



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ANTİDEPRESAN KULLANIMININ ÖZOFAGUS MOTİLİTESİ ÜZERİNE  
*İN VİTRO* ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurullah GÜÇLÜ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT

Proje No: 2023/101 Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2024

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

29/08/2024

Dr. Nurullah GÜÇLÜ

## TEŐEKKÜR

Akademik hayatımda bana yol gösteren; bilgi birikimi, tecrübe ve desteğini hibir zaman esirgemeyen kıymetli danıőman hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT'a sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleriyle her zaman eğitimimi destekleyen Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının değerli ğretim yeleri Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a, Do. Dr. Elif AKSÖZ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Nuri Cenk COŐKUN'a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

alıőmamda yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiren Uzm. Dr. Fazilet ŐEN ve Vet. Hek. Dr. Büőra ASLAN AKYOL'a, tezimi 2023/101 proje numarasıyla destekleyen Balıkesir Üniversitesi BAP birimine teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimim süresince yardımlarını ve dostluklarını hep hissettiren hocalarıma ve tüm asistan arkadaőlarıma teőekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, desteğini ve emeğini hibir zaman esirgemeyen azmi ve iyi niyetiyle her zaman bana örnek olan biricik annem Nafiye GEYG'e ve varlığıyla her zaman bana g ve güven veren babam Ethem GEYG'e; manevi desteklerini üzerimden hi esirgemeyen Beytullah GEYG, Elif GEYG, Mehmet AYDEMİR ve Safiye AYDEMİR'e; her Őeyden te canım, hatta canımdan öte, varlığıyla kalbime her daim huzur ve mutluluk veren sevgili eőim, dostum arkadaőım Hatice Sümeyye GL'ye ve ailemizin neőesi, sevinci, varlığıyla dünyadaki en güzel duygulardan biri olan, babalık duygusunu bana tattıran dünyalar yakıőıklısı oğluma sevgi ve Őükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Depresyon.....	1
1.2 Antidepresan İlaçlar.....	2
1.2.1 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri.....	4
1.2.1.1 Genel Bilgiler.....	4
1.2.1.2 Yan etkileri.....	5
1.2.1.3 Fluoksetin.....	6
1.2.1.3.1 Farmakokinetik Özellikleri.....	6
1.2.1.3.2 Farmakodinamik Özellikleri.....	7
1.2.2 Trisiklik Antidepresanlar.....	9
1.2.2.1 Genel Bilgiler.....	9
1.2.2.2 Yan Etkileri.....	10
1.2.2.3 İmipramin.....	11
1.2.2.3.1 Farmakokinetik Özellikleri.....	11
1.2.2.3.2 Farmakodinamik Özellikleri.....	12
1.2.3 Seçici Serotonin-Noradrenalin Geri Alımı İnhibitörleri.....	13
1.2.3.1 Genel Bilgiler.....	13
1.2.3.2 Yan Etkileri.....	15
1.2.3.3 Venlafaksin.....	15

1.2.3.3.1 Farmakokinetik Özellikleri.....	16
1.2.3.3.2 Farmakodinamik Özellikleri.....	17
1.3 Özofagus.....	18
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
2.1 Deney Hayvanları.....	22
2.2 Deney Grupları.....	22
2.3 Dokuların Hazırlanması.....	23
2.4 Deney Protokolü.....	26
2.5 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar.....	28
2.6 Deneylerde kullanılan Araç ve Gereçler.....	28
2.7 İstatiksel Analiz.....	29
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
3.1 Karbakole Bağlı Elde Edilen Kasılma Yanıtları.....	30
3.2 Noradrenaline Bağlı Elde Edilen Gevşeme Yanıtları.....	35
3.3 Serotonine Bağlı Elde Edilen Gevşeme Yanıtları.....	41
3.4 KCl'ye Bağlı Elde Edilen Kasılma Yanıtları.....	46
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>76</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>77</b>
Ek 1. Etik kurul izin belgesi .....	77

## ÖZET

### KRONİK ANTİDEPRESSAN KULLANIMININ ÖZOFAGUS MOTİLİTESİ ÜZERİNE *İN VİTRO* ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Depresyon dünyada en sık gözlenen hastalıklardan biridir ve dünya üzerindeki prevalansı her geçen gün artmaktadır. Depresyonun tedavisinde klinikte en sık kullanılanlar ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri yer almaktadır. Bu ilaçların santral sinir sistemi dışında, gastrointestinal sistem dahil birçok sistemi etkileyebildiği bilinmektedir.

