

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

**İZOLE SIÇAN MESANESİ DETRÜSÖR STRİPLERİNDE
NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARIN (NSAİİ)
ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Duygu Belkıs BAŞ

Samsun
Ağustos – 2007

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

**İZOLE SIÇAN MESANESİ DETRÜSÖR STRİPLERİNDE
NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARIN (NSAİİ)
ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Duygu Belkıs BAŞ

Danışman: Prof. Dr. Yüksel KESİM

Samsun
Ağustos – 2007

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım süresince bana yol gösteren, destek veren tüm hocalarıma başta tez danışmanım Prof. Dr.Yüksel KESİM'e, Prof.Dr.Süleyman ÇELİK ve Yrd.Doç.Dr.Mehmet KURT'a, tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerinden çokca yararlandığım Yrd.Doç.Dr.S.Sırrı BİLGE'ye, yardımlarını benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Elif Aksöz, Dr.Evren Şavlı, Dr. Fatih İlkaya ve Dr. Şule Oral'a rahat bir çalışma ortamı için bize her türlü desteği veren Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Aileme; emekleri, sonsuz sevgi ve sabırları için teşekkür ederim.

ÖZET**İZOLE SIÇAN MESANESİ DETRÜSÖR STRİPLERİNDE NSAİİ'LARIN ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Duygu Belkıs BAŞ, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Ağustos 2007**

NSAİİ'ların siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandin sentez inhibisyonu yaptıkları bilinmektedir. Bu çalışma; NSAİİ'ların mesane detrüsör-kas motilitesini prostaglandin sentez mekanizmaları dışındaki fizyolojik mekanizmalar yolu ile etkileyip etkilemediklerini araştırmak amacı ile yapıldı. Bu amaçla çeşitli NSAİİ (aspirin, indometazin, ketoprofen, etofenamat) ların izole sıçan detrüsör stripleri üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmamızda NSAİİ'ların varlığında karbakol (kolinerjik), isoprenalin (β -adrenerjik), EAS (kolinerjik ve NANK) yanıtları değerlendirildi ve farklı NSAİİ'ların olası etkileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

En düşük aspirin konsantrasyonu karbakol yanıtlarını anlamlı olarak azalttı. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise karbakol yanıtları değişmedi. Aspirin kullanıldığı dozlarda isoprenalin yanıtlarını değiştirmede. Aspirin en düşük konsantrasyonda EAS'nun yüksek frekanslı yanıtlarını anlamlı olarak azalttı, düşük frekanslı yanıtlarını ise değiştirmede. Daha yüksek konsantrasyonları EAS yanıtlarında bir değişiklik yapmadı.

İndometazin kullanıldığı dozlarda karbakol yanıtlarını değiştirmede, isoprenalin yanıtlarını anlamlı olarak azalttı. EAS yanıtlarını değiştirmede.

Ketoprofen karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı. İsoiprenalin yanıtlarını sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı olarak azalttı. Ketoprofen kullanıldığı dozlarda EAS yanıtlarını değiştirmede.

Etofenamat karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı. İsoiprenalin yanıtlarını sadece en yüksek konsantrasyonda anlamlı olarak azalttı. Düşük konsantrasyonda EAS yanıtlarını değiştirmede. Yüksek konsantrasyonlarda EAS yanıtlarını anlamlı olarak artırdı.

Sonuçlarımız, sıçan detrüör striplerinde NSAİİ'lar varlığında karbakol, isoprenalin ve EAS yanıtlarında meydana gelen değışikliklerin temel olarak prostaglandin sentez inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer fizyolojik mekanizmaların katkısı daha az görünmektedir. Olasılıkla prostaglandinlerin mesanedeki düzenleyici etkileri kolinerjik transmisyonla ilişkili değildir. Ketoprofen ve etofenamat deneylerinde bulunan sonuçlar AA (araşidonik asit) yolağının LPO (lipoksijenaz) yolağına kayması ve buna bağılı oluşan LT'lerin (lökotrien) de kasılma yanıtlarını arttırması ile açıklanabilir. Aspirin'in en düşük dozunda ortaya çıkan inhibitör etki TxA₂ (tromboksan A₂) sentez inhibisyonuna bağlanabilir. Sıçan mesanesinde elektriksel stimölasyona verilen kontraktıl yanıtların kolinerjik ve NANK iki farklı komponenti vardır. EAS artan frekanslarda uygulandığında düşük frekanslı yanıtlar baskın olarak NANK, yüksek frekanslı yanıtlar ise çoğunlukla kolinerjiktir. Sonuçlarımız EAS yanıtlarında NANK komponentin etkisini de göstermektedir. Aspirin varlığında en düşük dozda görülen inhibitör etki karbakol yanıtları ile uyumlu olup, TxA₂ sentez inhibisyonuna bağlanabilir.

NSAİİ'lar varlığında karbakol, isoprenalin ve EAS yanıtlarını etkileyebilecek en güçlü olası fizyolojik mekanizma Ca⁺⁺ kanalları olabilir. NSAİİ'lar ile Ca⁺⁺ kanalları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için başka çalışmalar gerekmektedir.

ABSTRACT**THE ACTION MECHANISM OF NSAIDs IN ISOLATED RAT URINARY
BLADDER DETRUSOR STRIPS****Phm. Duygu Belkıs BAŞ, M.Sci. Thesis****Ondokuz Mayıs University, Samsun, August 2007**

It's well known that NSAIDs inhibit prostaglandin synthesis through inhibition of cyclooxygenase. This study was designed to ascertain whether NSAIDs affect bladder detrusor-muscle motility through physiological mechanisms other than those involving prostaglandin synthesis. For this purpose, we investigated the influence of various NSAIDs (aspirin, indomethacin, ketoprofen and etofenamate) in isolated rat detrusor strips. In our study, in the presence of NSAIDs carbachol (cholinergic), isoprenalin (β -adrenergic), EFS (cholinergic and non-cholinergic) evoked- response were evaluated and the possible effects of different NSAIDs were compared with each other.

The lowest aspirin concentration significantly reduced the detrusor response to carbachol. At the higher concentrations of aspirin left the response to carbachol unchanged. Aspirin at the doses used, did not change isoprenalin-evoked response. The lowest aspirin concentration significantly reduced the high frequencies of EFS-evoked response, but low frequencies of EFS-evoked response left unchanged. And also at the higher concentrations of aspirin left the response to EFS-evoked response unchanged.

Indomethacin at the doses used did not change the carbachol-evoked response, significantly reduced the detrusor response to isoprenalin. Indomethacin did not change EFS-evoked response.

Ketoprofen significantly enhanced response to carbachol. Only the highest ketoprofen concentration significantly inhibited isoprenalin-evoked response. Ketoprofen at the doses used did not change EFS-evoked response.

Etofenamate significantly enhanced response to carbachol. Only the highest etofenamate concentration significantly inhibited isoprenaline-evoked response. The lowest etofenamate concentration did not change EFS-evoked response. At the higher concentrations significantly enhanced EFS-evoked response.

Our findings in rat detrusor strips show that the changes of carbachol, isoprenaline and EFS-evoked response that occur in the presence of NSAIDs is mainly associated with inhibition of prostaglandin synthesis. The contribution of other physiological mechanisms seems to be less. Probably modulatory role of prostaglandins in the bladder is not associated with cholinergic transmission. The results that we found in etofenamate and ketoprofen trials can be explained by a shift of the arachidonic acid cascade toward the lipoxygenase pathway and leukotriens, the consequent production of lipoxygenase pathway, enhance the contractile response. The reduction of carbachol-evoked response that we have seen at only the lowest concentration of aspirin can be connected to TxA_2 synthesis inhibition. In rat bladder electrical stimulation have two different component; cholinergic and non-adrenergic non-cholinergic component (NANC). When trains of electrical stimuli applied at low frequencies the resultant contractile response tends to be predominantly non-cholinergic, but when high frequencies of EFS are employed the resultant contractile response is largely cholinergic. Our findings may provide a evidence that, the contribution of NANC component. The inhibitory effect that we have seen in the presence of the lowest aspirin concentration is compatible with the carbachol results and that can be connected to TxA_2 synthesis inhibition.

In the presence of NSAIDs the strongest physiological mechanism that could effect carbachol, isoprenaline and EFS-evoked responses is Ca^{++} channels. And to evaluate the possible relation between Ca^{++} channels and NSAIDs further studies are necessary.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane Anatomisi.....	3
2.2. Mesanenin Nörofizyolojisi.....	5
2.3. Mesanenin Nöral ve Hormonal Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar.....	7
2.4. Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları.....	9
2.5. Kolinerjik Sistem ve Muskarinik Reseptörler.....	10
2.5.1. Mesane ve Muskarinik Reseptörler.....	13
2.6. Adrenerjik Sistem ve Beta-Adrenerjik Reseptörler.....	17
2.6.1. Mesane ve Beta-adrenerjik Reseptörler.....	18
2.7. Non-Steroidale Anti-İnflamatuar İlaçlar.....	20
2.8. Prostaglandinler.....	30
2.8.1. Mesane ve Prostaglandinler.....	33
III. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar.....	37
3.2. Cerrahi Yöntem.....	40
3.3. İzole Organ Banyosu.....	40
3.4. Deney Protokolleri.....	41
3.4.1. Karbakolün Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisi	
3.4.1.1. Karbakolün Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat Varlığında Değerlendirilmesi	
3.4.1.1.1. Aspirin Varlığında Karbakol Yanıtları	
3.4.1.1.2. İndometazin Varlığında Karbakol Yanıtları	
3.4.1.1.3. Ketoprofen Varlığında Karbakol Yanıtları	
3.4.1.1.4. Etofenamat Varlığında Karbakol Yanıtları	

3.4.2. İso prenatalinin Mesane Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisi

3.4.2.1. İso prenatalinin Mesane Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat Varlı ğında De ğerlendirilmesi

3.4.2.1.1. Aspirin Varlı ğında İso prenatalin Yanıtları

3.4.2.1.2. İndometazin Varlı ğında İso prenatalin Yanıtları

3.4.2.1.3. Ketoprofen Varlı ğında İso prenatalin Yanıtları

3.4.2.1.4. Etofenamat Varlı ğında İso prenatalin Yanıtları

3.4.3. EAS nun Mesanedeki Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisi

3.4.3.1. EAS nun Mesane Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat Varlı ğında De ğerlendirilmesi

3.4.3.1.1. Aspirin Varlı ğında EAS Yanıtları

3.4.3.1.2. İndometazin Varlı ğında EAS Yanıtlar

3.4.1.3. Ketoprofen Varlı ğında EAS Yanıtları

3.4.3.1.4. Etofenamat Varlı ğında EAS Yanıtları

3.5 İstatistiksel Analiz.....45

IV. BULGULAR.....46

V. TARTIŞMA.....61

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....71

VII. KAYNAKLAR.....72

VIII. ÖZGEÇMİŞ.....83

I.GİRİŞ

Mesanenin iki temel fonksiyonu idrar depolama ve boşaltmadır. Mesanenin çalışmasında çeşitli düzeylerde meydana gelen bozukluklar işeme problemlerine neden olur. Bu problemler depolama ya da boşaltma fonksiyonunda meydana gelmelerine göre iki sınıfa ayrılırlar. Boşaltma fonksiyonundaki bozukluklar taşma (overflow) inkontinansıyla sonuçlanan üriner retansiyona neden olur. Depolama fonksiyonundaki bozukluklarda **idrar tutamama** (üriner inkontinans) problemlerinin çeşitli türleri; sıklıkla sıkışma tipi (urge) ve stres inkontinans, **aşırı aktif mesane** (overaktif mesane) gibi işeme bozuklukları ortaya çıkar (Andersson ve ark.,1999).

Aşırı aktif mesane ve idrar tutamama gibi işeme bozuklukları, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek prevalans göstermektedir. Çeşitli çalışmalar Amerika ve Avrupa'da toplumun % 16'sında aşırı aktif mesane hastalığının bulunduğunu göstermektedir (Rovner ve ark., 2002). Aşırı aktif mesane, özellikle yaşla birlikte artmaktadır. 65 yaş üzeri yaşlılarda aşırı aktif mesane prevalansı % 33-61 olarak bulunmuştur (Shah ve Badlani,2002). Kadınlarda hafif ve şiddetli idrar tutamama prevalansı % 3-17, erkeklerde idrar tutamama prevalansı % 3-11'dir. Kadınlarda menopoz sonrası idrar tutamama prevalansı % 30'lara ulaşmaktadır (Nitti, 2001). İdrar tutamama prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır ve 65 yaş üzeri yaşlılarda bu oran % 34'lere ulaşmaktadır (Ouslander 1990). Bu nedenle medikal ve sosyal bir sorun olan bu tür hastalıkların tedavisinin önemi de artmaktadır.

Bugün bu tür hastalıkların tedavisinde konservatif tedaviler, cerrahi tedaviler ve ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Teorik olarak depolama fonksiyonundaki bozukluklar detrusör aktivitesini azaltan, mesane kapasitesini artıran ve/veya dışarı çıkış direncini artıran ajanlar ile düzeltilebilir. Bu amaçla çok çeşitli ilaçlar denenmiştir. Ancak tedavi efikasitesinin zayıflığı ve yan etkiler nedeniyle henüz tam etkili ilaçlar bulunamamıştır. Bu amaçla tedaviye ilk giren ilaçlar antimuskarinik ilaçlar olmuştur ancak bu ilaçların sık görülen periferik yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Daha sonra α -reseptör antagonistleri, β -reseptör agonistleri, Ca^{++} kanal blokerleri, K^+ kanal açıcıları, antidepresanlar gibi çeşitli ilaçlar tedaviye girmiştir.

Tedaviye giren ilaç gruplarından biri de temel etki mekanizmaları prostaglandin sentez inhibisyonu olan Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)dir. Bununla birlikte; bu etkileri dışında diğer fizyolojik sistemler üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda, farklı türlere ait mesanelerde gösterilmiştir (Borda ve ark.,1982; Jeremy ve ark.,1990; Bolle ve ark.,1998). Fakat, çoğu zaman bu sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir.

Bu çalışmanın amacı; NSAİİ'lerin mesane detrüör-kas motilitesi üzerindeki etkilerinde bu temel etkileri dışında diğer fizyolojik mekanizmaların katkısı olup olmadığını araştırmak ve farklı gruplardan NSAİİ'lerin olası etkilerini birbirleriyle karşılaştırmaktır.

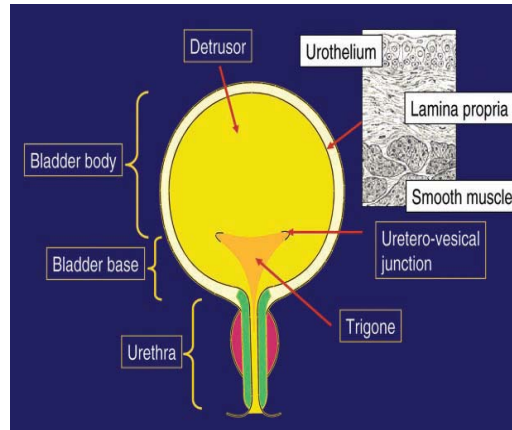
II.GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Anatomisi

Böbreklerden üreterler yolu ile gelen idrarın atılcaya kadar biriktirildiği bir depo olan mesane; içi boş, kas ve zardan yapılmış torba şeklinde bir organdır. Mesane konumu biriktirdiği idrar miktarına göre değişkenlik gösterir. Erişkinde mesane boş iken pelvis minorda bulunur. İdrar biriktikçe bu sınırın üstüne çıkar ve mesane dolu iken üst sınırı umbilikus seviyesinde olabilir. Mesane kadın ve erkekte önde simfizis pubika ile arkada kadında uterus, erkekte rektum ile komşudur (Sancak ve Cumhuriyet,2002). Normal mesane hacmi insanda 220 ml civarında olup, 500 ml'ye kadar idrar burada toplanabilir. Mesane kapasitesi fare'lerde yaklaşık 0.15 ml, sıçan'larda da yaklaşık 1 ml'dir (Andersson ve Arner, 2004).

Mesane iki ana kısma ayrılabilir;

- Üretral deliklerin üstünde yer alan ve idrarın toplandığı temel bölüm olan **mesane gövdesi** (Detrüsör)
- Trigon (Mesanenin arka duvarında yer alan küçük üçgen şeklindeki bölge), Üreterovesikal Bileşke, Derin Detrüsör ve ön mesane duvarından oluşan **mesane tabanı** (Andersson ve Arner, 2004)



Şekil 1. Mesanenin Anatomik Yapısı (Andersson ve Arner,2004)

Trigon tabanının köşelerinde üretral delik (ostium üreteris) ler, tepesinde iç üretra deliği (ostium urethrae internum) bulunur. Sirküler düz kas lifleri iç üretra deliğinin çevresinde iç sfinkter (musculus sphincter urethrae internus) i meydana getirir. Düz kas lifleri submukozal olarak üretra boyunca uzanır ve esaslı çizgili kaslardan oluşan dış sfinkter (musculus sphincter

urethrae externum) yapısına katılır (Sancak ve Cumhuriyet, 2002). Ancak çeşitli araştırmacılar tarafından iç ve dış sfinkter ayrımı olmaksızın fonksiyonel olarak tek bir sfinkter mekanizması olduğu görüşü savunulmaktadır (Sivrioğlu,2005).

Mesane Histolojik Yapısı

Mesane duvarı, üriner sistem boyunca prensipte hep aynı kalan 3 tabakadan oluşur.

- Tunika Mukoza: Organın iç yüzünü örten tabakadır ve plikalar oluşturur. Ancak bu plikalar Trigon kısmında bulunmaz.
- Tunika Muskularis: Musculus detrüsör vesicae olarak da adlandırılır. Mesanenin düz kaslarını oluşturan bu tabaka, **Detrüsör** ve **Trigon** olmak üzere iki bölümde incelenir.

Detrüsör: Üreterovesikal bileşke (UVB) planının üstünde bulunan kas demetleri, bu planın altında yer alan ve mesane tabanını oluşturan kas demetlerinden nöromorfolojik ve nörofarmakolojik açıdan ayrılırlar (Milsom ve ark.ları, 1993).

Mesanenin muskuler tabakası, sadece boyun bölgesinde üç tabakalı düz kas tabakası içerir. İçte ince longitudinal tabaka, ortada kalın sirküler tabaka ve dışta ince longitudinal tabaka bulunur. Mesane gövdesinde ise bu kaslar longitudinal ve sirküler dağılımı temelde korumakla birlikte dağınık olarak dizilmiş olup, herhangi bir kas lifi, seyri boyunca oryantasyonunu değiştirerek, dallanıp içice geçmiş longitudinal ve sirküler kas lifleri oluşturup, her üç tabakada da yer alabilir. Detrüsör liflerinin oluşturduğu bu "ağ örgüsü", kontraksiyon anında, mesanenin boşaltılabilmesi için ideal olarak düzenlenmiştir (Hampel ve ark., 1997).

Trigon: Trigonun sınırlandırdığı bölgede, detrüsör kası üzerinde iki ayrı muskuler tabaka bulunur. Derin tabaka, distal üreterin fibromusküler dış tabakasının (Waldeyer kılıfı) devamıdır ve detrüsöre benzer özellikler taşır. İşeme sırasında mesane boynu ve proksimal uretranın açık kalmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Yüzeyel trigon ise üreterin direkt olarak devamı şeklindedir. Mesane boynuna benzer özellikler taşır (Speakman ve ark.,1988).

- Tunika Serosa: Organın üst yüzünü örten peritonun oluşturduğu tabakadır.

2.2 Mesanenin Nörofizyolojisi

Periferik innervasyon ve bunu kontrol eden merkezi sinir sistemini (MSS) kapsar. Periferik innervasyon; parasempatik, sempatik otonom sinir sistemi ile somatik - motor ve duyu sistemlerinin eşgüdümü ile sağlanır (Walters ve ark., 1993).

A.Otonom Sinir Sistemi

- Parasempatik Sinir Sistemi

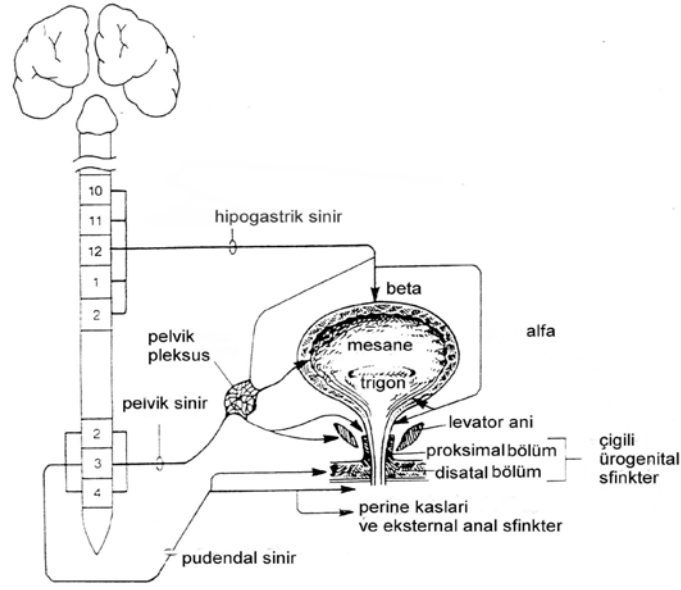
Mesanenin **parasempatik innervasyonu** (sakral) S2-4 segmentlerinin, intermediolateral gri maddesinde yerleşik detrüör çekirdeklerinden başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içinde uzanarak pelvik pleksusa katılır ve detrüör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik lifler düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşır ve detrüörü kasar.

- Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik lifler ise (torakal) T10 ile (lomber) L2 segmentleri arasında, intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten başlar. Preganglionik lifler lomber paravertebral ganglionlarda sonlanır. Postganglionik lifler lomber splanknik sinirler üzerinden inferior mezenterik ganglionlara ulaşır ve hipogastrik pleksus ile presakral fasiaya, üreterin 1-2 cm arkasına gelirler. Bu nöronlar pelvik sinirlerle birleşerek pelvik pleksusu oluşturur ve mesane üzerindeki α ve β adrenerjik reseptörlere ulaşır. Sonuç olarak detrüörü gevşetir, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar.

B. Somatik Sinir Sistemi

Mesanenin somatik innervasyonu sakral S1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX'da yerleşik Onuf's çekirdeği ve sakral S2-4 lamina VII'de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar.



Şekil 2: Mesanenin Sinirsel Uyarımı (Mutlu'dan,2005)

C. Duyu İnnervasyonu

Duyu innervasyonundan sorumlu iki sensör tanımlanmıştır. İlk sensör trigondadır. İkinci sensör ise mesane gövdesindeki gerilme reseptörleridir. Gerilme veya kontraksiyonla uyarılırlar ve mesane doluluk hissinden sorumludurlar. Mesane ve proksimal üretradan gelen afferent yollar, başlıca pelvik visseral sinirler tarafından ve daha az olarak da hipogastrik sinirler tarafından MSS'ne taşınırlar. Pelvik sinirler içinde seyreden afferent lifler gerilmeye duyarlı olan ince miyelinli A-delta ($A\Delta$) lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur. $A\Delta$ liflerini aktive eden mesanede ilk doluluk hissini oluşturan eşik basınçtır. C lifleri ise normalde sessiz olup ancak kimyasal ya da soğuk iritasyonu ile uyarılır.

D. Merkezi Sinir Sistemi

- Beyin: İşeme merkezi beyinde frontal lobda bulunur ve idrarın boşaltılması için uygun zaman ve yer oluncaya dek genel olarak detrüsr kasına inhibitör sinyaller gönderir.
- Beyin Sapı: Pons beyin ve mesane arasındaki temel aracı merkezdir. Serebellum, bazal ganglion, talamus ve hipotalamustan uyarı alır. Üriner sfinkterlerin ve mesanenin aktivitesini koordine ederek bir sinerji içinde çalışmalarını sağlar. Ponsun ön bölgesinde bulunan ve

Pontin İşeme Merkezi - PİM (Barrington Merkezi) olarak adlandırılan bölge mesaneye impulslar gönderir. PİM eksitator etkilidir. PİM'nin stimülasyonu üretral sfinkterin açılmasına detrüörün kasılmasına neden olur.

- Spinal Kort ve Sakral Spinal Kort: Spinal kortla beyin sapı arasında uzun bir iletişim yolu vardır;

Mesane (duysal bilgi) → Sakral kort → Pons → Beyin → Pons → Spinal kort → Sakral kort → mesane

Spinal işeme merkezi sakral S2-4 segmentlerinde bulunur. Mesane motor innervasyonu bu seviyede yapılır. Infantlarda ve küçük çocuklarda beyin mesaneyi yönetecek olgunluğa erişmemiş durumdadır bu nedenle bu görevi sakral kort üstlenmiş durumdadır.

- Serebellum: MSS'nin diğer bölgelerinden aldığı uyarılarla modulator etki yapar. Mesane ve pelvis tabanından uyarı alır. Eferent impulsları detrüör ve dış sfinkterin koordine çalışmasında ve pelvis tabanı tonusunun sürdürülmesinde önemlidir. Serebellum, diğer nörotransmitterler yanında çoğunlukla GABA (gammaaminobutirik asit) aracılığıyla kas tonusunu ve hareketini düzenler.
- Bazal ganglionlar: Spontan detrüör kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkili oldukları düşünülmektedir.
- Talamus, hipotalamus, limbik sistem: Etkileri tam olarak aydınlatılmış değildir. Temporal lobdaki limbik sistem tüm otonomik fonksiyonları etkiler. Hipotalamus beta-endorfin nörotransmitterler ve opioid peptidler aracılığıyla fonksiyon görür.
- Serebral korteks: Frontal lobun superomedial bölümü ve korpus kallosumun kuyruk kısmı mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrüör üzerinde inhibitör etkilidir.

2.3. Mesanenin Nöral ve Hormonal Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar

A. Kolinergik Mekanizmalar

Muskarinik Reseptörler

B. Adrenergik Mekanizmalar

Alfa-Adrenoseptörler

Beta-Adrenoseptörler

C. Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik (NANK) Mekanizmalar

ATP

Nitrik Oksit (NO)

Prostanoidler

Nöropeptidler

- Vasoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)
- Endotelin
- Taksikinin
- Anjiyotensinler

Tablo 1. Mesane Reseptör Dağılımı (de Groat, 2006)

	Kolinerjik	Adrenerjik	Diğer
Mesane Gövdesi	+(M ₂)	-(β ₂)	+Purinerjik (P2X ₁)
	+(M ₃)	-(β ₃)	-VIP
			+Substans P (NK ₂)
Mesane Tabanı	+(M ₂)	+(α ₁)	-VIP
	+(M ₃)		+Purinerjik (P2X)
			+Substans P (NK ₂)

(+) kasılma, (-) gevşeme

2.4 Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları

• Dolum

İstirahat anında mesane hacmindeki büyük artışlara rağmen intravezikal basınçtaki artış minimal düzeydedir veya sıfırdır. **Mesane kompliyansı** (akomadasyon) denilen bu durum, mesane duvarının pasif viskoelastik özelliğine bağlıdır. Bu özelliğe bağlı olarak dolum sırasında mesane duvarındaki düz kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşur. Bunun nedeni mesane duvarındaki gerim reseptörlerinin aktive olmasıdır ve gerim reseptörlerinden başlayan uyarılar duysal parasempatik sinirlerle S2-4 spinal korda ulaşır. Mesane hacmindeki artışa bağlı olarak intravezikal basınç kritik değere ulaştığında veya hızlı mesane dolumunda kolinerjik stimülasyona bağlı olarak meydana gelen detrüsör kas kontraktilesi, spinal sempatik refleks aktivasyonu ile durdurulur.

Dolum esnasında üretra basıncı da giderek artar, bu hipogastrik ve pudental sinirlerdeki aktive artışına bağlıdır. Diğer taraftan sempatik refleks üretra düz kaslarındaki α -reseptörleri uyarak üretral basınç artışına katkıda bulunur.

