



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İZOLE SIÇAN MESANE DETRUSOR KASINDA
PANTOPRAZOLÜN OLASI ETKİSİNİN VE ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cansu AKINÖZEL

Samsun

Temmuz - 2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İZOLE SIÇAN MESANE DETRUSOR KASINDA
PANTOPRAZOLÜN OLASI ETKİSİNİN VE ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cansu AKINÖZEL

Danışman

Doç. Dr. S.Sırrı BİLGE

Samsun

Temmuz - 2018

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Cansu AKINÖZEL tarafından Doç. Dr. S.Sırrı BİLGE Danışmanlığında hazırlanan “İzole Sıçan Mesane Detrusor Kasında Pantoprazolün Olası Etkisinin ve Etki Mekanizmalarının Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 06 / 07 / 2018 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Unvanı Adı SOYADI
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, tezimin tüm araştırma aşamalarında ve tamamlanmasında bana destek olan, bilgi ve birikimleriyle yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. S.Sırrı Bilge'ye minnettarım. Yüksek lisans eğitimim ve tez hazırlama aşamalarında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayhan Bozkurt'a teşekkürü borç bilirim.

Bu süreç içerisinde güler yüzüyle desteğini benden esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Arzu Ağrı'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez hazırlama aşamalarımda birlikte zevkle çalıştığım ve bana yardımcı olan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarım Hakan Balcı ve Arş. Gör. Bahar Akyüz'e, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Arş. Gör. Özge Darakçı'ya, Ecz. Özge Özdemir'e; teknik desteklerinden dolayı anabilim dalı çalışanlarımızdan sayın Selami Turel'e ve manevi desteklerinden dolayı Elvan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteğini benden esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İZOLE SIÇAN MESANE DETRUSOR KASINDA PANTOPRAZOLÜN OLASI ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: Pantoprazol gastroözofagal reflü, peptik ülser ve dispepsi tedavisinde kullanılan bir proton pompası inhibitörüdür. Yapılan in vitro çalışmalarda pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörlerinin çeşitli düz kas dokularında gevşeme meydana getirdiği gösterilmiştir. Fakat literatürde pantoprazolün mesane düz kası üzerindeki olası etkisi ve etki mekanizmasıyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı izole sıçan mesane düz kasında asetilkolin, potasyum klorür ve elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen kasılma yanıtları üzerinde pantoprazolün etkisinin ve olası etki mekanizmasının araştırılmasıdır.

Materyal ve metot: Pantoprazol (10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} M) varlığında asetilkolin (10^{-6} - 10^{-3} M), potasyum klorür (80 mM) ve elektriksel alan stimülasyonu (2-64 Hz) ile indüklenen kasılma yanıtları ölçüldü. Pantoprazolün etki mekanizmasını araştırmak için L-tipi kalsiyum kanal blokörü diltiazem (10^{-4} M) ve nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME (5×10^{-4} M) kullanıldı. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey-Kramer post-hoc test kullanıldı.

Bulgular: Pantoprazol (5×10^{-4} , 10^{-3} M) asetilkolin, potasyum klorür ve elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen maksimum kasılma yanıtlarını anlamlı olarak inhibe etti. Pantoprazol (5×10^{-4} M) diltiazemle kombine uygulandığında asetilkolin ve potasyum klorür yanıtlarında tek başına diltiazem uygulanan gruba göre anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi; ancak elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen yanıtları anlamlı olarak azalttı. Pantoprazol (5×10^{-4} M) L-NAME ile kombine uygulandığında tek başına pantoprazol uygulanan gruba göre potasyum klorür ile indüklenen yanıtlarda anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi.

Sonuç: Bu sonuçlar pantoprazolün izole sıçan detrusor kasındaki kasılmaları inhibe etmesinin kalsiyum kanallarının blokajı aracılığıyla olduğunu, ayrıca pantoprazolün bu etkisinin nitrik oksitten bağımsız olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Detrusor kası; Kalsiyum kanalı; Mesane; Pantoprazol; Sıçan

Cansu AKINÖZEL, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Temmuz-2018

SUMMARY

INVESTIGATION OF POSSIBLE EFFECT AND MECHANISM OF ACTION OF PANTOPRAZOLE IN ISOLATED RAT BLADDER DETRUSOR MUSCLE

Aim: Pantoprazole is a proton pump inhibitor used in the treatment of gastroesophageal reflux, peptic ulcer and dyspepsia. In vitro studies have shown that pantoprazole and other proton pump inhibitors cause relaxation in the smooth muscles of various tissues. However, in the literature, there is no study related possible effects and mechanism of action of pantoprazole on the bladder smooth muscle. The aim of this study is to investigate the effect of pantoprazole on the contraction responses induced by acetylcholine, potassium chloride and electrical field stimulation in the isolated rat bladder smooth muscle and the possible mechanism of action.

Material and Method: The contractile responses induced by acetylcholine (10^{-6} - 10^{-3} M), potassium chloride (80 mM), electrical field stimulation (2-64 Hz) were measured in the presence of pantoprazole (10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} M). L-type calcium channel blocker diltiazem (10^{-4} M) and nitric oxide synthase inhibitor L-NAME (5×10^{-4} M) were used to investigate the mechanism of action of pantoprazole. For statistical analyse one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey-Kramer post-hoc test were used.

Results: Pantoprazole (5×10^{-4} , 10^{-3} M) inhibited the maximum contractile responses induced by acetylcholine, potassium chloride and electrical field stimulation significantly. The administration of pantoprazole (5×10^{-4} M) in combination with diltiazem didn't change the response induced by acetylcholine and potassium chloride compared to diltiazem alone; but decreased responses induced by electrical field stimulation significantly. The administration of pantoprazole (5×10^{-4} M) in combination with L-NAME didn't change the response induced by potassium chloride compared to pantoprazole alone.

Conclusion: The results indicate that pantoprazole inhibits rat detrusor muscle contraction through the blockade of calcium channels and also effect of pantoprazole is completely independent from nitric oxide.

Key words: Bladder; Calcium channel; Detrusor muscle; Pantoprazole; Rat

Cansu AKINÖZEL, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University – Samsun, July-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CaM	: Kalsiyum-kalmodulin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CIC	: Kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi
CIF	: Kalsiyum influks faktörü
COX	: Siklooksijenaz
DAG	: Diaçilgliserol
EFS	: Elektriksel alan stimülasyonu
GAP	: Guanozin trifosfataz aktive edici protein
GDP	: Guanozin difosfat
GEF	: Guanin nükleotid değişim faktörü
GTP	: Guanozin trifosfat
Hz	: Hertz
IP₃	: İnositol-1,4,5-trifosfat
K_{ATP}	: Adenozin trifosfat bağımlı potasyum kanalı
K_{Ca}	: Kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalı
K_V	: Voltaj bağımlı potasyum kanalı

kDa	: Kilodalton
L-NAME	: N ^ω -nitro-L-arjinin metil esteri
LysoPL	: Lizofosfolipaz
M	: Molar
mg	: Miligram
MHZ	: Miyozin hafif zinciri
MHZF	: Miyozin hafif zincir fosfataz
MHZK	: Miyozin hafif zincir kinaz
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt
NANK	: Non-adrenerjik / non-kolinerjik
NK	: Nörokinin
NMDA	: N-metil-D-aspart
NO	: Nitrik oksit
p[K_a]	: Asitlik sabitinin negatif logaritması
PG	: Prostaglandin
PIP₂	: Fosfatidil inositol difosfat
PKC	: Protein kinaz C
PLA₂	: Fosfolipaz A ₂
PLC	: Fosfolipaz C
PPİ	: Proton pompası inhibitörü
pS	: Pikosiemens

ROCC	: Reseptör ile çalışan kalsiyum kanalları
S.E.M.	: Ortalamanın standart hatası
SERCA	: Sarkoendoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfataz
SOCC	: Depolanmış kalsiyum miktarına duyarlı kalsiyum kanalları
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VDCC	: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptit



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
SUMMARY	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mesane	2
2.1.1. Mesanenin Morfolojik Özellikleri	2
2.1.2. Mesanenin Nöronal İnervasyonu.....	3
2.1.3. Mesane Fonksiyonlarının Santral ve Periferik Düzenlenmesi	3
2.1.4. Mesanenin Kasılmasında Rol Oynayan İyon Kanalları	4
2.1.5. Mesanenin Kasılmasında ve Gevşemesinde Rol Oynayan Sistemler	9
2.1.6. Mesane Kasılmasında Meydana Gelen Hücre İçi Olaylar	14
2.2. Pantoprazol.....	17
2.2.1. Pantoprazolün Kimyasal Yapısı	17
2.2.2. Pantoprazolün Farmakokinetik Özellikleri.....	18
2.2.3. Pantoprazolün Farmakodinamik Özellikleri.....	19
3. MATERYAL ve METOT	21
3.1. Deney Hayvanları.....	21
3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasal Maddeler	21
3.3. Sıçan Mesane Detrusor Kasının İzolasyonu ve Organ Banyosuna Yerleştirilmesi	23
3.4. Deney Protokolü.....	25
3.4.1. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	25
3.4.2. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	25
3.4.3. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	26
3.4.4. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü	26

3.4.5. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü.....	26
3.4.6. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü.....	27
3.4.7. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Nitrik Oksidin Rolü	27
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	29
4.2. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	31
4.3. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi	33
4.4. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü	35
4.5. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü.....	36
4.6. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü .	37
4.7. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Nitrik Oksidin Rolü	38
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	58

1. GİRİŞ

Pantoprazol gastroözofagal reflü, peptik ülser, dispepsi ve Zollinger-Ellison sendromu gibi mide asit düzeyinin düşürülmesi gereken durumlarda kullanılan bir proton pompası inhibitörü (PPI) dır (Metz, 2000; Pisegna, 2001).

Pantoprazol ve bu grupta bulunan diğer ilaçlar ile tedavi olan hastalarda çeşitli üriner problemler bildirilmiştir. Bu üriner problemlerden biri de üriner retansiyondur (eHealthMe 2018) ve bu durum mesane dolu olmasına rağmen idrar yapamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun önemli nedenlerinden biri mesane düz kasının mesane dolu olmasına karşın yeterince kasılamaması ve buna bağlı olarak idrar çıkışının azalmasıdır (Hernandez ve ark., 2013). Pantoprazol ile ilgili bildirilen üriner retansiyon ilacın bu etkiyi mesane düz kasını etkileyerek meydana getirebileceğini düşündürmektedir.

Mesane düz kas kasılmasında kalsiyum (Ca^{++}) kanalları (Drumm ve ark., 2014), adrenerjik reseptörler (Birder ve Andersson, 2013), muskarinik reseptörler (Yamanishi ve ark., 2001), nitrik oksit (Birder ve ark., 1998) gibi birçok aracı sistemin rol aldığı bilinmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda bazı PPI'lerin damar (Kelicen ve ark., 2002), bağırsak (Kurt ve ark., 2011), vas deferens (Yenişehirli ve Onur, 2006), miyometriyum (Terranova ve ark., 2014) gibi çeşitli doku ve organların düz kaslarında gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu gevşetici etkinin H^+/K^+ -ATPaz inhibisyonundan bağımsız olarak farklı mekanizmalar aracılığıyla olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak pantoprazolün düz kas gevşetici etkisinde hangi mekanizmaların rol oynadığı bilinmemektedir. Ayrıca pantoprazolün mesane düz kası üzerinde olası etkisi ve olası etkinin mekanizması ile ilgili bir çalışmaya da literatüde rastlanmamıştır.

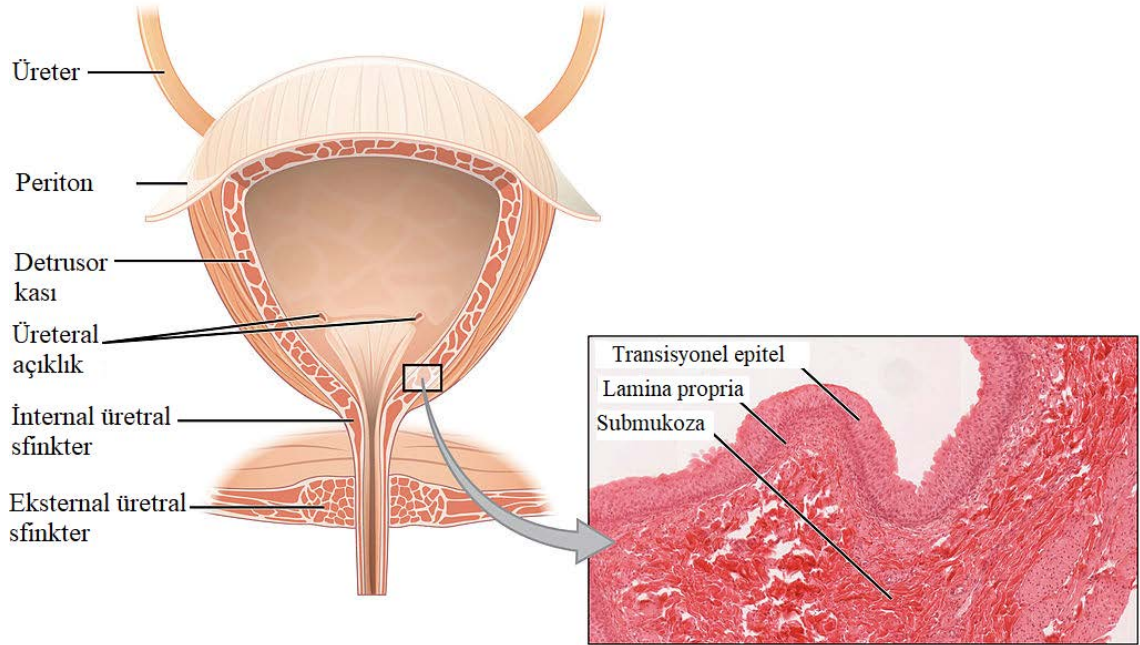
Bu çalışmanın amacı pantoprazolün asetilkolin (ACh), potasyum klorür (KCl) ve elektriksel alan stimülasyonu (EFS) ile indüklenen izole sıçan mesane detrusor kasındaki kasılma yanıtlarına etkisini ve bu etkinin olası mekanizmasını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane

2.1.1. Mesanenin Morfolojik Özellikleri

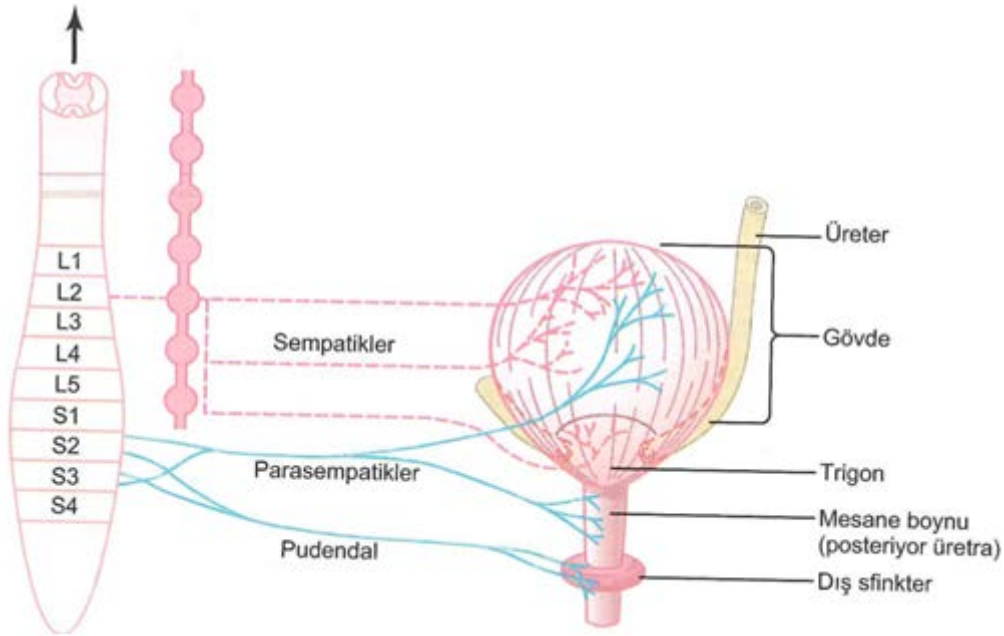
Mesane, detrusorun büyük bir kısmının bulunduğu mesane gövdesi ile trigon, üreterovesikal bağlantı ve detrusorun alt kısmının bulunduğu mesane tabanı olmak üzere iki kısımdan oluşan içi boş düz kaslı bir organdır. Mukozal bir zar ile çevrili ve dış kısmında kısmen peritoneal serosa ve kısmen fasiya ile örtülüdür (Şekil 1). Mesanenin kaslı duvarı detrusor kasını oluşturan düz kas hücrelerinden oluşmaktadır (Andersson ve Ander, 2004). Bu düz kasın üç tabakadan oluştuğu bilinmektedir. En iç ve en dış kas tabakasındaki hücreler longitudinal, ara tabakadaki kas hücreleri ise sirküler özelliktedir (Dixon ve Gosling, 1990; DeLancey ve ark., 2002). Detrusor kasındaki her bir düz kas hücresi diğer düz kaslı organlarınkine benzer şekilde uzun yapıda, iğ biçimli ve bir çekirdeği olan tipik düz kas hücresidir ve tamamen gevşediklerinde bu hücreler birkaç yüz mikron uzunluğunda ve en çok 5-6 µm çapında olmaktadır (Dixon ve Gosling, 1990).