Çalışmamızda sıçanlarda kronik imipramin (trisiklik antidepresan), fluoksetin (seçici serotonin geri alım inhibitörü) ve venlafaksin (seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü) uygulamasının özofagus motilitesi üzerine *in vitro* etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

Çalışmamızda, 4-5 aylık toplam 32 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmış olup; 8'er adet sıçandan oluşan 4 deney grubu (kontrol, imipramin, fluoksetin, venlafaksin) oluşturuldu. Deney gruplarına 14 gün boyunca ilaç uygulaması yapıldı. 15. gün özofagus ve gastroözofageal sfinkter düz kas segmentleri izole edilerek organ banyosu sisteminde agonist (karbakol, noradrenalin, serotonin ve KCl) aracılı kontraktıl yanıtlar değerlendirildi.

Çalışmamız sonucunda, sıçanlara kronik fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulanmasının özofagus segmentlerinde ve gastroözofageal sfinkterde karbakol ve KCl aracılı kasılma yanıtları ile noradrenalin ve serotonin aracılı gevşeme yanıtlarını kontrole göre değiştirdiği görüldü. Farklı düz kas segmentlerinde, farklı agonist konsantrasyonlarında gözlenen kontraktıl yanıt değişikliklerinde, düz kas segmentlerindeki yapısal farklılıklarının yanısıra kontraktıl yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli mekanizmaların da rol oynamış olabileceği değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** özofagus, izole organ banyosu, imipramin, fluoksetin, venlafaksin, kontraktılite, düz kas

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE *IN VITRO* EFFECTS OF CHRONIC ANTIDEPRESSANT USE ON ESOPHAGEAL MOTILITY

Depression is one of the most common diseases in the world and its prevalence is increasing day by day. Tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors are among the most commonly used drugs in the treatment of depression. These drugs affect many systems other than the central nervous system, including the gastrointestinal system.

In our study, we aimed to evaluate the *in vitro* effects of chronic imipramine (tricyclic antidepressant), fluoxetine (selective serotonin reuptake inhibitor), and venlafaxine (selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) on esophageal motility in rats.

In our study, 32 male Wistar Albino rats aged 4-5 months were used and 4 experimental groups (control, imipramine, fluoxetine, venlafaxine) of 8 rats each were formed. Drug administration was performed for 14 days in the experimental groups. On the 15th day, esophageal and gastroesophageal sphincter smooth muscle segments were isolated, and agonist (carbachol, norepinephrine, serotonin, and KCL) mediated contractile responses were evaluated in the organ bath system.

As a result of our study, chronic administration of fluoxetine, venlafaxine, and imipramine to rats altered carbachol- and KCl-mediated contractile responses and noradrenaline- and serotonin-mediated relaxation responses in esophageal segments and gastroesophageal sphincter compared to control. It was evaluated that structural differences in smooth muscle segments and various mechanisms involved in the regulation of contractile responses may have played a role in the contractile response changes observed in different smooth muscle segments at different agonist concentrations.

**Key Words:** esophagus, isolated organ bath, imipramine, fluoxetine, venlafaxine, contractility, smooth muscle.

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\alpha_1$	: Alfa-1 Adrenoreseptör
$\alpha_2$	: Alfa-2 Adrenoreseptör
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Adenilil Siklaz
ACh	: Asetilkolin
AR	: Adrenerjik Reseptör
$\beta_1$	: Beta-1 Adrenoreseptör
$\beta_2$	: Beta-1 Adrenoreseptör
$\beta_3$	: Beta-3 Adrenoreseptör
$Ca^{2+}$	: Kalsiyum
$CaCl_2$	: Kalsiyum Klorür
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Cmaks	: Maksimum Plazma Konsantrasyonu
CYP	: Sitokrom P450 enzimleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPS	: Ekstrapiramidal Semptomlar
FDA	: Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç İdaresi)
g	: gram
GI	: Gastrointestinal
GÖS	: Gastro Özofageal Sfinkter
GPCR	: G Proteinine Bağlı Reseptör
H <sub>1</sub>	: Histamin H <sub>1</sub> Reseptörleri
<i>i.p.</i>	: İntraperitoneal
K <sup>+</sup>	: Potasyum
KCl	: Potasyum Klorür
Kv	: Voltaj Duyarlı K <sup>+</sup> Kanalları
M <sub>1</sub>	: Muskarinik 1 Reseptörleri
M <sub>2</sub>	: Muskarinik 2 Reseptörleri
M <sub>3</sub>	: Muskarinik 3 Reseptörleri
M <sub>4</sub>	: Muskarinik 4 Reseptörleri