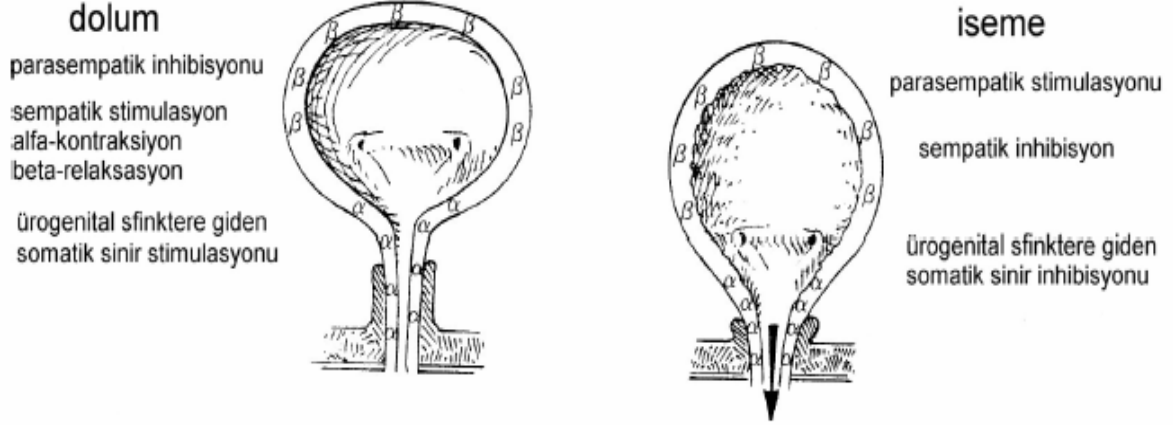
Artan mesane hacmine üç farklı sempatik nöral cevap verilir;

- Detrüsör kasının β -reseptörler aracılığıyla gevşemesi.
- Üretral düz kas aktivitesinde ve üretral basınçta α -reseptörler aracılığıyla artış.
- Pelvik gangliyada transmisyon inhibisyonu ile mesaneye parasempatik akışın engellenmesi.

• İşeme

İntravezikal basınç arttıkça birçok işeme kontraksiyonu görülmeye başlanır. Mesane duvarındaki gerim reseptörlerinden başlayan duysal sinyaller pelvik sinirler ile S2-4 spinal korda iletilir ve sonra refleks olarak aynı sinirler içinde parasempatik sinir lifleri ile geriye mesaneye iletilir. Mesane dolmaya devam ettikçe işeme refleksleri daha sıklaşır ve detrüsör kasının daha fazla kontraksiyon yapmasına neden olur. İşeme refleksi bir kez başladığında kendi kendini uyarıcıdır. İşeme refleksi yeteri kadar güçlü bir şekilde oluştuğundan sonra pudental sinir ile eksternal sfinktere inhibe edici başka bir refleks gönderir. Aslında işeme refleksi otonom spinal bir reflekstir fakat, çeşitli üst merkezler tarafından inhibe edilebilir ya da kolaylaştırılabilir. İşeme refleksinin istemli kontrolü, kortikal alanlar (frontal korteks),

subkortikal alanlar (talamus, hipotalamus, bazal gangliya ve limbik sistem) ve pons (mezensefalik-pontin-meduller retikuler formasyon) arasındaki bağlantılarla kontrol edilir.



Şekil 3. Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları (Mutlu'dan,2005)

2.5 Kolinerjik Sistem ve Muskarinik Reseptörler

Asetilkolin reseptörleri 1914 yılında Sir Henry Dale tarafından muskarinik ve nikotinik reseptörler olarak sınıflandırılmıştır (Dale,1914). Dale'in çalışmalarından yıllar sonra muskarinik reseptörlerin farklı aktivitelere aracılık ettiği bulunmuştur. Muskarinik reseptörler hem merkezi hem de periferal sinir sisteminin nöronlarında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde olan çeşitli sistemlerde birçok önemli temel fizyolojik işlevi içeren düzenlemeye aracılık eder.

Muskarin, muskarinik reseptörlerin seçici olmayan agonisti, atropin ise seçici olmayan antagonistidir.

Muskarinik reseptörlerin farmakolojik ve moleküler alttipleri **M1-M5** olarak gösterilmektedir (Scarpero ve ark.ları, 2003).

Muskarinik reseptörler G proteinleri ile kenetli, 7 transmembranal segmentli reseptörlerdir (Andersson ve Arner, 2004).

Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ikinci haberci bağımlı ve bağımsız yolları uyarabilir. İkinci haberci bağımlı yollarda muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile adenilat siklaz, fosfolipaz C (PLC), fosfolipaz A₂ (PLA₂), fosfolipaz D (PLD) ve hücre içi Ca⁺⁺ salıverilmesini içeren farklı sinyal ileti yollarının uyarıldığı gösterilmiştir (Hulme ve ark.,1990;

Felder ve ark.,1995). Muskarinik reseptör aracılı sinyal iletilisinde, farklı sistemlerde farklı G proteinleri etkili olabilir (Hulme ve ark.,1990). Tek bir mAChR bir ya da birden fazla G proteini ile etkileşebileceği gibi, mAChR'lerin farklı alttipleri aynı G proteini ile kenetlenmektedir (Eglen ve ark., 2000). Ayrıca reseptör tek sinyal iletilici ile kenetlenerek hücre tipine göre farklı yanıtlar da oluşturabilir (Hulme ve ark.,1990; Felder ve ark.,1995). Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, farklı yollar aracılığıyla iyon kanal aktivitesini düzenleyebilir. Muskarinik reseptörlere agonistin bağlanması ile reseptör proteinin üç boyutlu yapısı değişir. Reseptörün aktivasyonu ile G proteininde GDP-GTP değiş tokuşu tetiklenir, GTP bağlı α altbirimi $\beta\gamma$ altbirimlerinden ayrılır ve farklı etkileyici sistemlerle etkileşebilir.

Muskarinik reseptör alttipleri özgül G proteinleri ile etkileşimlerine göre iki gruba ayrılır;

- **M₁, M₃, M₅** reseptörlerinin G protein ailesinden boğmaca toksinine duyarsız **G_{αq/11}** ve **G_{α13}** ile etkileşimi **PLC** ve **PLD'nin aktivasyonuna neden olur**. M₁, M₃, M₅ reseptörleri PLC, PLA₂ ve PLD ile M₂ ve M₄ reseptörlerine göre daha fazla kenetlenir. Bunlara ek olarak M₁, M₃, M₅ reseptörleri **fosfoinozid hidrolizi** aktive eder. Hücre içi Ca⁺⁺ artışı; kalmodülin'e bağımlı adenilat siklazın, kalmodülin'e bağımlı fosfodiesterazların, kalmodülin'e bağımlı protein kinazların ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna neden olur. Ayrıca M₁, M₃, M₅ reseptörlerinin G_s ve G_i proteinleri ile etkileşimi de gösterilmiştir.
- **M₂ ve M₄** reseptörleri boğmaca toksinine duyarlı **G_{i/o}** altbirimleri ile kenetlenerek **adenilat siklazı inhibe eder** ve **sAMP sentezi baskılanır**. Belirli hücre tiplerinde M₂ ve M₄ reseptörlerinin G_i ailesine kenetlenmesiyle PLC-β izoformlarının aktivasyonu belirlenmiş ve G proteinlerinin $\beta\gamma$ altbirimleri aracılı yolla adenilat siklaz izoformlarının aktive olduğu saptanmıştır. Bunun yanısıra, $\beta\gamma$ altbirimlerinin doğrudan K⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarını düzenlediği belirlenmiştir.

'Cabadak, 2006'

- **M₁ Muskarinik Reseptörü:** M₁ reseptörü, MSS'de ACh (asetilkolin) ile indüklenen MAP kinaz aktivasyonuna aracılık eden tek muskarinik reseptördür. ACh MAP kinaz aktivasyonu hafızada önemlidir (Nathanson,2001; English ve Sweatt,1997). Striatumda M₁ eksikliğinin dopaminerjik aktarımını anlamlı düzeyde arttırdığı ve lokomotor etkinliğin arttığı

belirlenmektedir (VanKoppen ve Kaiser, 2003). Pirenzepin ve telenzepin bu reseptörlerin selektif antagonistleridir.

- **M₂ Muskarinik Reseptörü:** İnsanda M₂ muskarinik reseptörü en fazla kalp ve beyincikte eksprese olmaktadır. Bundan başka MSS' de ve otonomik sinirlerin sinir uçlarında bulunur. İnsan periferik lenfositlerinde ve çeşitli lösemi hücre soylarında varlığı gösterilmiştir (Tavebati ve ark.,2002). M₂ reseptörü, akciğerlerde kolinerjik nöronlardan ACh salınmasını inhibe eder. M₂ reseptörlerin selektif kompetitif antagonisti tripitramindir.
- **M₃ Muskarinik Reseptörü:** M₃ reseptör alttipinin ekzokrin salgı bezlerinde ve düz kaslarda ekspresyonu yüksektir. Ayrıca fare eritrolösemi hücreleri (MELC), sıçan mononükleer hücrelerinde, insan kan hücrelerinde, Peer hücrelerinde, oligodendrositlerde, insan nörogloma, astrositoma, glioblastom hücrelerinde ekspresyonu gösterilmiştir. Beyinde, göz sfinkter kaslarında, akciğerlerde, safra kesesi düz kasında, mide ve bağırsaklarda işlevseldir (Nathanson,2001). M₃ reseptörleri tükürük salgılanması ve yiyecek alımının düzenlenmesinde önemlidir. M₃ reseptörlerin selektif antagonisti darifenasindir.
- **M₄ Muskarinik Reseptörü:** Striatumda ekspresyonu yüksektir (Eglen ve ark.,1996). Beyin M₄ reseptörleri merkezi dopaminerjik yanıtların düzenlenmesinde önemlidir. M₄ eksik farelerde bazal lokomotor aktivitesinde ve D1 dopamin reseptör aktivasyonundan sonra lokomotor cevaplarda artış gösterilmiştir. M₄'ün periferik düz kas kasılmasının düzenlenmesinde de rol oynayabileceği belirtilmiştir (Stengel ve ark.,2000).
- **M₅ Muskarinik Reseptörü:** İnsan A2058 melanoma hücrelerinin endojen olarak M₅ reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir (Kohn ve ark.,1996). M₅ reseptörü striatum, hipokampus ve serebellumda düşük düzeyde bulunmuştur (Yasuda ve ark.,1993). Substantia nigra ve ventral tegmental alan gibi orta beyin bölgelerinde çok fazla düzeyde M₅ reseptörü belirlenmiştir. Bu bölgelerde M₅ reseptörünün fazla olması nedeniyle dopaminerjik iletinin düzenlenmesinde rolü olabileceği önerilmiş fakat kanıtlanmamıştır (Reever ve ark.,1991; Nathanson,2001). M₅ muskarinik reseptörleri serebral kan arter ve arteriollerinin kolinerjik dilatasyonu için gereklidir. Sıçan baziler, pulmoner, mezenterik ve kuyruk arterlerinde M₅

mRNA'sının varlığının belirlenmesine karşın, henüz fonksiyonel önemi bilinmemektedir (Philipps ve ark.,1997). M₅ reseptörü için seçici antagonist yoktur.

2.5.1 Mesane ve Muskarinik Reseptörler:

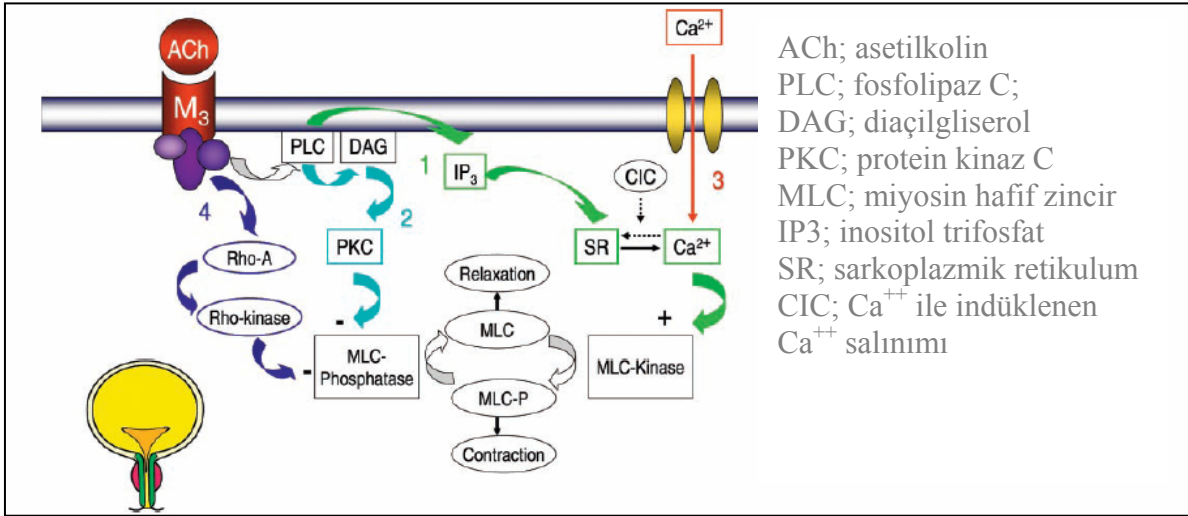
Çeşitli çalışmalarda insanlarda ve pek çok hayvan türünde mesane kontraksiyonlarının hem kolinerjik hem de NANK mekanizmalar tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Andersson ve Arner,2006).

İzole kobay ve tavşan detrusör kasında yapılan çalışmalarda ACh hafif bir depolarizasyon meydana getirmiş, sivri bir dalga başlatmış, aksiyon potansiyellerinin frekansını arttırmış ve kasta kasılma meydana getirmiştir (Creed ve Callahan, 1989). Benzer şekilde izole insan detrusör kasında yapılan çalışmalarda da detrusör kası ACh tarafından kasılmıştır. Bu kontraksiyonların asetilkolinesteraz inhibitörleri ile artırılması ve atropin ile de ortadan kaldırılması muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile düzenlendiklerini göstermektedir. Normal insan mesanesinde in vivo boşaltma kontraksiyonu ve sinirlerin in vitro olarak elektriksel olarak uyarılması, temel olarak muskarinik reseptörler yolu ile meydana gelmektedir (O'Reilly ve ark.,2002). Çünkü bu yanıtlar tamamen ya da tama yakın bir şekilde atropin tarafından bloklanabilmektedir.

İnsan mesanesinde yapılan çalışmalarda tüm muskarinik reseptör subtipleri için mRNA'ların varlığı gösterilmiş ancak, M₂ ve M₃ subtiplerini kodlayan mRNA'lar baskın olarak bulunmuştur (Sanders,2001; Chess-Williams,2002). M₂ ve M₃ reseptörlerinden sayısal olarak baskın olan M₂ reseptörleridir (Sigala ve ark.,2002). Fakat M₃ reseptörü mesane kontraksiyonlarından sorumlu olan ana reseptördür (Schneider ve ark.,2002).

Tavşan detrusör kasında yapılan bir çalışmada betanekol ile indüklenen kontraksiyonların pratik olarak, selektif olmayan katyon kanal inhibitörü olan LOE- 908 ve Rho-kinaz inhibitörlerinin (Y27632, HA1077) kombinasyonu ile ortadan kalktığı bulunmuştur (Jezior ve ark.,2001). Bu da detrusör kasında muskarinik reseptör aktivasyonunun hem selktif olmayan katyon kanallarını hem de Rho-kinaz aktivasyonunu kapsadığını gösterir. Ayrıca mesanede Rho-kinaz isoformlarının (I ve II) yüksek seviyelerini gösterilmiştir (Wibberly ve ark.,2003). Rho-kinazlar detrusor kasının kontraksiyon ve tonusunda rol oynar.

Kedi mesanesinde ACh ile indüklenen kontraksiyonun M₃ reseptör-bağımlı G_{q/11} ve PLC-β1 aktivasyonu ve IP₃-bağımlı Ca⁺⁺ salınımı yolu ile düzenlendiği bulunmuştur (An ve ark.,2002).



Şekil 4. M₃ Reseptörleri ile Detrüsör Kontraksiyonuna Katılan Sinyal Yolakları (Andersson ve Arner,2004)

Ayrıca insan mesanesinde muskarinik reseptörlerin fosfoinositid hidroliz ile direkt düz kas kontraksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Andersson ve ark.,1991; Harriss ve ark.,1995). Bununla birlikte, detrüsördeki muskarinik reseptör- bağımlı kontraksiyonlara IP₃ üretiminin katkısı ile ilişkili yapılan pek çok çalışmada gerçekte muskarinik reseptörlerin yüksek konsantrasyonları kullanılmıştır (Iacovou ve ark.,1990; Andersson ve ark.,1991). Nöral olarak salınan ve detrüsör kasının muskarinik reseptörlerine etki eden ACh konsantrasyonu, her zaman IP₃ üretiminin stimülasyonu için yeterli olamayabilir. IP₃ üretimini stimüle eden muskarinik reseptörler, muskarinik agonistlerin yüksek konsantrasyonlarında çalışabilir, bununla birlikte IP₃ yapımını başlatmayan M₂ reseptörleri, agonistlerin daha düşük konsantrasyonlarında aktive edilebilir (Hashitani ve ark.,2000).

Bu görüşlere alternatif olarak; mesane düz kası, muskarinik reseptörlerin lokalizasyonu yönünden farklılık gösterebilir. Buna göre; kavşak reseptörleri M₂ reseptörleri, kavşak dışı reseptörler de M₃ reseptörleri olabileceği öne sürülmektedir (Hashitani ve ark.,2000). M₂ reseptörlerinin sinyal mekanizması M₃ reseptörlerinininki kadar açık değildir. M₂ reseptörlerinin, sempatik sistemin etkisi ile gerçekleşen düz kas gevşemesine zıt etkisi olabileceği ileri sürülmektedir (Hegde ve ark.,1997). Bu görüşü destekleyecek şekilde, M₂ reseptörleri silinmiş fare'lerden elde edilen sonuçlara göre, düz kasta muskarinik agonistlere verilen kontraktıl yanıt komponentinin, sAMP seviyelerini artıran ajanların gevşetici etkilerinin, M₂-reseptör aracılı inhibisyonunu kapsadığı belirtilmiştir (Matsui ve ark.,2003). M₂ reseptör stimülasyonu ayrıca

spesifik olmayan katyon kanallarını aktive edebilir (Kotlikoff ve ark.,1999) ve K_{ATP} kanallarını PKC'nin aktivasyonu yolu ile inhibe edebilir (Bonev ve Nelson,1993). M_2 reseptörleri ile BK_{Ca} kanalları arasındaki fonksiyonel ilişki sıçan mesane düz kas hücrelerinin membran akımı üzerinde karbakolün etkisi araştırılarak çalışılmıştır (Nakamura ve ark.,2002). Karbakolün sarkoplazmik retikulum'dan salınan Ca^{++} yolu ile geçici dış akımı indüklediği saptanmıştır. Bu M_2 ve G_i - aracılı sinyal transdüksiyon yolağı tarafından inhibe edilen BK_{Ca} kanallarını aktive eder. Sıçan mesane düz kasında M_3 stimülasyonu tarafından başlatılan bu M_2 - reseptör aracılı yolağın, kontraksiyonu arttırdığı gösterilmiştir.

Kabul gören genel bir görüş de M_3 reseptörlerinin esas olarak normal işeme kontraksiyonlarından sorumlu olduğudur (Choppin,2002; Fetscher ve ark.,2002).

Tıkanmış sıçan mesanesinde dahi M_3 reseptörlerinin detrusör kontraksiyonlarının düzenlenmesinde temel rol oynadığı bulunmuştur (Krichevsky ve ark.,1999).

M_2 reseptörlerinin normal detrusördeki fonksiyonel rolü daha az bilinmektedir. M_2 reseptörleri silinmiş farelerde yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda karbakol yanıtının pratik olarak değişmediği saptanmıştır (Igawa ve ark.,2003). M_3 reseptörleri silinmiş farelerde M_2 reseptörleri karbakol yanıtının sadece %5'ine aracılık etmiştir (Matsui ve ark.,2000; Stengel ve ark.,2002). Diğer yandan, M_2 reseptörleri ciddi hastalık düzeylerinde mesane kontraksiyonlarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, denerve edilmiş sıçan mesanesinde M_2 reseptörlerinin veya M_2 ve M_3 kombinasyonunun kontraktıl yanıtılarına aracılık ettiği bulunmuştur (Braverman ve ark.,1988).

Yukarda belirtildiği üzere muskarinik reseptörlerin görevleri nörojenik mesane, taşma tıkanması, idiopatik ve diabete bağlı aşırı aktif mesane gibi çeşitli ürolojik hastalıklarda değişebilir. Bununla birlikte, detrusör fonksiyonundaki değişiklikler bakımından değişikliklerin ne anlama geldiği her zaman açık değildir

Taşma tıkanmasının mesanenin kolinerjik fonksiyonlarını değiştirebileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle taşma tıkanmasının bir sonucu olarak detrusör denervasyonu insan da dahil çeşitli türlerde gösterilmiştir (Speakman ve ark.,1987; Pandita ve ark.,2000). Deneysel taşma tıkanması olan domuzlardan elde edilen detrusörde, intramural sinir stimülasyonuna verilen yanıtın azaldığı bulunmuştur (Sibley,1984). Fakat aynı çalışmada detrusörün ACh'e supersensivitesi bulunmaktadır. Benzer değişiklikler detrusör overaktiviteli, tıkanıklığı olan hastaların mesanelerinde de bulunmuştur (Harrison ve ark.,1987). Supersensivitenin tıkanma veya detrusör overktivitesi gibi buna eşlik eden başka bir neden sonucunda meydana gelen mesanenin kısmi denervasyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür

(Sibley,1987). Öbür taraftan, detrusör aşırı aktiviteli hastalardan alınan detrusör striplerinin ACh yanıtlarının detrusör aşırı aktivitesi olmayanlara göre anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur (Yokoyoma ve ark.,1991). Bu çelişkili sonuçların nedenleri açık değildir.

Tıkanmış fare mesanesinde (detrüsör aşırı aktivitesi de gösterir) yapılan immünohistolojik araştırmalar sinir dağılım paternlerinin belirgin olarak değiştiğini göstermiştir (Pandita ve ark.,2000).

Tıkanmış insan mesanesi artmış (yaklaşık %50'lere çıkar) atropin-dirençli kontraktıl komponent gösterir (Sibley,1984; Bayliss ve ark.,1999). Normalde atropin-direnç komponenti çoğunlukla önemsiz olmasından dolayı, bu mesanenin kolinerjik fonksiyonlarında değişiklik olduğunu gösteren indirekt kanıt olarak alınabilir (Andersson,1993; Bayliss ve ark.,1999).

İnsanda normal mesane, idiopatik aşırıaktif ve nörojenik aşırı aktif mesaneye ait detrusör kaslarını birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu mesanelerden elde edilen detrusör striplerinin hiçbirinde TTX (tetradotoksin) ya da atropin tarafından üretilen elektriksel indüklenmiş kontraksiyonların inhibisyon derecesinde ve ACh'e ait konsantrasyon-yanıt eğrilerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Kinder ve Mundy, 1987). Nörojenik detrusör aşırı aktiviteli mesanelerde atropin direnci bulunmuş, fakat idiopatik detrusör aşırı aktiviteliler atropin-dirençli kontraksiyonlar göstermiştir (Bayliss ve ark., 1999). Nörolojik bozukluklar ile ilişkisi olmayan aşırı aktif mesanelerde, muskarinik reseptörlerin sayılarının azaldığı belirtilmiştir (Restorick ve Mundy,1989). Fakat bunun aşırıaktivite ile ilişkisi açıklanamamıştır

Nörojenik mesanelerde kolinerjik fonksiyonlardaki değişiklikleri gösteren çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Konjenital nörojenik mesanesi (örneğin myelomeningosel) ve detrusör disfonksiyonu bulunan hastalarda, muskarinik reseptör stimülasyonunda herhangi bir supersensivite ve muskarinik reseptörlerin bağlanma özelliklerinde herhangi bir değişiklik bulunamamıştır (Gup ve ark.,1989). Bununla birlikte, nörojenik detrusör aşırı aktiviteli hastalardan alınan izole detusor striplerinin hem muskarinik reseptör stimülasyonuna hem de KCl'e supersensitif olduğunu bulunmuştur. Sonuçlar detrusörün parsiyel parasempatik denervasyona sekonder kavşak sonrası supersensivite seviyesini ileri sürmek için yorumlanmıştır (German ve ark.,1995). İnsan nörojenik mesane kontraksiyonunun atropin-direnç komponenti bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Saito ve ark.,1993) fakat diğerleri tarafından gösterilmemiştir.

2.5 ADRENERJİK SİSTEM ve β -ADRENOSEPTÖRLER

β -adrenoseptörler bakteriorodopsin ile ilişkili 7-transmebranal segmentli, G proteini ile kenetli reseptörlerdir. Yaklaşık 46,500 Da ağırlığındaki 413 aminoasit rezidüsünü içerirler. β -adrenoseptörler; stimülatör bir guanin nükleotidi bağlanan düzenleyici protein (G_s) aracılığıyla, adenilat siklaz enzimi ile kenetli olup, reseptör aktivasyonu hücre içi sAMP artışına neden olur. β -adrenoseptörler'in 4 subtipi vardır; β_1 , β_2 , β_3 ve β_4

- **β_1 -reseptörler:** β_1 -reseptörler aracılığı ile oluşan temel etkiler; kalbi hızlandırma, kasılma gücünü artırma, yağ dokusunda lipolizi artırma şeklindedir. β_1 -reseptörlerin selektif agonistleri ksamoterol ve denopamin'dir. Selektif β_1 -antagonistleri bisoprolol, praktolol, atenolol, betaksolol ve deneysel bir ilaç olan CGP 20712 A'dır.
- **β_2 - reseptörler:** β_2 -reseptörler aracılığı ile oluşan temel etkiler bronş, damar, uterus. barsak ve diğer yerlerdeki düz kasların gevşetilmesidir. Prokaterol bu reseptörler üzerinde en selektif agonisttir. β_2 -reseptörlerin selektif antagonistleri ise α -metilpropranolol, ICI 118551 ve butoksamin' dir.
- **β_3 -reseptörler:** Sıçan yağ dokusunda ve kolonunda ve kobay ileumunda gösterilmiştir. β_3 reseptörler aracılığı ile meydana getirilen olaylar lipoliz, oksijen tüketiminin yani bazal metabolizmanın ve çizgili kasta glikojen sentezinin artması ile ileum ve kolonun gevşemesidir. BRL 37344 bu reseptörlerin selektif agonistidir. Selektif antagonistleri bupranolol'dur.
- **β_4 -reseptörler:** Kalpte myokard ve sinoatriyal düğümde gösterilmiştir. Kalp dışında kolonda ve adipositlerde buldukları sanılmaktadır. β_4 -reseptörler adenilat siklazı stimüle ederek kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkiye aracılık eder.

2.6.1 Mesane ve β -Adrenoseptörler

Detrüsör dokusunda Noradrenalin (NA) adrenerjik sinirlerin elektriksel uyarımına bağlı olarak salınır (Mattiasson ve ark.,1987). Mesanede β -AR'ler α -AR'lere göre daha baskın

olduğundan normal detrusörün NA'e yanıtı gevşemidir (Perlberg ve Caine, 1982). Teorik olarak olası olmakla birlikte kanıtlanmamış olan bilgi, dolaşan Adrenalinin (A)'nin detrusör β -AR'lerinin aktivasyonunda rolü olmasıdır.