Şekil 1. Mesane morfolojisi (Biology Dictionary, 2017'den uyarlanmıştır)

2.1.2. Mesanenin Nöronal İnervasyonu

Mesanenin temel sinir kaynağı, omuriliğin sakral 2. ve 3. sinirleri arasındaki bağlantıyı oluşturan sakral pleksus ile bağlı halde bulunan pelvik sinirlerdir. Pelvik sinir içinden iletilen parasempatik lifler mesane duvarında yerleşmiş gangliyonlarda sonlanır. Burdan çıkan postgangliyonik lifler detrusor kasını inerve eder. Mesane ayrıca sempatik zincirle omuriliğin L2 segmenti arasında bağlantı oluşturan hipogastrik sinirler aracılığı ile sempatik inervasyona da sahiptir. Ancak bu sempatik liflerin esas etkisi o bölgedeki kan damarlarını uyarmaktır ve mesanenin kasılmasında çok az etkiye sahiptir (Hall, 2013) (Şekil 2).



Şekil 2. Mesanenin nöronal inervasyonu (Hall, 2013'ten uyarlanmıştır)

2.1.3. Mesane Fonksiyonlarının Santral ve Periferik Düzenlenmesi

Üreterin duvarı spiral, longitudinal ve sirküler düz kaslardan oluşmaktadır. Dakikada 1 ila 5 defa meydana gelen düzenli peristaltik kasılmalar idrarın böbrek pelvisinden mesaneye geçişini sağlar. Üreterler mesane duvarından oblik olarak alt mediyale doğru geçer. Üreteral bir sfinkter olmamasına rağmen bu oblik geçiş peristaltik dalga oluşumu haricinde üreterin kapalı tutulmasını ve mesaneden idrar çıkışının önlenmesini sağlamaktadır (Burnstock, 1986; Barrett ve ark., 2012).

Mesane duvarında bulunan detrusor kasının kasılması miksiyon sırasında mesanenin boşalmasında temel etkidir. Detrusordaki kas demetleri üretranın her iki tarafından da geçer ve üretrayı sarmamalarına karşın bu lifler internal üretral sfinkter olarak adlandırılır (Barrett ve ark., 2012). Miksiyon olayı temel olarak daha yüksek beyin merkezleri tarafından kolaylaştırılan ve inhibe edilen spinal bir reflektir. İdrar intravesikal basınçta çok fazla artış meydana getirilmeden mesaneye girer. Diğer düz kaslarda olduğu gibi mesane kası da plastisiteye sahiptir. Başlangıçta meydana gelen gerim sürdürülemez ve mesane dolumu esnasında belli bir hacme kadar mesane içi basınç sabittir (Cabelin ve ark., 2001; Barrett ve ark., 2012). Mesane dolum fazının ilk evrelerinde mesane duvarında yer alan gerim reseptörlerinin afferent uyarıları S2-S4 üzerinden spinotalamik yol aracılığıyla subkortikal merkeze iletilir ve detrusor aktivitesi engellenir; bu sayede mesanenin belli bir hacme kadar dolumu sağlanır (Hayta ve Ceyhan-Doğan, 2013). Mesane içi basınç ve hacim belli değere ulaşınca serebral inhibitör etkiler baskılanır ve pelvik sinirler aracılığıyla efferent bir parasempatik uyarı detrusorun kasılmasına neden olur. Mesanenin boşaltılması beyin korteksinden gelen sinyaller aracılığıyla istemli olarak başlatılır ve bu sırada olan ilk olay eksternal sfinkterde meydana gelen gevşemidir. Detrusorun da kasılmasıyla miksiyon olayı başlatılır (De Groat, 1981; Sivrioğlu, 2005).

2.1.4. Mesanenin Kasılmasında Rol Oynayan İyon Kanalları

a. Kalsiyum Kanalları

Düz kas kasılması intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun ($[Ca^{++}]$) artışıyla başlatılır (Yu ve Bose, 1991). Hücre dışında bulunan Ca^{++} hücre membranında bulunan Ca^{++} kanalları aracılığıyla hücre içine girer. Hücre içinde artan Ca^{++} sarkoplazmik retikulumda depo halde bulunan Ca^{++} 'un salıverilmesine neden olur (Bolton ve ark., 1999; Brading, 2002; Ganitkevich ve ark., 2002).

Kalsiyum kanalları temel olarak üç ana gruba ayrılır. Bunlar voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları (VDCC), reseptör ile çalışan Ca^{++} kanalları (ROCC) ve depolanmış Ca^{++} miktarına duyarlı Ca^{++} kanalları (SOCC) dır (Şekil 3).

1- Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları (VDCC)

Voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları bir kimyasal ya da elektriksel uyarıyla membran potansiyelinin değişmesine yanıt olarak açılmaktadır (Yu ve Bose, 1991). Bu kanallar da aktivasyonları için farklı voltaj eşiklerine ve farklı açılma ve kapanma kinetiklerine göre alt gruplara ayrılmaktadır (Hagiwara ve ark., 1975).

L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Bu kanalların biyofiziksel özellikleri ilk kez 1985 yılında civciv dorsal kök gangliyonunda tanımlanmıştır ve plateletler haricinde tüm hücrelerde yaygın dağılım göstermektedir (Nowycky ve ark., 1985). Duyusal nöronlarda L-tipi Ca^{++} akımı 200 ms depolarizasyon süresince hafif bir inaktivasyon göstermekte ancak depolarizasyonun sona ermesi 500 ms kadar sürmektedir. Bu sebeple "L"ong-lasting (kalıcı) in ilk harfi olan L-tipi Ca^{++} kanalları adını almıştır (Fox ve ark., 1987). L-tipi Ca^{++} kanalları hücrede aksiyon potansiyellerinin oluşumu ve sinyal iletimi olaylarında önemli fonksiyonlara sahiptir (Kostyuk, 1989). Bu kanallar nöronal, endokrin, kardiyak, düz kas ve iskelet kası hücrelerinde ve aynı zamanda fibroblastlar ve böbrek hücrelerinde eksprese edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda L-tipi VDCC lerin santral sinir sisteminde nörotransmitter salıverilmesinde de rolü olduğu bildirilmiştir (Bonci ve ark., 1998; Protti ve Lliano, 1998).

N-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Bu kanallar nöronlarda yaygın bir dağılım gösterdiği için "N"euron (nöron) un ilk harfi olan N-tipi Ca^{++} kanalları adını almıştır. Dorsal kök gangliyon nöronlarında N-tipi Ca^{++} kanallarının kondüktansı 13 pS, inaktivasyon aralığı -120 ve -30 mV ve depolarizasyon süresi 50-80 ms aralığındadır (Yamakage ve Namiki, 2002). Bu kanalların santral sinir sisteminde nörotransmitter salıverilmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Miller, 1987).

P/Q tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Bu kanallar ilk kez 1985 te "P"urkinje hücrelerinde tanımlandığı için P-tipi Ca^{++} kanalları adını almıştır (Llinas ve ark., 1989). P-tipi Ca^{++} akımı -50 mV un üzerinde aktive olmakta ve +10 mV un üzerinde pik düzeye ulaşmaktadır (Reuter, 1996). N-tipi kanalların aksine P-tipi Ca^{++} kanalları divalan katyonların yokluğunda monovalan katyonlara da geçirgenlik göstermektedir. Monovalan katyonlara

geçirgenliğin miktarı sırasıyla $Rb^+ > Na^+ > K^+ > Li^+ > Cs^+$ şeklindedir (Yamakage ve Namiki, 2002). Randall ve Tsien tarafından 1995 yılında Q-tipi Ca^{++} kanallarının P tipine göre daha hızlı inaktive olduğu ve bu özelliği nedeniyle P-tipinden ayrıldığı gösterilmiştir (Randall ve Tsien, 1995).

T-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Bu kanallar ilk kez 1981 yılında kobay inferior olivary nükleusunda tanımlanmıştır (Llinas ve Yaron, 1981). T-tipi Ca^{++} kanalları zayıf bir depolarizasyonda ve diğer VDCC' lere göre daha negatif bir voltajda açılmaya başlamaktadır. Bu kanallar aracılığıyla oluşan Ca^{++} akımının eşik aktivasyon değeri -60 ve -70 mV gibi daha düşük membran potansiyelinde bulunmaktadır (Reuter, 1996). T-tipi Ca^{++} kanallarının uyku/uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde, motor koordinasyon fonksiyonlarının oluşumunda rol aldığı ve ayrıca bu kanalların pacemaker aktivitede de rolü olduğu bildirilmiştir (Llinas, 1988; Avery ve Johnston, 1996).

R-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

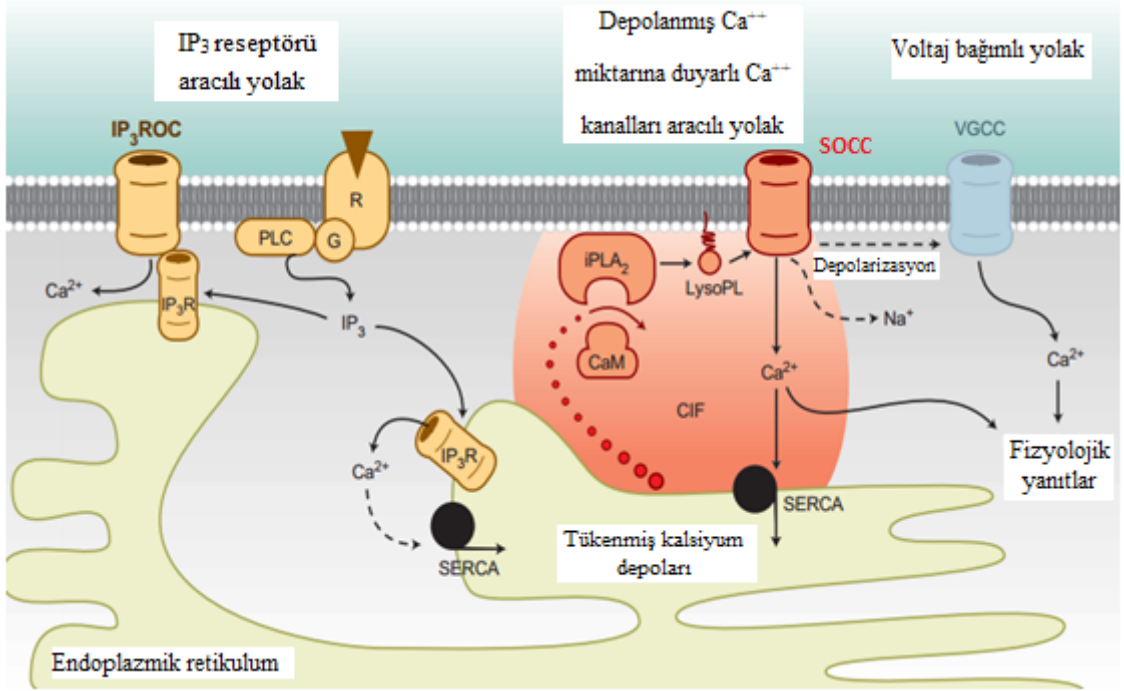
Bu kanalların aktivasyon eşik değeri -40 mV' tur. Biyofiziksel özellikleri bakımından N ve Q tipi Ca^{++} kanallarından ayırt etmesi zordur ve depolarizasyon süresi bakımından da T-tipi Ca^{++} kanallarıyla benzerlik göstermektedir (Yamakage ve Namiki, 2002).

2- Reseptör ile Çalışan Kalsiyum Kanalları (ROCC)

Bu kanallar eksitatör nörotransmitterler tarafından aktive edilirler. Santral sinir sisteminde bulunan glutamat N-metil-D-aspart (NMDA) reseptörleri yüksek oranda Ca^{++} geçirgenliğine sahiptir ve postsinaptik nöronlara Ca^{++} girişine büyük oranda katkı sağlamaktadır. Başka bir reseptör bağımlı Ca^{++} kanalı da adenosin trifosfat (ATP) ile uyarılabilen P2X reseptörleridir. Bu reseptörler düz kas hücrelerine Ca^{++} girişinin sağlanmasında ve kas kasılmasında rol oynamaktadır. Bazı G proteinlerinin aktivasyonu sonucu meydana gelen inositol-1,4,5-trifosfat (IP_3) ile aktive edilen IP_3 reseptörleri de reseptör bağımlı Ca^{++} kanalıdır (Şekil 3). Ancak moleküler yapısı membranda bulunan reseptör bağımlı Ca^{++} kanallarından farklılık göstermektedir (Rang ve ark., 2016).

3- Depolanmış Kalsiyum Miktarına Duyarlı Kalsiyum Kanalları (SOCC)

Bu kanallar plazma membranında bulunan ve endoplazmik retikulumdaki Ca^{++} depoları tükendiğinde açılarak hücre içine Ca^{++} girişini sağlayan kanallardır (Şekil 3). Ancak sitozolik Ca^{++} konsantrasyonuna duyarlı değildir (Rang ve ark., 2016).



Şekil 3. Ca^{++} kanalları ve Ca^{++} ile aktive edilen hücre içi mekanizmalar (Bolotina, 2004'ten uyarlanmıştır) **IP₃**: inositoltrifosfat, **ROC**: reseptör ile çalışan Ca^{++} kanalı, **PLC**: fosfolipaz C, **G**: G proteini, **R**: reseptör, **SERCA**: sarkoendoplazmik retikulum Ca^{++} ATPaz, **iPLA₂**: Fosfolipaz A2, **CaM**: Ca^{++} -kalmodulin, **LysoPL**: lizofosfolipaz, **CIF**: Ca^{++} influks faktörü, **SOCC**: depolanmış Ca^{++} miktarına duyarlı Ca^{++} kanalları aracılı yolak, **VGCC**: voltaj bağımlı Ca^{++} kanalı

b. Potasyum Kanalları

Mesane de birçok potasyum kanalı tanımlanmış ve detrusor fonksiyonunda ATP-duyarlı potasyum kanalları ve Ca^{++} ile aktive edilen potasyum kanallarının önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Wickenden, 2002).

1- ATP Duyarlı Potasyum (K_{ATP}) Kanalları

Mesane düz kasında K_{ATP} kanallarının eksprese edildiği ve bu kanalların mesane kasılmasının düzenlenmesinde katkısı olduğu gösterilmiştir (Andersson, 1992; Bonev ve Nelson, 1993). Kromakalim, pinasidil ve nikorandil gibi birinci jenerasyon potasyum kanal açıcıları potasyumun hücre dışına efluksuna ve buna bağlı olarak da hiperpolarizasyona neden olmaktadır (Andersson, 1992; 1993). İzole kobay detrusoru üzerinde yapılan bir çalışmada kromakalimin spike frekansını düşürdüğü ve yüksek konsantrasyonlarda (10^{-6} - 10^{-5} M) ise spike aktivitesini ortadan kaldırdığı ve hücre membranında konsantrasyon bağımlı hiperpolarizasyon meydana getirdiği bildirilmiştir (Foster ve ark, 1989a; 1989b). İnsanda ve çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda ise K_{ATP} kanal açıcılarının detrusorun spontan kasılmalarını azaltmasının yanı sıra aynı zamanda EFS, karbakol ve düşük konsantrasyonda potasyum ile indüklenen kasılmaları da azalttığı bildirilmiştir (Andersson, 1993). Yapılan bir başka çalışmada ise K_{ATP} kanal açıcılarının sıçanlarda detrusor aşırı aktivitesini etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (Malmgren ve ark., 1989). Ancak potasyum kanal açıcılarının selektif olmayışları bu ajanların detrusor aşırı aktivitesinin tedavisinde kullanılmalarını kısıtlamaktadır (Andersson ve ark., 2002).

2- Kalsiyum ile Aktive Edilen Potasyum Kanalları (K_{Ca})

Bu kanalların membran potansiyelinin kontrolünde ve detrusor düz kasının kasılmasında önemli rola sahip olduğu bildirilmiştir (Heppner ve ark., 1997; Karicheti ve Christ, 2001). İzole kobay detrusoru üzerinde yapılan bir çalışmada bir K_{Ca} kanal blokörü olan apaminin 10^{-10} - 10^{-6} M konsantrasyonlarında doza bağımlı bir şekilde detrusordaki fazik kasılmaların amplitüdlerini arttırdığı gösterilmiştir (Herrera ve Nelson, 2002).

3- Voltaj Bağımlı Potasyum Kanalları (K_V)

Voltaj bağımlı potasyum kanalları fare detrusor miyositlerinde moleküler ve farmakolojik olarak karakterize edilmiş ve bu kanalların detrusor fonksiyonlarının düzenlenmesinde potansiyel bir hedef olabileceği ileri sürülmüştür (Thorneloe ve Nelson, 2003). Yapılan başka bir çalışmada ise bu kanalların insan detrusor düz kasında da eksprese edildiği bildirilmiştir (Davies ve ark., 2002).