M <sub>5</sub>	: Muskarinik 5 Reseptörleri
M	: molar
mM	: milimolar
mAChR	: Muskarinik Asetilkolin Reseptörleri
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MgCl <sub>2</sub>	: Magnezyum Klorür
Na <sup>+</sup>	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
NE	: Noradrenalin
NO	: Nitrik Oksit
OKB	: Obsesif-Kompulsif Bozukluk
<i>p</i>	: İstatistikte olayların şans eseri meydana gelme olasılığı
PA	: Pulmoner Arter
PC	: Fosfolipaz C
PIP <sub>2</sub>	: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat
PKA	: Protein Kinaz A
<i>t</i> <sub>1/2</sub>	: Yarılanma Ömrü
<i>t</i> <sub>maks</sub>	: Maksimum plazma konsantrasyonuna erişme süresi
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\gamma$	: Gama
PI3K/Akt yolağı	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz/Protein Kinaz B yolağı
SEM	: Standard Error of Mean (Ortalama±Standart Hata)
SERT	: Serotonin Taşıyıcısı
SF	: Serum Fizyolojik
SNRI	: Seçici Serotonin-Noradrenalin Geri Alımı İnhibitörleri
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
ÜOS	: Üst Özofageal Sfinkter
QTc	:Elektrokardiyografideki QT aralığının kalp hızına göre düzeltilmesi
Vd	: Dağılım Hacmi
VEN	: Venlafaksin

YAB : Yaygın Anksiyete Bozukluğu  
5-HT : Serotonin



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. MDB'nin ülkelere göre yaygınlığı.....	1
Şekil 2. Antidepresan ilaçların etki mekanizmaları.....	3
Şekil 3. Fluoksetinin kimyasal yapısı.....	6
Şekil 4. Fluoksetinin metabolizması.....	7
Şekil 5. İmipramin kimyasal yapısı.....	11
Şekil 6. İmipraminin metabolizması.....	12
Şekil 7. Venlafaksin kimyasal yapısı.....	16
Şekil 8. Venlafaksin metabolizması.....	17
Şekil 9. Özofagusun izolasyonu.....	24
Şekil 10. Organ banyosu sistemi.....	25
Şekil 11. Karbakol ve KCl'ye bağlı kasılma yanıtları.....	25
Şekil 12. Noradrenalin ve Serotonine bağlı gevşeme yanıtları.....	26
Şekil 13. Üst özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 <sup>-8</sup> -10 <sup>-4</sup> M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen kasılmaların doz-yanıt eğrileri.....	31
Şekil 14. Orta özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif kontraksiyonlarda (10 <sup>-8</sup> -10 <sup>-4</sup> M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri .....	32
Şekil 15. Alt özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif kontraksiyonlarda (10 <sup>-8</sup> -10 <sup>-4</sup> M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen doz-yanıt eğrileri.....	33
Şekil 16. GÖS'te, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 <sup>-9</sup> -10 <sup>-4</sup> M) karbakol uygulamasına bağlı elde edilen doz-yanıt eğrileri.....	34
Şekil 17. Üst özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda (10 <sup>-5</sup> M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10 <sup>-9</sup> -10 <sup>-4</sup> M) uygulanan noradrenaline bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	36
Şekil 18. Orta özofagus segmentlerinde submaksimal konsantrasyonlarda (10 <sup>-5</sup> M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10 <sup>-9</sup>	

-10-4 M) uygulanan norpinefrine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	37
<b>Şekil 19.</b> Alt özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda ( $3 \times 10^{-6}$ M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10-9 -10-4 M) uygulanan Norpinefrine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	39
<b>Şekil 20.</b> GÖS'te, submaksimal dozlarda ( $3 \times 10^{-6}$ M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10-9 -10-4 M) uygulanan norpinefrine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	40
<b>Şekil 21.</b> Üst özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda (10-5 M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10-9 -10-4 M) uygulanan Serotonine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	41
<b>Şekil 22.</b> Orta özofagus segmentlerinde submaksimal konsantrasyonlarda (10-5 M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10-9 -10-4 M) uygulanan serotonine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.	43
<b>Şekil 23.</b> Alt özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda (10-5 M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda (10-9 -10-4 M) uygulanan serotonine bağılı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.....	45
<b>Şekil 24.</b> Üst özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10mM-200mM) KCl uygulamasına bağılı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.....	47
<b>Şekil 25.</b> Orta özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda(10 mM-200 mM) KCl uygulamasına bağılı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.....	48
<b>Şekil 26.</b> Alt özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 mM-200 mM) KCl uygulamasına bağılı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.....	49
<b>Şekil 27.</b> GÖS'te, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 mM-200 mM) KCl uygulamasına bağılı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.....	51