Önceki çalışmalarda türlerin çoğunda detrusörde baskın olarak β_2 -AR'lerin bulunduğu gösterilmiştir (Andersson,1993). Fakat örneğin, hem β_2 -AR'leri hem de β_1 -AR'leri içeren kobay detrusöründe gevşetici etki temel olarak β_1 -AR'lerin aracılığı ile gerçekleşmiştir (Li ve ark.,1992). İnsan detrusöründe, β -AR'lerin ne β_1 -AR'lerin ne de β_2 -AR'lerin fonksiyonel karakteristik tipine sahip olduğu gösterilmiştir, çünkü detrusör β -AR'leri propranolol tarafından bloklanabildikleri halde praktolol (β_1) veya butoksamin (β_2) tarafından bloklanmamışlardır (Larsen,1979). RT-PCR, PCR ürününün direkt sekansı, in situ hibridizasyon ve in vitro isometrik kontraksiyonları kapsayan farklı metodların kullanılması ile çeşitli araştırmacılar insan detrusörünün β_3 -AR'leri yanında β_1 - ve β_2 -AR'leri de eksprese ettiğini gösterdiler. Çünkü, selektif β_3 -AR agonistleri efektif olarak insan detrusör kasını gevşetirler, bu şu anlama gelir ki; mesane gevşemesi için en önemli β -AR'ler en azından insan için β_3 -AR'leridir (Takeda ve ark.,1999; Igawa ve ark.,2001). Bu kısmen selektif β_2 -AR agonistlerin klinik etkilerinin detrusör aşırı aktivitesinde neden tartışmaya yol açtığını ve çoğunlukla yetersiz olduğunu açıklayabilir. Diğer yandan, β_2 -AR agonisti klenbuterol insanda elektriksel uyarılmış kontraksiyonları stabil olmayan mesanede inhibe etmiş, fakat normal mesanede inhibe edememiştir (Hudman ve ark.,2001). Bu durum insanda yapılan önceki çalışmalarda klenbuterol ve ayrıca bir diğer β_2 -AR agonisti olan terbutalinin mesane aşırı aktivitesini inhibe edebileceği öngörüsüyle uyumludur (Lindholm ve Lose,1994).

β_3 -AR'leri ayrıca çeşitli hayvan türlerine ait detrusörlerde de gösterilmiştir (Takeda ve ark.,2002; Yamanishi ve ark.,2002). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar örneğin sıçan mesanesinin isoprenaline ve diğer selektif olmayan β -AR agonistlerine verdiği gevşetici yanıtın hem β_2 -AR'leri hem de β_3 -AR'leri aracılığı ile olduğu sonucuna varmışlardır (Longhurst ve ark.,1999; Woods ve ark.,2001). Bundan başka, β_1 -, β_2 - ve β_3 -AR'leri için mRNA'lar RT-PCR metodu kullanılmak suretiyle sıçan mesanesinde bulunmuştur (Seguchi ve ark.,1998). β_3 -AR agonistleri detrusör aşırı aktivitesinin in vitro ve hayvan modellerinde gevşetici etki göstermişlerdir (Igawa ve ark., 2001; Tanaka ve ark.,2003). Ancak, detrusör aşırı aktivitesinin

tedavisinde etkili bir prensip olduğunu gösteren ve insanlar üzerinde yapılmış kanıt olabilecek bir çalışma yoktur.

Daha önce belirtildiği üzere, detrüsör aşırı aktivitesinde inhibitör β -AR aracılı NA yanıtının eksikliği spekülasyon olabilir. Bununla birlikte, detrüsör aşırı aktiviteli hastalardan alınan detrüsör kasının normal detrüsör gibi isoprenaline yanıtta benzer inhibisyon derecesi gösterdiği belirtilmiştir. Bunun yanında, elektriksel uyarıya verilen yanıt üzerinde isoprenalinin inhibitör etkisi aşırı aktif kasta daha az bulunmuştur (Eaton ve Bates, 1982). Normal ve aşırı aktif insan mesane örneklerinde yapılan reseptör bağlanma çalışmalarında β -AR'lerin yoğunluğu bakımından ikisi arasında bir fark bulunamamıştır (Restorick ve Mundy,1989). β -AR agonistlerinin sAMP'yi artırmak için adenilat siklazı stimüle ettikleri düşünülmektedir. sAMP de biyolojik etkilerine aracılık etmek üzere PKA (protein kinaz A)'yı aktive eder. Kobaylarda yapılan çalışmalarda isoprenalinin spontan aksiyon potansiyeli akışını önlediği ve PKA aktivasyonu yolu ile Ca^{++} akımları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Nakahira ve ark.,2001). Hücre içi Ca^{++} deposunun katkısı küçük olduğu için, isoprenaline ile indüklenmiş hücre içi Ca^{++} inhibisyonu geniş ölçüde spontan aksiyon potansiyellerinin önlenmesine dayanır.

İsoprenaline hücre membranını hiperpolarize eder, bunu olasılıkla Na^+ pompasını aktive etmek yolu ile meydana getirir. Hiperpolarizasyon üzerinde farklı K^+ kanal blokerlerinin etkisi bulunamamıştır ve K^+ kanallarının bu etkiye katılmadığı sonucuna varılmıştır (Nakahira ve ark.,2001). Bu sonuç, isoprenaline ile indüklenen gevşeme yanıtının kobay mesane düz kasında temel olarak sAMP/PKA yolağının aktivasyonu ile sonlanan BK_{Ca} kanallarının fasilasyonu tarafından yönetildiğini belirten sonuçla zıttır (Kobayashi ve ark.,2000). K_{ATP} kanalının açılması ve β_2 -AR aktivasyonuna yanıt olarak hücre membranlarının hiperpolarizasyonu yükselmiş sAMP seviyeleri ve PKA aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştiğini belirtmiştir. (Hudman ve ark.,2000)

Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bir kısım kanıtlar, sempatik sinir sisteminin mesanenin dolumu sırasında detrüsör kasının refleks aktivasyonunu inhibe ederek idrar depolama fonksiyonuna katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir (Andersson,1993). Bununla birlikte, insanda β -AR aracılı detrüsör gevşemesinin rolü soru işaretidir. Bu konu üzerindeki bir tartışma β -AR blokajının normal insan mesanesinin fonksiyonu üzerinde etkisinin olmamasıdır. Bir diğeri de, NA sentezi için gerekli olan dopamin β -hidroksilazın tek başına eksikliği durumunda normal mesane fonksiyonu değişmemektedir (Gary ve Robertson,1994). Bu

nedenle, insanda normal detrüör fonksiyonu için β -AR'lerin fonksiyonel önemi karara bağlanacak kalmıştır.

2.8 NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili NSAİİ'lar günümüzde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Hem farmakolojik etkileri, hem de yapıları açısından steroid yapıda olmamaları nedeniyle non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar olarak adlandırılırlar. Genellikle semptomatik etkili, kısmen de tedavi edicidirler. NSAİİ'ların prototipi asetilsalisilik asit'(aspirin) tir (Kayaalp,2002).

Kullanımları aslında çok eski dönemlere dayanmaktadır. Beyaz söğüt (*Salix alba*) ağacının kabuklarından elde edilen ekstre halk ilacı olarak ağrıyı azaltmak ve ateşi düşürmek amacı ile yüzyıllar boyunca kullanılmıştır. Daha sonra 1828'de Fransız farmakolog Henri Leroux ve İtalyan kimyager Raffaele Piria söğüt ağacından elde edilen bu ekstreye **salisin** adını vermiştir. Piria'nın salisini oksidasyon işlemine tabi tutmasıyla da **salisilik asit** meydana gelmiştir. Ancak salisilik asitin çoğu zaman tolere edilemeyen yan etkileri araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. 1897'de, Bayer araştırmacıları Arthur Eichengrun and Felix Hoffmann, salisilik asitin hidroksil gruplarından birini asetillemek suretiyle asetilsalisilik asiti (aspirin) elde etmişlerdir. Salisilik asitin yan etkilerini büyük oranda azaltan bu ilaç ilk sentetik ilaç olmuş, aynı zamanda farmasötik endüstriyi de başlatmıştır (Katzung, 1995).

NSAİİ'ların pek çoğu analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerin tümünü gösterir. Bazıları ise sadece analjezik ve antipiretik etkilidir. NSAİİ'lar ağrının (düşük dozlarda) ve inflamasyonun (yüksek dozlarda) farmasötik tedavisinin önemli bir parçası haline gelmiş ilaçlardır. NSAİİ'ların antiinflamatuvar etkileri çok güçlü ilaçlar olan glukokortikoidlere göre zayıftır. Analjezik etkileri de narkotik (opioid) analjeziklere göre genellikle zayıftır ancak; sedasyon, bilinç bulanıklığı, solunum depresyonu gibi yan etkilerinin bulunmaması ağırlı hastalıklarda tercih edilmelerinde önemli rol oynar. Homeostazda önemli fonksiyon gören COX-1'i ve inflamasyon sırasında indüklenen COX-2'yi inhibe ederler. Mide-barsak, böbrekler, trombositler üzerindeki olumsuz yan etkileri COX-1 inhibisyonuna, antiinflamatuvar etkileri COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Bu nedenle, teorik olarak iyi bir NSAİİ'nın COX-2/COX-1 inhibitör etkinlik oranı yüksek olmalıdır (Kayaalp, 2002).

NSAİİ'ların ETKİLERİ (Katzung, 1995; Kayaalp, 2002)

Etki mekanizmalarında araşidonik asiti prostasiklin, prostaglandinler ve tromboksan A₂'ye dönüştüren **siklooksijenaz (COX)** enzimini inhibe etmeleri temel rol oynar.

ANALJEZİK ETKİLERİ

- Santral analjezik etki. (SSS'ne geçerek orada prostaglandin sentezini inhibe ederler)
- Histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gibi aljezik mediyatörlerin sentezinin inhibisyonu

ANTİPİRETİK ETKİLERİ

- Bakteriyel toksinlerin iltihap hücrelerini uyarması sonucu oluşan pirojen sitokinlerin (İL-1, İL-8 gibi) hipotalamusta prostaglandinler aracılığı ile termoregülatör merkezde oluşturdukları etkileri inhibe ederler.

ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

- İnflamatuar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamak.
- Lizozomal enzim salınımını azaltmak, iltihap hücrelerinde lizozom zarını stabilize etmek.
- Kompleman sisteminin aktivasyonunu inhibe etmek.
- Serbest oksijen radikallerini inhibe etmek.
- Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak, serotonin salınımını azaltmak.
- Bazıları antiinflamatuar proteoglikan sentezini azaltır, kıkırdak kaybını hızlandırır. Bazıları ise kıkırdak yıkımını artıran enzimleri inhibe eder.
- Lenfoit transformasyonu ve DNA sentezini azaltmak.
- Plazma proteinlerinden antiinflamatuar etkili peptit oluşturmak.
- Nötrofil agreasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri inhibe etmek.
- Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunu inhibe etmek.
- Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesini inhibe etmek.

TROMBOSİTLERLE İLGİLİ ETKİLERİ

Diğer NSAİİ'lerden farklı olarak Aspirin'in kanama zamanı ve hemostaz üzerinde önemli etkileri vardır. Bu etkileri tromboksan sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak trombosit agregasyonunun inhibe olması ile açıklanır. Aspirin COX enziminin irreversibl asetilasyonu ile tromboksan A₂ (TxA₂) sentezini inhibe eder. Aspirin bu etkilerini düşük dozlarda gösterir ve etkisi trombositin yaşam süresi kadar (ortalama 9 gün) devam eder. Başta indometazin olmak üzere diğer NSAİİ'ler de TxA₂ enzimini inhibe ederler fakat klinik olarak etkililikleri düşüktür.

Bununla birlikte Aspirin yüksek dozda verildiğinde karaciğerde protombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin (faktör VII, IX, X ve fibrinojenin) sentezini doza bağımlı bir şekilde azaltır. (**antikoagülan etki**)

NSAİİ'lerin SINIFLANDIRILMASI: (Kayaalp, 2002)

A. Kimyasal Yapılarına Göre

a. SALİSİLATLAR

- Asetil salisilat: Aspirin
- Non-asetil salisilatlar: Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salsalat, benarilat, metil salisilat, sulfasalasin, olsalazin

b. ASETİK ASİTLER

- İndol asetik asitler: İndometazin, tolmetin, asetmetazin, sulindak (prodrug)
- Fenilasetik asitler (Aril asetik asitler): Diklofenak, fenklofenak, alklofenak
- Pranokarboksilik asitler: Etodolak
- Naftilasetik asitler: Nabumeton (prodrug)

c. PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ

- Asetaminofen

d. HETEROARİL ASETİK ASİT TÜREVLERİ

- Ketorolak trometamol

e. PROPİONİK ASİTLER

- İbuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, fenbufen, fenoprofen, oksaprozin

f. FENAMİK ASİT TÜREVLERİ

- Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit, etofenamat

g. ENOLİK ASİTLER

- Oksikam türevleri: Piroksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam, lornoksikam
- Pirazolon türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon, metamizol propifenazon

h. NONASİDİK TÜREVLER

- Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon

B. Yarılanma Ömrüne Göre**a. KISA YARI ÖMÜRLÜLER (t_{1/2}: 6 saatin altında):**

Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, flurbiprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenomat, fenoprofen, asetaminofen

b. UZUN YARI ÖMÜRLÜLER (t_{1/2}: 10 saatin üstünde):

Diflinal, nabumeton, naproksen, piroksikam, oksaprozin, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak

C. COX Seçiciliğine Göre**a. SPESİFİK COX-2 İNHİBİTÖRLERİ**

(COX-2 enzimine selektifliği en yüksek olanlar) Selekoksisib, rofekoksisib, valdekoksisib, etorikoksisib

b. SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

Meloksikam, etodolak, nimesulid

c. SELEKTİF COX-1 İNHİBİTÖRLERİ

İndometazin, piroksikam, sulindak, asetilsalisilik asit, tolmetin

d. COX-1 ve COX-2'yi AYNI DERECEDE İNHİBE EDENLER

Naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, nabumeton

ENDİKASYONLARI: (Kayaalp, 2002)

- Kas-iskelet sistemine ve eklemlerin çevresine ait ağrı oluşturan hastalıklar (bursit, tendinit, sinovit, tenosinovit, lumbago, travma ve spor yaralanmaları)
- Romatizmal hastalıklarda analjezik ve antiinflamatuvar amaçla (osteoartrit, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut gut, psöriatik artrit, Reiter sendromu)
- Migren profilaksisi ve tedavisi
- Çeşitli ağrıların semptomatik tedavisi (baş ağrısı, diş ağrısı, dismenore, postoperatif ağrılar, kanser ağrıları, inflamasyon ve doku hasarına bağlı orta dereceli ağrılar vs.)
- Enfeksiyon hastalıklarının semptomatik tedavisinde analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar amaçla (aspirin, ibuprofen, dipiron)
- Hodgkin hastalığına bağlı ve diğer ilaçlara dirençli ateşin tedavisi (indometazin)
- Antiagregan tedavi (sadece düşük doz aspirin)
- Prematür bebeklerde patent duktus arteriosusun kapatılması (indometazin, aspirin)
- Topikal olarak keratolitik amaçla (aspirin ve salisilik asitler)
- İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisi (salisilik asit türevleri)

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

Pekçok NSAİİ zayıf asit olup pKa değerleri 3-5'tir. Mide ve intestinal mukozadan iyi absorbe edilirler. Plasmada yüksek oranda (> % 95) plazma proteinlerine özellikle de albumine

bağlanırlar.Bu nedenle dağılım hacimleri plazma hacimlerine yakındır. NSAİİ'ların pek çoğu karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonları sonucu inaktif metabolitlere dönüşür. Bu inaktif metabolitler de idrar ile dışarı atılır. Bunun yanında bazıları kısmen safra içinde de atılır (Katzung,1995).

NSAİİ'LARIN YAN ETKİLERİ: (Kayaalp,2002)

- **Gastrointestinal sistem yan etkileri**

NSAİİ kullanımına bağlı gelişen gastrointestinal mukoza lezyonlarına analjezik veya NSAİİ gastropatisi adı verilmektedir. NSAİİ'lar, gastrik ve duodenum mukozasına direkt etkiyle epitelin zedelenmesine, yüzeysel peteşiler ve gizli kanamalara veya masif akut kanamalara neden olabilirler. Hazımsızlık, yanma, dispepsi, yaygın karın ağrısı gibi abdominal problemler, ülser (gastrik ve duodenal ülserler) kanama ve perforasyon görülebilir. Özellikle ileri yaş, yüksek doz alımı, birlikte kortikosteroid kullanımı, birden fazla NSAİİ alımı ve peptik ülser öyküsü olanlar risk grubunu oluşturmaktadır.

Gastrointestinal yan etkiler bakımından NSAİİ'lar üç kategoriye ayrılır;

- 1) Ketorolak, indometazin, azapropazon, piroksikam ve tolmetin en riskli olanlardır.
- 2) Aspirin, naproksen, fenoprofen ve sulindak orta dereceli risk oluştururlar
- 3) İbuprofen, diklofenak, etodolak ve diflunisal hafif dereceli risk oluştururlar

- **Hepatik yan etkiler**

NSAİİ'ların hemen hemen hepsi karaciğer enzim düzeylerinde hafif bir artışa neden olabilmektedir. İleri yaş, yüksek doz NSAİİ kullanımı, tedavi süresinin uzaması, alkolizm, siroz, geçirilmiş hepatit öyküsü, kronik aktif hepatit, konjestif kalp yetmezliği, renal fonksiyonların bozulmuş olması, NSAİİ'ların hepatotoksiteleri açısından risk grubunu oluştururlar. Juvenil romatoid artrit ve SLE gibi sistemik tutulum ile seyreden hastalığı olanlarda NSAİİ kullanımına dikkat edilmelidir. Karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanının uzaması gibi durumlarda NSAİİ'ların kesilmesi gerekmektedir. Çünkü fatal olabilen karaciğer nekrozu, progressif karaciğer hastalıklarına neden olabilmektedir.

Aspirin'in hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Bu risk özellikle çocuklarda daha belirgindir. Diğerlerinin ise fenilbutazon ve asetaminofen hariç düşüktür.

- **Renal yan etkiler**

NSAİİ'lar, renal kan akımını azaltırlar, renin salgılanmasını azaltırlar, glomerül filtrasyon hızını azaltırlar, su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona neden olurlar. Bu etkiler, yaşlılarda ve yüksek doz NSAİİ kullanımında akut böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Böbrek toksisitesi açısından risk taşıyan hastalarda NSAİİ kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, diüretik kullananlar, renal problemle seyreden diabeti olanlar, β - bloker alanlar, ACE inhibitörü alanlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, kronik glomerülonefrit, karaciğer yetmezliği olanlar ve SLE'lu hastalardır. Bu hastaların NSAİİ kullanmaları, kalıcı böbrek bozuklukları, analjezik nefropatisi ve papiller nekroza yol açmaktadır. Böbreklerde iskemiye yol açan, böbrek damarlarında vazokonstriksiyon yapan nedenler veya diyetle fazla miktarda tuz alınması, NSAİİ'ların böbreğe olan toksik etkilerini artırır. NSAİİ'lar su ve tuz retansiyonu yaptıkları için hipertansif hastaların kan basıncını da arttırabilirler. NSAİİ'lar antihipertansif ve diüretik ilaç alanlarda akut nefrotoksisiteye neden olabilirler. NSAİİ ilaçlar antihipertansif ve diüretik ilaç alanlarda akut nefrotoksisiteye neden olabilir, bu nedenle bu kişilerde nonasetile salisilatlar tercih edilmelidir. Aspirin, spironolakton'un tübül hücresinde reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek onun diüretik etkisini azaltır. NSAİİ'ların idyosenkrotik reaksiyon sonucu proteinüri ve interstisyel nefrite yol açabileceği, ateş, cilt raşları ve eozinofili ile seyrettiği bildirilmektedir.

- **Hematolojik yan etkiler**

NSAİİ'lar TxA_2 sentezini bloke ederler ve antitrombotik etkilidirler, hemostazı yavaşlatırlar, kanama süresini uzatabilirler. Yan etkiler; aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz, kan diskrazisidir. Hematolojik yan etkiler açısından 60 yaşın üzerinde risk daha fazla görülmektedir. Oral antikogulan kullananlarda aspirin dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve antikoagulanın dozu yeniden ayarlanmalıdır.

- **Kardiyovasküler yan etkiler**

NSAİİ'lar, antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları nedeniyle hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını yükseltmektedir. Yüksek dozlarda NSAİİ kullanılması dolaşan kan hacmini ve kalp atış hacmini arttırarak, hiperkalemiye bağlı EKG değişikliklerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Hipertansiyonlu hastada kan basıncında en fazla yükselme yapan ilaçların indometazin ve naproksen olduğu bulunmuştur.

- **Pulmoner ve allerjik yan etkiler**

Salisilatlar terapötik dozlarda alındıklarında solunum merkezini hafif stimüle ederler, solunum sayısını ve daha az derecede olmak üzere ventilasyon hacmini artırırılar. NSAİİ'lar, bronkospazma yol açabilirler. Bu yan etkiler diklofenak ve ketoprofende de görülür. Yüksek dozlarda alkaloz, respiratuvar veya metabolik asidoz ve hiperkalemi olabileceği, fenil butazon ile pulmoner ödem, naproksen ile pulmoner infiltrasyon geliştiği rapor edilmektedir. Astım nöbetleri (aspirine duyarlı astım), ürtiker, serum hastalığı veya anjioödem gibi hipersensivite reaksiyonları da görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonlarının tüm NSAİİ' lar ile olabileceği düşünülmektedir, ancak yapılan araştırmalarda tolmetin ve zomepirak ile bu yan etkilerin daha çok görüldüğü bildirilmektedir.

- **Dermatolojik yan etkiler**

Morbiliform erüpsiyonlar, vezikülobüllöz erüpsiyonlar, eksfoliyatif eritrodermi, fotosensitivite reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca ürtiker eritema mutiform, Stevens - Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi toksik etkilerden de bahsedilmektedir. Bu dermatolojik yan etkilerin pirosikam, sulindak, fenamatler, benoksaprofen kullananlarda görüldüğü araştırmalarda belirtilmektedir. Yine bir araştırmada oksifenbutazon ve fenilbutazon ile fatal seyreden dermal reaksiyonların ortaya çıktığı da rapor edilmektedir.

- **Yara nedbeleşmesi**

NSAİİ'ların deneysel gastrointestinal anastomozların nedbeleşmesini geciktirdikleri bulunmuştur. Kornea nedbeleşmesi ve kemik'in yeniden modellenmesi üzerinde belirgin bir etkileri saptanmamıştır.

- **Reye sendromu**

Viral enfeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile Reye sendromu arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır.

- **Ürik asit ve glukoz metabolizması**

Salisilatlar ufak dozlarda verildiklerinde böbreklerden ürik asit itrahını azaltarak, bu maddenin kandaki düzeyini yükseltirler.

- **Santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler**

Romatik ateş ve romatoid artrit gibi olgularda yüksek dozda salisilat alan kimselerde başağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, işitme kaybı, görme bulanıklığı gibi belirtiler gösteren salisilat zehirlenmesi tablosu ortaya çıkar. Hatta doz arttırıldığında depresyon, konfüzyon, hallusinyasyon, kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, iritabilite, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, kişilik değişiklikleri ve paranoid reaksiyonların da görüldüğü bildirilmektedir. İşitme kaybı ve tinnitus aspirin intoksikasyonunun erken belirtileri olup ilaç kesilince geçer.

- **Eklem kıkırdağı ile ilgili yan etkiler**

NSAİİ ilaçlardan bazılarının (salisilatlar ve indometazin) glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan kaybını arttırdığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. İnflamasyon ile seyreden eklem hastalıklarında proteoglikan sentezini bozup, ekstrasellüler matriksin rezorbsiyonunu arttırmak sureti ile kıkırdak koruyucu indirekt etkileri de vardır. Ayrıca, in vitro kıkırdakta oksikamların proteoglikan ve kollojen yıkımını azalttığı gösterilmiştir.

İLAC ETKİLEŞİMLERİ: (Oğuz, 1995; Beyazova ve Gökçe-Kutsal,2000; Kayaalp,2002)

- **NSAİİ'lerden Etkilenenler**

Oral antikoagülanlar (**varfarin katabolizması azalır**)

Digoksin (**serum seviyesi artar**)

Lityum (**plazma seviyesi artar**)

Fenitoin (**metabolizması azalır**)

Probenesit, sulfinprazon (**urikozüri azalır**)

MTX(metotreksat) (**renal klerensi azalır, özellikle salisilatlardan ve ibuprofenden etkilenir**)

Diüretikler (**natriüretik, diüretik etkisi azalır**)

Antihipertansifler (**hipotansif etkileri azalır**)

Sulfonilüre (**metabolizma azalır**)

- **NSAİİ'leri Etkileyenler**

Antiasitler (**salisilatların sekresyonunu artırır**)

Steroidler (**salisilatların metabolizmasını artırır**)

Probenesid (**sekresyonu azaltır, NSAİİ toksisitesi artar**)

Misoprostol (**midede PGE replasmanı olur**)

H₂ blokörler (**gastrik asit sekresyonunu azaltırlar**)

Kafein (**asprin emilimini artırır**)

Barbituratlar (**NSAİİ'lerin metabolik klirensini artırır**)

NSAİİ KULLANIMI ve BAZI ÖZEL DURUMLAR: (Oğuz, 1995; Beyazova ve Gökçe-Kutsal,2000; Kayaalp,2002)

- **Böbrek Yetmezliği:**

Diklofenak, ibuprofen, indometazin, proksikam, etodolak, tolmetin dozunda değişikliğe gerek yoktur, naproksen dozu azaltılır.

- **Karaciğer Yetmezliği:**

Serum albümin seviyesi azalır ve ilaçların karaciğerde metabolizması azalır. Naproksen dozu yarı yarıya azaltılır, diklofenak ve oksikamdan kaçınılır. Karaciğer hastalığında PG sentezi azalması sonucu böbrek fonksiyonlarının bozulması daha da kolaylaşır.

- **Yaşlılarda NSAİİ Kullanımı:**

Yaşlılıkta ilaç emilimi değişmez ancak vücutta dağılımı ve atılımı değişir. (KC, böbrek fonksiyonları, kan akımı, vücut sıvısı, kas miktarı azalır) Ayrıca yaşlı hastalarda başka ilaçların da kullanımı söz konusudur. COX-2 spesifik inhibitörleri ve etodolak daha güvenle kullanılabilir.

- **Gebelikte ve laktasyonda NSAİİ Kullanımı:**

NSAİİ'ler direkt olarak teratojen ilaçlar grubuna girmeseler de, gebelikte kullanımları önerilmemektedir. Aspirin ile trombosit işlevleri bozulur, kanama riski vardır. Oligohidroamrinon görülebilir. Doğum eyleminin başlaması gecikir, süresi uzar. Fetusta duktus arteriyozus kapanabilir. Yenidoğanda inatçı pulmoner hipertansiyon ve kernikterus görülebilir.

İndometazin, ibuprofen, naproksen, ketorolak kullanımlarında da kanama komplikasyonları, duktus arteriyozus kapanması, oligohidroamrinon görülebilir.

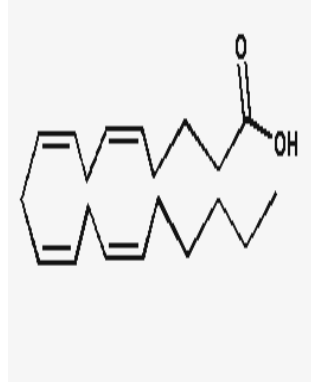
Laktasyon döneminde uzun etki süreli analjezikler (naproksen) kullanılmamalıdır.

İbuprofen, diklofenak, flurbiprofen gibi kısa yarı ömürlü ilaçlar kullanılabilir. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin emzirme döneminde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

2.8 Prostaglandinler

NSAİİ'lerin temel etkileri dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin (PG'ler) ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimlerini (COX) inhibe etmelerine bağlıdır.

Eikozanoidler; omurgalı hayvanların çeşitli dokularında bulunan ve son derece güçlü hormon benzeri etkilerinin çeşitliliği ile bilinen, 20 karbonlu poliansatüre yağ asidi olan 20: 4 $\Delta^{5,8,11,14}$ araşidonik asit türevi bileşiklerdir.