2.1.5. Mesanenin Kasılmasında ve Gevşemesinde Rol Oynayan Sistemler

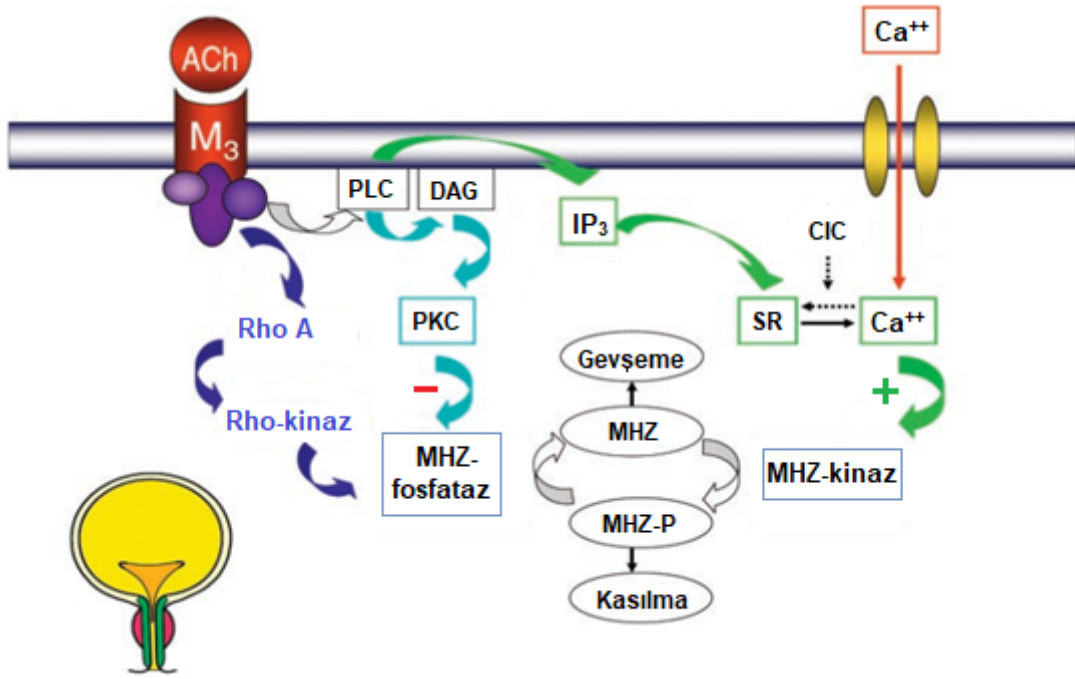
Mesane detrusor kasında meydana gelen gevşeme ve kasılma olaylarına kolinerjik, adrenerjik ve non-adrenerjik/non-kolinerjik (NANK) sistemler aracılık etmektedir (Ambache ve Zar, 1970).

a. Kolinerjik Sistem

İzole mesane detrusor kasına ACh uygulanmasıyla kasta hafif depolarizasyonu takiben spike oluşumu başlar, aksiyon potansiyelinin frekansı artar ve kas kasılması meydana gelir (Callahan ve Creed, 1981). İnsandan izole edilmiş detrusor kası ACh ile kasılmış ve bu kasılmanın asetilkolinesteraz inhibitörleriyle artırıldığı ve atropin tarafından ise bloke edildiği gösterilmiştir. Ayrıca detrusorda in vitro olarak EFS ile meydana gelen kasılmanın atropin ile kısmen bloke edildiği görülmüş ve böylece detrusorda ACh ile indüklenen kasılmaya muskarinik reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (Kinder ve Mundy, 1985; Tagliani ve ark., 1997).

İnsan mesanesinde tüm muskarinik reseptörlerin alt tiplerini kodlayan mesajcı ribonükleik asit (mRNA) lerin eksprese edildiği; ancak M_2 ve M_3 reseptörlerini kodlayan mRNA' ların predominant olarak bulunduğu bildirilmiştir (Yamaguchi ve ark., 1996; Sigala ve ark., 2002). Ayrıca mesanedeki muskarinik reseptörler üzerinde yapılan çeşitli moleküler çalışmalarda $M_2:M_3$ oranının sıçan mesanesinde 9:1, insan mesanesinde ise 3:1 oranında bulunduğu gösterilmiştir (Hegde ve Eglen, 1999).

Muskarinik reseptörler G proteini ile kenetli reseptörlerdir ancak sinyal transdüksiyon sistemleri farklıdır (Caulfield ve Birdsall, 1998). Mesanede ACh aracılı kasılmada rol oynayan M_3 reseptörleri G_q kenetlidir ve aktive edildiklerinde fosfolipaz C (PLC)' nin aktivasyonu sonucu kasılmaya neden olurlar (Şekil 5).



Şekil 4. Mesane detrusor kasında M_3 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu meydana gelen hücre içi mekanizmalar (Andersson ve Arner, 2004'ten uyarlanmıştır) **ACh:** asetilkolin, **PLC:** fosfolipaz C, **DAG:** diaçilgliserol, **PKC:** Protein kinaz C, **MHZ:** Miyozin hafif zincir, **SR:** sarkoplazmik retikulum, **CIC:** Ca^{++} ile indüklenen Ca^{++} salıverilmesi)

Tavşan detrusor kası üzerinde yapılan bir çalışmada bir muskarinik agonist olan betanekol ile indüklenen kasılmanın bir Rho kinaz inhibitörü olan Y-27632 ve selektif olmayan bir katyon kanal blokörü olan LOE-908 birlikte uygulanması ile ortadan kaldırıldığı bildirilmiş ve detrusordaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu sonucu meydana gelen hücre içi olaylarda Rho-kinazların ve katyon kanallarının yer aldığı gösterilmiştir (Jezior ve ark., 2001). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada izole sıçan detrusor kasında karbakol ile indüklenen kasılma yanıtlarının Rho-kinaz inhibitörü Y-27632 ile inhibe edildiği, fakat Y-27632 tarafından KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarının inhibe edilmediği gösterilmiş ve sonuç olarak da izole sıçan mesane detrusor kasında muskarinik reseptörlerin aktivasyonu sonucu indüklenen kasılmada Rho-kinaz ların da rol oynadığı bildirilmiştir (Wibberley ve ark., 2003).

Muskarinik reseptörlerin fonksiyonlarının mesane tıkanıklığı, nörojenik mesane, aşırı aktif detrusor gibi çeşitli ürolojik hastalıklarda değiştiği bildirilmiştir ve yapılan bir çalışmada aşırı aktif nörojenik detrusor hastalığı bulunan hastalardan izole

edilen detrusor kasının muskarinik reseptör aktivasyonuna karşı hipersensitize olduğu gösterilmiştir (German ve ark., 1995).

b. Adrenerjik Sistem

1- Alfa (α) Reseptörler

İnsan mesanesinde adrenerjik inervasyonun baskın olmaması nedeniyle mesane fonksiyonlarında sempatik sistemin rolü tartışmalıdır (Gosling ve ark., 1999). Seçici olarak alfa adrenoseptörleri uyaran ilaçlar izole insan detrusor kasında küçük ve değişken bir kasılma etkisi oluştururlar (Andersson, 1993). Radyoligand yöntemlerle yapılan bir çalışmada insan mesanesinde α_{1a} adrenoseptörlerini kodlayan mRNA' ların hem trigon ve mesane tabanında hem de mesane gövdesinin üst kısmında lokalize olduğu gösterilmiştir (Walden ve ark., 1997).

2- Beta (β) Adrenoseptörler

Detrusor kasında beta reseptörler alfa reseptörlere göre dominant durumdadır ve detrusor kasındaki adrenerjik sinirlerin elektriksel uyarımı sonucu norepinefrin salıverilmesi sonucu beta adrenoseptörler aracılığıyla gevşeme yanıtı meydana gelmektedir (Perlberg ve Caine, 1982). İnsan mesanesinde polimeraz zincir reaksiyonu metoduyla yapılan bir çalışmada β_3 adrenerjik reseptörleri kodlayan mRNA ekspresyonunun toplam beta adrenerjik reseptörleri kodlayan mRNA ekspresyonunun % 97 si olduğu ve bu oranın β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörler için sırasıyla % 1,5 ve % 1,4 olduğu gösterilmiştir (Yamaguchi, 2002). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada β_3 adrenerjik agonistlerin insan detrusor kasını etkili bir şekilde gevşettiği bildirilmiştir (Takeda ve ark., 1999).

c. Non-adrenerjik/non-kolinerjik Sistemler

Mesane de bir NANK bileşeni olan adenosin trifosfat iyon kanalı ile kenetli P2X reseptörü ve G proteini ile kenetli P2Y reseptörü aracılığıyla etkisini oluşturmaktadır. Tavşan, sıçan ve çeşitli canlı türlerinin mesanesinde pürinerjik reseptörler olduğu bildirilmiştir (Burnstock, 2001). Yapılan çeşitli immünohistokimyasal çalışmalarda sıçan ve fare detrusor kasında P2X₁ reseptör alt tipinin dominant olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark., 2000; Vial ve Evans, 2000). İnsan mesanesinde de P2X₁ reseptörlerinin diğer P2X reseptör alt tiplerine göre dominant

olduğu ileri sürülmüştür (O'Reilly ve ark., 2001). Detrusor kasında ATP' nin ligand kapılı katyon kanalı olan P2X reseptörlerini aktive etmesi sonucu ekstraselüler Ca^{++} hücre içine girer ve kasılma yanıtı oluşmasına neden olur (Burnstock ve Williams, 2000). Sıçan mesane detrusor kası üzerinde yapılan bir çalışmada α,β -metilen-ATP ile indüklenen kasılma yanıtının bir Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632 ile anlamlı ölçüde inhibe edildiği gösterilmiş ancak bu etkinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir (Wibberley ve ark., 2003). İdiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda P2X reseptör aktivitesinin değiştiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada izole mesane preparatlarında sinirsel aracılı kasılmaların pürinerjik bir bileşeni olmadığı; ancak aşırı aktif mesane numunelerindeki sinirsel aracılı kasılmalarda P2X reseptörlerinin %50 oranda rol aldığı gösterilmiştir (O'Reilly ve ark., 2002). Bu da aşırı aktif mesane hastalığı olan hastaların mesanelerinde anormal bir pürinerjik aktivite olduğunu ve ATP nin aşırı aktif mesanelerde güçlü bir kasıcı ajan olduğunu göstermektedir (Husted ve ark., 1983; Harvey ve ark., 2002).

L-arjininden türeyen NO' nun alt üriner sistemin ana inhibitör bir NANK bileşeni olduğu bilinmektedir (Andersson, 1993; Andersson ve Persson, 1995; Mumtaz ve ark., 2000). Nitrik oksidin detrusor üzerindeki aktivitesi henüz tam anlamıyla tespit edilememiştir. Yapılan bir çalışmada insan ve domuz izole detrusor preparatlarının EFS ile uyarılması sonucu NANK aracılı gevşeme yanıtı meydana geldiği bildirilmiştir (Klarskov, 1987). İnsan mesanesinde bu gevşemenin kısa süreli ve çabuk ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (Andersson ve Arner, 2004). İzole insan mesanesinde yapılan bir çalışmada EFS ile oluşturulan gevşeme yanıtının N-nitro-L-arjinine duyarlı olduğu bildirilmiş, nitrik oksidin detrusor tarafından üretilbileceği ve mesanenin dolum fazında meydana gelen gevşemede önemli bir rolü sahip olabileceği ileri sürülmüştür (James ve ark., 1993). Ancak NO' nun mesanenin gevşeme mekanizmalarındaki fizyolojik rolü ile ilgili bilgiler hala tartışmalıdır.

Vazoaktif intestinal polipeptidin VPAC₁ ve VPAC₂ olarak bilinen iki reseptörü vardır ve G_s kenetlidir (Harmar ve ark., 1998). Bu reseptörler insan mesanesi de dahil olmak üzere çeşitli türlerin mesanesinde bulunmaktadır (Reubi, 2000). VİP' in izole insan detrusor kasında spontan aktiviteleri inhibe ettiği; ancak muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ve EFS ile indüklenen kasılmalar üzerinde çok az etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Kinder ve ark., 1985; Sjogren ve ark., 1985). Kobay, sıçan ve tavşan

mesanesi üzerinde yapılan çalışmalarda ise VIP' in kobay ve sıçan mesanesi üzerinde herhangi etkisi olmadığı ancak tavşan detrusor kası preparatlarında gevşemeye ve spontan aktivitenin inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Levin ve Wein, 1981; Finkbeiner, 1983; Erol ve ark., 1992).

P maddesi, nörokinin A (NKA) ve nörokinin B (NKB) nin yer aldığı taşıkininler sıçan, insan ve bazı diğer türlerin mesanelerinin primer aferent sinirlerinde bulunmaktadır (Maggi, 1993; 1995; Lecci ve Maggi, 2001). Taşıkininlerin genellikle temel olarak aferent fonksiyonlara sahip olduğu bilinse de bu peptidlerin periferden salıverilmesinin mesanede nörojenik inflamasyonu indükleyerek detrusor fonksiyonu üzerinde önemli etkileri vardır (Lecci ve Maggi, 2001). Taşıkinin reseptörleri NK₁, NK₂ ve NK₃ olmak üzere üç çeşittir ve sırasıyla P maddesi, NKA ve NKB nin bu reseptörlere yüksek affiniteyle bağlanarak etki göstermektedir. Radyoligand bağlanma çalışmaları ve otoradyografik çalışmalarda sıçan detrusorunda NK₁, NK₂ ve NK₃ reseptörlerinin varlığı gösterilmiş; ancak hamster, fare ve insan detrusorunda NK₂ reseptörlerinin dominant olduğu bildirilmiştir (Lecci ve Maggi, 2001). Taşıkininlerden en potent olanının NKA olduğu ve insan mesanesinde NK₂ reseptörlerinin taşıkinin aracılı etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür (Dion ve ark., 1988).

Prostanoidler mesanede siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir (Khan ve ark., 1998). Bu enzimin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu vardır ve COX-1 normal fizyolojik biyosentezden sorumluyken COX-2 ise inflamasyon durumunda aktive olmaktadır (Tramontana ve ark., 2000). Prostanoidler detrusor kası ve mukozada lokal olarak üretilmektedir (Jeremy ve ark., 1987; Khan ve ark., 1998). Mesanede kantitatif olarak en çok prostaglandin I₂ (PGI₂)' nin bulunmakta ve bunu sırasıyla prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) ve tromboksan A₂ (TxA₂)' nin izlemektedir (Jeremy ve ark., 1987). Prostanoidler etkilerini hücre membranında bulunan spesifik reseptörleri aracılığıyla gösterir; bu reseptörler DP, EP, FP, IP ve TP reseptörleridir ve sırasıyla PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ ve TxA₂ tarafından uyarılır. Bu reseptörlerin sinyal yolları da birbirinden farklıdır. TP ve EP₁ reseptörleri G_q kenetlidir ve uyarıldıklarında Ca⁺²/DAG yolağını aktive eder; EP₂ ve EP₄ reseptörleri G_s kenetlidir ve uyarıldıklarında hücre içi cAMP' yi arttırmaları; EP₃ reseptörleri ise Gi kenetlidir ve uyarıldıklarında cAMP oluşumunu inhibe ederler (Breyer ve ark., 2001). Yapılan çeşitli çalışmalarda PGF_{2α}, PGE₁ ve PGE₂' nin izole

insan ve farklı türlerin detrusoru üzerinde kasılma yanıtı oluşturduğu ve bunların detrusor tonuslarının sürdürülmesine de katkı sağladığı bildirilmiştir (Andersson, 1993).

2.1.6. Mesane Kasılmasında Meydana Gelen Hücre İçi Olaylar

Hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışı detrusorda kasılma oluşması için temel basamaktır (Andersson ve Arner, 2004). Ancak bu artış hem ekstraselüler ortamdan hücre içine Ca^{++} girişiyle olmakta hem de sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salıverilmesi ile olmaktadır ancak ayrıntılı mekanizma tam anlamıyla çözülememiştir (Kajioka ve ark., 2002). Düz kasta çeşitli Ca^{++} kanallarının varlığı gösterilmiştir (Berridge ve ark., 2003). Örneğin bazı düz kaslarda en az iki ya da daha fazla sayıda SOCC bulunmaktadır. Bu kanalların her birinin Ca^{++} 'a olan geçirgenliği belirgin derecede farklıdır (Albert ve Large, 2003). Kobay mesane düz kas hücresi üzerinde yapılan bir çalışmada depolarizasyon aracılı intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunu değişiminin temel mekanizmasının VDCC'ler aracılığıyla hücre içine Ca^{++} girişi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunun Ca^{++} kanalları aracılığıyla kontrol edildiği ve depolarizasyonla indüklenen L-tipi Ca^{++} kanallarından Ca^{++} influksunun intraselüler Ca^{++} depolarından Ca^{++} salıverilmesine neden olduğu bildirilmiştir (Ganitkevich ve Isenberg, 1992). ACh ve ATP gibi mesanedeki temel nörotransmitterler aracılığıyla ekstraselüler Ca^{++} 'un dihidropiridin duyarlı Ca^{++} kanalları aracılığıyla hücre içine girdiği, bunun da intraselüler Ca^{++} mobilizasyonunu sağladığı ve bu mekanizmayla detrusor dokusunda kasılma oluştuğu bildirilmiştir (Andersson, 1993).

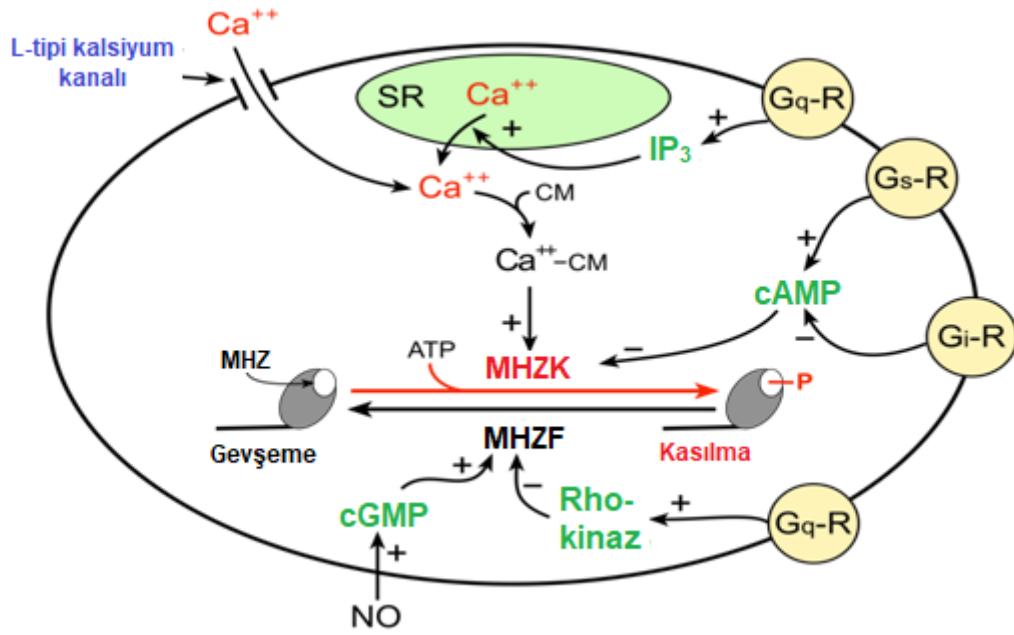
İnsan mesanesinde ekstraselüler Ca^{++} 'un detrusorun kasılmasında majör rol aldığı bildirilmesine rağmen intraselüler Ca^{++} salıverilmesinin ve ekstraselüler Ca^{++} influksunun bu kasılmanın oluşmasına ne derece katkı sağladıkları yapılan çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir (Batra ve ark., 1987; Harriss ve ark., 1995; King ve ark., 1998; Masters ve ark., 1999; Wu ve ark., 1999; Visser ve van Mastrigt, 2000). Domuz mesanesinin detrusor kasında yapılan bir çalışmada karbakol ile indüklenen kasılmanın oluşmasında temel mekanizmanın hücre membranının depolarizasyonu ve ekstraselüler Ca^{++} influsu olduğu bildirilmiş ve oluşan depolarizasyonun da muskarinik reseptör aktivasyonu sonucu protein kinaz C (PKC) aracılığıyla K_{ATP} kanallarının inaktivasyonu olduğu ileri sürülmüştür (Uchida ve ark., 1994).