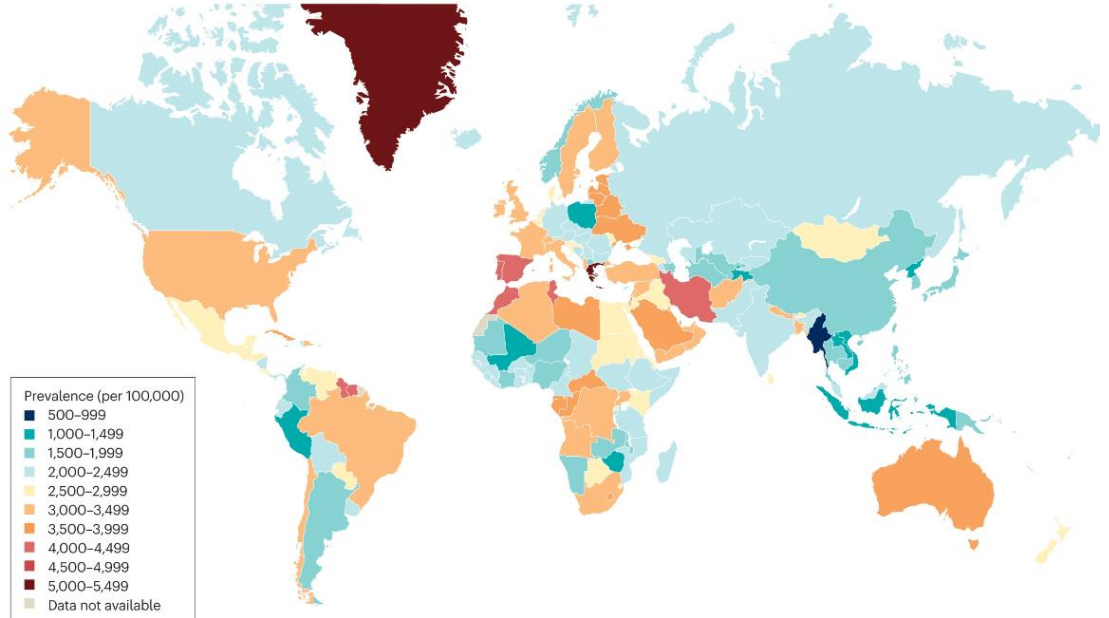
## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo.1</b> Antidepresan ilaçlar ve yan etkileri.....	4
<b>Tablo 2.</b> Fluoksetin ve norfluoksetinin farmakolojik profili.....	8
<b>Tablo 3.</b> TCA ilaçlar ve onay tarihleri.....	10
<b>Tablo 4.</b> Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin karşılaştırılması.....	14
<b>Tablo 5.</b> Muskarinik reseptör alt tipleri ve etki mekanizmaları.....	20
<b>Tablo 6.</b> Deney grupları.....	23
<b>Tablo 7.</b> Çalışma çizelgesi.....	24

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Depresyon

Depresyon dünya genelinde önemli sağlık sorunlarından biridir. Depresyonla yaşayan insanların sayısı 2005 ile 2015 arasında yaklaşık %18 artmış ve depresyon dünya nüfusunun yaklaşık %4'ünü etkiler duruma gelmiştir (Furukawa vd., 2019). Ayrıca prevalansı her geçen gün artmaya devam etmektedir (Marx vd., 2023). Hatta Majör Depresif Bozukluğun (MDB) dünyada, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre hastalık yükü açısından 2030 yılına kadar birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir (Cui vd., 2024). Depresyon tanısı esas olarak klinik görüşmeye dayanmaktadır. Majör depresif bozukluk, en az 2 hafta boyunca çoğu zaman depresif ruh hali veya çoğu aktiviteye karşı ilgi veya zevk kaybı ya da her ikisi ile karakterize edilir. Buna ek olarak, depresyonda uyku ve iştah bozuklukları, biliş ve enerji eksiklikleri de görülmektedir. Hastalarda suçluluk, değersizlik ve intihar düşünceleri yaygındır. Depresyon çeşitli komorbid tıbbi durumları olan hastaların prognozunu önemli ölçüde kötüleştirebildiği gibi, koroner arter hastalığı, diyabet ve inme gibi hastalıklar depresif kişilerde daha sık görülmektedir (Katzung, 2018; Kayaalp, 2012).