Şekil 5. Eikozanoid

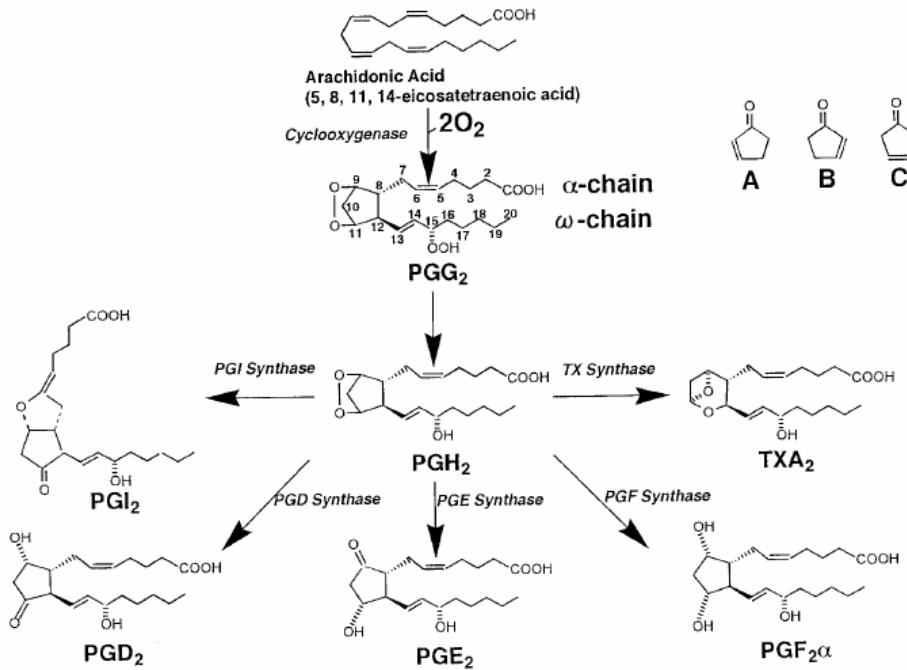
- **EİKOZANOİDLER;**
PROSTANOİDLER,
LÖKOTRIENLER (LT)
LİPOKSİNLER (LX)
- **PROSTANOİDLER;** çekirdek yapı olarak siklik yapıda **prostanoik asit** içeren
PROSTAGLANDİNLER (PG),
PROSTAGLANDİN İ'ler (Prostasiklin, PGİ₂)
TROMBOKSANLAR (TX) 'dır.

Prostaglandinler, ilk defa 1930 yılında İsveçli bilim adamı Ulf von Euler tarafından seminal plazmada bulunmuş ve kaynaklarının prostat bezi olduğu düşünülerek de prostaglandin adı verilmiştir. Ancak daha sonra hemen hemen tüm dokularda buldukları ve lokal hormon olarak etki gösterdikleri anlaşılmıştır. Prostaglandinler, otokrin ve parakrin düzenleyici işlevlere aracılık ederler. Bunların bazıları birbirlerinin zıddı izlenimi verir.

Prostaglandinler karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Prostaglandinlerin, **PGA**, **PGB**, **PGE**, **PGF** gibi tipleri vardır. Her tipe ait alt tipler de tanımlanmıştır. Prostaglandin sembolündeki A, B, D, E, F, G, H, I büyük harfleri, moleküldeki halka tipini göstermektedir.

Prostaglandin İ'ler yapıca prostaglandinlere çok benzerler. Kimyasal farkları siklopentan halkasının yanında ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır. Vücuttaki ana prostaglandin İ, prostasiklin yani PGI_2 'dir.

Tromboksanlar ise siklopentan halkası yerine biri oksijen diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içerirler. (Kayaalp,2002)



Şekil 6. Araşidonik Asit Metabolitleri

PROSTAGLANDİNLERİN SENTEZİ:

A. Membran Fosfolipitlerinden Serbest Yağ Asitlerinin Oluşması

Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan **fosfolipitlerdir**.

Fosfolipitlerden serbest yağ asitlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden gerçekleşir;

- Fosfolipaz A₂ yolağı: Fosfolipaz A₂ yolağı eikozanoid sentezinde tüm hücre çeşitlerinde aktive edilen yolaktır; fakat hücre çeşitlerinin eikozanoid biyosentezine elverişli fosfolipit havuzunun kapasitesi değişiklik gösterir. Fosfolipitlerden araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur.
- Fosfolipaz C yolağı: Bu sentez yolağı fosfoninozotid (fosfotidilinozitol) hidroliz sistemi ile kenetlenmiştir. PLC, fosfolipidin fosfodiester bağımlı kırar; böylece meydana gelen DAG'den digliserid lipaz enzimi tarafından araşidonik asit veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır; sonunda DAG, 1-açıl gliserol üzerinden lizofosfatidik aside çevrilir. Bir başka olayda DAG, digliserid kinaz aracılığı ile fosfatidik aside çevrilir. Fosfatidik asit PLA₂ tarafından etkilenerek yeniden araşidonik asit oluşturabilir.

B. Serbest Yağ Asitlerinin COX'larla Siklik Endoperoksitlere Oksitlenmesi:

Bu basamakta araşidonik asit ve diğer yağ asitleri COX enziminin etkisine maruz kalırlar. COX prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Siklooksijenaz proteini hem siklooksijenaz hem de peroksidaz etkinliği gösterir; birinci etkinlikte moleküler oksijen araşidonik asidin içine katılır ve prostaglandin G₂ (PGG₂) adlı kararsız ara ürün oluşur. İkinci etkinlik ise prostaglandin H₂ (PGH₂) oluşmasını katalize eder. Bu reaksiyonda, PGG₂ peroksidaz aktivitesi sayesinde hızlıca PGH₂'ye dönüşür.

C. Siklik Endopereoksitlerden PG'lerin Meydana Gelmesi

a. Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH₂'den PGE₂ oluşturur. PGH₂, endoperoksid redüktaz enzimi tarafından PGF_{2α}'ya indirgenir.

İnsanda sadece mast hücrelerinde ve trombositlerde bulunduğu gösterilen endoperoksid D-izomeraz enzimi bu hücrelerde PGH₂'den PGD₂ oluşturur; PGD₂ PGJ₂ diye adlandırılan aktif bir metabolite dönüştürülür. PGJ₂'nin diğer bir prekürsörü 15-deoksi- Δ^{12-14} -PGJ₂'dir.

- b. Esas olarak damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan prostasiklin sentaz enzimi PGH_2 'yi PGI_2 'ye çevirir.
- c. Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH_2 'yi TxA_2 'ye dönüştürür.

2.8.1 Mesane ve Prostaglandinler

Prostanoidler mesanede COX tarafından sentezlenir. Sentezleri mesanenin gerimi gibi çeşitli fiziksel stimuluslar, vesikal mukoza hasarı, sinir stimülasyonu, ATP ve inflamasyon mediyatörleri gibi ajanlar tarafından başlatılır. Prostanoid spektrumu, mesane tarafından sentez edilip, salınan relatif miktarları arasında tür varyasyonları görülür (Andersson ve Arner, 2004).

İlk yapılan çalışmalarda mesanenin sadece E ve F serisinden prostaglandinleri sentezleyebildiği bildirilmiştir (Brown ve ark.,1980; Alkondon ve ark.,1980). Bunun yanında mesane büyük oranda PGI_2 de sentezleyebilmektedir (Leslie ve ark.,1984; Kasakov ve ark.,1985). Hayvan çalışmaları mesane gövdesinin tabanına göre anlamlı derecede fazla PG ürettiğini (Leslie ve ark.,1984) gövdenin hem dış hem de iç mukosal tabakasının PGE_2 sentezine elverişli olduğunu göstermiştir (Brown ve ark.,1980). Ayrıca hem mesane düz kasının hem de değişici epitel hücrelerinin PGE_2 sentezleme kapasitesi vardır (Brown ve ark.,1980).

Sıçandan izole edilmiş mesane preparatlarının tamamında intraluminal olarak progresif PGI_2 , PGE_2 ve TXA_2 yapımı vardır (Jeremy ve ark.,1984). Bu sonuç değişici epitelin bu prostanoidleri sentezleyebildiğini ya da onların bu epitelyal tabakanın içinden geçtiğini belirten görüş ile uyumludur.

Sistoskopi sırasında insan mesanesinin sağlıklı kısımlarından alınan mukozal biyopsilerde üretilen prostanoidlerin kantitatif sıralaması şu şekildedir: $\text{PGI}_2 > \text{PGE}_2 > \text{PGF}_{2\alpha} > \text{TXA}_2$ (Jeremy ve ark.,1987) bununla birlikte spesifik radyoimmunasay ve GS-MS spektrometrelerinden alınan sonuçlarda ise $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve TXA_2 'nin PGE_2 'ye göre anlamlı oranda kantitatif baskınlığı vardır (Chapple ve ark.,1992). Normal sıçanlarda TXB_2 ve 6-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ salınımı (stabil, PGI_2 yıkım ürünleridir) mesaneden toplanan idrarda ureterlerden toplanan idrara göre anlamlı derecede fazladır. Bu sonuçlar mesanenin, idrarda bulunan eikosanoid miktarına anlamlı ölçüde katkıda bulunduğunu belirtmektedir (Reyes ve ark.,1990).

Çeşitli araştırmacılar mesane tonusunun sürdürülmesine de katkıda bulunan $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_1 ve PGE_2 'nin izole insan detrüör kasını hayvanlarda olduğu gibi kastığını göstermişlerdir (Andersson,1993).

Prostanoidler eksitasyon–kontraksiyon kenedini iki yolla etkileyebilir; direkt olarak düz kas üzerine etki ve/veya indirekt olarak nörotransmisyon üzerine etki (Andersson ve Arner,2004). Kobay ve tavşan detrüör düz kas hücrelerinde membran potansiyeli PGE₂'nin düşük konsantrasyonlarında değişmezken yüksek konsantrasyonlarda hücreler depolarize hale gelmiş ve spontan potansiyellerin frekansı da artmıştır. Buradan kobay mesane sinirlerinden normalde PG'lerin salınmadığı sonucuna varılmıştır. Prostanoidler eksitasyon -kontraksiyon kenedini olasılıkla Ca⁺⁺ mobilizasyonu yolu ile kolaylaştırmaktadırlar (Creed ve Callahan, 1989). Detrüör kasının prostanoidlere verdiği kontraktıl yanıt yavaştır ve bu ajanların detrüör düz kası üzerinde direkt etkiler sarfederek mesanenin boşalmasına direkt olarak katılmaları olası değildir (Anderson ve Sjögren, 1982). Olasılıkla prostanoidler işeme refleksinin aferent kolunda gerçek efektör mesengerler olarak hareket etmemektedirler ve esasında eferent ve aferent nörotransmisyonun nöromodülatörleridirler. Ayrıca mesanede diğer fonksiyonları da olabilir. Detrüör fonksiyonu için en önemli prostanoid reseptörü tayin edilmemiştir (Andersson ve Arner,2004).

A. Mesaneden Prostanoid Salınımını Düzenleyen Faktörler

İzole sıçan mesanesinin tamamındaki gerim araşidonik asit yokluğunda bile intraluminal olarak PGI₂, PGE₂ ve TXA₂ üretimindeki artış ile sonuçlanmıştır. Ayrıca intraluminal osmolaritedeki artış da in vitro mesane prostanoid sentezinde artma ile sonuçlanır ve bu artış sırasında PGI₂ kantitatif olarak ana ürün kalır. Prostanoid üretimi için gerekli optimum pH sıçan mesanesiyle yapılan çalışmada 7-8 olarak belirlenmiştir.

İlginç olarak bazı çalışmalarda mesane dokusundaki in vitro prostanoid sentezinin indometazin varlığındaki tamamlanmamış inhibisyonundan (yaklaşık %80-90) bahsedilmektedir. Bu gözlem diğer organlarda bulunan sonuçlar ile uyumludur. NSAİİ uygulamasına rağmen arta kalan PG'lerin üretimi, bu ilaçların uygulanmasını takiben her ne kadar azalmış miktarlarda olsa da idrarda prostanoidlerin varlığı ile uyumludur. Prostanoidlerin lokal üretilip mesane dokusu tarafından sonradan metabolize edilmeleri ya da prostanoidlerin re-uptake'inin meydana gelmesi ile ilgili çeşitli bilgiler de bulunmaktadır.

Mesaneden prostanoid salınımı muskarinik ve purinerjik reseptörler gibi spesifik reseptörlerin stimülasyonu tarafından düzenleniyor olabilir.

Sistemik olarak uygulanan ilaçlar sadece mesane üzerindeki direkt etkilerini göstermez. Örneğin, indometazin ya da diğer NSAİİ'lerin uygulanmasında renal fonksiyonun farklı

parametreleri (hemodinamik; Na^+ ; Ca^{++} ve Mg^{++} salınımı) üzerinde değişken inhibisyon gösterebilir. Bu şekildeki etkiler de mesane tarafından lokal prostanoid sentezine idrar osmolaritesini, pH ya da hacmini değiştirerek sırasıyla etki edebilir.

Üriner prostanoid konsantrasyonları üriner pH, üriner Na^+ , ve K^+ konsantrasyonları, egzersiz düzeyi ve alınan sıvıdaki değişiklikler tarafından etkilenir.

Ayrıca diyetle alınan Na^+ da idrardaki PG düzeylerini etkiler. Diyetle alınan K^+ da sıçanlarda idrardaki PG konsantrasyonlarını etkiler. Glutasyon (GSH) domuz mesane epitelyumunun mikrozomlarında PG sentezini düzenler. GSH konsantrasyonu 10^{-5}M 'un altında olursa mikrozomlar PGE_2 'den daha fazla PGI_2 ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ üretirler. Yüksek GSH konsantrasyonlarında PGE_2 sentezi artırılır fakat PGI_2 ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ sentezi inhibe edilir. GSH'nun bu çift yönlü etkisi ayrıca tavşan ve inek üriner mesane epitelyumunda da gözlenir.

B. Mesane Prostaglandinleri ve Mesane Tonusu

PG'lerin mesane tonusunun sağlanmasına ve işeme sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu sonuç PGE_2 'nin in vitro detrusör striplerinde doz-bağımlı kontraksiyona neden olduğunun gözlemlenmesine dayanır. İndometazin ile inkübasyon ise bu in vitro modelde tonusta azalmaya ve spontan aktivite kaybına neden olur. Ayrıca, PGE_2 ya da $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın indometazin varlığında eklenmesi mesane strip tonusunu ve spontan aktiviteyi düzeltmiştir. Normal uyanık haldeki sıçanların kullanıldığı in vivo çalışmada intravesikal olarak PGE_2 verilmesi işemeyi kolaylaştırmış ve intravesikal basıncı arttırmıştır. PGE_2 intraarteriel olarak verildiğinde önceden işeme refleksini başlatan mesane basıncında belirgin artış yapmıştır. Bu da PGE_2 'nin detrusör düz kası üzerindeki direkt kasıcı etkisini gösterir. PGE_2 'nin kompetitif reseptör antagonisti olan SC-19220, anestezi altındaki sıçanlarda mesane kapasitesini artırabilir ve işemenin boşaltma etkinliğini azaltabilir. SC-19220'nin etkisi indometazinin önceden verilmesi ile önlenmiştir. Tavşanda mesane tepesi ve tabanından izole edilen kas striplerinin spontan kontraktıl kuvveti PGE_1 , PGE_2 ya da $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulaması ile artmıştır. Mesane tepesinden izole edilen kas stripleri PG'lere mesane tabanından daha belirgin yanıt vermiştir. Kontraksiyon yanıtlarını indükleme sıralaması hem mesane tepesinde hem de tabanında şu şekildedir: $\text{PGF}_{2\alpha} > \text{PGE}_2 > \text{PGE}_1$. Bu etkiler verapamil ön tedavisi ile anlamlı olarak inhibe edilmiştir. Bu da bu düz kasların PG'lere verilen kontraksiyon yanıtlarının Ca^{++} akışına dayandığını gösterir. Bu sonuçlar ayrıca endojen PGE_2 ve diğer PG'lerin fizyolojik olarak vesikouëtral motilitenin

düzenlenmesine katıldıklarını gösterir. PGI₂ tavşan mesane gövdesi, tabanı ve üretrasından elde edilen striplerde doz bağımlı kontraksiyona neden olmuştur. PGI₂'nin kontraktil aktivitesi mesane gövdesinde en büyüktür. PGI₂ , PGE₂ ya da PGF_{2α}'dan daha az potenttir. Bu prostanoidler ile indüklenen kontraksiyonlar başlangıçta daha yavaş ve kısa sürelidir. Bu fenomen ayrıca Ca⁺⁺ akışına dayanır. Tavşan mesanesinin tepesinde ve tabanında doz bağımlı olarak PGE₁, PGE₂ ve PGF_{2α}'nın adenilat siklaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, PG'lerin üriner kanalda Ca⁺⁺ akışı ile olduğu gibi sAMP yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir.

'Khan ve ark.,1998'

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Deney Hayvanı Etik Kurulu'nun 12.10.2006 tarih ve 2006/20 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deneylere başlandı.

Çalışmada, ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen standart yem ve çeşme suyu ile beslenen, sıcaklığı ve bağıl nemi sabit aynı odada 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutulan erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1 Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar

Besleyici Solüsyon:

Deneylerde besleyici solüsyon olarak Krebs Henseleit solüsyonu kullanıldı. İçeriği; NaCl : 6,9 g/L, KCl: 0.35 g/L, CaCl₂: 0.28 g/L, MgSO₄ :0.14 g/L, NaHCO₃ : 2,09 g/L, KH₂PO₄: 0.16 g/L, Glukoz: 1,09 g/L

Kullanılan İlaçlar

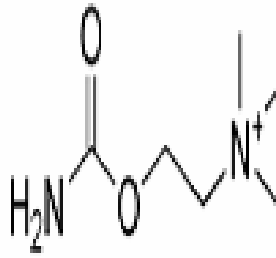
1- Karbakol (Sigma)

Kolinerjik agonist

Kapalı formülü: C₆H₁₅N₂O₂⁺

Molekül ağırlığı: 147.196

Kimyasal formülü:



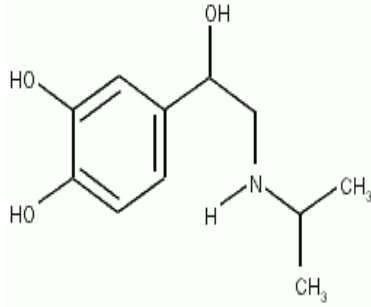
2- İsoiprenalin (Sigma)

Beta adrenerjik agonist

Kapalı formülü: $C_{11}H_{17}NO_3$

Molekül ağırlığı: 211.258

Kimyasal formülü:



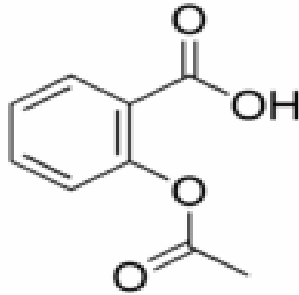
3- Aspirin (Bayer)

Prostaglandin sentez inhibitörü

Kapalı formülü: $C_6H_4(OCOCH_3)COOH$

Molekül ağırlığı: 180.16

Kimyasal formülü:



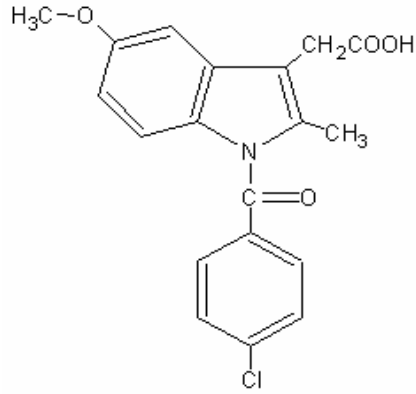
4- İndometazin (Sigma)

Prostaglandin sentez inhibitörü

Kapalı formülü: $C_{19}H_{16}NClO_4$

Molekül ağırlığı: 357.79

Kimyasal formülü:



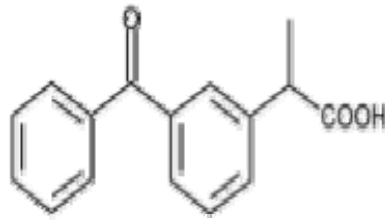
5- Ketoprofen (Eczacıbaşı)

Prostaglandin sentez inhibitörü

Kapalı formülü: $C_{16}H_{14}O_3$

Molekül ağırlığı: 254.281

Kimyasal formülü:



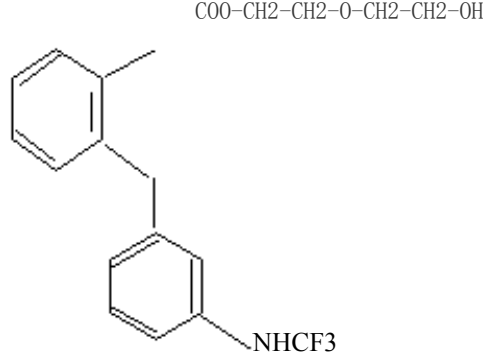
6- Etofenamat (Bayer)

Prostaglandin sentez inhibitörü

Kapalı formülü: $C_{18}H_{18}F_3NO_4$

Molekül ağırlığı: 369.334

Kimyasal formülü:



3.2 Cerrahi Yöntem

Sıçanlar eter ile uyutulduktan sonra median kesi ile abdominal kaviteye girilerek, mesane dışarı çıkarıldı. İçinde Krebs Henseleit solüsyonu bulunan petri kaplarına kondu. Mesaneler etraflarındaki yağ ve bağ dokudan temizlendikten sonra kesilerek mesane gövdesi (detrüsör) ayrıldı. 3x10 mm boyutlarında longitudinal stripler hazırlandı.

3.3 İzole Organ Banyosu

Hazırlanan preparatlar bir ucu izometrik transdusere bağlı olacak şekilde ring elektrodlar yardımıyla organ banyosuna asıldı. Preparatlara 2 gram istirahat gerilimi uygulandı. 60 dakikalık dengelenme periyodundan sonra deney protokolleri uygulandı.

Deneyler 37⁰C sabit sıcaklıkta 20 ml'lik cam organ banyolarında yapıldı. Banyolardaki besleyici solüsyon % 95 O₂ + % 5 CO₂ karışımı ile gazlandırıldı. Preparatların yerleştirildikleri banyoların besleyici solüsyonları 15 dakikada bir değiştirilerek ortam tazelenildi. Preparatlardan elde edilen yanıtlar QuadBridge amplifier (model ML118) üzerinden, bilgisayara bağlı PowerLab veri kayıt analiz sistemi aracılığıyla kaydedildi.

3.4 Deney Protokolleri

3.4.1 NSAİİ'lerin Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkileri

3.4.1.1 Aspirin'in Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkisi

Aspirin'in mesane bazal tonusu üzerindeki etkisi 8 preparatta incelendi. 10^{-7} - 10^{-5} M aspirin varlığında bazal tonuslarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Her bir konsantrasyon değerinde stripler aspirin ile 30 dakika muamele edildi.

3.4.1.2 İndometazin'in Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkisi

İndometazin'in mesane bazal tonusu üzerindeki etkisi 8 preparatta incelendi. 10^{-7} - 10^{-5} M indometazin varlığında bazal tonuslarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Her bir konsantrasyon değerinde stripler indometazin ile 30 dakika muamele edildi.

3.4.1.3 Ketoprofen'in Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkisi

Ketoprofen'in mesane bazal tonusu üzerindeki etkisi 8 preparatta incelendi. 10^{-7} - 10^{-5} M ketoprofen varlığında bazal tonuslarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Her bir konsantrasyon değerinde stripler ketoprofen ile 30 dakika muamele edildi.

3.4.1.4 Etofenamatin Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkisi

Etofenamatin mesane bazal tonusu üzerindeki etkisi 8 preparatta incelendi. 10^{-7} - 10^{-5} M etofenamatin varlığında bazal tonuslarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Her bir konsantrasyon değerinde stripler etofenamatin ile 30 dakika muamele edildi.

3.4.2 Karbakolün Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisi

Mesanenin detrüör kasında karbakolün etkisi 6 preparatta incelendi. 10^{-4} M konsantrasyonda karbakol yanıtı alındıktan sonra deneylere başlandı. Karbakol 10^{-7} ve 10^{-5} konsantrasyon aralığında kümülatif olarak uygulandı. Her bir ilaç konsantrasyonunun yanıtı doruk değerine ulaştıktan sonra bir diğör konsantrasyona geçildi. Karbakole ait kontrol yanıt grafiğı elde edildi. Daha sonra preparatlar yıkanıp, 30 dakika dinlendirilmeye bırakıldı. Dinlenme süresinin ardından diğör deney protokolleri uygulandı.

3.4.2.1 Karbakolün Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat'ın Varlığında Değerlendirilmesi

3.4.2.1.1 Aspirin varlığında karbakol yanıtları

Mesanenin detrüsör kasında karbakol kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında aspirin varken karbakol kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyonda stripler aspirin ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.2.1.2 İndometazin varlığında karbakol yanıtları

Mesanenin detrüsör kasında karbakol kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında indometazin varken karbakol kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyonda stripler indometazin ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.2.1.3 Ketoprofen varlığında karbakol yanıtları

Mesanenin detrüsör kasında karbakol kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında ketoprofen varken karbakol kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyonda stripler ketoprofen ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.2.1.4 Etofenamat varlığında karbakol yanıtları

Mesanenin detrüsör kasında karbakol kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında etofenamat varken karbakol kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyonda stripler etofenamat ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.3 İso prenatalinin Mesane Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisi

Mesanenin detrü sör kasında isoprenalin yanıtları 6 preparatta incelendi. 10^{-5} M isoprenalin ile tek doz kontrol yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra preparatlar yıkanıp 30 dakika dinlenmeye bırakıldı. Ve diğ er deney protokollerine geçildi.

3.4.3.1 İso prenatalinin Mesane Detrü sör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat'ın Varlığında Değ erlendirilmesi

3.4.3.1.1 Aspirin varlığında isoprenalin yanıtları

10^{-5} M isoprenalin ile kontrol yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında aspirin varken 10^{-5} M isoprenalin uygulandı. Her bir konsantrasyonda stripler aspirin ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.3.1.2 İndometazin varlığında isoprenalin yanıtları

10^{-5} M isoprenalin ile kontrol yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında indometazin varken 10^{-5} M isoprenalin uygulandı. Her bir konsantrasyonda stripler indometazin ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.3.1.3 Ketoprofen varlığında isoprenalin yanıtları

10^{-5} M isoprenalin ile kontrol yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} , 10^{-6} , 2×10^{-6} ve 10^{-5} M konsantrasyon aralığında ketoprofen varken 10^{-5} M isoprenalin uygulandı. Her bir konsantrasyonda stripler ketoprofen ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.3.1.4 Etofenamat varlığında isoprenalin yanıtları

10^{-5} M isoprenalin ile kontrol yanıt eğrisi elde edildi. Daha sonra ortamda 10^{-7} , 10^{-6} , 2×10^{-6} ve 10^{-5} M konsantrasyon aralığında etofenamat varken 10^{-5} M isoprenalin uygulandı. Her bir konsantrasyonda stripler etofenamat ile 30 dakika bekletildi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.4. Elektriksel Alan Stimülasyonu (EAS) nun Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisi

Tüm gruplarda Grass stimulatör (model S88K) den sağlanan elektrik akımı sayesinde 3mm çaplı ring elektrodlar yardımıyla alan stimülasyonu yapıldı. 100V, 5ms süre, artan frekansta (2, 4, 8, 16, 32, 64 Hz) stimülasyon parametreleri olarak belirlendi.

Mesanenin detrüör kasında EAS uygulaması 6 preparatta incelendi. 40V, 20Hz, 0.5msn elektriksel uyarıya 2Hz, 4Hz, 8Hz, 16 Hz, 32 Hz ve 64 Hz'lerde kontrol yanıtı alındı. Daha sonra preparatlar yıkanarak, diğer deney protokollerine geçildi.