Detrusor kasının kasılması için Ca^{++} 'un sarkoplazmik retikulumdan salıverilmesi önemli bir basamaktır. Ca^{++} sarkoplazmik retikulumdaki IP_3 reseptörlerinin IP_3 ile uyarılması sonucu ve aynı şekilde sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörlerinin Ca^{++} ile uyarılması sonucu (Ca^{++} ile indüklenen Ca^{++} salıverilmesi) salıverilmektedir (Levin ve ark., 1993; Munro ve Wendt, 1994; Damaser ve ark., 1997; Brading, 2002). Aynı zamanda sarkoplazmik retikuluma bulunan diğer bir Ca^{++} taşıyıcısı olan sarkoendoplazmik retikulum Ca^{++} ATPaz (SERCA), sitoplazmadaki Ca^{++} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma taşınmasını sağlamaktadır. Bu kanalların aktivasyonu sitozolik Ca^{++} konsantrasyonunu düşürerek kas gevşemesine neden olur. Aynı zamanda bu kanallar kas kasılması için gerekli olan Ca^{++} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma depolanmasını düzenlemektedirler (Rossi ve Dirksen, 2006). Sarkoendoplazmik retikulum Ca^{++} -ATPaz (SERCA), fosfolamban isimli protein ile inhibe edilmekte ve bu proteinin deplesyonunun da mesane kasılmasını değiştirdiği bildirilmiştir (Nobe ve ark., 2001).

Kasılma proteinlerinin Ca^{++} ile aktivasyonunun, Ca^{++} ile kalmodulinin birleşmesi sonucu oluşan bir fosforilasyon yolağı ile meydana geldiği bilinmektedir. Oluşan Ca^{++} - kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinazı (MHZK) aktive eder (Şekil 4). Aktive olmuş MHZK 20 kDa miyozin regülatör hafif zincirlerinin 19. konumundaki serini fosforiller (Stull ve ark., 1996; Horowitz ve ark., 1996; Gallagher ve ark., 1997; Arner ve Pfitzer, 1999). Regülatör hafif zincirin defosforilasyonu ise miyozin hafif zincir fosfataz (MHZF) ile katalize edilmektedir (Cohen, 1989). Düz kaslardaki MHZK'nin ve MHZF'nin aktivasyonu kasılma ve gevşemenin oluşması için temel yolaktır (Arner ve Pfitzer, 1999). Çeşitli fizyolojik agonistler yalnızca intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunu değiştirmez. Ayrıca kontraktıl sistemin Ca^{++} 'a olan duyarlılığını da değiştirirler (Andersson ve Arner, 2004).

Miyozin hafif zincir fosfataz üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar MHZF' in inhibisyonu ile sonuçlanan ana yollardan birinin de Rho süperfilyasının küçük G proteinleri ile aktive edilen Rho ile ilişkili kinazlar olduğu bildirilmiştir (Somlyo ve Somlyo, 2000). Rho, diğer bazı küçük G proteinleri gibi guanozin difosfat (GDP) ile olan bağın guanozin trifosfat (GTP) ile değişmesi ile aktive edilmektedir ve bu aktivasyon/deaktivasyon olayı GTPaz aktive edici protein (GAP), guanin nükleotid değişim faktörü (GEF) gibi bazı proteinlerle kontrol edilmektedir (Symons, 1996). Rho

proteinleri Rho ile ilişkili kinazı aktive eder ve aktive edilmiş bu enzim MHZF' i miyozinin bağlandığı alt birimini fosforilleyerek inhibe eder (Şekil 5) (Kimura ve ark., 1996). Yapılan in vitro bir çalışmada Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632' nin sıçan mesanesinde karbakol, betanekol ve nörokinin A (NKA) ile indüklenen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiş ve sonuç olarak mesanede muskarinik reseptörler ve taşıkinin reseptörleri aracılığıyla oluşan kasılma mekanizmasında Rho-kinazların da rol aldığı bildirilmiştir (Wibberley ve ark., 2003).



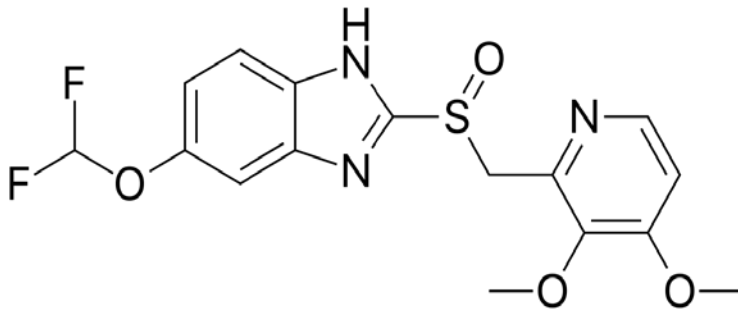
Şekil 5. G proteinlerinin aktivasyonu ile meydana gelen hücre içi mekanizmalar **SR:** sarkoplazmik retikulum, **CM:** kalmodulin, **IP₃:** inositol trifosfat, **cAMP:** siklik adenozin monofosfat, **cGMP:** siklik guanozin monofosfat, **MHZ:** miyozin hafif zinciri, **MHZK:** miyozin hafif zincir kinaz, **MHZF:** miyozin hafif zincir fosfataz (Klabunde, 2004'ten uyarlanmıştır)

2.2. Pantoprazol

Proton pompası inhibitörleri (PPI), gastrik ve duodenal ülserler de dahil olmak üzere özofajit ve gastroözofageal reflü hastalığı gibi üst gastrointestinal kanalın asit ile ilişkili çeşitli hastalıklarının tedavisine yönelik geliştirilen en önemli ilaç sınıfıdır (Jungnickel, 2000). Bu ilaçlar mide asit sekresyonunu sağlayan proton pompası olarak da bilinen H^+/K^+ -ATPaz' a bağlanmakta ve bu pompanın yapısında bulunan bir ya da daha fazla sistein parçasının disülfid dönüşümüne uğramasına neden olarak irreversibl bir inhibisyon meydana gelmektedir (Besancon ve ark., 1997; Shin ve ark., 2004). Bu sınıf ilaçlar böylece mide paryetal hücrelerinden gastrik asit sekresyonu baskılamaktadır (Richardson ve ark., 1998; Welage ve Berardi, 2000). Klinik kullanımı onaylanan ilk PPI omeprazoldür ve 1989 yılında piyasaya sürülmüştür (Lindberg ve ark., 1990). Daha sonra bunları lansoprazol ve rabeprazolün klinikte kullanımı izlemiş ve pantoprazol 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde onaylanarak piyasaya sürülmüştür (Jungnickel, 2000).

2.2.1. Pantoprazolün Kimyasal Yapısı

Pantoprazol bir piridin halkası ve bir benzimidazol halkasının metilensülfinil grubuyla bağlanması ve bu halkaların süstitüe edilmesiyle elde edilmiştir ve kimyasal ismi 5- difluorometoksi- 2- [(3,4- dimetoksi- piridin- 2- il) metil sülfinil]- 1H-benzimidazol' dür (Şekil 6) (Shin ve ark., 2004).

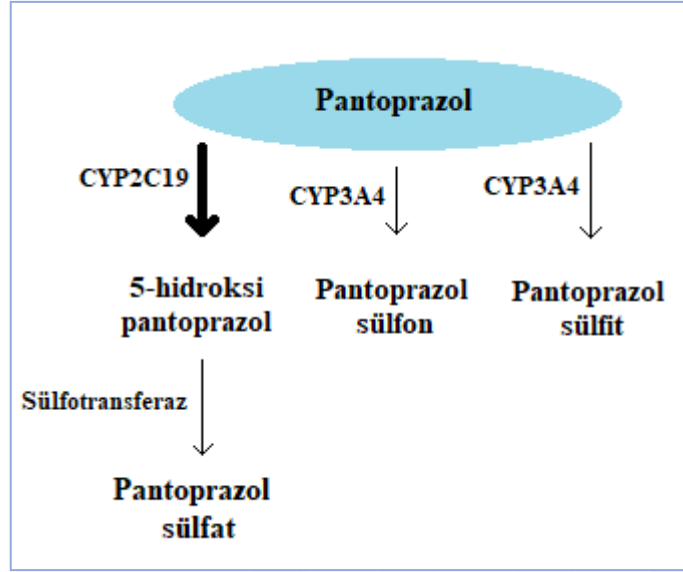


Şekil 6. Pantoprazolün kimyasal yapısı

2.2.2. Pantoprazolün Farmakokinetik Özellikleri

Pantoprazol zayıf bazik yapıda bir maddedir. Asitlik iyonizasyon sabitinin negatif logaritması ($p[Ka]$) yaklaşık olarak 4 tür ve pH' nın yaklaşık 1 olduğu yüksek asitliğe sahip uyarılmış paryetal hücrelerin kanalikular lümeninin etrafında birikir (Cheer ve ark., 2003). Pantoprazol in vitro ortamda kısmi asidik pH ve nötral pH aralığında ($pH=3,5-7,4$) omeprazol, lansoprazol ve rabeprazole göre daha stabildir (Fitton ve Wiseman, 1996). Pantoprazolün $pH=5,1$ ' de kimyasal aktivasyona uğrama yarı ömrü 4,7 saattir. Bu süre omeprazol, lansoprazol ve rabeprazole göre çok daha uzundur; ancak yüksek asit konsantrasyonunun olduğu ortamda ($pH=1,2$) ise pantoprazol için bu değer 4,6 dakikadır (Kromer ve ark., 1998).

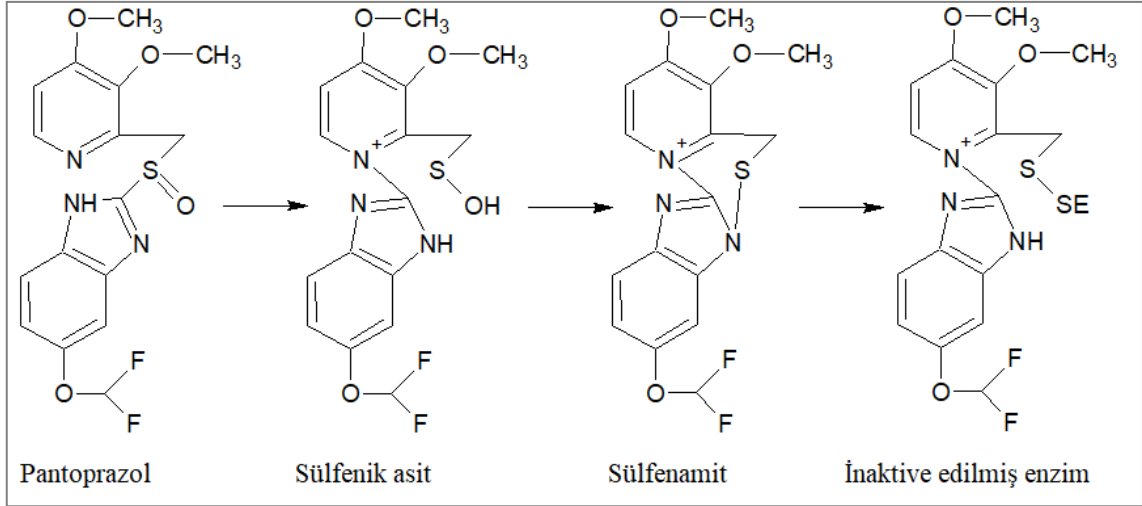
Pantoprazol oral uygulamayı takiben hızla absorbe edilir, çok az miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Oral biyoyararlanımı % 77' dir (Parsons, 1996; Radhofer-Welte, 1999). Tek doz 40 mg oral olarak uygulanan pantoprazolün ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir (Huber ve ark., 1996). Gastrik asit ile meydana gelen degradasyonu engellemek amacıyla enterik kaplı tablet olarak formüle edilmiştir (Klotz, 2000). Pantoprazol CYP2C19, CYP3A4 ve sülfotransferaz enzimleri aracılığı ile tamamen karaciğerde metabolize olmaktadır (Stedman ve Barclay, 2000) ve oluşan metabolitleri % 80 oranında böbrekler aracılığıyla elimine edilmektedir (Huber ve ark., 1996). Pantoprazolün metabolizmasından büyük oranda CYP2C19 sorumludur bu enzimle 5-hidroksipantoprazole; bu bileşik de sülfotransferaz ile pantoprazol sülfata dönüşür. Daha az bir oranda ise CYP3A4 ile metabolize olur ve bu enzim aracılığı ile de pantoprazol sülfon ve pantoprazol sülfid bileşiklerine dönüşür (Şekil 7) (Hagyasi ve ark., 2011).



Şekil 7. Pantoprazolün metabolizması (Hagymasi ve ark., 2011' den uyarlanmıştır)

2.2.3. Pantoprazolün Farmakodinamik Özellikleri

Midede asidik ortamda pantoprazol hızlı bir aktivasyona uğrar ve H^+/K^+ -ATPaz' a irreversibl bağlanan katyonik siklik sülfenamid bileşiğine dönüşür (Şekil 8) (Sachs, 1997; Huang ve Hunt, 2001). Pantoprazolün aktivasyonu sonucu dönüştüğü siklik sülfenamid yapısındaki bileşik proton pompasının katalitik (α) alt birimindeki bir ya da daha fazla sisteine bağlanarak bu pompayı geri dönüşsüz inhibe eder (Fitton ve Wiseman, 1996). Pantoprazol proton pompasının transport domaininde yerleşik bulunan sistein-822 yapısına bağlanan tek PPI' dir ve böylece inhibisyonu tersine çevirebilecek glutatyon ve ditiyotreitol için bu bölge erişilemez durumdadır (Kromer, 1995; Shin ve Sachs, 2002). Bu nedenle pantoprazol en uzun etki süreli PPI' dir (Shin ve Sachs, 2002).



Şekil 8. Pantoprazolün asidik ortamdaki aktivasyon basamakları ve H^+/K^+ -ATPaz enziminin inhibisyonu (Welage, 2003'ten uyarlanmıştır) E: enzim

Pantoprazol ve diğer PPI' ler ile yapılan in vitro çalışmalarda bu grup ilaçların düz kaslar üzerinde gevşetici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Omeprazol, pantoprazol, ve lansoprazolün izole sıçan ileumu üzerindeki etkileri incelenmiş ve üç maddenin de ileumun spontan kasılmalarının hem frekansını hem de amplitüdünü azalttığı gösterilmiştir. Pantoprazolün de bunların arasında en çok gevşetici etkiye sahip olan bileşik olduğu bildirilmiştir (Kurt ve ark., 2011). İzole insan miyometriyum dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada ise pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ve rabeprazolün miyometriyumda spontan kasılmaları inhibe ettikleri ve en etkili inhibisyonun ise pantoprazol ile olduğu gösterilmiştir (Terranova ve ark., 2014). Başka bir PPI olan omeprazolün ise izole sıçan aortasında etkili bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (Kelicen ve ark., 2002).

Pantoprazolün ve diğer PPI' lerin birçok doku ve organın düz kasları üzerinde etkili bir gevşeme meydana getirdikleri gösterilmesine rağmen mesane detrusor kası üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM)' nde gerçekleştirildi. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 23/02/2018 tarihli ve 68489742-604-E.6795 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra deneylere başlandı.

3.1. Deneysel Hayvanlar

Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM) nde yetiştirilen 250-300 gram ağırlığında olan, suya ve yeme erişiminin serbest olduğu ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsünün bulunduğu ortamda tutulan 21 tane erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı.

