candura, S.M. , Lucchelli, A. , Balestra, B., Tonini, M. : 5-Hydroxytryptamine receptors that facilitate excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig isolated detrusor muscle. *Br J Pharmacol*, Jun.115(4): 677-83, 1995
15. Candura, S.M., Messori, E., Franceschetti, G.P., Agostino, G.D., Vicini, D., Tagliani, M., Tonini, M.: Neural 5-HT₄ receptors in the human isolated detrusor muscle: effects of indole, benzimidazolone and substituted benzamide agonists and antagonists. *Br J Pharmacol*, Aug.118(8):1965-70, 1996
16. Middlemiss, D.N. and Hutson, P.H.: The 5-HT_{1B} receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 600:132-47 and discussion 347-48, 1990
17. Saxena, P.R., Heiligers, J., Mylecharane, E.J., Tio, R.: Excitatory 5-hydroxytryptamine receptors in the cat urinary bladder are of the M- and 5-HT₂-type. *J Auton Pharmacol*, Jun.5(2):101-7, 1985
18. Cohen, M.L. : Canine, but not rat bladder contracts to serotonin via activation of 5HT₂ receptors. *J Urol*, May.143(5):1037-40, 1990
19. Barras, M., Van der Graaf, P.H., Angel, I.: Characterisation of the 5-HT receptor potentiating neurotransmission in rabbit bladder. *Eur J Pharmacol*, Dec.30;318(2-3): 425-8, 1996
20. Hegde, S.S. and Eglen, R.M.: Peripheral 5-HT₄ receptors. *FASEB J*, Oct;10(12): 1398-407, 1996

21. Tonini, M., Messori, E., Franceschetti, G.P., Rizzi, C.A., Castoldi, A.F., Coccini, T., Candura, S.M. :Characterization of the 5-HT receptor potentiating neuromuscular cholinergic transmission in strips of human isolated detrusor muscle. Br J Pharmacol, Sep.113(1):1-2,1994
22. Corsi, M., Pietra, C., Toson, G., Trist, D., Tuccitto, G., Artibani, W.: Pharmacological analysis Of 5-hydroxytryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder. Br. J. Pharmacol, 104: 719-725,1991
23. Klarskov, P. and Horby- Petersen, J.: Influence of serotonin on lower urinary tract smooth muscle in vitro. Br J Urol, Oct.58(5): 507-13, 1986
24. Vaidyanathan, S., Rao, M.S., Chary, K.S.N., Swamy, P.: Clinical import of serotonin activity in the bladder and urethra. P J Urol, Jan.125(1): 42-3,1981
25. Paul, J.G. and Burton J.G. : Affektif bozukluklarda selektif serotonin geri alim inhibitörleri-I. Temel Farmakoloji. Journal of Psychopharmacology Volume,12 number 3 Supplement B : 5-20, 1998
26. Murdoch, D. and McTavish, D. : Sertraline. Drug Evalition, 44(4): 604-24, 1992
27. Lindsay, C., Vane, De. : Metabolism and Pharmokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Celluler and Moleculer Neurobiology, Vol.19, No.4, 1999