3.4.4.1 EAS' nun Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisinin Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat'ın Varlığında Değerlendirilmesi

3.4.34.1.1 Aspirin varlığında EAS'da meydana gelen değerşikler

Mesanenin detrüör kasında elektriksel uyarıya kontrol yanıtı alındı. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında aspirin varken aynı değerlerle elektriksel stimülasyon uygulandı. Her bir konsantrasyonda striplerin aspirin ile temas etmesi için 30 dakika beklendi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.4.1.2 İndometazin varlığında EAS'da meydana gelen değerşikler

Mesanenin detrüör kasında elektriksel uyarıya kontrol yanıtı alındı. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında indometazin varken aynı değerlerle elektriksel stimülasyon uygulandı. Her bir konsantrasyonda striplerin indometazin ile temas etmesi için 30 dakika beklendi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.4.1.3 Ketoprofen varlığında EAS'da meydana gelen değerşikler

Mesanenin detrüör kasında elektriksel uyarıya kontrol yanıtı alındı. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında ketoprofen varken aynı değerlerle elektriksel stimülasyon uygulandı. Her bir konsantrasyonda striplerin ketoprofen ile temas etmesi için 30 dakika beklendi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.4.4.1.4 Etofenamat varlığında EAS'da meydana gelen değişikler

Mesanenin detrüör kasında elektriksel uyarıya kontrol yanıtı alındı. Daha sonra ortamda 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında etofenamat varken aynı değerlerle elektriksel stimölasyon uygulandı. Her bir konsantrasyonda striplerin etofenamat ile temas etmesi için 30 dakika beklendi. Yanıt alındıktan sonra organlar yıkandı. 30 dakikalık dinlenme periyodunun ardından bir üst konsantrasyona geçildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Kasılma yanıtları miligram gerilim olarak ifade edildi. Kasılmalar kontrol yanıtlarının yüzdesi olarak hesaplandı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Post hoc analizinde Bonferroni testinden yararlanıldı. (Graphpad İstat v.3.0)

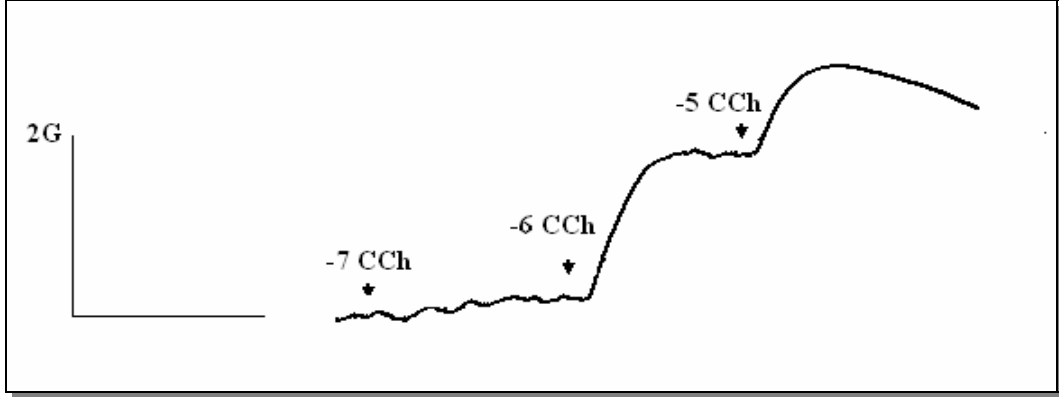
IV. BULGULAR

4.1 Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamata'nın Mesane Bazal Tonusu Üzerine Etkileri

<u>NSAİİ</u>	<u>Bazal Tonus</u>
<u>Aspirin</u>	
10 ⁻⁷ M Aspirin	
10 ⁻⁶ M Aspirin	
10 ⁻⁵ M Aspirin	
<u>İndometazin</u>	
10 ⁻⁷ M İndometazin	% 87 ± 5.2
10 ⁻⁶ M İndometazin	% 45 ± 4.4
10 ⁻⁵ M İndometazin	% 38 ± 3.3
<u>Ketoprofen</u>	
10 ⁻⁷ M Ketoprofen	% 81 ± 4.03
10 ⁻⁶ M Ketoprofen	% 34 ± 6.03
10 ⁻⁵ M Ketoprofen	% 32 ± 5.4
<u>Etofenamata</u>	
10 ⁻⁷ M Etofenamata	% 91 ± 5.1
10 ⁻⁶ M Etofenamata	% 55 ± 4.5
10 ⁻⁵ M Etofenamata	% 51 ± 4.1

4.2 Karbakolün Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Etkisi

Karbakol izole sıçan mesanesi detrüsör kasında tüm preperatlarda konsantrasyona bağlı olarak kasılmaya yol açtı. Maksimum kasıcı etki 10^{-6} M karbakol varlığında elde edildi.

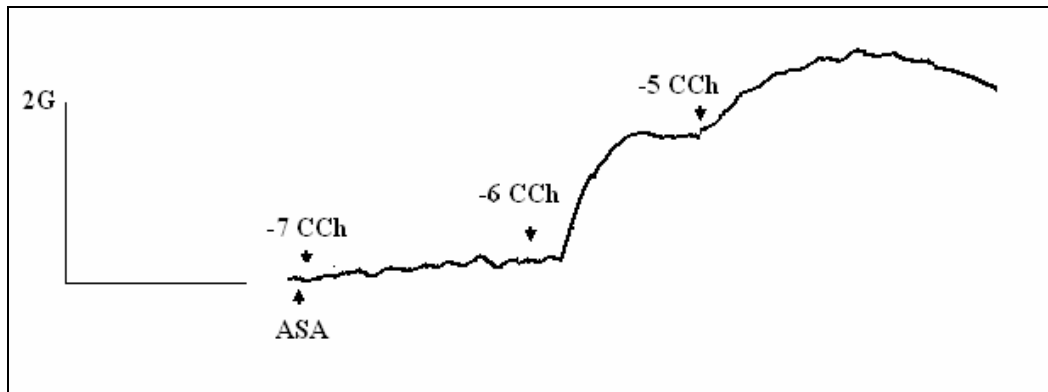


Şekil 7. Karbakolün (10^{-7} - 10^{-5} M) Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Kasıcı Etkisi

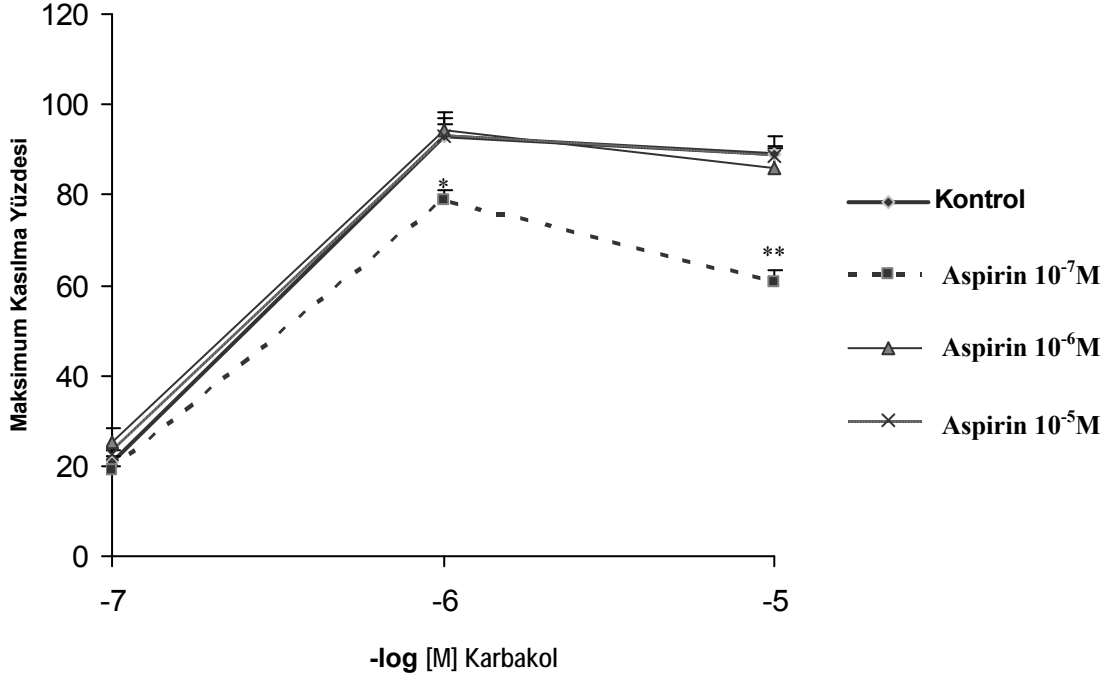
4.2.1. Karbakolün Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Etkisinde Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamit Varlığında Meydana Gelen Değişiklikler

4.2.1.1. Aspirin varlığında karbakol yanıtları

Aspirin 10^{-7} M konsantrasyonda 10^{-7} M karbakol yanıtlarını değiştirmede, 10^{-6} ve 10^{-5} M karbakol yanıtlarını anlamlı olarak azalttı. Aspirin diğer konsantrasyonlarda karbakol yanıtlarını değiştirmede.



Şekil 8. Mesane Detrüsör Kasında 10^{-7} M Aspirin Varlığında Karbakol Yanıtları



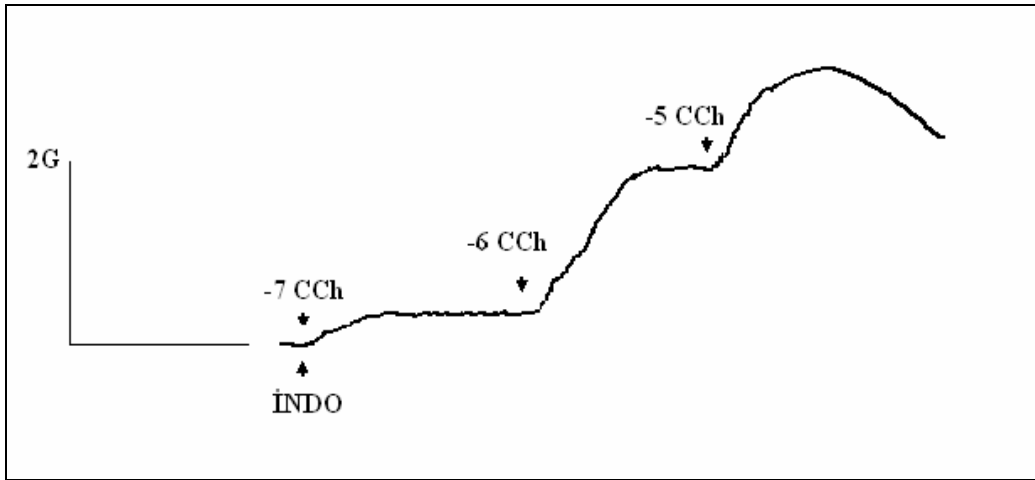
Şekil 9. Aspirin 10⁻⁷-10⁻⁵M aralığında karbakol yanıtlarına etkisi

* p< 0.05 Kontrol-karbakol yanıtlarına göre anlamlı inhibisyon

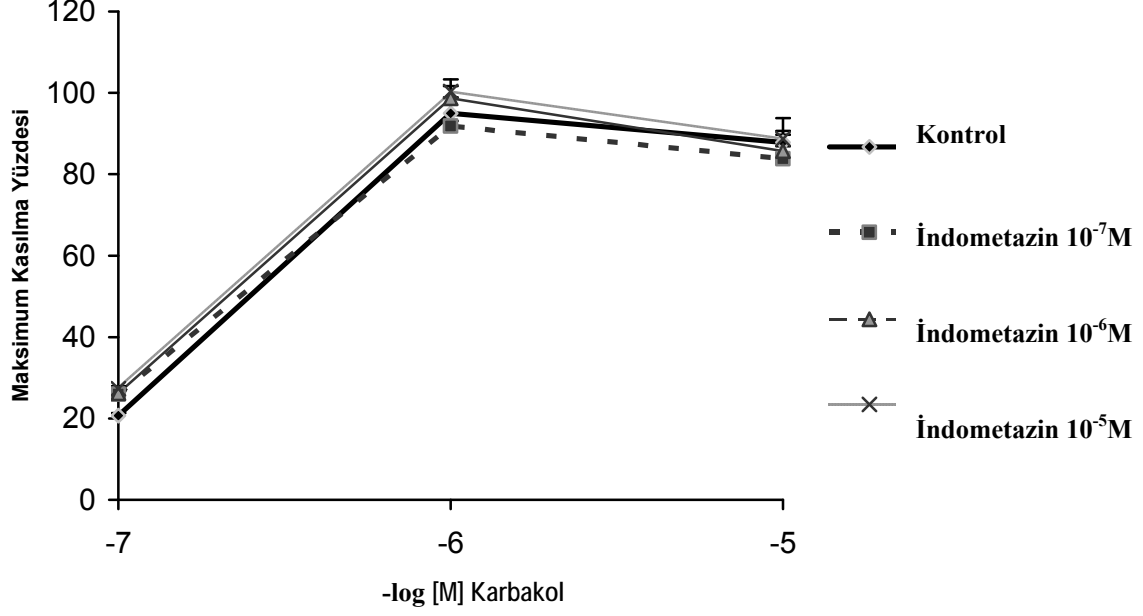
** p<0.01 Kontrol-karbakol yanıtlarına göre anlamlı inhibisyon

4.2.1.2 İndometazin varlığında karbakol yanıtları

İndometazin mesane detrüsr kasında karbakol yanıtlarını değiştirmedir.



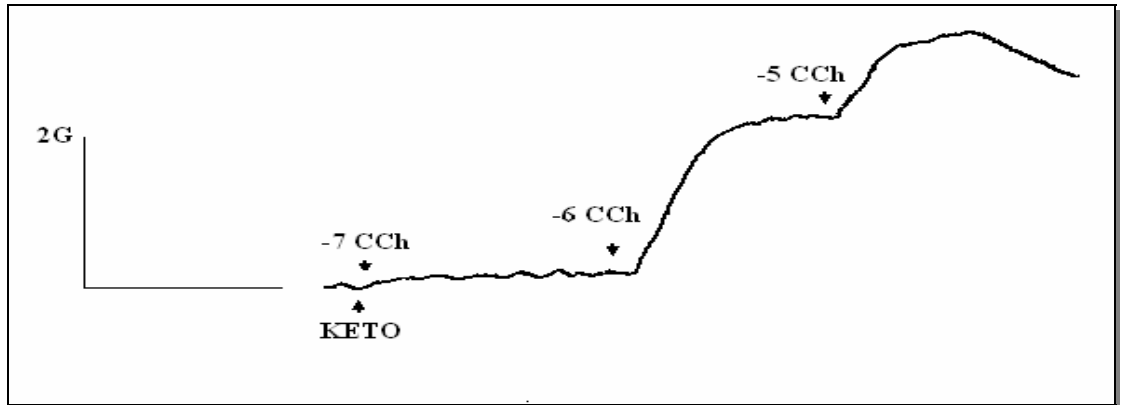
Şekil 10. Mesane Detrüsr Kasında 10⁻⁷ M İndometazin Varlığında Karbakol Yanıtları



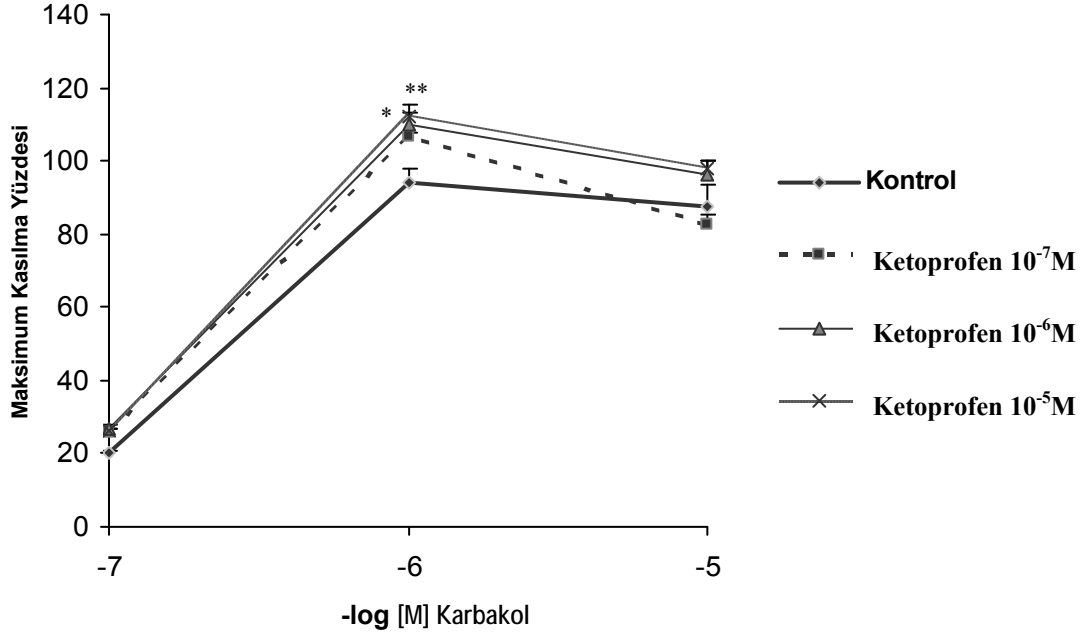
Şekil 11. İndometazin 10⁻⁷-10⁻⁵M aralığında karbakol yanıtlarına etkisi
p>0.05 kontrol-karbakol yanıtlarına göre anlamlı değişiklik yok

4.2.1.3 Ketoprofen varlığında karbakol yanıtları

Ketoprofen 10⁻⁷M konsantrasyonda karbakol yanıtlarını değiştirmedir. 10⁻⁶ ve 10⁻⁵M konsantrasyonlarda ketoprofen 10⁻⁶M karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı. Diğer karbakol yanıtlarını değiştirmedir.



Şekil 12. Mesane Detrüsör Kasında 10⁻⁶M Ketoprofen Varlığında Karbakol Yanıtları



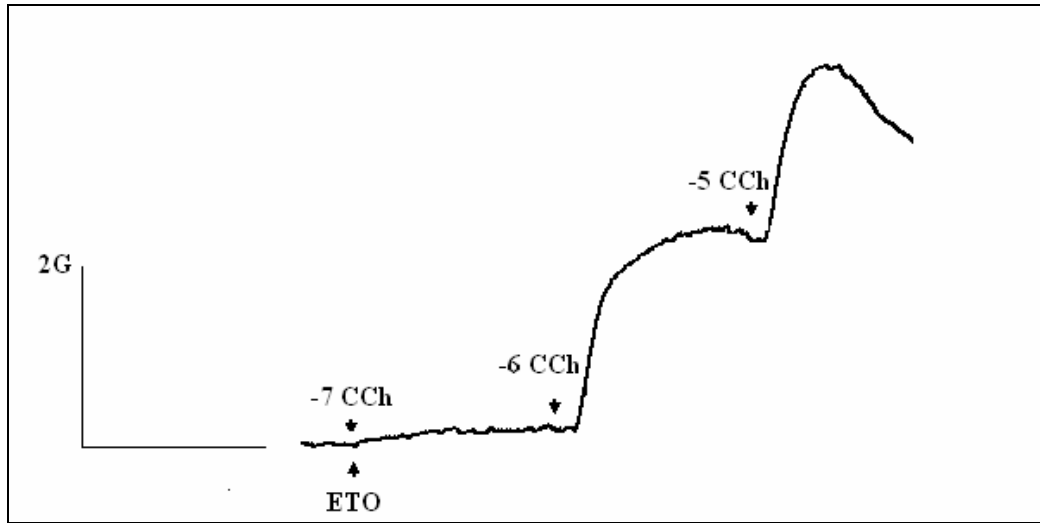
Şekil 13. Ketoprofen 10⁻⁷-10⁻⁵ M aralığında karbakol yanıtlarına etkisi

*p<0.05 Kontrol-karbakol yanıtlarına göre anlamlı artış

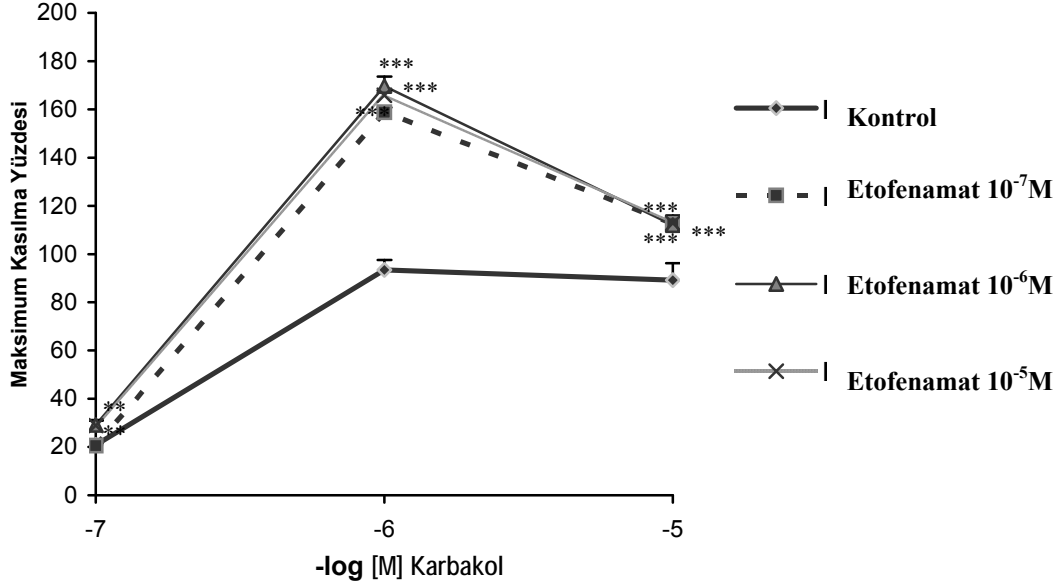
**p<0.01 Kontrol-karbakol yanıtlarına göre anlamlı artış

4.2.1.4 Etofenamat varlığında karbakol yanıtları

Etofenamat 10⁻⁷M konsantrasyonda 10⁻⁷M karbakol yanıtlarını değiştirmedii. 10⁻⁶ ve 10⁻⁵ M karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı. 10⁻⁶ ve 10⁻⁵M konsantrasyonlarda, etofenamat karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı.



Şekil 14. Mesane Detrüsör Kasında 10⁻⁷M Etofenamat Varlığında Karbakol Yanıtları



Şekil 15. Etofenamat 10⁻⁷M-10⁻⁵M aralığında karbakol yanıtlarına etkisi

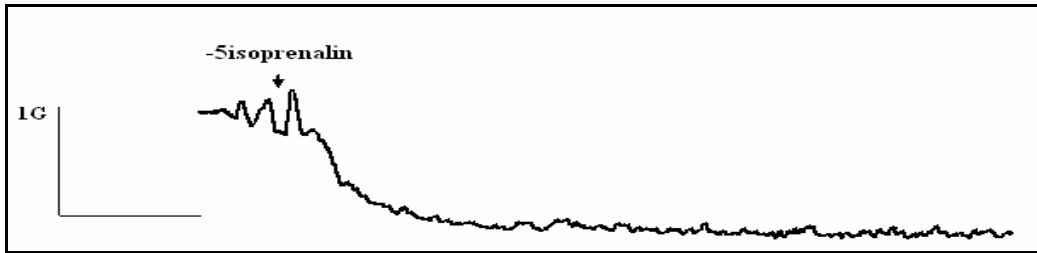
* p<0.05 Kontrol- karbakol yanıtına göre anlamlı artış

** p<0.01 Kontrol- karbakol yanıtına göre anlamlı artış

*** p<0.001 Kontrol- karbakol yanıtına göre anlamlı artış

4.3. İsoiprenalinin Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Etkisi

İsoiprenalin 10⁻⁵M konsntrasyonda izole sıçan mesanesi detrüsör kasında tüm preperatlarda hızlı başlangıçlı ve uzun süreli gevşemeye neden oldu.

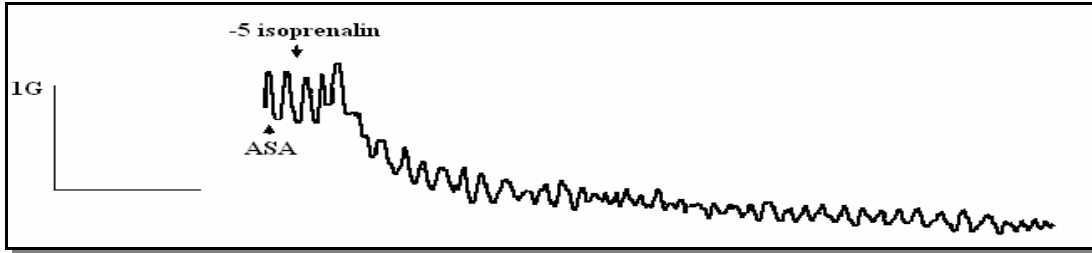


Şekil 16. 10⁻⁵M İsoiprenalinin Mesane Detrüsör Kası Üzerindeki Etkisi

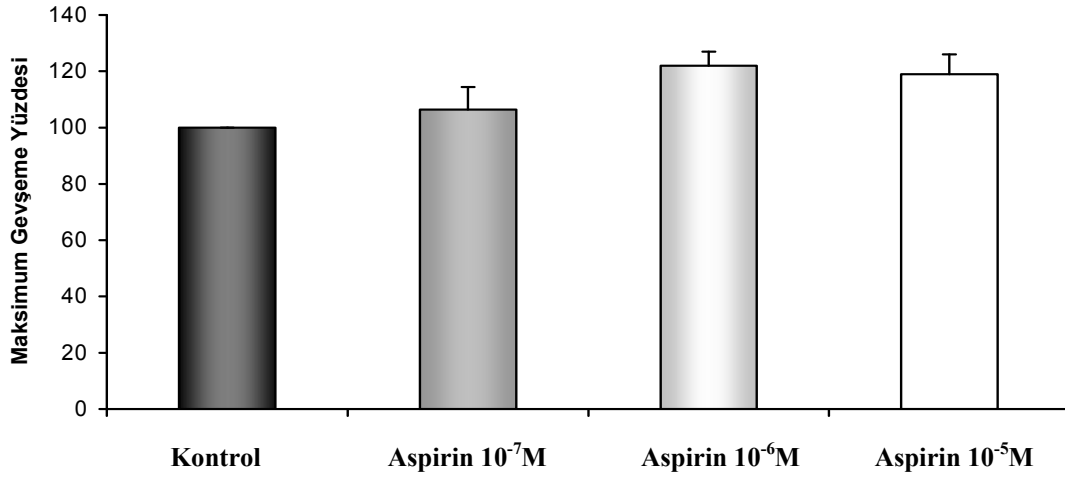
4.3.1. İsoiprenalinin Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisinde Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat Varlığında Meydana Gelen Değişiklikler

4.3.1.1 Aspirin varlığında isoprenalin yanıtları

Aspirin mesane detrüör kasında isoprenalin yanıtlarını değiştirmedir.



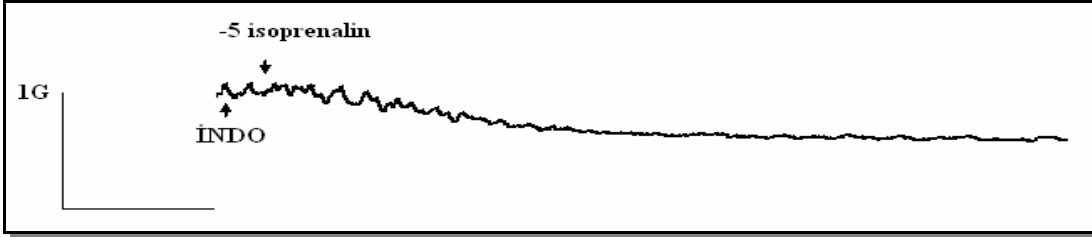
Şekil 17. Mesane Detrüör Kasında 10^{-5} M Aspirin Varlığında 10^{-5} M İsoiprenalin Yanıtı



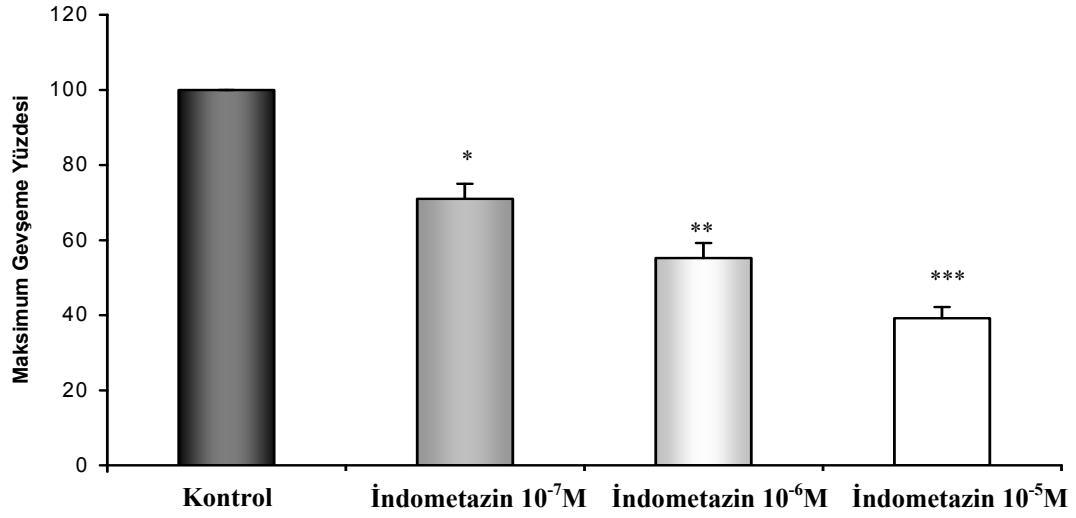
Şekil 18. Aspirin 10^{-7} M- 10^{-5} M aralğında isoprenalin yanıtlarına etkisi
 $p > 0.05$ Kontrol- İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı değişiklik yok

4.3.1.2 İndometazin varlığında isoprenalin yanıtları

İndometazin mesane detrüör kasında isoprenalin yanıtlarını anlamlı olarak azalttı.