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasal Maddeler

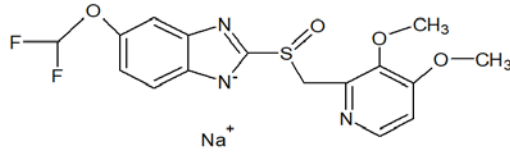
Pantoprazol sodyum (Bayer):

Proton pompası inhibitörü

Kapalı Formülü: $C_{16}H_{15}F_2N_3NaO_4S$

Molekül ağırlığı: 405, 352 g/mol

Kimyasal Formülü:



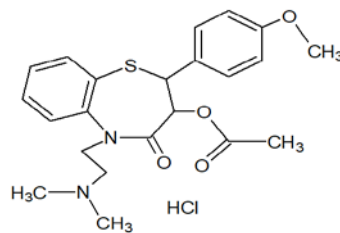
Diltiazem HCl (Mustafa Nevzat):

L-tipi kalsiyum kanal blokörü

Kapalı formülü: $C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$

Molekül ağırlığı : 450,978 g/mol

Kimyasal formülü:



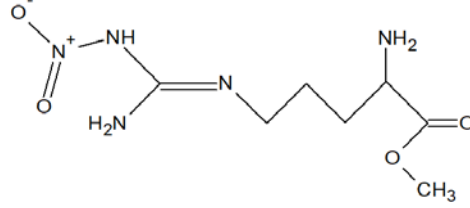
N^o-nitro-L-arjinin-metil esteri (Sigma):

Nitrik oksit sentaz inhibitörü

Kapalı Formülü: C₇H₁₅N₅O₄

Molekül ağırlığı: 233,228 g/mol

Kimyasal Formülü:



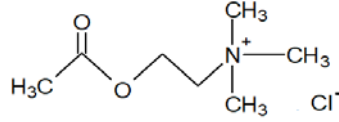
Asetilkolin klorür (Sigma):

Seçici olmayan muskarinik reseptör agonisti

Kapalı Formülü: C₇H₁₆ClNO₂

Molekül Ağırlığı: 181,66 g/mol

Kimyasal Formülü:



Krebs-Henseleit Çözeltisi

Sodyum klorür (NaCl) (Sigma): 118 mM

Potasyum klorür (KCl) (Sigma): 5,6 mM

Kalsiyum klorür (CaCl₂) (Sigma): 2,5 mM

Magnezyum sülfat (MgSO₄) (Sigma): 1,2 mM

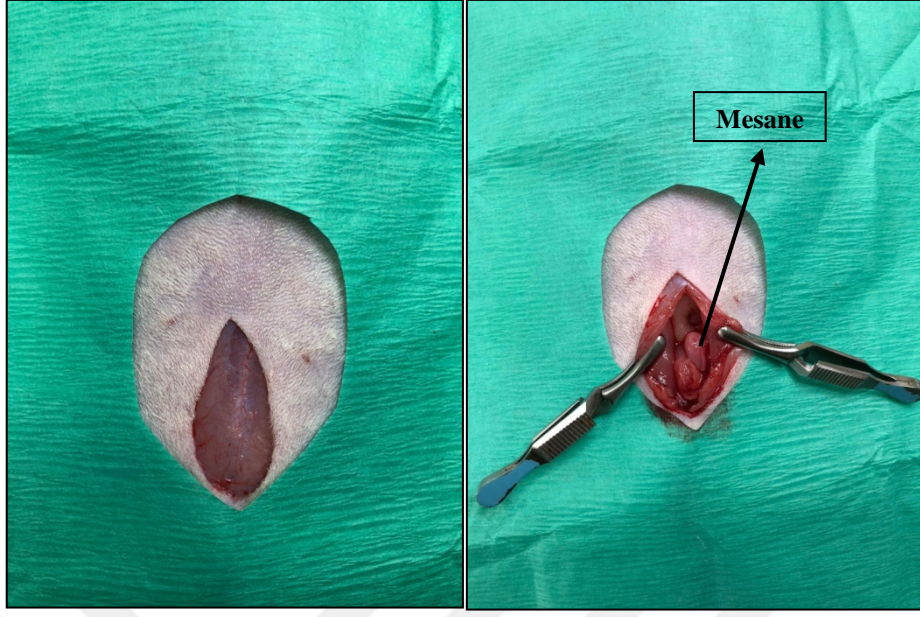
Sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (Sigma): 25 mM

Potasyum dihidrojenfosfat (KH₂PO₄) (Sigma): 0,9 mM

Glukoz (C₆H₁₂O₆) (Sigma): 11 mM

3.3. Sıçan Mesane Detrusor Kasının İzolasyonu ve Organ Banyosuna Yerleştirilmesi

Ketamin (100 mg/kg, i.p.) ve klorpromazin (0,75 mg/kg i.p.) ile anestezi yapılan sıçanların abdominal bölgesine yapılan insizyon ile mesane görünür hale getirildi ve çıkarıldı (Şekil 9a, 9b). Ardından içerisinde Krebs-Henseleit çözeltisi bulunan petri kabına alındı. Hayvanlara servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulandı. Petri kabına alınan mesane etrafındaki yağ ve bağ dokudan temizlendi ve detrusor kısmı 4x10 mm ebatlarında şerit halinde kesildi (Şekil 10a). Şeritin alt ucu 4/0 ipek cerrahi iplik ile içerisinde Krebs-Henseleit çözeltisi bulunan ve %95 O₂ / %5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan 37,2 °C sıcaklıktaki 10 ml lik organ banyosunun içindeki kancaya sabitlendi. Diğer ucu 4/0 ipek cerrah iplik ile Quad Bridge amplifiyer (ML118, ADInstruments, UK) ile bağlı bulunan izometrik güç transduserine (MLT0201, ADInstruments, UK) longitudinal olarak asıldı (Şekil 10b). Elektriksel alan stimülasyonu için detrusor şeritleri Grass S88 (Grass, USA) stimülatöre bağlı bipolar halka elektrod (MLA0305/8, ADInstruments, UK) un içinden geçirildi. Transduserlardan alınan elektriksel sinyal veri kazanım sistemine (PowerLab/4SP ADInstruments, UK) aktarıldı (Şekil 11). Asılan mesane dokusunun gerimi 1 grama ayarlandı ve 1 saat boyunca dinlenmeye bırakıldı. Bir saatlik dinlenme süresi boyunca dokular her 15 dakikada bir Krebs-Henseleit çözeltisi ile yıkandı ve bir saatin sonunda deney protokolüne geçildi.



a

b

Şekil 9. İn vitro deneyler için uygulanan cerrahi işlemler

a. Abdominal bölgede orta hatta insizyon uygulaması **b.** Mesanenin açığa çıkarılması



a

b

Şekil 10. İzole detrusor preparatının hazırlanması

a. Detrusor kas şeridinin hazırlanması ve kancalara takılması **b.** Detrusor kas şeritlerinin organ banyosuna asılması



Şekil 11. Organ banyosu düzeneği

3.4. Deney Protokolü

3.4.1. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Her dokuya ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) konsantrasyon aralığında kümülatif uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. Pantoprazol sırasıyla 10^{-4} , 5×10^{-4} ve 10^{-3} M konsantrasyonda banyoya eklendi. Her pantoprazol konsantrasyonundan 10 dakika sonra dokulara ACh 10^{-6} - 10^{-3} M konsantrasyon aralığında kümülatif olarak uygulandı. Her pantoprazol uygulaması ardından ACh ile yanıt alındıktan sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. Tüm kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.2. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Dokulara her banyoda 80 mM olacak şekilde KCl eklendi ve elde edilen kasılma yanıtları kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. Pantoprazol sırasıyla 10^{-4} , 5×10^{-4} ve 10^{-3} M konsantrasyonda banyoya eklendi. Her pantoprazol eklenmesini takiben 10 dakika sonra dokulara her banyoda 80 mM olacak şekilde KCl uygulandı. Her pantoprazol

uygulamasından KCl ile yanıt alındıktan sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. Tüm kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.3. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Her dokuya 100 volt, 0,5 ms, 2-64 Hz (2, 4, 8, 16, 32, 64) aralığında elektriksel alan stimülasyonu uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. Pantoprazol sırasıyla 10^{-4} , 5×10^{-4} ve 10^{-3} M konsantrasyonda banyoya eklendi. Her pantoprazol eklenmesini takiben 10 dakika sonra dokulara elektriksel alan stimülasyonu uygulandı. Tüm kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.4. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Her dokuya ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) konsantrasyon aralığında kümülatif uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. On dakikalık bekleme süresinden sonra diltiazem (10^{-4} M) varlığında ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) konsantrasyon aralığında kümülatif uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi. Pantoprazolün etkisinde Ca^{++} kanalının etkisinin araştırıldığı çalışmada diltiazem (10^{-4} M) ve pantoprazol (5×10^{-4} M) varlığında (Diltiazem uygulamasını takiben 10 dk sonra pantoprazol uygulandı) ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) konsantrasyon aralığında kümülatif uygulandı. Elde edilen kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.5. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Dokulara her banyoda 80 mM olacak şekilde KCl eklendi ve elde edilen kasılma yanıtları kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. On dakikalık bekleme süresinden sonra diltiazem (10^{-4} M) varlığında KCl (80 mM) uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum

yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi. Pantoprazolün etkisinde Ca^{++} kanalının etkisinin araştırıldığı çalışmada diltiazem (10^{-4} M) ve pantoprazol (5×10^{-4} M) varlığında (Diltiazem uygulamasını takiben 10 dk sonra pantoprazol uygulandı) KCl (80 mM) uygulandı. Elde edilen kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.6. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Her dokuya 100 volt, 0,5 ms, 2-64 Hz (2, 4, 8, 16, 32, 64) aralığında EFS uygulandı ve elde edilen kasılma yanıtları maksimum yanıtın yüzdesi olarak kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı dinlendirildi. On dakikalık bekleme süresinden sonra diltiazem (10^{-4} M) varlığında EFS uygulandı. Pantoprazolün etkisinde Ca^{++} kanalının etkisinin araştırıldığı çalışmada diltiazem (10^{-4} M) ve pantoprazol (5×10^{-4} M) varlığında (Diltiazem uygulamasını takiben 10 dk sonra pantoprazol uygulandı) EFS uygulandı. Tüm kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.4.7. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Nitrik Oksidin Rolü

Dokuların gerimi 1 grama ayarlandı. Dokulara her banyoda 80 mM olacak şekilde KCl eklendi ve elde edilen kasılma yanıtları kaydedildi (Kontrol yanıtları). Daha sonra dokular yıkandı ve dinlendirildi. On dakikalık bekleme süresinden sonra L-NAME (5×10^{-4} M) varlığında KCl (80 mM) uygulandı. Pantoprazol etkisinde NO'in etkisinin araştırıldığı çalışmada L-NAME (5×10^{-4} M) ve pantoprazol (5×10^{-4} M) varlığında KCl (80 mM) uygulandı. Tüm kasılma yanıtları maksimum kontrol yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İzole sıçan detrusor kasında ACh, KCl ve EFS ile indüklenen kontrol yanıtlarındaki maksimum yanıtlar %100 olarak kabul edildi. Pantoprazol, diltiazem ve L-NAME varlığındaki yanıtlar ise bu maksimum yanıtın yüzdesi olarak ifade edildi.

Sonuçlar ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Veri analizi GraphPad Prism (v6.0) (GraphPad Software Inc., San Diego, Calif., USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildikten sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc test için de Tukey-Kramer testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

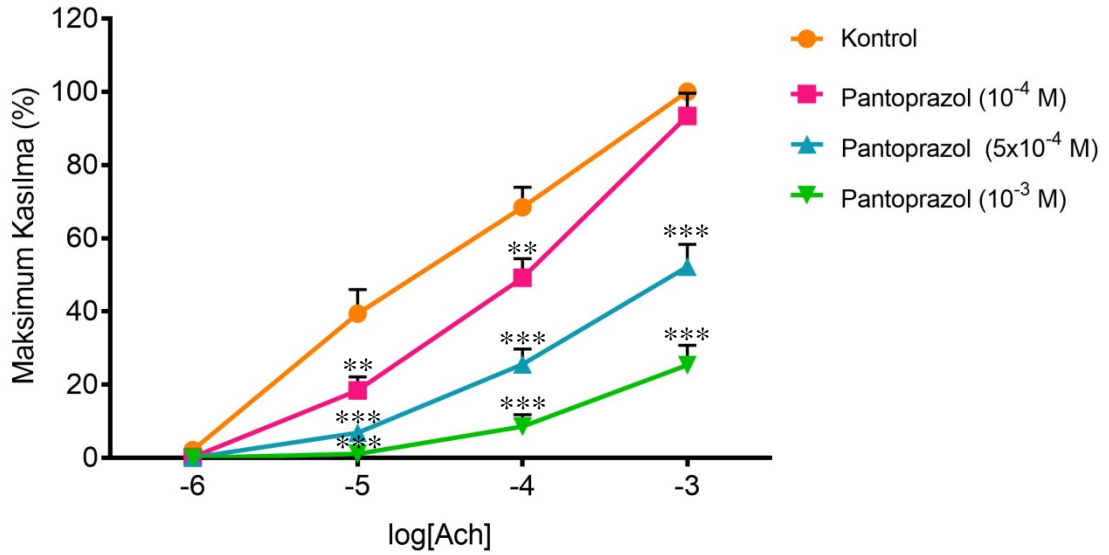


4. BULGULAR

4.1. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Pantoprazol 10^{-4} M konsantrasyonda ACh nin 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltırken ($p<0,01$) ACh nin 10^{-3} M konsantrasyondaki kasılma yanıtlarını değiştirmedii (şekil 12).

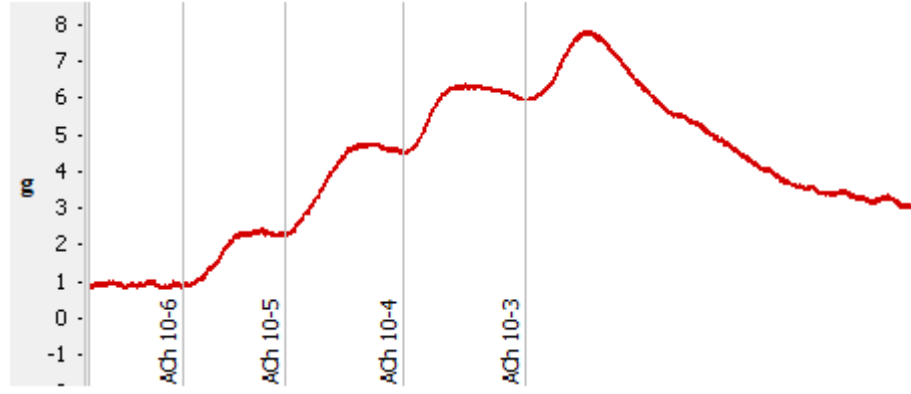
Pantoprazol 5×10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda ACh nin 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} M konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$) (şekil 12, 13, 14).



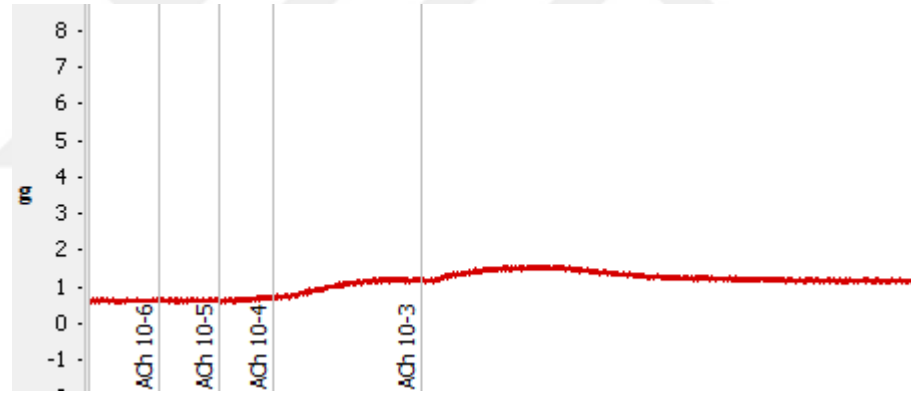
şekil 12. Pantoprazolün ACh ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

** $p<0,01$, *** $p<0,001$ Kontrol grubuna göre ($n=7$)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir



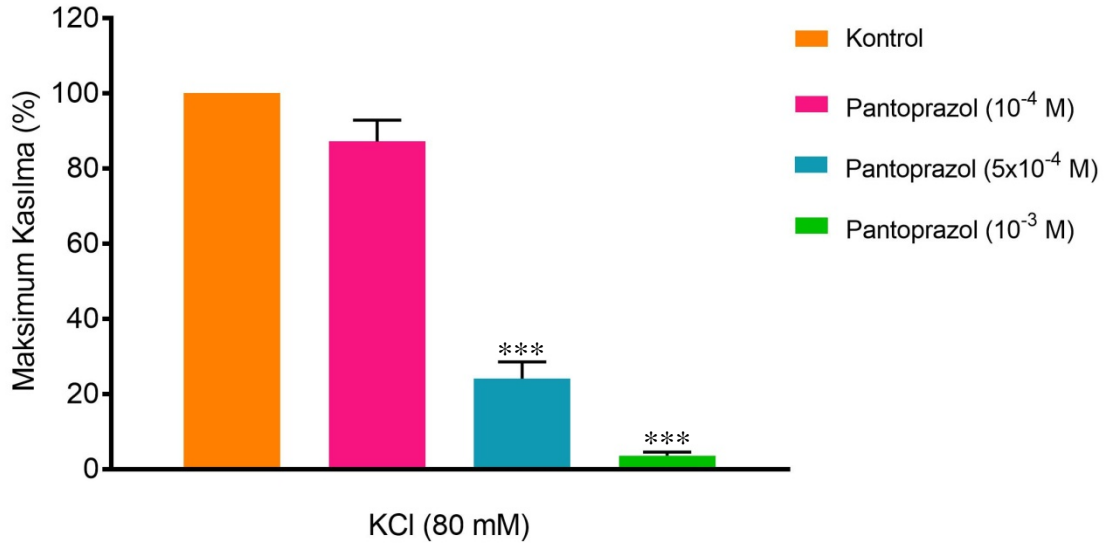
Şekil 13. İzole sıçan detrusorunda kümülatif ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) ile indüklenen kasılma yanıtları



Şekil 14. İzole sıçan detrusorunda pantoprazol (10^{-3} M) varlığında kümülatif ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) ile indüklenen kasılma yanıtları

4.2. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

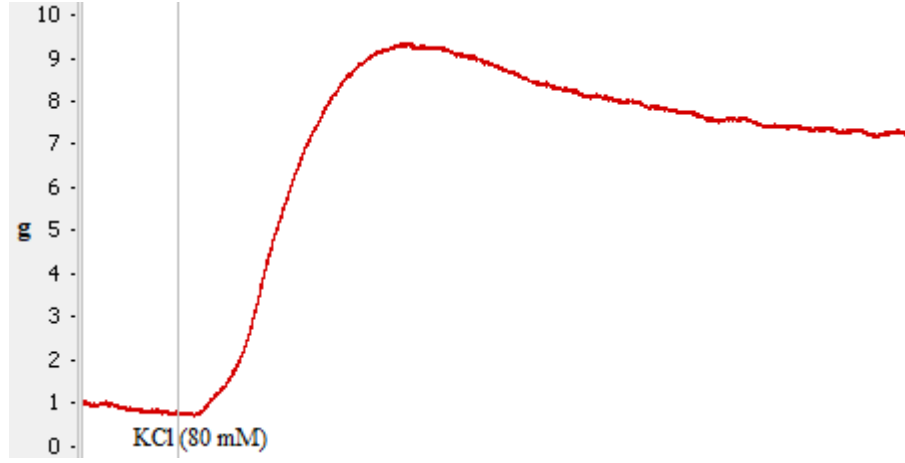
Pantoprazol 10^{-4} M konsantrasyonda KCl (80mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre değiştirmezken, 5×10^{-4} ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p < 0,001$) (Şekil 15, 16, 17).



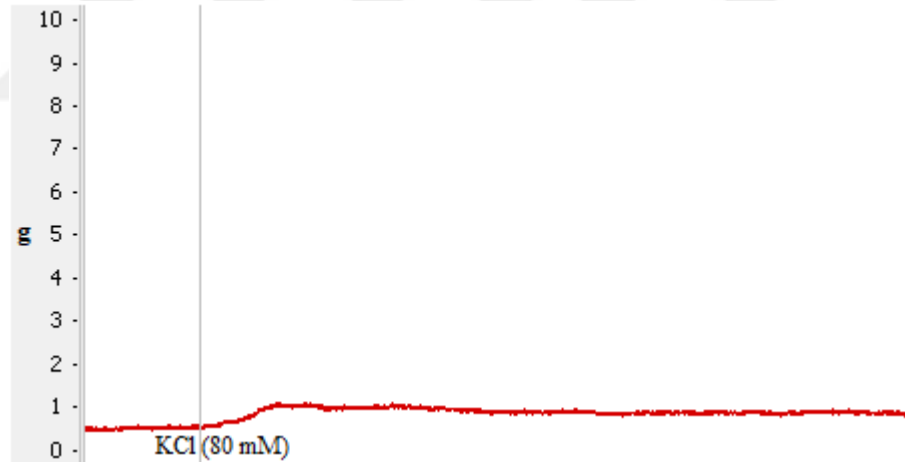
Şekil 15. Pantoprazolün KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

*** $p < 0,001$ Kontrol grubuna göre (n=7)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir



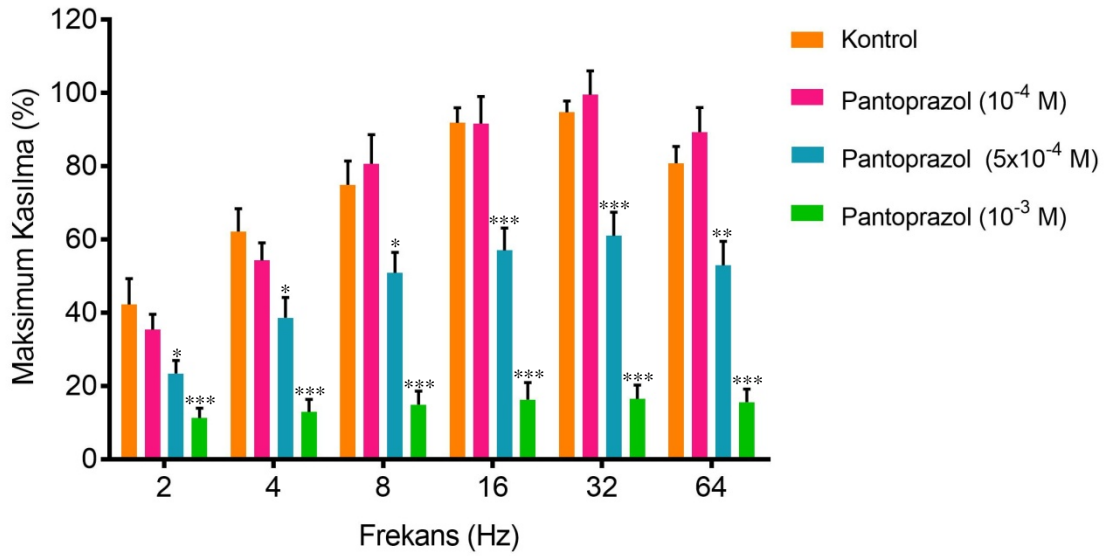
Şekil 16. İzole sıçan detrusorunda KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtları



Şekil 17. İzole sıçan detrusorunda pantoprazol (10^{-3} M) varlığında KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtları

4.3. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

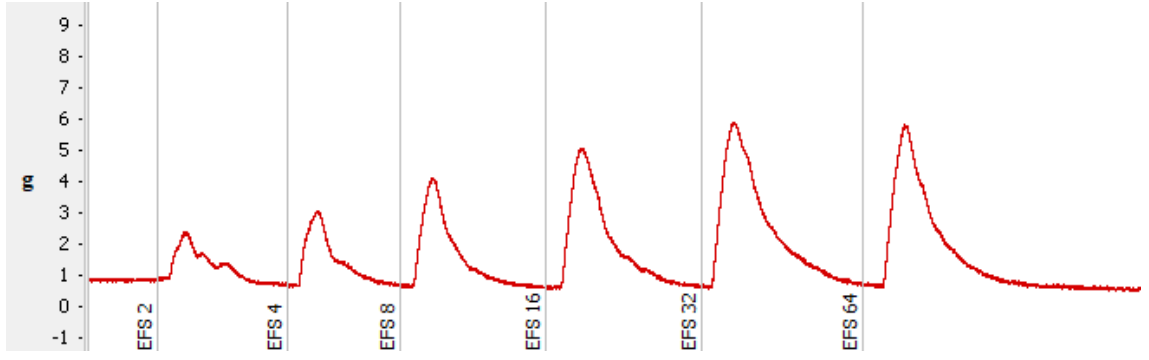
Pantoprazol 10^{-4} M konsantrasyonda EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna değiştirmezken, 5×10^{-4} ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda tüm frekanslarda EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) (Şekil 18, 19, 20).



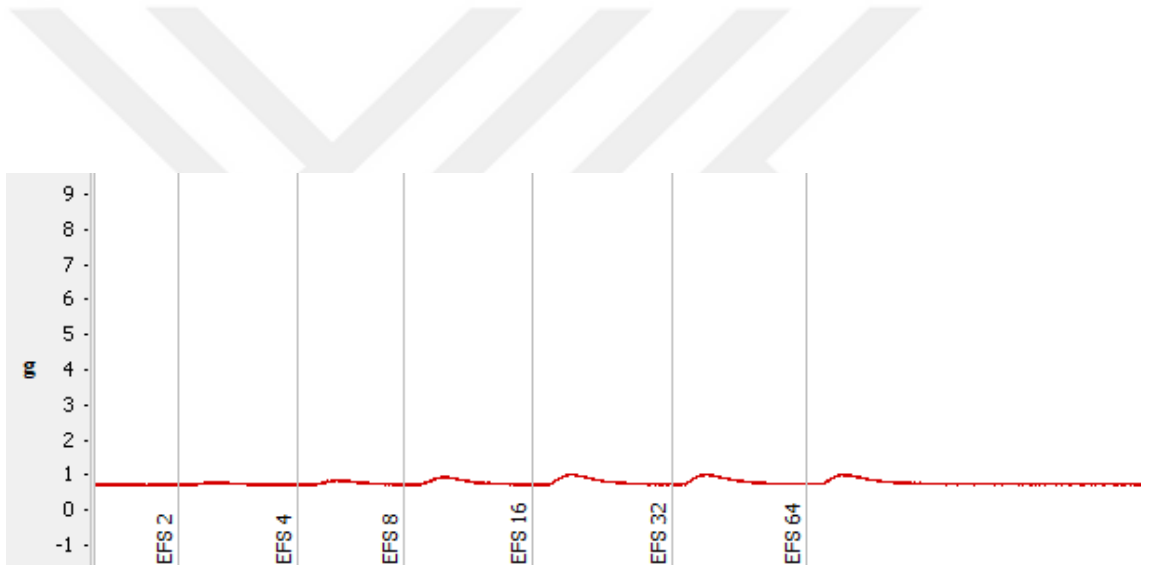
Şekil 18. Pantoprazolün EFS ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ Kontrol grubuna göre ($n=7$)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir



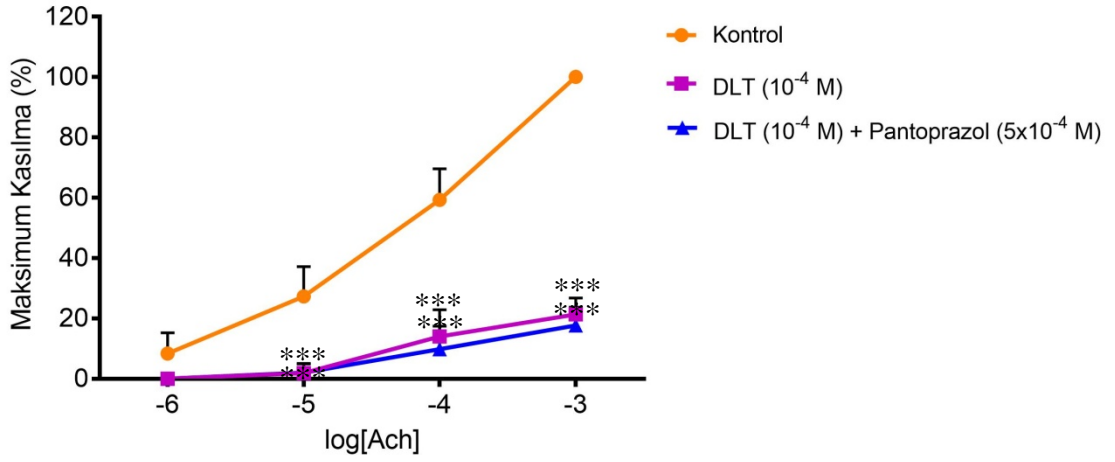
Şekil 19. İzole sıçan detrusorunda EFS (2-64 Hz) ile indüklenen kasılma yanıtları



Şekil 20. İzole sıçan detrusorunda pantoprazol (10^{-3} M) varlığında EFS (2-64 Hz) ile indüklenen kasılma yanıtları

4.4. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Asetilkolin ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Diltiazem 10^{-4} M konsantrasyonda ACh nin 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} M konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$). Pantoprazol (5×10^{-4} M) ile diltiazem (10^{-4} M) kombine uygulandığında, tek başına diltiazem (10^{-4} M) uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ACh nin 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} M konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtlarını değiştirmedii (şekil 21).



şekil 21. Pantoprazolün diltiazem varlığında ACh ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

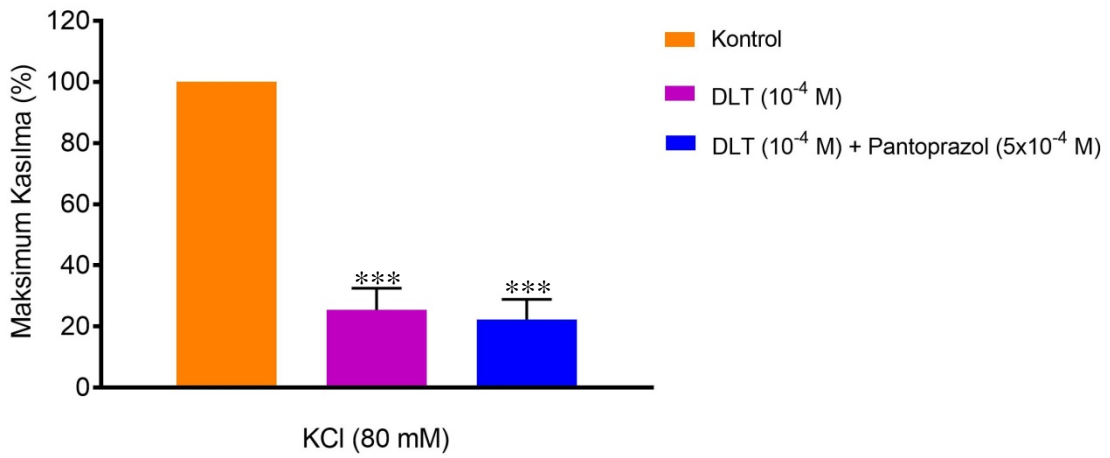
DLT: Diltiazem

*** $p<0,001$ Kontrol grubuna göre (n=7)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir

4.5. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Diltiazem 10^{-4} M konsantrasyonda KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$). Pantoprazol (5×10^{-4} M) ile diltiazem (10^{-4} M) kombine uygulandığında, tek başına diltiazem (10^{-4} M) uygulanan gruba göre KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını değiştirmedii (şekil 22).



şekil 22. Pantoprazolün diltiazem varlığında KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

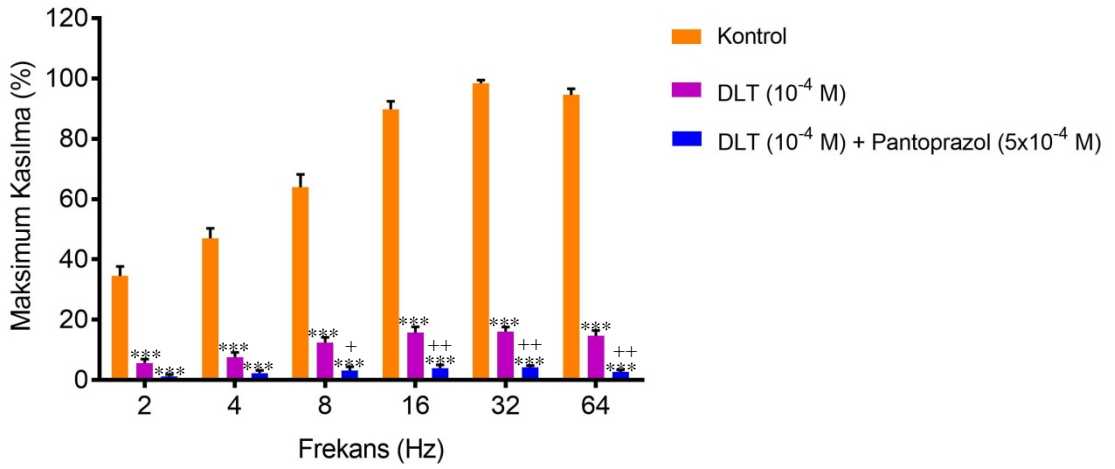
DLT: Diltiazem

*** $p<0,001$ Kontrol grubuna göre (n=7)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir

4.6. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Elektriksel Alan Stimülasyonu ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Kalsiyum Kanallarının Rolü

Diltiazem 10^{-4} M konsantrasyonda tüm frekanslarda EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$). Pantoprazol (5×10^{-4} M) ile diltiazem (10^{-4} M) kombine uygulandığında, tek başına diltiazem (10^{-4} M) uygulanan gruba göre 8-64 Hz aralığında EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$, $p<0,01$) (Şekil 23).



Şekil 23. Pantoprazolün diltiazem varlığında EFS ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

DLT: Diltiazem

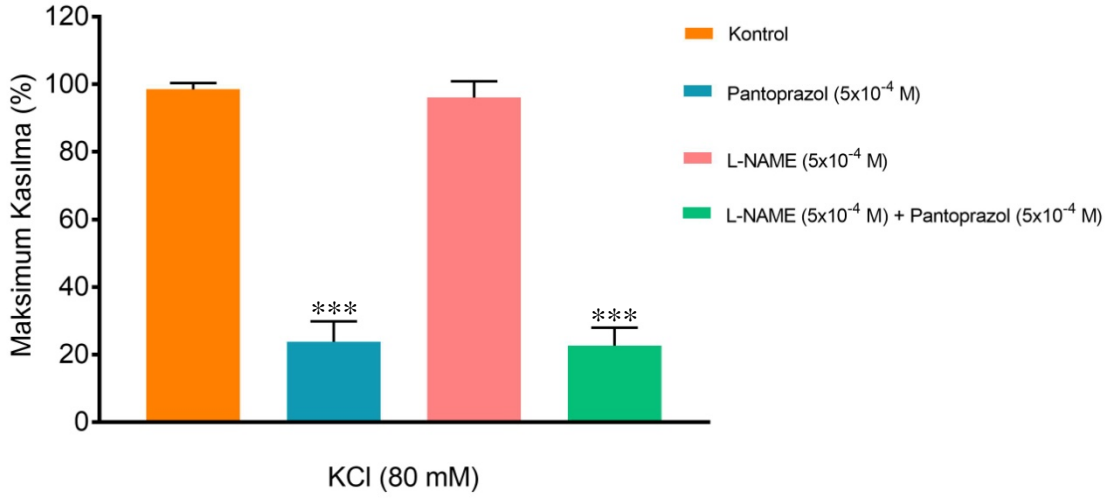
*** $p<0,001$ Kontrol grubuna göre (n=7)

+ $p<0,05$, ++ $p<0,01$ Diltiazem grubuna göre (n=7)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir

4.7. Pantoprazolün Mesane Detrusor Kasında Potasyum Klorür ile İndüklenen Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisinde Nitrik Oksidin Rolü

Pantoprazol 5×10^{-4} M, KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p < 0,001$). L-NAME (5×10^{-4} M), KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre değiştirmeydi. Pantoprazol (5×10^{-4} M) ile L-NAME (5×10^{-4} M) kombine uygulandığında, KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltırken ($p < 0,001$), tek başına pantoprazol (5×10^{-4} M) uygulanan gruba göre ise değiştirmeydi. (şekil 24).



şekil 24. Pantoprazolün L-NAME varlığında KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi

*** $p < 0,001$ Kontrol grubuna göre (n=7)

Tüm değerler ortalama \pm S.E.M. olarak verilmiştir

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada pantoprazolün izole sıçan mesane detrusor kasında asetilkolin (ACh), potasyum klorür (KCl) ve elektriksel alan stimülasyonu (EFS) ile indüklenen kasılma yanıtları üzerine etkisi ve bu etkinin Ca^{++} kanalları ve nitrik oksit (NO) ile ilişkisi araştırıldı. Pantoprazol; ACh, KCl ve EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak inhibe etti. Pantoprazol Ca^{++} kanal blokörü diltiazem ile birlikte uygulandığında ACh ve KCl yanıtlarında tek başına diltiazem uygulanan gruba göre anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi ancak EFS ile indüklenen yanıtları anlamlı olarak azalttı. Pantoprazol nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ile kombine uygulandığında tek başına pantoprazol uygulanan gruba göre KCl ile indüklenen yanıtlarda anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi.