Şekil 19. Mesane Detrüör Kasında 10^{-5} M İndometazin Varlığında 10^{-5} M İsoiprenalin Yanıtı



Şekil 20. İndometazin 10^{-7} M- 10^{-5} M aralığında isoprenalin yanıtlarına etkisi

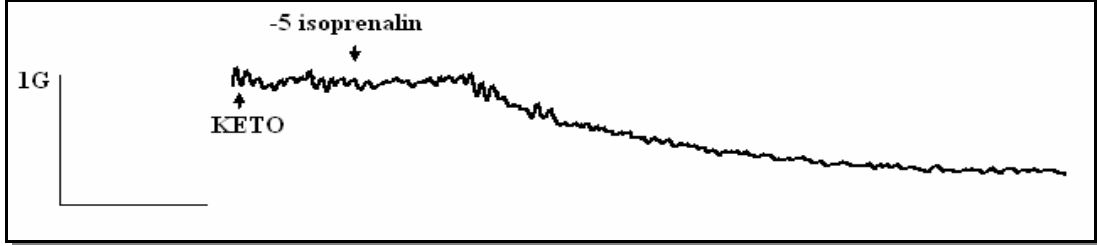
* $p < 0.05$ Kontrol-İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı inhibisyon

** $p < 0.01$ Kontrol-İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı inhibisyon

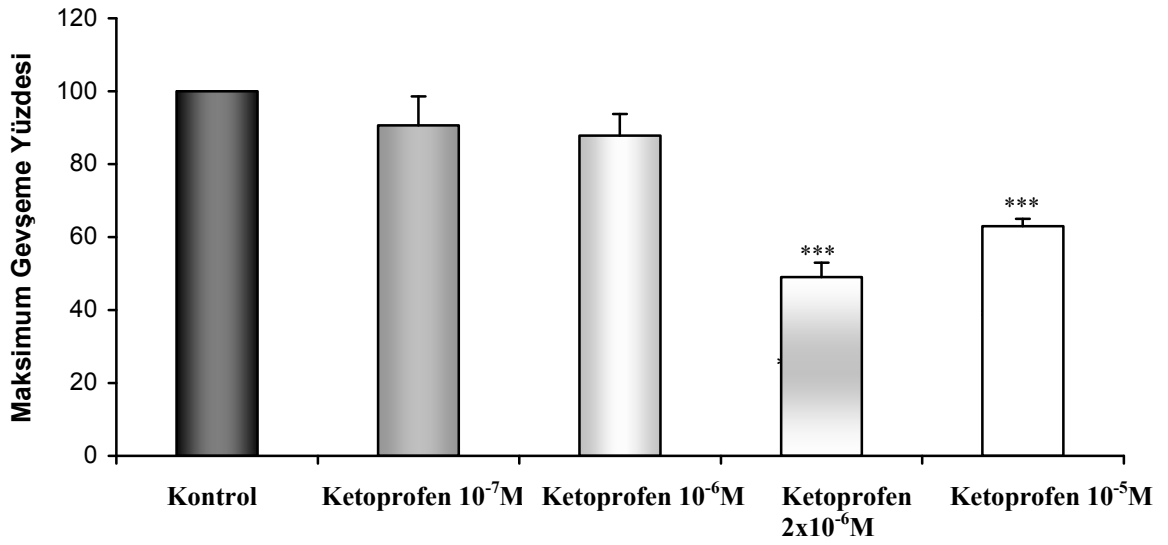
*** $p < 0.001$ Kontrol-İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı inhibisyon

4.3.1.3 Ketoprofen varlığında isoprenalin yanıtları

Ketoprofen mesane detrüör kasında isoprenalin yanıtlarını 10^{-5} M konsantrasyonda anlamlı olarak azalttı. Diğer konsantrasyonlarda isoprenalin yanıtlarını değiştirmedii.



Şekil 21. Mesane Detrüör Kasında 10^{-5} M Ketoprofen Varlığında 10^{-5} M İsoiprenalin Yanıtı

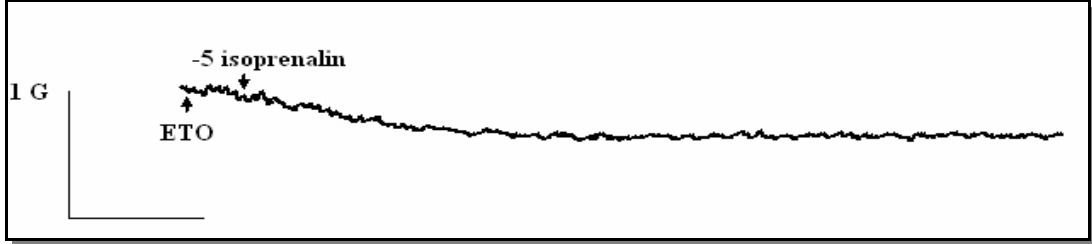


Şekil 22. Ketoprofen 10^{-7} M- 10^{-5} M aralğında isoprenalin yanıtlarına etkisi

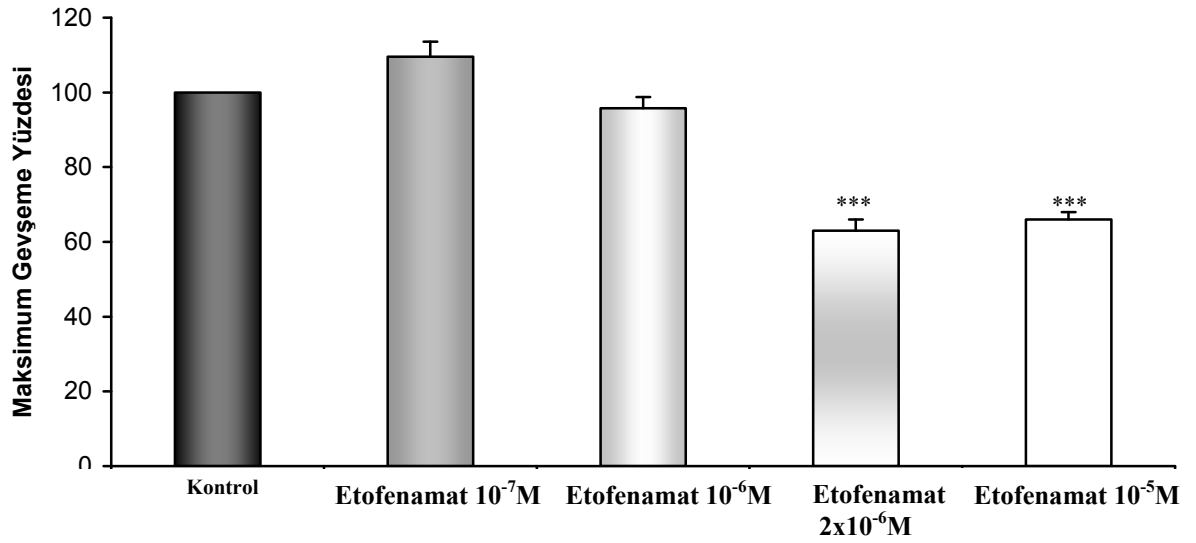
*** $p < 0.001$ Kontrol-İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı inhibisyon

4.3.1.4 Etofenamat varlığında isoprenalin yanıtları

Etofenamat mesane detrüsrör kasında isoprenalin yanıtlarını 10^{-5} M konsantrasyonda anlamlı olarak azalttı. Diğer konsantrasyonlarda isoprenalin yanıtlarını değişitirmedi.



Şekil 23. Mesane Detrüsrör Kassında 10^{-5} M Etofenamat Varlığında 10^{-5} M İsoiprenalin Yanıtı

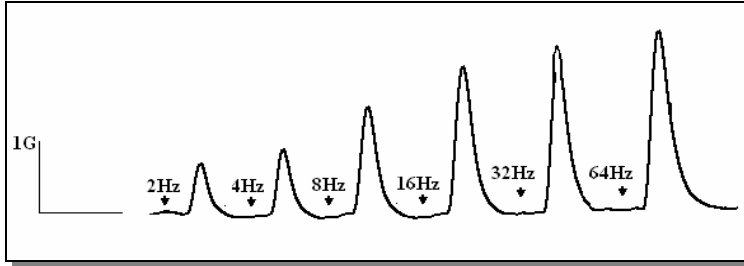


Şekil 24. Etofenamat 10^{-7} M- 10^{-5} M aralığında isoprenalin yanıtlarına etkisi

*** $p < 0.001$ Kontrol-İsoiprenalin yanıtına göre anlamlı inhibisyon

4.4.1 EAS nun Mesanedeki Etkisi

EAS nu izole sıçan mesanesi detrüör kasında tüm preperatlarda frekansa bağı olarak kasılmaya yol açtı. 100V, 5ms süre, artan frekansta (2, 4, 8, 16, 32, 64 Hz) stimölasyon parametreleri kullanıldı. EAS nu hızlı başlangıçlı ve kısa süreli kasılma pikleri meydana getirdi.

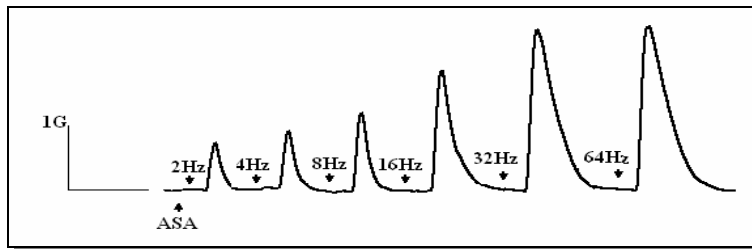


Şekil 25. EAS nun Mesane Detrüör Kası üzerindeki Kasıcı Etkisi

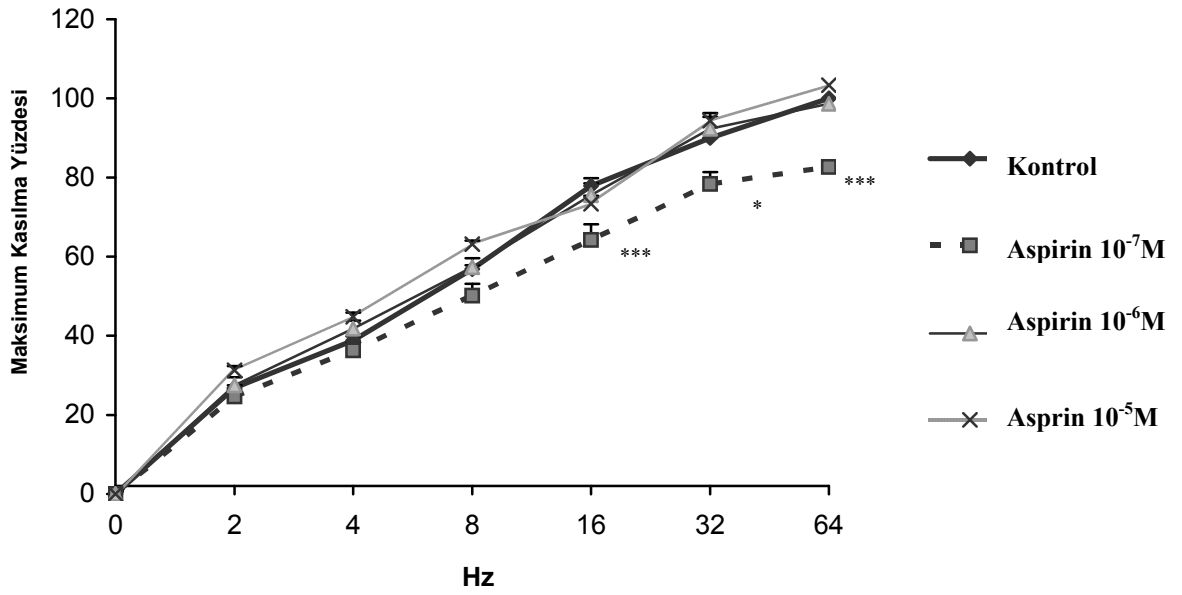
4.4.1.1 EAS nun Mesane Detrüör Kası Üzerindeki Etkisinde Aspirin, İndometazin, Ketoprofen ve Etofenamat Varlığında Meydana Gelen Değişiklikler

4.4.1.1.1. Aspirin varlığında EAS yanıtları

Aspirin 10^{-7} M konsantrasyonda EAS yanıtlarını 2, 4, 8 Hz'lerde değiştirmede. 16, 32 ve 64 Hz'lerde anlamlı olarak azalttı. Aspirin diğer konsantrasyonlarda EAS yanıtlarını değiştirmede.



Şekil 26. Mesane Detrüör Kasında 10^{-6} M Aspirin Varlığında EAS Yanıtı



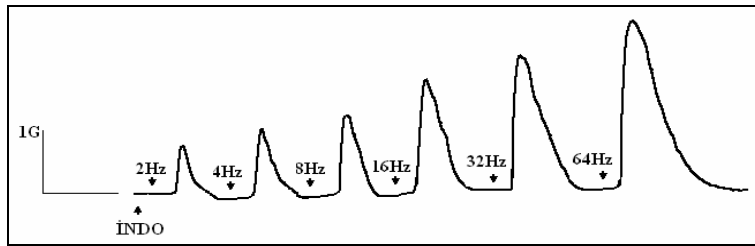
Şekil 27. Aspirin 10^{-7} M- 10^{-5} M aralığında isoprenalinin yanıtlarına etkisi

* $p < 0.05$ Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı inhibisyon

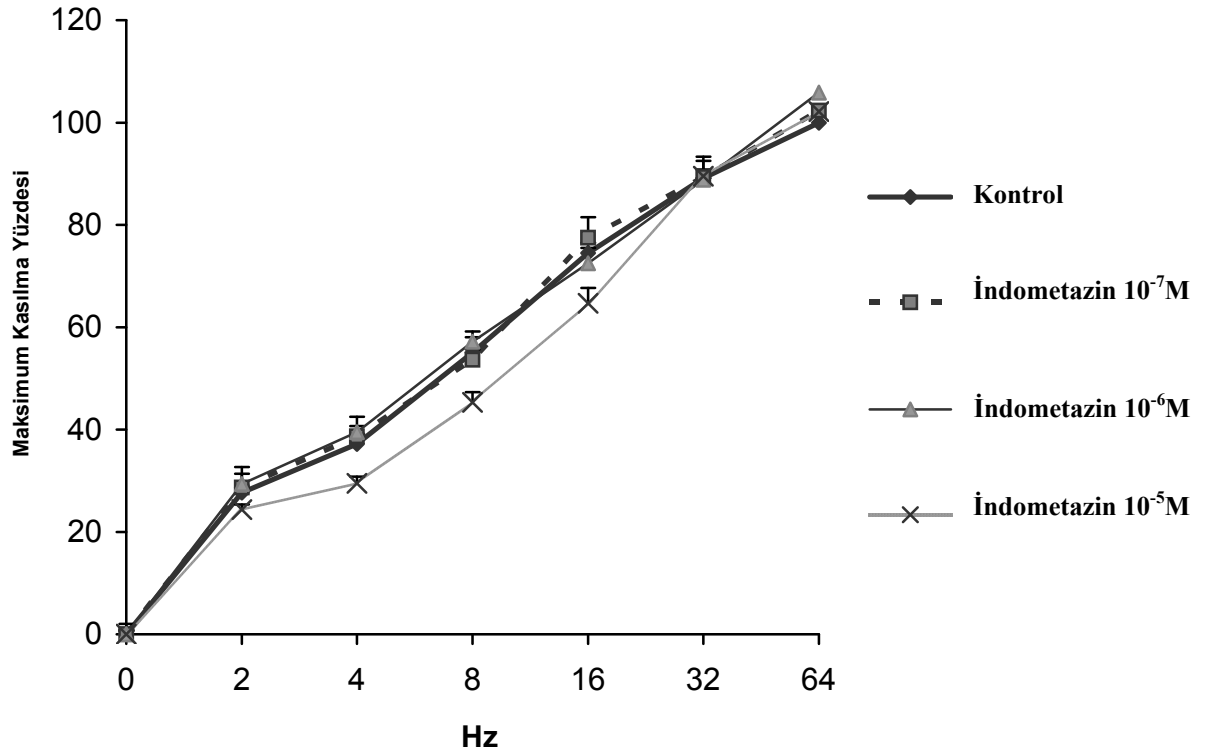
*** $p < 0.001$ Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı inhibisyon

4.4.1.1.2 İndometazin varlığında EAS yanıtları

İndometazin mesane detrüsrör kasında EAS yanıtlarını değiştirmedi.



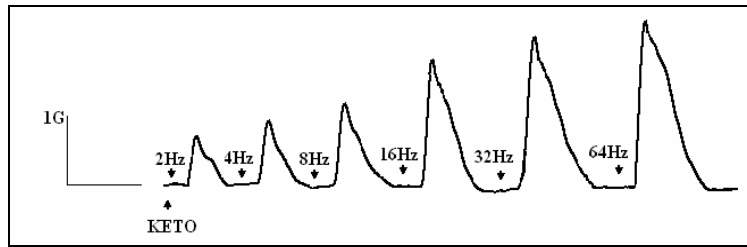
Şekil 28. Mesane Detrüsrör Kasında 10^{-6} M İndometazin Varlığında EAS yanıtları



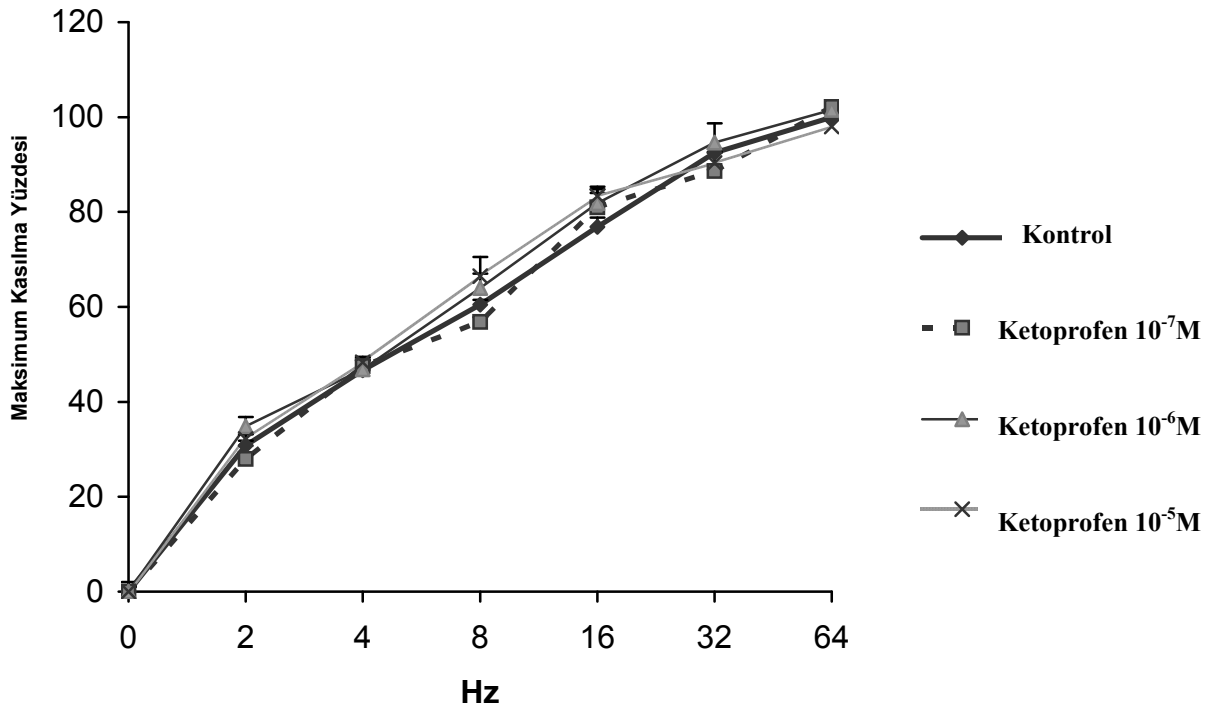
Şekil 29. İndometazin 10⁻⁷M-10⁻⁵M aralığında EAS yanıtlarına etkisi
p>0.05 Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı değişiklik yok

4.4.1.1.3 Ketoprofen varlığında EAS yanıtları

Ketoprofen mesane detrüsr kasında EAS yanıtlarını değiştirmedir.



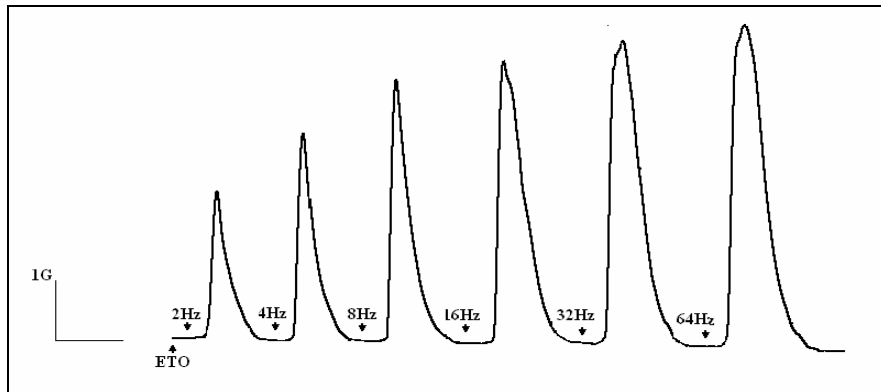
Şekil 30. Mesane Detrüsr Kasında 10⁻⁶M Ketoprofen Varlığında EAS yanıtı



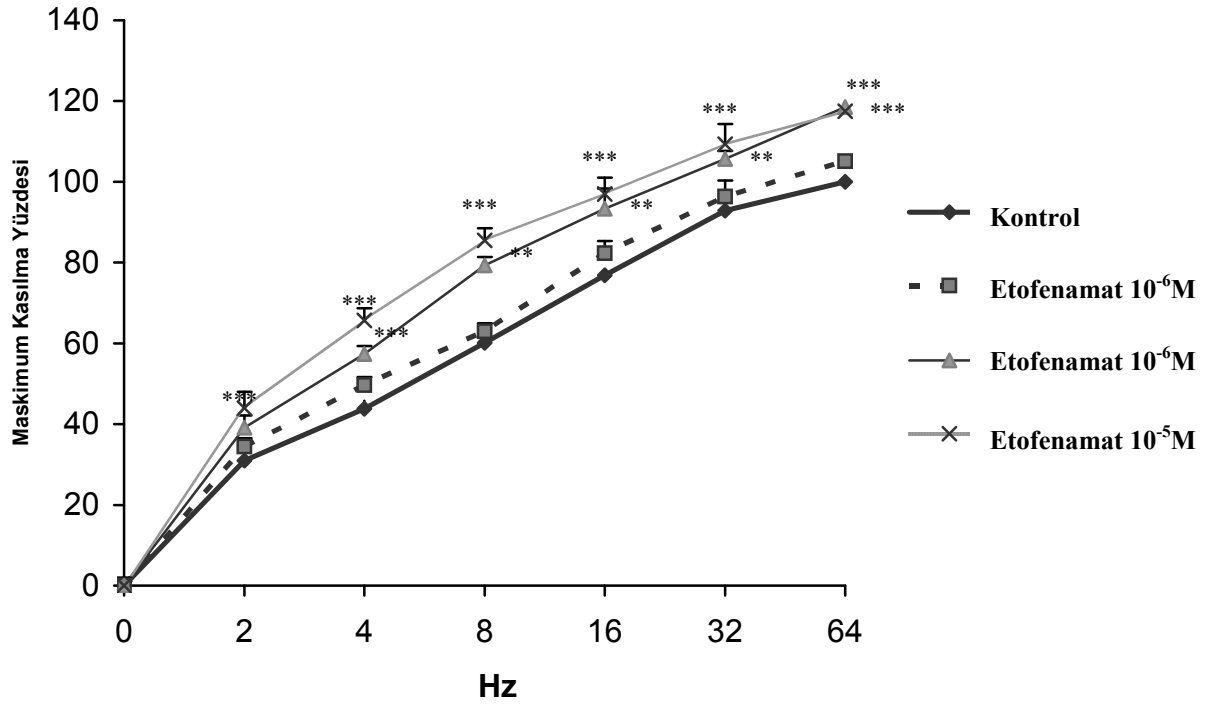
Şekil 31. Ketoprofen 10⁻⁷-10⁻⁶-10⁻⁵ M aralığında EAS yanıtlarına etkisi
p>0.05 Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı değişiklik yok

4.4.1.1.4 Etofenamot varlığında EAS yanıtları

Etofenamot mesane detrüör kasında 10⁻⁷M konsantrasyonda EAS yanıtlarını değiştirmedi. Etofenamot diğer konsantrasyonlarda EAS yanıtlarını anlamlı olarak artırdı.



Şekil 32. 10⁻⁶M Etofenamot varlığında EAS yanıtı



Şekil 33. Etofenamat 10⁻⁷M-10⁻⁵M aralığında EAS yanıtlarına etkisi

** p<0.01 Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı artış

*** p<0.001 Kontrol-EAS yanıtına göre anlamlı artış

V. TARTIŞMA

Mesane innervasyonunda kolinerjik, adrenerjik ve NANK mekanizmalar rol oynar. İn vitro mesane çalışmalarında çeşitli türlerde (insan, sıçan, tavşan) NSAİİ'nin bu sistemler ile ilişkileri değerlendirilmiştir (Maggi ve ark.,1984; Klarskov,1987; Bolle ve ark., 1998). Ancak kimi zaman bu çalışmalardaki sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir. Bu çalışmalardaki bir diğer nokta ise ilaç gruplarının genelde sınırlı sayıda tutulmasıdır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda idrar tutamama ve aşırı aktif mesane gibi işeme problemlerinde sıklıkla kullanılan ilaçlardan indometazin ve ketoprofen'i (Wibberley,2005), bu grup ilaçlar için prototip olan aspirin'i seçtik. Farklı olarak prostaglandin reseptör blokajı özelliğinden bahsedilen (Kayaalp, 1993) ve yine myometriumda yapılan çalışmalarda doz bağımlı olarak PGE₂ reseptör blokajı yaptığı belirtilen fenamatlardan (Rees ve ark.,1988; Bernal ve ark.,1991) bu grubun bir ilacı olan etofenamat'ı ilaç grubumuza dahil ettik.

PG'lerin mesane tonusunun sağlanmasına ve işeme fonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu sonuç PGE₂'nin in vitro detrusör striplerinde doza-bağımlı kontraksiyona neden olduğunun gözlemlenmesine dayanır. İndometazin ile inkübasyon ise bu in vitro modelde tonusta azalmaya ve spontan aktivite kaybına neden olmaktadır. Ayrıca, PGE₂ ya da PGF_{2α}'nın indometazin varlığında eklenmesi mesane strip tonusunu ve spontan aktiviteyi düzeltmiştir (Khan ve ark.,1998). Bu bağlamda, NSAİİ'lar varlığında bazal tonusta meydana gelen düşme siklooksijenaz enzim inhibisyonu ve buna bağlı olarak prostaglandin sentez inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (Bolle ve ark.,1998; Tucci ve ark.,2002). Bizim çalışmamızda, aspirin kullandığımız dozların hiçbirinde mesane bazal tonusunda belirgin bir değişiklik yapmadı. Bu da çalışmamızda aspirin için kullandığımız dozların prostaglandinleri yeterli derecede inhibe etmediğini gösterebilir. Nitekim aspirin varlığında yapılmış in vitro mesane çalışması sınırlı sayıda olmakla birlikte 10⁻⁴M konsantrasyon kullanılmıştır (Borda ve ark.,1982; Dvesksler ve ark.,1987). İndometazin, ketoprofen ve etofenamat kullanıldıkları dozlarda mesane bazal tonusunu azalttı ve özellikle yüksek dozlarda bazal tonustaki azalma daha belirgindi. Bununla birlikte, etofenamat varlığında mesane bazal tonusunda meydana gelen azalma ketoprofen ve indometazin'de görülen azalmadan daha fazla değildi. Yukarıda belirtildiği üzere, PGE'lerin mesane bazal tonusu üzerindeki rolünü düşünecek olursak, etofenamat'ın PGE₂ reseptör blokajı özelliği var ise mesane bazal tonusu üzerinde indometazin ve ketoprofenden daha fazla düşüş yapması beklenebilirdi. Fenamatların mesanede PGE₂ reseptör blokajı yaptığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Mesane kontraksiyonlarında kolinerjik ve NANK mekanizmalar rol oynar. Mesane kontraksiyonlarının oluşmasında fizyolojik olarak en önemli mekanizma muskarinik asetilkolin reseptörlerinin uyarılmasıdır (Andersson,1993). Bu nedenle çalışmamızda kolinerjik sistem ile NSAİİ arasındaki ilişkiye öncelik verdik ve bu amaçla spesifik olmayan muskarinik reseptör agonisti karbakol'ü kullandık.

Tüm prepartlarda karbakol 10^{-7} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında kümülatif uygulandığında konsantrasyona bağlı olarak kasılma medyana getirdi. Maksimum kasılma 10^{-6} M karbakol varlığında elde edildi. Mesane düz kasında karbakol ile muskarinik reseptör aracılı kasılma meydana geldiğini bildiren çalışmalar ile bu bulgumuz uyum içerisindedir (Speakman ve ark.; 1988; Schneider ve ark., 2004).

Aspirin en düşük dozda (10^{-7} M) karbakol yanıtlarını anlamlı olarak azalttı, diğer dozlarda ise karbakol yanıtlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı. Bu sonuç Borda ve ark.larının insan mesanesinde yaptıkları çalışma ile kısmen uyumludur (Borda ve ark., 1982). Bu çalışmada muskarinik agonist olarak betanekol ve ACh kullanılmıştır. 10^{-4} M Aspirin, kümülatif verilen ACh yanıtlarını anlamlı olarak azaltmış, fakat betanekol yanıtlarında bir değişiklik yapmamıştır. Betanekol de ACh de birer muskarinik agonist olmasına karşın yanıtarda görülen bu farklılık ACh'nin asetilkolinesteraz enziminin substratı olmasına karşın, betanekol'ün asetilkolinesteraz enziminin substratı olmaması ile açıklanmıştır. Aspirin'in muskarinik agonistler üzerinde görülen bu etkisi prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlanmıştır ve prostaglandinlerin asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe etmek sureti ile ACh aracılı yanıtı artırdığı ileri sürülmüştür (Borda ve ark., 1982).

Sonuç olarak aspirin'in farklı muskarinik agonistlere yanıtı farklı olabilir. Borda ve ark.larının sonucunu kabul edecek olursak betanekol'e benzer şekilde karbakol de asetilkolinesteraz enzim substratı değildir ve bu yüksek dozlar için aspirin yanıtının değişmemesinin kanıtı olabilir. Ancak en düşük dozda karbakol yanıtlarının azalmasını açıklamamaktadır. Aspirin'in en düşük dozda ortaya çıkan bu etkisi ilginçtir. Aspirin'in düşük dozlarda in vivo TxA_2 sentez inhisyonu yaptığı da bilinmektedir. Görülen bu inhibisyonun mesanedeki TxA_2 sentez inhibisyonuna bağlı olup olamayacağı tartışmalıdır. Bu olasılığı destekleyecek ya da çürütecek bir şekilde mesanede düşük doz aspirin kullanılarak yapılmış in vitro bir çalışma da bulunmamaktadır.

İndometazin hiçbir dozda karbakol yanıtlarını anlamlı olarak değiştirmedir. Bu sonuç Schneider ve ark.larının yaptığı çalışma ile uyumludur (Schneider ve ark., 2004). İndometazin

varlığında karbakol yanıtının değişmemesi siklooksijenazın M₃ reseptör aracılı mesane kontraksiyonlarında rol oynamadığı görüşüyle açıklanmıştır. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, daha önceki dönemlere ait çalışmalarda indometazin kümülatif karbakol yanıtını karbakol'ün düşük dozlarında değiştirmemiş ancak yüksek dozlarında artırmıştır. Benzer sonuçlar furtretonyum (muskarinik agonist) ile de elde edilirken, ACh yanıtı düşük dozlarda anlamlı olarak azaltılmakla birlikte yüksek dozlarda değişiklik bulunamamıştır (Maggi ve ark., 1984). İndometazin varlığında karbakol yanıtındaki artış araşidonik asit kaskadının indometazin varlığında lipoksijenaz yolağına kayması ve bunun sonucu da kontraktıl lökotrienlerin (LT) üretilmesi ile açıklanmıştır. Nitekim LT'lerin mesane tarafından sentezlendiği ve eksojen LT'lerin (LTD₄, LTC₄ ve LTE₄) izole mesane striplerinde kontraksiyona yol açtığı belirtilmiştir (Björning ve ark.,1994). İndometazin varlığında da mesanenin LTD₄'e verdiği kontraktıl yanıt artmıştır (Björning ve ark., 1994). NSAİİ'lardan sonra LT'lerin düzeyindeki artış 'Redirection Hipotezi' olarak adlandırılmaktadır. Bu hipoteze göre siklooksijenaz inhibitörü olan ilaçlar lipoksijenazları inhibe etmezler; böylece siklooksijenaz sistemi tarafından siklik endoperoksitlere çevrilmeyen araşidonik asit lipoksijenaz yolağına kaydırılır ve lipoksijenaz ürünlerinin, bu arada LT'lerin oluşumu artar. Ancak bu mekanizmanın tam olarak açık olmadığı belirtilmektedir (Kayaalp,2002). Bundan başka, indometazin varlığında kümülatif ACh yanıtı azalırken betanekol yanıtının değişmediği bulunmuştur (Borda ve ark., 1982). Yukarıda aspirin için belirtildiği üzere bunun nedeni prostaglandinler ile asetilkolinesteraz aktivitesi arasındaki ilişkiye dayandırılmıştır (Borda ve ark., 1982).

Ketoprofen detrüsör striplerinde maksimum karbakol yanıtını en düşük dozu (10⁻⁷M) hariç anlamlı olarak artırdı. Karbakol yanıtında görülen artış doz bağımlı idi. Bu sonuç karbakol yanıtının kobay ve insan detrüsör striplerinde ketoprofen varlığında azaldığını gösteren Klarskov'un çalışması ile çelişmektedir (Klarskov, 1987). Ketoprofen varlığında görülen inhibitör etki prostaglandinlerin kolinerjik yanıtı aracılık etmesine ve prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlanmıştır. Klarskov'un çalışmasında tür farklılığı karbakol yanıtını değiştirmemiş olmakla beraber, bizim daha farklı sonuç bulmamız tür (insan ve kobay yerine sıçan) farklılığına dayanabilir. Bununla birlikte; bir başka propionik asit türevi (flurbiprofen) kullanılarak yapılan çalışmada ise maksimum karbakol yanıtı anlamlı olarak artmıştır. (Kishii ve ark.,1992) ve bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyum göstermektedir.

Etofenamat her üç dozda detrusör striplerinde karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı. Karbakol yanıtlarında görülen artış doz bağımlı idi. En belirgin artış maksimum karbakol yanıtlarında vardı.

Sonuç olarak NSAİİ'lar ve muskarinik reseptörler arasındaki ilişki temel olarak prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlı görünmektedir. Dolayısıyla da NSAİİ'lar varlığında karbakol yanıtlarında meydana gelen değişikliklerde esas olarak prostaglandinler ve kolinerjik sistem arasındaki ilişki önem kazanmaktadır. Sıçan mesanesinde yapılan bir çalışmada in vitro prostanooid sentezinin;

i) postganglionik muskarin reseptörleri tarafından stimüle edildiği

ii) muskarin reseptör-bağımlı Ca^{++} giriş sistemine katıldığı

iii) bu fizyolojik olayların M_2 reseptör subtipi aracılığı ile gerçekleştiği öne sürülmüştür (Jeremy ve ark.,1986). Ancak bundan farklı olarak prostaglandinlerin mesane üzerindeki düzenleyici etkilerinin kolinerjik transmisyonla ilişkili olmadığını belirten görüşler de bulunmaktadır (Choo ve ark., 1980). Özellikle mesane kontraksiyonlarından sorumlu esas reseptörlerin M_3 reseptörleri olduğu bilinmektedir (Kories ve ark., 2003; Schneider ve ark.,2004). Bu durumda prostaglandinler ve M_2 reseptörleri arasındaki olası ilişki mesane kontraksiyonları için önemsiz görünmektedir.

Her ne kadar 'redirection hipotezinin' pek kabul gören bir görüş olmadığı (Kayaalp,2002) belirtilmiş ise de çeşitli çalışmalarda (Picado,2006; Leone ve ark.,2007) NSAİİ'ların bronkokonstriksiyon ve gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkilerinde bu 'kaymanın' rol oynadığı belirtilmiştir. Mesane için de 'redirection hipotezinin' geçerli olması muhtemeldir. Nitekim; ketoprofen ve özellikle de etofenamat varlığında görülen artış seçilen konsantrasyon değerlerinde LPO yolağına kayma ve neticesinde meydana gelen LT'lerin kasılma yanıtlarını artırması ile açıklanabilir.

Mesanenin adrenerjik innervasyonunda ve gevşeme yanıtlarında β -adrenerjik innervasyon önemli bir role sahiptir. β -AR agonisti isoprenalin'i kullanarak β -AR'ler ile NSAİİ arasındaki olası ilişkiyi değerlendirdik. Mesane düz kasında gevşemeye aracılık eden subtip türe göre değişebildiğinden (Yamanishi ve ark.,2006) selektif olmayan β -AR agonisti olan isoprenalini seçtik. Tüm preparatlarda detrusör striplerinde isoprenalin $10^{-5}M$ konsantrasyonda hızlı bir gevşeme meydana getirdi. Yıkamanın ardından isoprenalin yanıtına bağlı olarak düşen mesane tonusu yavaş bir şekilde başlangıca döndü. 30 dakikalık dinlenme periyodu tonusun düzelmesi

için yeterli oldu. Mesane düz kasında isoprenalin β - reseptörler aracılı, yıkamanın ardından başlangıç tonusuna yavaş dönüş gösteren hızlı bir gevşeme meydana getirir (Bolle ve Tucci,1998).

Aspirin hiçbir dozda isoprenalin gevşeme yanıtını değiştirmedi. Bu sonuçlar Bolle ve Tucci'nin çalışması ile kısmen uyumludur (Bolle ve Tucci,1998). Farklı olarak 6×10^{-7} - 8.8×10^{-6} M doz aralığı seçilmiş ve sadece 2.2×10^{-6} M'de isoprenalin gevşeme yanıtının anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Bolle ve Tucci aspirin'in mesane bazal tonusunu düşürmemesine karşın isoprenalin yanıtında meydana getirdiği azalmayı COX inhibisyonu dışındaki başka mekanizmaların katkısı ile açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hiçbir dozda anlamlı yanıt bulunmaması büyük olasılıkla daha geniş aralıklı konsantrasyon değerlerinin seçilmesinden ya da tür farklılığından (tavşan yerine sıçan) kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda indometazin her üç dozda da isoprenalin gevşeme yanıtını anlamlı olarak azalttı. Bu sonuçlar, Bolle ve Tucci'nin çalışması (Bolle ve Tucci,1998) ile kısmen uyumludur. Bolle ve Tucci en düşük indometazin dozunda (3×10^{-8} M) isoprenalin gevşeme yanıtının azaldığını ancak, anlamlı olarak değişmediğini bulmuşlardır. İsoiprenalin yanıtındaki en fazla azalma 1.5×10^{-7} M'de elde edilmiştir. Daha yüksek indometazin dozlarına geçildiğinde maksimum inhibitör etki artmamıştır. İndometazin varlığında isoprenalin yanıtında meydana gelen azalmanın doz bağımlı olmadığı (ya da sadece kısmen olduğu) belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise indometazin varlığında isoprenalin yanıtında doz bağımlı bir azalma görülmektedir. Bu farklılık büyük olasılıkla çok daha geniş aralıklı konsantrasyon değerlerinin seçilmesinden ya da tür farklılığından (tavşan yerine sıçan) kaynaklanıyor olabilir. Bolle ve Tucci çalışmalarında isoprenalin yanıtında meydana gelen azalmanın doz bağımsız olması nedeniyle sadece siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, aynı ekibin tavşanlarda yaptığı bir başka çalışmada da indometazin ve ibuprofen varlığında azalmış olan isoprenalin gevşeme yanıtları ortama PGE_2 ve PGE_1 ve ETYA (eikozatetraenoik asit-araşidonik asit analogu) eklenmesi ile eski haline geri dönmüştür (Bolle ve Tucci, 1999). Bu da isoprenalin yanıtında siklooksijenaz enzim inhibisyonunun önemli bir katkı yaptığını göstermektedir.

Çalışmamızda ketoprofen isoprenalin yanıtını sadece en yüksek konsantrasyonda (10^{-5} M) anlamlı olarak azalttı. Ketoprofen ile yapılmış benzer bir çalışma olmamakla birlikte, Bolle P. ve Tucci P. çalışmalarında bir başka propionik asit türevi olan ibuprofeni kullanmışlardır (Bolle ve Tucci, 1998). İbuprofen düşük konsantrasyonda (4×10^{-7} M) isoprenalin gevşeme

yanıtını değiştirmezenken daha yüksek konsantrasyonlarda etkili bulunmuştur ve ibuprofen varlığında isoprenalin gevşeme yanıtındaki azalmanın doz bağımlı olmadığı belirtilmiştir.

Ketoprofen sadece en yüksek konsantrasyonda (10^{-5} M) isoprenalin gevşeme yanıtlarını azalttığı için; 2×10^{-6} M ketoprofen varlığında isoprenalin gevşeme yanıtlarını da değerlendirdik. İso­prenalin gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak azaldığını bulduk. 2×10^{-6} M konsantrasyonda ketoprofen isoprenalin yanıtlarında 10^{-5} M konsantrasyona göre daha fazla inhibisyon yaptı. **(kontrol yanıtının % 49'u, $p < 0.001$)** Bu sonuç doz bağımsız bir azalma olduğunu gösterdi.

Etofenamat isoprenalin gevşeme yanıtlarını sadece 10^{-5} M konsantrasyonda anlamlı olarak azalttı. 2×10^{-6} M etofenamat varlığında da isoprenalin yanıtlarını değerlendirdik ve isoprenalin gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak azaldığını bulduk. **(kontrol yanıtının % 63', $p < 0.001$)** 10^{-5} M etofenamat varlığında elde edilen sonuçla benzer sonucu elde ettik. Bu sonuç doz bağımsız bir azalma olduğunu gösterdi.

Bu sonuçlar neticesinde isoprenalin yanıtlarında NSAİİ'lar varlığında görülen azalmanın tamamen bazal tonusta meydana gelen azalma ile ilişkili olmadığını ileri sürebiliriz. NSAİİ'lar varlığında isoprenalin yanıtlarındaki inhibisyonun kısmen doz bağımlı bir şekil izlemesi NSAİİ'lar ve β -AR'ler arasındaki ilişkinin sadece COX inhibisyonu ile açıklanamayacağını ve diğer fizyolojik mekanizmaların da bu yanıtlar üzerinde az ya da çok etkili olabileceğini gösterebilir. Ayrıca sıçanlar üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada mesanede β -AR aracılı yanıtla­ra sadece prostanooidlerin değil NKA- (nörokinin A) ve kapsaisin-duyarlı liflerin de katıldığı belirtilmiştir (Tucci ve ark.,2002). Bu nedenle β -Adrenerjik yanıtla­ra katılan diğer mekanizmaların varlığı da NSAİİ'ların isoprenalin yanıtla­rı üzerindeki etkisine katkıda bulunuyor olabilir. β -AR yanıtla­rının inhibisyonunda COX dolayısıyla prostaglandin sentez inhibisyonu NSAİİ'ların ortak etkisi olmakla birlikte farklı düzeylerde başka fizyolojik mekanizmalar da buna katkıda bulunabilir.

Tüm preperatlarda EAS artan frekanslarda verildiğinde fazik kontraktil yanıtla­r meydana getirdi. Çeşitli türlerde (tavşan, sıçan, kobay) EAS mesanede fazik kontraktil yanıtla­r meydana getirir (Husted ve ark.,1981).

Sıçan mesanesinde elektriksel stimlasyona verilen kontraktil yanıtın hem in vitro (Levin ve ark.ları,1986; Parija ve ark.,1991) hem de in vivo (İgewa ve ark.,1993; Lluel ve ark.,2002) iki farklı komponenti vardır; kolinerjik ve NANK. Hızlı yanıt NANK transmitter tarafından meydana getirilir (Andersson ve Arner,2004) .

NANK –aracılı yanıt kısmının total kontraksiyona katkısı türler arasında ve farklı stimülasyon frekanslarında değişmektedir. Bu nedenle, sıçanlardan ve kobaylardan elde edilen mesane striplerinde atropinin tek bir sinir stimülasyonu üzerinde çok az etkisi varken, 20 Hz’de yanıtın yaklaşık %25’ini inhibe etmektedir. Tavşan ve domuz mesaneleri için ise bu oran sırasıyla %40 ve %75’dir (Inoue ve Brading, 1991). Farelerde atropin maksimum elektriksel stimülasyon yanıtının sadece %30’unu inhibe edebilmiştir (Wust ve ark.,2002). İnsan mesanesinde ise NANK mekanizmanın kontraktıl aktivasyona katılımı tartışmalıdır. Ancak kabul gören genel bir görüş olmamakla birlikte sonuçlar insan mesanesinde EAS’ye verilen kontraktıl yanıtın sadece kolinerjik olduğu yönünde yoğunlaşmaktadır (Andersson ve Arner,2004).

Çeşitli hayvan türlerinde mesaneden elde edilen izole preparatlarda tek bir EAS ile meydana gelen nörojenik kontraksiyon atropin tarafından bloklanmamıştır ki bu nonkolinerjik olduğunu gösterir. Ancak ard arda artan frekanslarda uygulanan EAS’da düşük frekanslarda baskın olarak nonkolinerjik, yüksek frekanslarda ise kolinerjik sistem hakimiyeti ortaya çıkmaktadır (Brading ve Williams,1990; Hoyle ve ark.,1993).

Yukarıdaki bilgiler ışığında EAS’da sıçanlar için kolinerjik komponentin yanı sıra NANK komponentin varlığı yadsınamaz bir gerçektir.

Purinerjik hipotezinin (Burnstock,1995) gelişmesi ve ATP’nin otonomik nöronlar tarafından transmitter olarak faydalanılabileceğinin değerlendirilmesi ile ATP mesanedeki non-kolinerjik nöral eksitasyonun tümünden ya da çoğundan sorumlu komponent olarak kabul edilmiştir. Eksitator postganglionik parasempatik nöromuskuler transmisyon mesane detrusöründe kolinerjik ve purinerjik transmisyon aracılığı ile ACh ve ATP’nin olasılıkla birer kotransmitter olarak etki etmeleri ile sağlanmaktadır (Hoyle,1994). Bununla birlikte NANK sistemin ATP’nin yanı sıra başka eksitator komponentleri de bulunmaktadır; SP (substans P) ve NPY (nöropeptid Y) gibi. Ancak yapılan çalışmalarda bunların NANK sistemde eksitator mediyatörlerden ziyade nöromuskuler transmisyonda birer lokal mediyatör olarak işlev gördükleri belirtilmiştir (Husted ve ark.,1981, Hoyle,1994).

Aspirin en düşük dozda EAS yanıtlarını düşük frekanslarda (2, 4, 8 Hz) değiştirmede ancak diğer frekanslarda (16, 32, 64 Hz) anlamlı olarak azalttı. Diğer dozlarda ise EAS yanıtlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı. Dveskler ve ark.larının yaptığı çalışmada ise 10^{-4} M Aspirin 5 Hz’deki EAS yanıtlarının sıçan detrusör striplerinde yaklaşık %30’unu azaltmıştır (Dveskler ve ark.,1987). Tek bir EAS uygulanması ve frekansın düşük olarak seçilmesi nedeniyle kıyaslama yapmak doğru olmamaktadır. Ancak ilginç olarak aspirin’in en düşük dozda

yüksek frekans değerlerini (EAS-kolinerjik komponent) baskılaması aspirin ve karbakol yanıtları arasındaki ilişkiyle uyum içerisindedir. Her iki yanıtta da aynı mekanizmaların devreye girdiğini kanıtlar niteliktedir.

İndometazin her üç dozda da EAS yanıtlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı. Creed ve Callahan'ın tavşan ve kobay mesanesinde indometazin (10^{-5} M) varlığında EAS (1-50Hz) yanıtlarında buldukları sonuç (Creed ve Callahan,1989) bizim çalışmamız ile uyumludur. Ayrıca bizim çalışmamızda 10^{-5} M indometazin varlığında istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber düşük frekanslarda EAS yanıtlarında azalma görülmektedir. Daha yüksek frekanslarda ise eğri kontrol ile çakışmaktadır. Çalışmalarda NSAİİ'lerin EAS yanıtları üzerinde meydana getirdikleri etkiler prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlanmaktadır. Prostaglandinlerin kolinerjik sistemden ziyade purinerjik sistem ile ilişkili olduğu ve indometazin varlığında ATP yanıtlarının azaldığı uzun zamandır bilinmektedir (Dean ve Downie,1978; Choo ve ark.,1980). Ayrıca Flurbiprofen varlığında ATP yanıtları düşük frekanslarda azalmış, yüksek frekanslarda değişmemiştir (Kishii ve ark.,1992). Nitekim bizim çalışmamızda görülen sonuçlar da her ne kadar anlamlı olmasa da indometazin'in EAS'nin purinerjik komponentini baskıladığının bir göstergesi olabilir. Belki de anlamlı düzeyde bir inhibisyon görmemiz için daha yüksek bir doz (10^{-4} M) seçmemiz gereklidir.

Ketoprofen her üç dozda da EAS yanıtlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı. Klarskov'un kobay ve insan detrusör striplerinde tek bir frekans (30 Hz) uygulayarak yaptığı çalışmada ketoprofen varlığında doz bağımlı olarak EAS kontraksiyonlarının azaldığını bulmuştur. Ve sonuçlar bakımından türler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Klarskov,1987). Bu sonuç bizim sonucumuzla çelişmekle birlikte tek bir EAS uygulanması nedeniyle çalışmaları kıyaslamak pek de doğru görünmemektedir. Çünkü tek bir EAS ile meydana gelen kontraksiyonda seçilen frekans yüksek bile (30Hz) olsa nonkolinerjik komponentin katkısı ağırlık kazanmaktadır.

Etofenamat en düşük dozda EAS yanıtlarını değiştirmede diğer dozlarda ise anlamlı olarak artırdı.

Sonuç olarak sıçan mesanesinde meydana gelen EAS yanıtlarında sadece kolinerjik sistemi değil NANK sistemi de göz önüne alarak değerlendirme yapmak gerekmektedir. EAS yanıtlarına NANK sistemin katkısı türler arasında değişmektedir. Sıçan mesanesi için kolinerjik ve NANK komponentin hangi oranlarda katıldıkları tam bilinmemektedir. Ancak bizim çalışmamıza göre kolinerjik komponentin katkısı olasılıkla daha fazladır. Bununla birlikte,

indometazin varlığında istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber düşük frekanslarda EAS yanıtlarında görülen azalma, ketoprofenin karbakol yanıtlarını artırdığı halde EAS yanıtlarını değiştirmemesi, etofenamat'ın EAS yanıtlarında yaptığı artışın karbakol yanıtlarındaki artış ile kıyaslandığında daha düşük seviyede kalması, hatta en düşük dozda yanıtların değişmemesi, EAS yanıtlarında kolinerjik komponentin yanı sıra NANK komponentin katkısını düşündürmektedir.

Aşırı aktif mesane başta olmak üzere çeşitli detrusör instabilitelerine ait hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ketoprofen ve indometazin'in in vivo etkinliği ortaya konmakla beraber aspirinin mesane hastalıklarında kullanılabileceğini gösteren çalışmalar sınırlıdır (Velasco ve ark., 2001; Takagi-Matsumoto ve ark., 2004). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada NSAİİ'lerin mesane kapasitesini artırma potensleri aspirin \leq indometazin \leq ketoprofen şeklinde sıralanmıştır (Takagi-Matsumoto ve ark.,2004). Özellikle düşük doz aspirin verilerek yapılan bir başka çalışmada tıkanma (obstriksüyon) oluşturulmuş hayvan modelinde azalmış karbakol yanıtlarını düşük doz aspirinin artırdığı görülmüştür (Schröder ve ark., 2001). Bu noktada bu sonuçlar ile bizim çalışmamız arasında bir çelişki ortaya çıkmaktadır. Çünkü çalışmamızda in vitro düşük doz aspirin karbakol yanıtlarını azaltmış, indometazin değişiklik yapmamış, ketoprofende ise artış görülmüştür. Ancak, bizim çalışmamız sağlıklı hayvanlar üzerinde yapılmıştır ve mesane patolojileri durumunda normalde sessiz olup devreye giren C liflerinden (de Groat,2006) M₂ muskarinik reseptörlerinin kontraksiyonlara dahil olmasından (Andersson ve Arner,2004) çeşitli yayınlarda bahsedilmektedir. Bunların varlığı da yanıtları etkileyebilir. Bununla birlikte, çalışmamızda bulduğumuz aspirinin düşük dozunda görülen bu inhibitör etki in vitro ve in vivo çalışmalar ile desteklenmelidir.

Çalışmamızın çıkış noktası NSAİİ'lerin, bilinen prostaglandin sentez inhibisyonu etkileri dışında mesanedeki diğer fizyolojik mekanizmaları etkileyip etkilemediklerini araştırmaktır. Sonuçlarımız, sıçan detrusör striplerinde NSAİİ'ler varlığında karbakol, isoprenalin ve EAS yanıtlarında meydana gelen değişikliklerin temel olarak prostaglandin sentez inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer fizyolojik mekanizmaların bu yanıtlara katkısı daha az görünmektedir. Olasılıkla prostaglandinlerin mesanedeki düzenleyici etkileri kolinerjik transmisyonla ilişkili değildir. Bununla birlikte, EAS yanıtlarında bulduğumuz sonuçlar prostaglandinler ile NANK sistem arasında bir ilişki varlığını kısmen de olsa göstermektedir. Pek çok çalışmada NANK sistem özellikle ATP ve prostaglandinler arasındaki pozitif yönlü ilişki ortaya konmuş, ATP'nin prostaglandin sentezini indüklediği gösterilmiştir (Naramatsu ve ark.,1997; Khattab ve ark.,2002). Bizim çalışmamızda ise EAS yanıtları bunun sadece bir

göstergesi olabilir. Bu nedenle bir başka çalışmada farklı gruplardan NSAIİ'lerin NANK sistem ile ilişkisi ayrıca değerlendirilebilir.