Pantoprazol mide asit düzeyini azaltmak ve asit ile ilişkili rahatsızlıkları engellemek için günümüzde sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörüdür. Pantoprazol kullanan olguların bir kısmında çeşitli üriner problemler bildirilmiştir. Bu problemlerden biri de üriner retansiyon denen mesanenin yeterince kasılmamasına bağlı idrar çıkışının azalmasıdır (eHealthMe 2018). Bu durum pantoprazolün mesane detrusor kasını etkileyerek üriner retansiyona neden olabileceğini düşündürmüştür. Çeşitli in vitro çalışmalarda da pantoprazol ve diğer proton pompa inhibitörlerinin (PPI) aorta (Okabe ve ark., 1996; Kelicen ve ark., 2002), korpus kavernozum (Sarioglu ve ark., 2000), miyometriyum (Yıldırım ve ark., 2001; Terranova ve ark., 2014), radyal arter (Naseri ve Yenişehirli, 2006), vas deferens (Yenişehirli ve Onur, 2006), ileum (Kurt ve ark., 2011) ve özofagus sfinkteri (Duman ve ark., 2011) üzerinde etkili gevşeme yanıtı oluşturdukları gösterilmiştir. Ancak pantoprazolün mesane detrusor kası üzerindeki etkisi ve etki mekanizmasıyla ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu amaçla biz de sıçan izole mesane detrusor kasında pantoprazolün etkisini ve olası etki mekanizmalarını araştırmayı planladık.

Mesane detrusor kasında parasempatik aktivite hakimdir ve mesane içi basınç belli bir değere ulaştığında pelvik sinirler aracılığıyla efferent bir parasempatik uyarı detrusorda ACh aracılı kasılma meydana gelmesine neden olur (De Groat, 1981; Sivrioğlu, 2005). ACh etkisini muskarinik reseptörler aracılığıyla göstermektedir ve detrusor kasında ACh'nin kasıcı etkisinin farede (Canda ve ark., 2009), sıçanda (Wang ve ark., 1995; Longhurst ve ark., 1995), kobayda (Noronha-Blob ve ark., 1989) ve

insanda (Chess-Williams ve ark., 2001; Fetscher ve ark., 2002) direkt olarak muskarinik 3 (M_3) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Detrusor düz kasında M_3 reseptörlerinin aktivasyonu ile fosfoinositidin hidrolizi sonucu inositol trifosfat (IP_3) ve diaçilgliserol (DAG) açığa çıkar. IP_3 sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salıverilmesine neden olurken DAG L-tipi Ca^{++} kanallarının açılması sonucu ekstraselüler Ca^{++} 'un hücre içine girişine neden olmaktadır (Sellers ve Chess-Williams, 2012).

Çalışmamızda pantoprazol 5×10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda izole sıçan detrusor kasında kümülatif ACh (10^{-6} - 10^{-3} M) ile indüklenen kasılma yanıtlarını doza bağımlı olarak azalttı. Asetilkolin ile indüklenen kasılma yanıtlarının pantoprazol ile azalmasının iki farklı mekanizma aracılığıyla olabileceği düşünülebilir. Pantoprazol muskarinik M_3 reseptörlerini bloke etmesi sonucu ACh'nin M_3 reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir ve buna bağlı olarak kasılma yanıtlarını azaltabilir. Ya da pantoprazol L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek hücre içine Ca^{++} girişinin engeller ve buna bağlı olarak da ACh'e bağlı detrusor kasılma yanıtlarını azaltır.

Pantoprazolün ACh yanıtlarını hangi mekanizma ile azalttığını tespit etmek içinse L-tipi Ca^{++} kanal blokörü olan diltiazem (10^{-4} M) kullandık. Diltiazem tek başına ACh ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrole göre anlamlı olarak azalttı. Pantoprazol (5×10^{-4} M) diltiazem ile kombine edildiğinde tek başına DLT (10^{-4} M) uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ACh'nin 10^{-6} - 10^{-3} M konsantrasyon aralığındaki kasılma yanıtlarını değiştirmedii. Diltiazem L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke eder ve ACh'nin detrusor düz kasındaki M_3 reseptörlerini aktive etmesi sonucu meydana gelen hücre içine Ca^{++} girişini engelleyerek kasılma yanıtını azaltır. Diltiazem kullandığımızda Ca^{++} kanallarını bloke ettik ve pantoprazolün muskarinik agonist rolünün olup olmadığını araştırdık. Eğer pantoprazol muskarinik M_3 reseptörlerini bloke ederek ACh yanıtlarını azaltmış olsaydı diltiazem ile pantoprazolü kombine kullandığımızda meydana gelen kasılma yanıtlarının diltiazemin tek başına uygulanması sonucu meydana gelen kasılma yanıtlarına göre çok daha az olması beklenirdi. Ancak çalışmamızda diltiazem ve diltiazem-pantoprazol kombinasyonu ACh ile indüklenen kasılmalarını benzer oranda azalttı. Bu sonuçlar da pantoprazolün izole sıçan detrusor kasında ACh ile indüklenen kasılma yanıtlarını azaltmasında muskarinik M_3 reseptörlerinin blokajının rol oynamadığını ve pantoprazolün L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek bu etkiyi

gösterebileceğini düşündürmektedir. İzole sıçan özofagus sfinkteri üzerinde yapılan bir çalışmada da pantoprazolün karbakol ile indüklenen kasılma yanıtlarını doza bağımlı bir şekilde azalttığı gösterilmiş ve pantoprazolün bu etkiyi L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek gösterebileceği ileri sürülmüştür (Duman ve ark., 2011). İzole tavşan korpus kavernozaumu üzerinde yapılan bir çalışmada ise başka bir PPI olan omeprazol fenilefrin ile indüklenen kasılma yanıtlarını doza bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca omeprazolün izole tavşan korpus kavernozaum dokusunda KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarını da bir L-tipi Ca^{++} kanal blokörü olan nimodipin ile benzer şekilde azalttığı ve bu etkinin L-NAME ve indometazin ile geri çevrilmediği gösterilmiş ve omeprazolün KCl yanıtlarını L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek azaltabileceği ileri sürülmüştür (Sarioglu ark., 2000).

Çalışmamızda pantoprazol izole sıçan detrusor kasında KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını azalttı. pantoprazol 10^{-3} M uygulandığında ise KCl yanıtlarını tamamen inhibe etti ($3,63 \pm 0,92$). Ayrıca pantoprazol (5×10^{-4} M) diltiazemle kombine uygulandığında tek başına diltiazem grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. KCl, sarkolemmada meydana gelen depolarizasyon sonucu voltaj bağımlı L-tipi Ca^{++} kanallarının açılmasına neden olur. Hücre dışında bulunan Ca^{++} hücre içine girerek kasılma yanıtı oluşur (England ve ark., 2004). Pantoprazolün KCl'e bağımlı kasılma yanıtlarını azaltması ACh yanıtlarında olduğu gibi L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek bu etkiyi meydana getirebileceği hipotezini güçlendirmektedir. İzole insan miyometriyum dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ve rabeprazol KCl (80 mM), oksitosin, PGE_2 ve Ca^{++} ile indüklenen kasılma yanıtlarını azaltmış ve miyometriyum düz kası üzerinde etkili olan PPI'nin pantoprazol olduğunu ileri sürmüştür. Pantoprazolün bu etkisinin NOS inhibitörü L-NAME, COX inhibitörü indometazin ve Ca^{++} -bağımlı K^+ kanal blokörü iberitoksin ile engellenmediği ve buna bağımlı olarak da etkinin NO, PG ve Ca^{++} -bağımlı K^+ kanallarından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (Terranova ve ark., 2014). Yildirim ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada omeprazol izole insan miyometriyumunda Ca^{++} içermeyen ortamda Ca^{++} (8mM) ile indüklenen kasılmaları azalttığı, bu etkinin L-NAME ve indometazin ile engellenmediği gösterilmiştir. Omeprazolün Ca^{++} (8mM) ile indüklenen kasılmaları Ca^{++} kanallarını bloke ederek azaltabileceği ileri sürülmüştür. Terranova ve ark. (2014) tarafından miyometriyum

üzerinde yapılan çalışmada da Yıldırım ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmadakine benzer şekilde pantoprazolün de izole insan miyometriyumu üzerinde meydana getirdiği gevşetici etkide Ca^{++} kanallarının blokajının rol aldığı ileri sürülmüştür. İzole sıçan ileumu üzerinde yapılan bir çalışmada ise pantoprazol, omeprazol ve lansoprazol 10^{-6} - 10^{-4} M konsantrasyon aralığında ileumun spontan kasılmalarının amplitüdlerini, frekanslarını ve ileumda KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ileum düz kası üzerinde en etkili olan PPI'nin de pantoprazol olduğu bildirilmiştir (Kurt ve ark., 2011). İzole sıçan aortası üzerinde yapılan bir çalışmada da bir PPI olan leminoprazol KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azaltmış ve aorta üzerindeki bu etkisini ise voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını bloke ederek gösterebileceği ileri sürülmüştür. Başka bir PPI olan lansoprazol (3×10^{-4} M) ise izole sıçan vas deferensinde (Yenişehirli ve Onur, 2006) ve insan radyal arteri (Naseri ve Yenişehirli, 2006) üzerinde yapılan çalışmalarda Ca^{++} içermeyen ortamda KCl ile inkübe edilen dokularda Ca^{++} ile indüklenen kasılma yanıtlarını tamamen bloke etmiş ve lansoprazolün bu etkiyi voltaj bağımlı L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek gösterebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda pantoprazol 5×10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını 2-64 Hz aralığındaki tüm frekanslarda anlamlı olarak azaltmıştır. Mesanenin EFS ile uyarılması sonucu ACh ve ATP salıverildiği ve kasılmanın meydana geldiği bilinmektedir (Ziganshin ve ark., 1995). EFS yanıtlarının pantoprazol tarafından azaltılması ACh ve ATP reseptörlerinin bloke edilmesine ve/veya her iki mediyatöründe reseptör aktivasyonu sonucu meydana gelen yolakların bileşeni olan Ca^{++} kanallarının bloke edilmesine bağlı olabilir. Çalışmamızda pantoprazolün EFS ile meydana gelen kasılma yanıtlarını azaltmasında Ca^{++} kanallarının rolünü araştırmak için diltiazem (10^{-4} M) kullandık. Diltiazem EFS ile indüklenen kasılma yanıtlarını 2-64 Hz aralığındaki tüm frekanslarda kontrole göre anlamlı olarak azalttı. Diltiazem pantoprazol (5×10^{-4} M) ile kombine uygulandığında ise tek başına diltiazem uygulanan gruba göre EFS yanıtlarında daha fazla azalma meydana getirdi. Çalışmamızda pantoprazolün ACh ile indüklenen kasılma yanıtlarında meydana getirdiği azalmanın Ca^{++} kanallarının blokajına bağlı olabileceğini gösterdik. Bu durum pantoprazolün etkisinde Ca^{++} kanallarının rolü olduğunu göstermektedir.

Pantoprazolün detrusor düz kasındaki EFS'nin indüklediği kasılma yanıtını değiştirmesi pantaprozolün P2X reseptörlerini etkileyerek ATP'ye bağlı kasılma yanıtını azaltmasına bağlı olabilir. Ancak bu mekanizmanın selektif bir P2X reseptör blokörü kullanılarak aydınlatılması gerekmektedir.

Düz kasların kasılma ve gevşeme mekanizmalarında nitrik oksit (NO) önemli rol oynamaktadır. Detrusor düz kasında da NOS enziminin bulunduğu bildirilmiştir (James ve ark., 1993). Mesane detrusor kasında bulunan interstisyel hücreler cGMP'nin yoğun bir şekilde eksprese edildiği ve bu interstisyel hücrelerin NO'nun önemli bir hedefi olabileceği ileri sürülmüştür (Mumtaz ve ark., 2000). İzole fare mesanesi üzerinde yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada mesane ürotelyumunda ve düz kasında farklı oranlarda endotelial NOS, indüklenbilir NOS ve nöronal NOS'un bulunduğu gösterilmiştir (Satake ve ark., 2017). Yapılan bir başka çalışmada ise izole sıçan detrusor kasında NO donörleri olan SNP ve SIN-1 in % 41'e varan gevşeme yanıtı oluşturduğu gösterilmiş ve NO yolağının mesanede fonksiyonel bir öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür (Persson ve ark., 1992). Çalışmamızda pantoprazolün izole sıçan detrusor kası üzerindeki gevşetici etkisinde NO'nun rolünü belirlemek amacıyla NOS inhibitörü olan L-NAME (5×10^{-4} M) kullandık. L-NAME tek başına KCl (80 mM) ile indüklenen kasılma yanıtlarında kontrole göre anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Pantoprazol (5×10^{-4} M) ise KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarını kontrole göre anlamlı olarak azalttı ($p < 0,001$). L-NAME ile pantoprazol (5×10^{-4} M) kombine uygulandığında ise tek başına pantoprazol uygulanan grup ile karşılaştırıldığında aralarında kasılma yanıtları üzerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu sonuçlar pantoprazolün izole sıçan detrusor kası üzerindeki etkisinin NO'dan tamamen bağımsız olduğunu göstermektedir. Ancak diğer NOS inhibitörlerinin de araştırılması gerekir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Pantoprazolün izole sıçan detrusor kası üzerindeki etkileri ve olası etki mekanizması ilk kez bizim çalışmamızda gösterildi.

2. İzole sıçan detrusor kası üzerinde ACh, KCl ve EFS ile indüklenen kasılma yanıtları pantoprazol tarafından azaltıldı.

3. Pantoprazolün gevşetici etkisinin voltaj bağımlı L-tipi Ca^{++} kanallarının blokajına bağlı olduğu gösterildi.

4. Pantoprazolün izole sıçan detrusor kası üzerindeki gevşetici etkisinin nitrik oksitten bağımsız olduğu tespit edildi.

5. Pantoprazolün etkisinde pürinerjik sistemin rolünün araştırılması gerekir.

Mevcut bulgular pantoprazolün mesane üzerinde etkili bir ilaç olduğunu göstermektedir. Pantoprazolün detrusor kası üzerindeki tüm mekanizmalarının ayrıntılı olarak aydınlatılması gerek pantoprazolün gerek de benzer molekül yapısına sahip diğer bileşiklerin mesanede meydana gelen çeşitli patolojik durumlarda kullanılmalarıyla ilgili ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Albert AP and Large WA. Store-operated Ca^{2+} -permeable nonselective cation channels in smooth muscle cells. *Cell Calcium* 2003;33:345–356.
- Ambache N, Zar MA. Non-cholinergic transmission by postganglionic motor neurones in the mammalian bladder. *J Physiol* 1970;210:761–783.
- Andersson KE. Clinical pharmacology of potassium channel openers. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:244–254.
- Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45:253–308.
- Andersson KE, Appell R, Awad S, Chapple C, Drutz H, Fourcroy J, Finkbeiner AE, Haab F, Wein A. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Khoury S, Wein A., editors. *Incontinence, Second International Consultation on Incontinence*, Plymouth, Plymouth Distributors 2002;479–511.
- Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935–986.
- Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43–53.
- Arner A, Pfitzer G. Regulation of cross-bridge cycling by Ca^{2+} in smooth muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999;134:63–146.
- Avery RB, Johnston D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci* 1996;16:5567–82.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 24. Baskı, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012; 693-694.
- Batra S, Sjogren C, Andersson KE, Fovaeus M. Source of calcium for contractions induced by depolarization and muscarinic receptor stimulation in rabbit urinary bladder. *Acta Physiol Scand* 1987;130:545–551.
- Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:517–529.
- Besancon M, Simon A, Sachs, G, Shin, JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997;272:22438-22446.

- Biology Dictionary 2017. Urinary Bladder Definition. <https://biologydictionary.net/urinary-bladder/> Erişim Tarihi: 22/06/2018
- Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev* 2013;93:653–680.
- Birder LA, Apodaca G, de Groat WC, Kanai AJ. Adrenergic and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;275:226–9.
- Bolotina VM. Store-Operated Channels: Diversity and Activation Mechanisms. *Sci STKE* 2004 Jul 20;2004(243):pe34.
- Bolton TB, Prestwich SA, Zholos AV, Gordienko DV. Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles. *Annu Rev Physiol* 1999;61:85-115.
- Bonci A, Grillner P, Mercuri NB, Bernardi G. L-type calcium channels mediate a slow excitatory synaptic transmission in rat midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci* 1998;18:6693–703
- Bonev AD, Nelson MT. ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells from guinea pig urinary bladder. *Am J Physiol Cell Physiol* 1993;264:1190–200.
- Brading AF. The sarcoplasmic reticulum in disease and smooth muscle dysfunction: therapeutic potential. *Novartis Found Symp* 2002;246: 244–254.
- Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, and Breyer MD. Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:661–690.
- Burnstock G. Purinergic signalling in lower urinary tract. In: Abbracchio MP, Williams M., Editor. *Purinergic and Pyrimidinergic Signalling. I. Molecular, Nervous and Urogenitary System Function*, Berlin, Springer Verlag. 2001:423–515.
- Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986;126(1):67-91
- Burnstock G, Williams M. P2 purinergic receptors: modulation of cell function and therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:862–869.
- Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA, Editör. *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3th ed. Woburn, Butterworth-Heinemann. 2001:191-208.
- Callahan SM, Creed KE. Electrical and mechanical activity of the isolated lower urinary tract of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1981;74:353–358.

- Canda AE, Chapple CR, Chess-Williams R. Pharmacologic responses of the mouse urinary bladder. *Cent Eur J Med* 2009;4(2):192–197
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279–290.
- Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid related disorders. *Drugs* 2003;63(1):101-33.
- Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Sellers DJ. The minor population of M₃ receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5–6):243–248.
- Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Annu Rev Biochem* 1989;58:453–508.
- Damaser MS, Kim KB, Longhurst PA, Wein AJ, Levin RM. Calcium regulation of urinary bladder function. *J Urol* 1997;157:732–738.
- Davies AM, Batchelor TJ, Eardley I, Beech DJ. Potassium channel KV alpha1 subunit expression and function in human detrusor muscle. *J Urol* 2002;167:1881–1886.
- de Groat WC. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Syst* 1981;3(2-4):135-60.
- DeLancey J, Gosling JA, Creed KE, Dixon J, Delmas V, Landon D, Norton P. Gross anatomy and cell biology of the lower urinary tract. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, Editor. *Incontinence. Second International Consultation on Incontinence*, Plymouth, Health Publication. 2002:17–82.
- Dion S, Corcos J, Carmel M, Drapeau G, Regoli D. Substance P and neurokinins as stimulants of the human isolated urinary bladder. *Neuropeptides* 1988;11:83–87.
- Dixon J, Gosling JA. Ultrastructure of smooth muscle cells in the urinary system. In: Motta PM, editor. *Ultrastructure of Smooth Muscle*. London, Kluwer Academic. 1990:153–169.
- Drumm BT, Koh SD, Andersson KE, Ward SM. Calcium signalling in Cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol* 2014;11:555–564.
- Duman M, Özer M, Reyhan E, Demirci Y, Atıcı AE, Dalgıç T, Bostancı EB, Genç E. In vitro effect of pantoprazole on lower esophageal sphincter tone in rats. *World J Gastroenterol* 2011;14;17(46):5105-5109.

- eHealthMe 2018. Pantoprazole and Urinary retention – from FDA reports. <https://www.ehealthme.com/ds/pantoprazole/urinary-retention/>, 2016. Erişim tarihi: 02/03/2018.
- England RCD, Norman RI, Elliott RA. Direct inhibition of rat detrusor muscle contraction by erythromycin. *Neurourol Urodyn* 2004;23:273-279.
- Erol K, Ulak G, Donmez T, Cingi MI, Alpan RS, and Ozdemir M. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated rat urinary bladder smooth muscle. *Urol Int* 1992;49:151–153.
- Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC. M₃ muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002;136:641–643.
- Finkbeiner AE. In vitro effects of vasoactive intestinal polypeptide on guinea pig urinary bladder. *Urology* 1983;22:275–277.
- Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996;51(3):460-82.
- Foster CD, Fujii K, Kingdon J, Brading AF. The effect of cromakalim on the smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1989;97:281–291.
- Foster CD, Speakman MJ, Fujii K, Brading AF. The effects of cromakalim on the detrusor muscle of human and pig urinary bladder. *Br J Urol* 1989;63:284–294.
- Fox AP, Nowycky MC, Tsien RW. Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurones. *J Physiol* 1987;394:149–72.
- Gallagher PJ, Herring BP, Stull JT. Myosin light chain kinases. *J Muscle Res Cell Motil* 1997;18:1–16.
- Ganitkevich V, Hasse V, Pfitzer G. Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent regulation of smooth muscle contraction. *J Muscle Res Cell Motil* 2002;23:47–52.
- Ganitkevich VY, Isenberg G. Contribution of Ca²⁺-induced Ca²⁺ release to the [Ca²⁺]_i transients in myocytes from guinea-pig urinary bladder. *J Physiol* 1992;458:119–137.
- German K, Bedwani J, Davies J, Brading AF, Stephenson TP. Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* 1995;153:1678–1683.
- Gosling JA, Dixon JS, Jen PY. The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. *Eur Urol* 36 Suppl 1999;1:23–30.

- Hagiwara S, Ozawa S, Sand O. Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish. *J Gen Physiol* 1975;65:617–44.
- Hagymasi K, Müllner K, Herszenyi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2011;12(6):873-88.
- Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji (çeviri). 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. 2013:308.
- Harmar AJ, Arimura A, Gozes I, Journot L, Laburthe M, Pisegna JR, Rawlings SR, Robberecht P, Said SI, Sreedharan SP, Wank SA, Waschek JA. International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev* 1998;50:265–270.
- Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, Hill SJ. Expression of muscarinic M3-receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor cultured smooth muscle cells. *J Urol* 1995;154:1241–1245.
- Harvey RA, Skennerton DE, Newgreen D, Fry CH. The contractile potency of adenosine triphosphate and ecto-adenosine triphosphatase activity in guinea pig detrusor and detrusor from patients with a stable, unstable or obstructed bladder. *J Urol* 2002;168:1235–1239.
- Hayta E, Ceyhan-Doğan S. Mesane anatomisi ve biyomekanigi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2013;6(2):1-7.
- Hedge SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci* 1999;64(6-7):419-28.
- Heppner TJ, Bonev AD, Nelson MT. Ca^{2+} -activated K^+ channels regulate action potential repolarization in urinary bladder smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997;273:110–7.
- Hernandez DH, Tesouro RB, Castro-Diaz D. Urinary retention. *Urologia* 2013;80(4):257-264.
- Herrera GM, Nelson MT. Differential regulation of SK and BK channels by Ca^{2+} signals from Ca^{2+} channels and ryanodine receptors in guinea-pig urinary bladder myocytes. *J Physiol* 2002;541 483–492.
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996;76:967–1003.
- Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):355-70.

- Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijs VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(5):185-94.
- Husted S, Sjogren C, Andersson KE. Direct effects of adenosine and adenine nucleotides on isolated human urinary bladder and their influence on electrically induced contractions. *J Urol* 1983;130: 392–398.
- James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:366–372.
- Jeremy JY, Tsang V, Mikhailidis DP, Rogers H, Morgan RJ, Dandona P. Eicosanoid synthesis by human urinary bladder mucosa: pathological implications. *Br J Urol* 1987;59:36–39.
- Jeziar JR, Brady JD, Rosenstein DI, McCammon KA, Miner AS, Ratz PH. Dependency of detrusor contractions on calcium sensitization and calcium entry through LOE-908-sensitive channels. *Br J Pharmacol* 2001;134:78–87.
- Jungnickel PW. Pantoprazole: A New Proton Pump Inhibitor. *Clin Ther* 2000;22(11):1268-93.
- Kajioka S, Nakayama S, McMurray G, Abe K, Brading AF. Ca(2+) channel properties in smooth muscle cells of the urinary bladder from pig and human. *Eur J Pharmacol* 2002;443:19–29.
- Karicheti V, Christ GJ. Physiological roles for K⁺ channels and gap junctions in urogenital smooth muscle: implications for improved understanding of urogenital function, disease and therapy. *Curr Drug Targets* 2001;2:1–20.
- Kelicen P, Pekiner C, Sarioglu Y, Uma S. Omeprazole-induced relaxation in rat aorta is partly dependent on endothelium. *Pharmacol Res* 2002;46(4):321-3.
- Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59:415–422.
- Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996;273:245–248.
- Kinder RB, Mundy AR. Atropine blockade of nerve-mediated stimulation of the human detrusor. *Br J Urol* 1985;57:418–421.
- Kinder RB, Restorick JM, Mundy AR. Vasoactive intestinal polypeptide in the hyper-reflexic neuropathic bladder. *Br J Urol* 1985;57:289–291.

- King JA, Huddart H, Staff WG. Effect of choline ester analogues, noradrenaline and nifedipine on normal and hypertrophied human urinary bladder detrusor muscle. *Gen Pharmacol* 1998;30:131–136.
- Klabunde RE. Vascular Smooth Muscle Contraction and Relaxation. <http://cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP026>, 2004. Erişim tarihi: 5/5/2018
- Klarskov P. Non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory nerve responses of bladder outlet smooth muscle in vitro. *Br J Urol* 1987;60:337–342.
- Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(3):243-70.
- Kostyuk PG. Diversity of calcium ion channels in cellular membranes. *Neuroscience* 1989;28:253–61.
- Kromer W. Similarities and differences in the properties of substituted benzimidazoles: A comparison between pantoprazole and related compounds. *Digestion* 1995;56:443-454.
- Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinişans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998;56(2):57-70.
- Kurt A, Altun A, Bağcivan I, Koyuncu A, Topcu O, Aydın C, Kaya T. Effects of proton pump inhibitors and h(2) receptor antagonists on the ileum motility. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:218342.
- Lecci A, Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept* 2001;101:1–18.
- Lee HY, Bardini M, Burnstock G. Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J Urol* 2000;163:2002–2007.
- Levin RM, Wein AJ. Effect of vasoactive intestinal peptide on the contractility of the rabbit urinary bladder. *Urol Res* 1981;9:217–218.
- Levin RM, Zderic SA, Yoon JY, Sillen U, Wein AJ. Effect of ryanodine on the contractile response of the normal and hypertrophied rabbit urinary bladder to field stimulation. *Pharmacology* 1993;47:244–251.
- Lindberg P, Brandstrom A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev* 1990;10(1):1-54.
- Llinás RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insight into central nervous system function. *Science* 1988;242:1654–64.

- Llinás R, Sugimori M, Lin J-W, Cherksey B. Blocking and isolation of a calcium channel from neurons in mammals and cephalopods utilizing a toxin fraction (FTX) from funnel-web spider poison. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1689–93.
- Llinás R, Yarom Y. Properties and distribution of ionic conductances generating electroresponsiveness of mammalian inferior olivary neurones in vitro. *J Physiol* 1981;315:569–84.
- Longhurst PA, Leggett RE, Briscoe AK. Characterization of the functional muscarinic receptors in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1995;116:2279–2285.
- Maggi CA. The dual, sensory and “efferent” function of the capsaicin-sensitive primary sensory neurons in the urinary bladder and urethra. In: *Nervous Control of the Urogenital System*. Chur, Switzerland, Harwood Academic. 1993:383–422.
- Maggi CA. The mammalian tachykinin receptors. *Gen Pharmacol* 1995;26:911–944.
- Malmgren A, Andersson KE, Sjogren C, Andersson PO. Effects of pinacidil and cromakalim (BRL 34915) on bladder function in rats with detrusor instability. *J Urol* 1989;142:1134–1138.
- Masters JG, Neal DE, Gillespie JI. The contribution of intracellular Ca^{2+} release to contraction in human bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999;127:996–1002.
- Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. *Digestion* 2000;62:73–81.
- Miller RJ. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 1987;235:46–52.
- Mumtaz FH, Khan MA, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications. *BJU Int* 2000;85(5):567–578.
- Munro DD, Wendt IR. Effects of cyclopiazonic acid on $[Ca^{2+}]_i$ and contraction in rat urinary bladder smooth muscle. *Cell Calcium* 1994;15:369–380.
- Naseri E, Yenişehirli A. Proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole induce relaxation of isolated human arteries. *Eur J Pharmacol* 2006;15;531(1-3):226-31.
- Nobe K, Sutliff RL, Kranias EG, Paul RJ. Phospholamban regulation of bladder contractility: evidence from gene-altered mouse models. *J Physiol* 2001;535:867–878.

- Noronha-Blob L, Lowe V, Patton A, Canning B, Costello D, Kinnier WJ. Muscarinic receptors: relationships among phosphoinositide breakdown, adenylate cyclase inhibition, in vitro detrusor muscle contractions and in vivo cystometrogram studies in guinea pig bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:843–851.
- Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985;316:440–3.
- O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK, Ford AP, Popert R, McMahon SB. A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladders of patients with symptomatic outlet obstruction. *BJU Int* 2001;87:617–622.
- O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, Chang TK, Ford AP, Rymer JM, Popert R, Burnstock G, McMahon SB. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002;167:157–164.
- Okabe S, Amagase K, Fujita H, Iwata K, Satake N, Shibata S. Vasoinhibitory effect of leminoprazole, a H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase inhibitor, on rat aortic rings. *Gen Pharmacol* 1996;27(1):117-21.
- Parsons ME. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8 Suppl 1:S15-20
- Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* 1982;20:524–527.
- Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 1992;107(1):178-84.
- Pisegna JR. Switching between intravenous and oral pantoprazole. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:27–32.
- Protti DA, Llano I. Calcium currents and calcium signaling in rod bipolar cells of rat retinal slices. *J Neurosci* 1998;18:3715–24.
- Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man. *Drugs Today* 1999;35(10):765-72.
- Randall A, Tsien RW. Pharmacological dissection of multiple types of Ca²⁺ channel currents in rat cerebellar granule neurons. *J Neurosci* 1995;15:2995–3012.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 8. Baskı. Çin, Elsevier Limited. 2016; 51-53.
- Reubi JC. In vitro evaluation of VIP/PACAP receptors in healthy and diseased human tissues. Clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 2000;921:1–25.

- Reuter H. Diversity and function of presynaptic calcium channels in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:331–7.
- Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998;56:307-335.
- Rossi AE, Dirksen RT. Sarcoplasmic reticulum: the dynamic calcium governor of muscle. *Muscle Nerve* 2006;33:715–731
- Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997;17(1):22-37.
- Sarioglu Y, Yildirim S, Utkan T, Yildirim MK, Uma S. Evidence of relaxant effect of omeprazole in rabbit corpus cavernosum in vitro. *Life Sci* 2000 Mar 3;66(15):1411-21.
- Satake Y, Satah K, Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in β -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(1):33-42.
- Sellers DJ, Chess-Williams R. Muscarinic Agonists and Antagonists: Effects on the Urinary Bladder. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(208):375-400.
- Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by Proton Pump Inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004;126(25):7800-11.
- Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002;123:1588-97.
- Sigala S, Mirabella G, Peroni A, Pezzotti G, Simeone C, Spano P, Cunico SC. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology* 2002;60:719–725.
- Sivrioğlu K. Mesane anatomisi ve işeme fiziolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:16-8.
- Sjogren C, Andersson KE, Mattiasson A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J Urol* 1985;133:136–140.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and nonmuscle myosin II. *J Physiol* 2000;522:177–185.
- Stedman CA, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963–78.

- Stull JT, Krueger JK, Kamm KE, Gao ZH, Zhi G, Padre R. Myosin light chain kinase. In: Barany M, editor. *Biochemistry of Smooth Muscle*. New York, Academic 1996;119–130.
- Symons M. Rho family GTPases: the cytoskeleton and beyond. *Trends Biochem Sci* 1996;21:178–181.
- Tagliani M, Candura SM, Di Nucci A, Franceschetti GP, D'Agostino G, Ricotti P, Fiori E, Tonini M. A re-appraisal of the nature of the atropine-resistant contraction to electrical field stimulation in the human isolated detrusor muscle. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997;356:750–755.
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for beta3- adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1367–1373.
- Terranova C, Petrella C, Improta G, Severini C, Signore F, Damiani P, Plotti F, Scarpignato C, Angioli R. Relaxant effect of proton pump inhibitors on in vitro myometrium from pregnant women. *Eur J Pharm Sci* 2014;52:125-31.
- Thorneloe KS, Nelson MT. Properties and molecular basis of the mouse urinary bladder voltage-gated K⁺ current. *J Physiol* 2003;549:65–74.
- Tramontana M, Catalioto RM, Lecci A, Maggi CA. Role of prostanoids in the contraction induced by a tachykinin NK2 receptor agonist in the hamster urinary bladder. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;361:452–459.
- Uchida W, Masuda N, Shirai Y, Shibasaki K, Satoh N, Takenada T. The role of extracellular Ca²⁺ in carbachol-induced tonic contraction of the pig detrusor smooth muscle. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994;350:398–402.
- Vial C and Evans RJ. P2X receptor expression in mouse urinary bladder and the requirement of P2X(1) receptors for functional P2X receptor responses in the mouse urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2000;131:1489–1495.
- Visser AJ, van Mastriigt R. Simultaneous recording of mechanical and intracellular electrical activity in human urinary bladder smooth muscle. *BJU Int* 2000;86:113–120.
- Walden PD, Durkin MM, Lepor H, Wetzel JM, Gluchowski C, Gustafson EL. Localization of mRNA and receptor binding sites for the alpha 1a-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol* 1997;157:1032–1038.

- Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:959–966.
- Welage LS. Pharmacologic Properties of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy* 2003;(10 Pt 2):74-80.
- Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:52-62.
- Wibberley A, Chen Z, Hu E, Hieble JP, Westfall TD. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2003;138(5):757–66.
- Wickenden A. K⁺ channels as therapeutic drug targets. *Pharmacol Ther* 2002;94:157–182.
- Wu C, Bayliss M, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A comparison of the mode of action of ATP and carbachol on isolated human detrusor smooth muscle. *J Urol* 1999;162:1840–1847.
- Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002;59:25–29.
- Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, Ogawa T, Fujimura T, Ohtsuka M. Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. *J Urol* 1996;156:1208–1213.
- Yamakage M, Namiki A. Calcium channels - Basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels - A review. *Can J Anaesth* 2002;49(2):151-64.
- Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R. Which muscarinic receptor is important in the bladder? *World J Urol* 2001;19:299–306.
- Yenişehirli A, Onur R. Specific H⁺/K⁽⁺⁾-ATPase inhibitors decreased contractile responses of isolated rat vas deferens. *Pharmacol Res.* 2006;54(6):397-405.
- Yildirim K, Sarioglu Y, Kaya T, Cetin A, Yildirim S. Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle. *Life Sci* 2001;69(4):435-42.
- Yu J, Bose R. Calcium channels in smooth muscle. *Gastroenterology* 1991;100:1448-1460.
- Ziganshin AU, Ralevic V, Burnstock G. Contractility of urinary bladder and vas deferens after sensory denervation by capsaicin treatment of newborn rats. *Br J Pharmacol* 1995;114(1):166-70.

EKLER



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Cansu AKINÖZEL

Doğum Yeri: Erzurum

Doğum Tarihi: 25/05/1992

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Samsun Atatürk Anadolu Lisesi 2006-2010

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2010-2015

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı/Yüksek Lisans 2016-2018

E-posta: c.akinozel@gmail.com