Bundan başka, NSAIİ'lerin karbakol, isoprenalin ve EAS yanıtlarını etkileyebilecek en önemli mekanizma Ca^{++} kanalları ile ilgilidir. NSAIİ'ler ile Ca^{++} kanalları arasındaki ilişki de aslında bu çalışmanın bir başka noktasını oluşturabilir. Çünkü bir düz kas olan mesane detrüör kasında kontraksiyonun aktivasyonu için gerekli olan anahtar fonksiyon kuşkusuz Ca^{++} 'daki artıştır. Bununla birlikte, bu artışın Ca^{++} 'un hücre dışı yüzeyden girişine mi ve/veya hücre içi depolardan salınmasına mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Ca^{++} 'un hücre dışı yüzeyden hücre içine girişine aracılık eden çeşitli Ca^{++} kanal tipleri düz kaslarda gösterilmiştir. Bununla birlikte mesanede yapılan çalışmalar voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları ve özellikle de L-tipi Ca^{++} kanallarını kapsamaktadır (Kajioka ve ark.,2002). L-tipi Ca^{++} kanalları başta olmak üzere diğer Ca^{++} kanallarını da kapsayan ve farklı gruplardan NSAIİ'ler ile Ca^{++} kanalları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bir başlangıç çalışması niteliğindeki çalışmamızın devamı olacaktır.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Aspirin karbakol yanıtlarını en düşük dozda anlamlı olarak azalttı, diğer dozlarda değişiklik yapmadı.

İndometazin hiçbir dozda karbakol yanıtlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı.

Ketoprofen en düşük dozu hariç, diğer dozlarda maksimum karbakol yanıtlarını anlamlı olarak artırdı.

Etofenamat kullanıldığı her üç dozda da karbakol yanıtlarını (maksimum karbakol yanıtlarında artış daha belirgindi) anlamlı olarak artırdı.

Aspirin isoprenalin yanıtlarını hiçbir dozda değiştirmede.

İndometazin her üç dozda da anlamlı olarak isoprenalin yanıtlarını azalttı.

Ketoprofen sadece en yüksek dozda isoprenalin yanıtlarını anlamlı olarak azalttı.

Etofenamat sadece en yüksek dozda isoprenalin yanıtlarını anlamlı olarak azalttı.

Aspirin EAS yanıtlarınınin yüksek frekanslarını sadece en düşük dozda anlamlı olarak azalttı, düşük frekanstaki yanıtları değiştirmede.

Aspirin daha yüksek dozlarda EAS yanıtlarını değiştirmede.

İndometazin kullanıldığı hiçbir dozda EAS yanıtlarını değiştirmede, ancak istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber en yüksek indometazin dozunda düşük frekanslı EAS yanıtlarında azalma görüldü.

Ketoprofen EAS yanıtlarını değiştirmede.

Etofenamat en düşük dozu hariç diğer dozlarda EAS yanıtlarını anlamlı olarak artırdı.

Karbakol, isoprenalin, EAS yanıtlarını etkileyebilecek olası mekanizma Ca^{++} kanalları olup, bir başlangıç niteliğindeki çalışmamıza başta L-tipi Ca^{++} kanalları olmak üzere, Ca^{++} kanalları ile NSAİİ arasındaki ilişkiyi değerlendirecek çalışmalar katkıda bulunacaktır.

VII. KAYNAKLAR

- An, J.Y., Yun, H.S., Lee, Y.P. (2002) The intracellular pathway of the acetylcholine-induced contraction in cat detrusor muscle cells. *Br J Pharmacol* **137**: 1001–1010
- Alkondon, M., Ganguly, D.I.C. (1980) Release of prostaglandin E₂ from the isolated urinary bladder of the guinea-pig. *BrJ Pharmacol*; **69**: 573-577
- Andersson, K.E., Sjogren, C. (1982) Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol* **19**: 71–89
- Andersson, K.E., Holmquist, F., Fovaeus, M. (1991) Muscarinic receptor stimulation of phosphoinositide hydrolysis in the human isolated urinary bladder. *J Urol* **146**: 1156–1159
- Andersson, K.E. (1993) Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* **45**: 253–308
- Andersson, K.E., Appell, R., Cardozo, L.D. (1999) The pharmacological treatment of urinary incontinence *BJU International* **84**, 923–947
- Andersson K.E., Anders, A. (2004) Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology *Physiol Rev* **84**: 935–986
- Bayliss, M., Wu, C., Newgreen, D., Mundy, A.R. (1999) A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* **162**: 1833–1839
- Bjorling, D.E., Saban, M.R., Bruskewitz, R.C., Saban, R.A. (1994) Response of the isolated guinea pig bladder to exogenous and leukotriens *J Urol.* **152**(4):1281-6
- Bolle, P., Tucci P. (1998) Response to isoprenaline of rabbit detrusor strips following exposure to NSAIDs *Pharmacological Research* Vol.**37**, No.5
- Bolle, P., Fidanza S., Tucci P. (1999) Response to isoprenaline of rabbit detrusor muscle following exposure to 5,8,11,14 eicosatetraynoic acid. Role of prostanoids on beta-adrenergic –evoked response *Journal of Autonomic Pharmacology* **19**, 161-165
- Bonev, A.D., Nelson, M.T. (1993) Muscarinic inhibition of ATP-sensitive K-channels by protein kinase C in urinary bladder smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* **265**:1723-1728
- Bonner, T.I., Young, A.C., Brann, M.,R. (1988) Cloning and expression of the human and rat M₅ muscarinic receptor genes. *Neuron* **1**(5), 403-410

- Borda, E., Contreras-Ortiz N., Gutnisky, R. (1982) In vitro effect of acetylcholine and bethanechol on the contractions of the human detrusor muscle. Influence of prostaglandins *Arch.int.Pharmacodyn* **259**, 31-39
- Brading A.F., Williams J.H. (1990) Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and alpha,beta-methylene ATP *Br Journal Pharmacol* **99**, 493-8
- Braverman, A., Legos, J., Young, W. (1999) M₂ receptors in genito-urinary smooth muscle pathology. *Life Sci* **64**:429–436
- Brown, W., Zenser, T.V., Davis, B. (1980) Prostaglandin E₂ production by the rabbit urinary bladder. *Am J Physiol*; **239**: 452-458
- Burnstock, G. (1995) Current state of purinoceptor research *Pharm Acta Helv.* **69**(4):231-42
- Cabadak, H. (2006) Distribution of muscarinic acetylcholine receptors and related signal transduction pathways *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem*; **31**(3) ; 141–150
- Callahan, S.M., Creed, K.E. (1981) Electrical and mechanical activity of the isolated lower urinary tract of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* **74**: 353–358
- Caulfield, M.P., Birdsall, N.J.,M. (1998) Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* **50**, 279-290
- Celal, C., Matucci, R., Vannucchi, A.M., Paoletti, F. (1999) Constitutive muscarinic receptors are involved in growth and differentiation of friend erythroleukemia cells. *J Cellular Physiol.* **178**,333-340.
- Chapple, C. (1992) Micturition. *Physiology in surgical practice*; **129**
- Chess-Williams,R. (2002) Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* **22**: 133–145
- Choo, L.K., Mitchelson, F. (1980) The effect of indomethacin and adenosine 5'-triphosphate on the excitatory innervation of the rat urinary bladder. *Can. J. Physiol. Pharmacol* **58**:1042-1048
- Chopin, A. (2002) Muscarinic receptors in isolated urinary bladder smooth muscle from different mouse strains. *Br J Pharmacol* **137**:522–528
- Creed, K.E., Callahan, S.M. (1989) Prostaglandin and neurotransmission at the guinea pig and rabbit urinary bladder *European Journal of Physiology* **413**:299-302
- Dale, H.H. (1914) The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther.* **6**, 147-190

- de Groat, W. (2006) Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective *British Journal of Pharmacology* **147**, 25–S40
- Dean D.M., Downie, J.W. (1978) Interaction of prostaglandins and adenosine 5'-triphosphate in the noncholinergic neurotransmission in rabbit detrusor. *Prostaglandins*. **16**(2):245-51
- Dveskler, G., Gimeno, M.F., Gimeno, A.,L. (1987) Cholinergic and Non-Cholinergic components of the inotropism evoked by electric field stimulation in the isolated rat urinary bladder. Influence of some eicosanoids *Pharmacological Research Communications* Vol.**19**,No.4
- Eaton, A.C., Bates, C.P. (1982) An in vitro physiological study of normal and unstable human detrusor muscle. *Br J Urol* **54**: 653–657
- Eglen, R.M, Hedge, S.S., Watson, N. (1996) Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev.* **48**, 531-565
- English, J.D., Sweatt, J.D. (1997) A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem.* **272**, 19103-19106.
- Fetscher, C., Fleischman, M., Schmidt, M., Kregge, S. (2002) M(3) Muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder *Br J Pharmacol* **136**: 641–643
- Felder, C.C. (1995) Muscarinic acetylcholine receptors: Signal transduction through multiple effectors. *FASEB J.* **9**, 619-625
- Gary, T., Robertson, D. (1994) Lessons learned from dopamine β -hydroxylase deficiency in humans. *News Physiol Sci* **9**: 35–39
- German, K., Bedwani, J., Davies, J., Brading, A.F. (1995) Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* **153**:1678–1683
- Gup, D.I., Baumann, M., Lepor, H., Shapiro, E. (1989) Muscarinic cholinergic receptors in normal pediatric and myelodysplastic bladders. *J Urol* **142**: 595–599
- Haddad, E., Rousell, J. (1998) Regulation of the expression and function of the M₂ muscarinic receptors *TiPS*, **19**, 322-327
- Hampel, C., Wienhold D., Benkan, N., Eggersmann, C. (1997) Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology*, **50**:4-14
- Harriss, D.R., Marsh, K.A., Birmingham, A.T. (1995) Expression of muscarinic M₃-receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor cultured smooth muscle cells. *J Urol* **154**: 1241–1245

- Harrison, S.C., Hunnam, G.R., Farman, P., Ferguson, D.R., Doyle, P.T. (1987) Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* **60**: 519–522
- Hashitani, H., Bramich, N.J., Hirst, G.D. (2000) Mechanisms of excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol* **524**: 565–579
- Hegde, S.S., Chopin, A., Bonhaus, D., Briaud, S. (1997) Functional role of M₂ and M₃ muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* **120**: 1409–1418,
- Hoyle, C.H.V. (1994) Non-adrenergic, non-cholinergic control of the urinary bladder *World J urology* **12**: 233-244
- Hudman D., Elliott, R.A., Norman, R.I. (2000) K(ATP) channels mediate the beta(2)-adrenoceptor agonist-induced relaxation of rat detrusor muscle. *Eur J Pharmacol* **397**: 169-176
- Hudman, D., Elliott, R.A., Whitaker, P., (2001) Inhibition of the contractile responses of isolated human and rat bladders by clenbuterol. *J Urol* **166**: 1969–1973
- Hulme, E.C., Birdsall, N.J.M., Buckley, N.J. (1990) Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **30**, 633-673
- Husted, S., Sjögren, C., Andersson, K.E. (1981) Substance P and somatostatin and excitatory neurotransmission in rabbit urinary bladder *Arch.int.Pharmacodyn* **352**: 72-85
- Iacovou, J.W., Hill, S.J., Birmingham, A.T. (1990) Agonist-induced contraction and accumulation of inositol phosphates in the guinea-pig detrusor: evidence that muscarinic and purinergic receptors raise intracellular calcium by different mechanisms. *J Urol* **144**: 775–779
- Inoue, R., Brading A.F. (1991) Human, pig and guinea-pig bladder smooth muscle cells generate similar inward currents in response to purinoceptor activation. *Br J Pharmacol.* **103**(4):1840-1
- Igawa, Y., Mattiasson, A., Andersson, K.E. (1993) Functional importance of cholinergic and purinergic neurotransmission for micturition contraction in the normal, unanaesthetized rat. *Br J Pharmacol* **109**: 473–479
- Igawa, Y., Yamazaki, Y., Takeda, H., Kaidoh, K., Akahane, M. (2001) Relaxant effects of isoprenaline and selective beta₃-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol* **165**: 240–244
- Igawa, Y., Zhang, X., Umeda, M., Iwata, A., Nishizawa, O. (2003) In vivo and in vitro functional changes of the urinary bladder of mice lacking M₂ and M₃ receptors. *NeuroUrol Urodyn* **22**: 384–385

- Jeremy, J.Y., Mikhailidis, D.P., Dandona, P. (1983) Urinary 6-oxoprostaglandin F_{2α} in myocardial infarction. *Br MedJ* **287**: 1222-1223
- Jeremy, J.Y., Mikhailidis, D.P., Dandona, P. (1984) The rat urinary bladder produces prostacyclin as well as other prostaglandins. *Prostagl Leukotr Med*; **16**: 235-248.
- Jeremy, J.Y., Mikhailidis, D.P., Dandona, P. (1986) Prostanoid synthesis by the rat urinary bladder: Evidence for stimulation through muscarine receptor-linked calcium channels *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **334**: 463-467
- Jeremy, J.Y., Mikhailidis, D.P., Dandona, P. (1990) Differential inhibitory potencies of non-steroidal antiinflammatory drugs on smooth muscle prostanoid synthesis *European Journal of Pharmacology* **182**:83-89
- Jeremy, J.Y., Tsang, V., Mikhailidis, D.P. (1987) Eicosanoid synthesis by human urinary bladder mucosa: pathological implications. *BrJ Urol*; **59**: 36-39
- Jezior, J.R., Brady, J.D., Rosenstein, D.I., McCammon, K.A. (2001) Dependency of detrusor contractions on calcium sensitization and calcium entry through LOE-908-sensitive channels. *Br J Pharmacol* **134**: 78–87
- Kajioka, S., Nakayama, S., McMurray, G., Abe, K. (2002) Ca⁺⁺ channel properties in smooth muscle cells of the urinary bladder from pig and human. *Eur J Pharmacol* **443**: 19–29,
- Kasakov, L.N., Vlaskovska, M.V. (1985) Profile of prostaglandins generated in the detrusor muscle of rat urinary bladder: effects of adenosine triphosphate and adenosine. *EurJ Pharmacol*; **113**: 431-436
- Kayaalp, O. (2002) *Tıbbi Farmakoloji*, **Onuncu baskı**
- Kayaalp, O. (1993) *Tıbbi Farmakoloji*, **Altıncı baskı**
- Katzung B., G.(1995) *Temel ve Klinik Framakoloji*, **Altıncı baskı**
- Khan M.A., Thompson, C., S., Mumtaz, F., H., Jeremy, J., Y. (1998) Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* **59(6)**, 415-.422
- Khatab M., AL-Shabanah O., EL-Kashef, H. (2002) Comparative study of the contractile activity evoked by ATP and diadenosine tetraphosphate in isolated rat urinary bladder ATP-NSAIDs *Pharmacol Res.* **45(2)** 93-9
- Kishii, K-I., Tetsuhiro, H.I.T. (1992) Comparison of contractile mechanisms by carbachol and atp in detrusor strips of rabbit urinary bladder *Japan. J. Pharmacol* **58**,219-229
- Klarskov, P. (1987) Influence of prostaglandins and ketoprofen on contractile responses of human and pig detrusor and trigone muscles in vitro *Pharmacology&Toxicology* **61**,37-41

- Kobayashi, H., Adachi-Akahane, S., Nagao, T. (2000) Involvement of BK(Ca) channels in the relaxation of detrusor muscle via beta-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* **404**: 231–238
- Kohn, E.C., Alessandro, R., Probst, J., Jacobs, W. (1996) Identification and muscarinic receptor in A 2058 human melanoma cells. Coupling to inhibition of adenylate cyclase and stimulation of phospholipase A2. *J Biol Chem* **271**, 17476-17484
- Kories, C., Cyzborra, C., Fetscher, C., Schneider, T. (2003) Gender comparison of muscarinic receptor expression and function in rat and human urinary bladder: differential regulation of M₂ and M₃ *Naunyn-Schmeiderberg's Arch Pharmacol* **367**:524-531
- Kotlikoff, M.I., Dhulipala, P., Wang, Y.X. (1999) M₂ signaling in smooth muscle cells. *Life Sci* **64**: 437–442
- Krejci, A., Michal, P., Jakubik, J., Rıcný, J. (2004) Regulation of signal transduction at M₂ muscarinic receptors. *Physiol Res.* **53**, 131-140
- Krichevsky, V.P., Pagala, M.K., Vaydovsky, I. (1999) Function of M₃ muscarinic receptors in the rat urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* **161**: 1644–1650
- Larsen, J.J. (1979) Alpha- and beta-adrenoceptors in the detrusor muscle and bladder base of the pig and beta-adrenoceptors in the detrusor muscle of man. *Br J Pharmacol* **65**: 215–222
- Leslie, C.A., Pavlakis, A.J., Wheeler, J.S. (1984) Release of arachidonate cascade products by the rabbit bladder: neurophysiological significance? *J Urol* **132**: 376-379
- Levin, R.M., Ruggieri, M.R., Wein, A.J. (1986) Functional effects of the purinergic innervation of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* **236**: 452–457
- Li, J.H., Yasay, G.D., Kau, S.T. (1992) Beta-adrenoceptor subtypes in the detrusor of guinea-pig urinary bladder. *Pharmacology* **44**: 13–18
- Liao, C.F., Themmen, A.P., Barberis, J.R. (1989) Molecular cloning and expression of a fifth muscarinic acetylcholine receptor. *J Biol Chem.* **264**, 7328-7337
- Lluel, P., Barras, M., Palea, S. (2002) Cholinergic and purinergic contribution to the micturition reflex in conscious rats with longterm bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* **21**: 142–153
- Lindholm, P., Lose, G. (1986) Terbutaline (Bricanyl) in the treatment of female urge incontinence. *Urol Int* **41**: 158–160
- Longhurst, P.A., Levendusky, M. (1999) Pharmacological characterization of beta-adrenoceptors mediating relaxation of the rat urinary bladder in vitro. *Br J Pharmacol* **127**: 1744–1750

- Maggi, A.A., Evangelista, S., Grimaldi, G. (1984) Evidence for the involvement of arachidonic acid metabolites in spontaneous and drug-induced contractions of rat urinary bladder *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol.**230**. no.2
- Matsui, M., Griffin, M.T., Shehnaz, D., Taketo, M.M. (2003) Increased relaxant action of forskolin and isoprenaline against muscarinic agonist-induced contractions in smooth muscle from M₂ receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* **305**: 106–113
- Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T. (2000) Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M₃ subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**: 9579–9584
- Mattiasson, A., Andersson, K.E., Elbadawi, A., Morgan, E. (1987) Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man *J Urol* **137**: 1017–1019
- Milsom, I., Ekelund, P., Molander, U., (1993) The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol*, **149**:1459-1462
- Mutlu, S. (2005) Üriner İnkontinensli hastalarda anamnez ile ürodinami bulgularının karşılaştırılması
- Nakahira, Y., Hashitani, H., Fukuta, H., Sasaki, S. (2001) Effects of isoprenaline on spontaneous excitations in detrusor smooth muscle cells of the guinea pig. *J Urol* **166**: 335–340
- Nakamura, T., Kimura, J., Yamaguchi, O. (2002) Muscarinic M₂ receptors inhibit Ca⁺⁺-activated K⁺ channels in rat bladder smooth muscle. *Int J Urol* **9**: 689–696
- Naramatsu, M., Yamashita, T., Kokubun, S. (1997) The signalling pathway which causes contraction via P₂-purinoceptors in rat urinary bladder smooth muscle *Br J Pharmacol*. **122**(3) 558-62
- Nathanson, N.M. (2001) Muscarinic acetylcholine receptors. *Encyclopedia of Life Sci.* 1-6, doi: 10.1038/npg.els.0000193
- Oktay, Ş., Cabadak, H., İskender, E., Gören, Z. (1998) Evidence for the presence of M₂ and M₄ muscarinic receptors in guinea-pig gallbladder smooth muscle. *J Auton Pharmacol*. **18**, 195-204.
- O'Reilly, B.A., Kosaka, A.H., Knight, G.F., Chang, T.K. (2002) P₂X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* **167**: 157–164
- Ouslander, J.G. (1990) Urinary incontinence in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*; **38**:289-291

- Parija, S.C., Raviprakash, V., Mishra, S.K. (1991) Adenosine- and alpha,beta-methylene ATP-induced differential inhibition of cholinergic and non-cholinergic neurogenic responses in rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 102: 396–400
- Pandita, R.K., Fujiwara, M., Alm, P. (2000) Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet obstruction. *J Urol* 164: 1385–1389
- Perlberg S, Caine M. (1982) Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* 20: 524–527
- Philipps, J.K, Vidovic, M., Hill, C.E. (1997) Variation in mRNA expression of α adrenergic, neurokinin and muscarinic receptors amongst four arteries of the rat. *J Auton Nerv Syst* 62: 85-93
- Picado C. (2006) Mechanisms of aspirin sensitivity *Curr Allergy Asthma Rep.* 6(3):198-202
- Rees, M.C., Cañete-Solér, R., López, Bernal, A. (1988) Effect of fenamates on prostaglandin E receptor binding. *Lancet.* 2(8610):541-2
- Reever, C.M., Ferrari-DI-Leo, G., Flynn, D.D. (1997) The M₅ receptor subtype: fact of fiction? *Life Sci.* 60,1105-1112
- Restorick, J.M., Mundy, A.R. (1989) The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 63: 32–35
- Reyes, A.A., Klahr, S. (1990) Bladder contributes to eicosanoids excreted in urine. *Am J Physiol*; 259: 859-861
- Rovner, E.,S., Wein, A.,J. (2002) Incidence and prevalence of overactive bladder. *Curr. Urol. Rep.* 3, 434–438
- Sancak, B., Cumhuri, M. *Fonksiyonel Anatomi, İkinci Baskı*
- Sanders, K.M. Invited review: mechanisms of calcium handling in smooth muscles. (2001) *J Appl Physiol* 91: 1438–1449
- Saito, M., Kondo, A., Kato, T., Miyake, K. (1993) Response of the human neurogenic bladder induced by intramural nerve stimulation. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 84: 507–513
- Schneider, T., Hein, T., Michel, M.C. (2004) Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of rat urinary bladder. I. Phospholipases and Ca⁺⁺ sources *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 308: 47-53
- Schröder, A., Levin, R.,M., Kogan, B., A. (2001) Aspirin treatment improves bladder function after outlet obstruction in rabbits *Urology* 58: 608–613

- Scarpero, H.M., Dmochowski, M.D. (2003) Muscarinic receptors: What we know. *Current Urology Reports* **4**, 421-428.
- Seguchi, H., Nishimura, J., Zhou, Y. (1998) Expression of beta3-adrenoceptors in rat detrusor smooth muscle. *J Urol* **159**: 2197–2201
- Shah, D., Badlani, G. (2002) Treatment of overactive bladder and incontinence in the elderly *Rev Urol.*; **4**:38–43
- Sibley, G.N. (1984) A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol* **354**:431–443
- Sibley, G.N. (1987) The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol* **60**: 332–336
- Sigala, S., Mirabella, G., Peroni, A., Pezzotti, G. (2002) Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology* **60**: 719–725
- Speakman, M.J., Brading, A.F., Gilpin, C.J. (1987) Bladder outflow obstruction—a cause of denervation supersensitivity. *J Urol* **138**: 1461–1466
- Speakman, M.J., Walmsley, D., Brading A.F. (1988) An vitro pharmacological study of the human trigone—a site of non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission *British Journal of Urology* **61**,304-309
- Stengel, P.W., Gomez, J., Wess, J., Cohen, M.I. (2000) M₂ and M₄ receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* **292**, 877-885
- Stengel, P.W., Yamada, M., Wess, J., Cohen, M.L. (2002) M(3)-receptor knockout mice: muscarinic receptor function in atria, stomach fundus, urinary bladder, and trachea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **282**: 1443–1449
- Takagi-Matsumoto H., Tsukimi, Y., Tajimi, M. (2004) Effects of NSAIDs on bladder function in normal and cystitis rats:a comparison study of aspirin, indomethacin, and ketoprofen *J Pharmacol Sci* **95**, 458 – 465
- Takeda, M., Obara, K., Mizusawa, T., Tomita, Y. (1999) Evidence for beta3- adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther* **288**: 1367–1373
- Takeda, H., Yamazaki, Y., Akahane, M. (2002) Characterization of beta-adrenoceptor subtype in bladder smooth muscle in cynomolgus monkey. *Jpn J Pharmacol* **88**: 108–113

- Tanaka, N., Tamai, T., Mukaiyama, H. (2003) Relationship between stereochemistry and the beta3-adrenoceptor agonistic activity of 4-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence. *J Med Chem* **46**: 105–112
- Tansey, M.G., Luby-Phelps, K., Kamm, K.E., Stull, J.T. (1994) Ca⁺² dependent phosphorylation of myosin light chain kinase decreases the Ca⁺² sensitivity of light chain phosphorylation within smooth muscle cells. *J Biol Chem* **269**: 9912–9920
- Tayebati, S.K., El-Assouad, D., Ricci, A. (2002) Immunochemical and immunocytochemical characterization of cholinergic markers in human peripheral blood lymphocytes. *JNeuro Immunol.* **132**, 147-155
- Tucci, P., Bartocci, C., Bolle, P. (2002) Cyclo-oxygenase- and Capsaicin-Sensitive afferent fibres affect beta-adrenoceptor –evoked response in the rat urinary bladder *Pharmacology* **64**:57-62
- VanKoppen, C.J., Kaiser, B. (2003) Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signalling. *Pharmacol Ther.* **98**,197-220
- Velasco, C., Angelico, P., Guarneri, L., Leonardi, A., Clarke, D.E. (2001) Effects of the nuclear factor-kappaB inhibitors 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid and aspirin on micturition in rats with normal and inflamed bladder. *J Urol.* **66**:1962–1968
- Vilaro, M.T., Palacios, J.M., Mengod, G. (1990) Localization of M₅ muscarinic receptor mRNA in brain examined by insituhybridization histochemistry. *Neurosci Letters* **114 (2)**, 154 -159
- Walters, M.D., Karam, M.M. (1993) Neurophysiology of the lower urinary tract *Clinical Urogynecol*; **2**:17-19
- Wibberley, A. (2005) Overactive bladder: Targeting prostaglandins in sensory pathways *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* Vol. **2**, No. 1
- Wibberley, A., Chen, Z., Hu, E, Hieble, J.P. (2003) Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* **138**: 757–766
- Woods, M., Carson, N., Norton, N.W., Sheldon, J.H. (2001) Efficacy of the beta3-adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol* **166**: 1142–1147
- Wust, M., Averbeck, B., Reif, S., Brater, M. (2002) Different responses to drugs against overactive bladder in detrusor muscle of pig, guinea pig and mouse. *Eur J Pharmacol* **454**: 59–69
- Yamanishi, T., Chapple, C.R., Yasuda, K., Yoshida, K. (2002) Identification of beta-adrenoceptor subtypes in lower urinary tract of the female pig. *J Urol* **168**: 2706–2710

- Yamanishi, T., Yasuda, K., Kitahara, S., Nakai, H. (2006) Effects of 138-355, a beta3-adrenoceptor selective agonist, on relaxation of the human detrusor muscle in vitro *Neurourol Urodyn.* **25**(7):815-9
- Yasuda, R.P., Cielsa, W., Flores, L.R., Wall, S.J. (1993) Development of antisera selective for M₄ and M₅ muscarinic cholinergic receptors: distribution of M₄ and M₅ receptors in rat brain. *Mol Pharmacol.* **43** (2), 149-157
- Yokoyama, O., Nagano, K., Kawaguchi K. (1991) The response of the detrusor muscle to acetylcholine in patients with intravesical obstruction. *Urol Res* **19**: 117–121
- Zhou, C., Fryer, A.D, Jacoby, D.,B.(2001) Structure of the human M₂ muscarinic acetylcholine receptor gene and its promoter. *Gene* **271**, 87-92

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Duygu Belkıs BAŞ

Doğum Yeri: Sinop

Doğum Tarihi: 30.08.1980

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Durumu:

İlkokul: Sinop İstiklal İlkokulu

Ortaokul-Lise: Samsun Anadolu Lisesi

Üniversite: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2004)

Lisanüstü Eğitim: OMÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı (2004-)

Görevi-Görev Yeri: Araştırma Görevlisi – OMÜ Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