Şekil 1. MDB'nin ülkelere göre yaygınlığı (Marx vd., 2023)

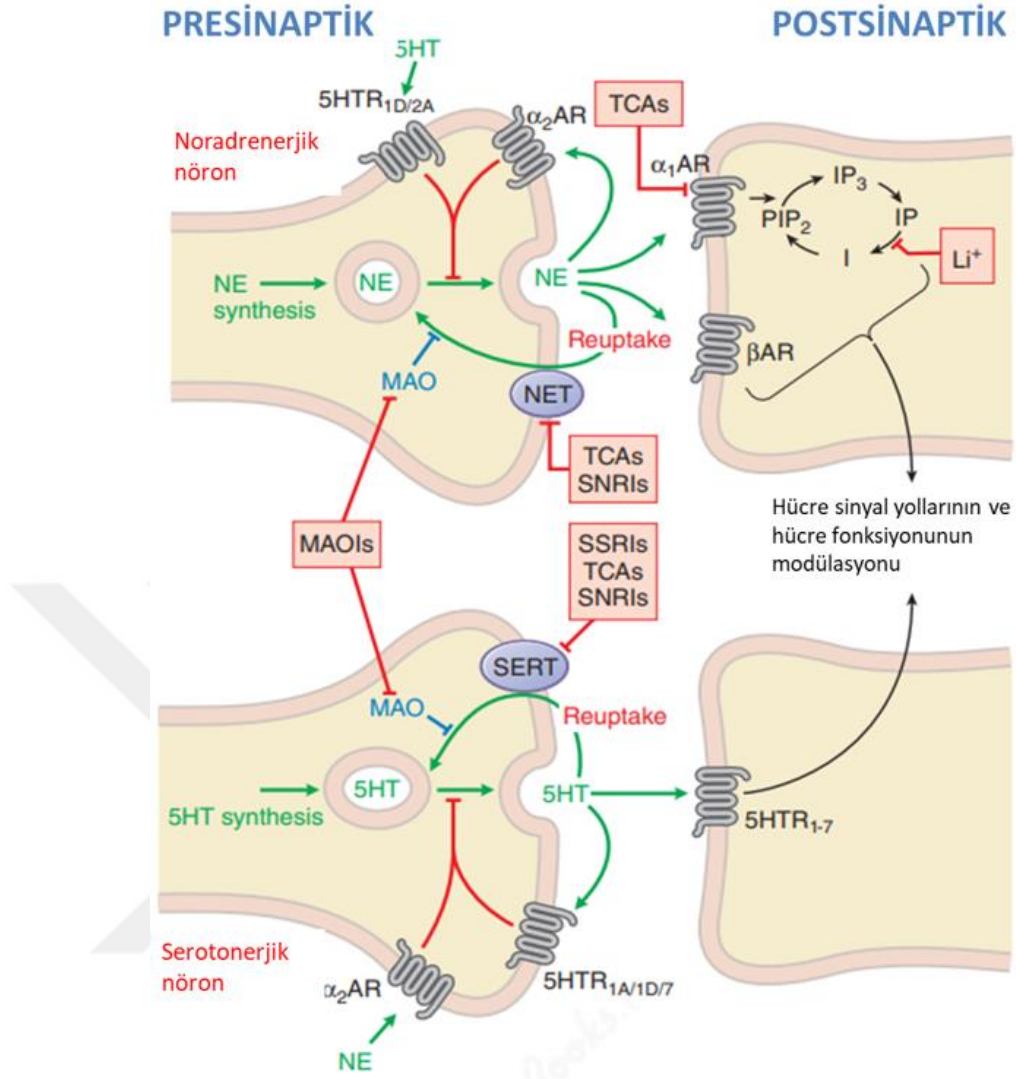
Depresyon hastalarında iki temel tedavi prensibi, farmakoterapi ve psikoterapidir (Furukawa vd., 2019). Farmakoterapide antidepresan ilaçlar kullanılmakta olup, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine göre, antidepresanlar ABD'de en sık reçete edilen ilk üç ilaç sınıfı arasında yer almaktadır. Antidepresan ilaçlar için birincil endikasyon Majör Depresif Bozukluk' un tedavisidir. Antidepresan kullanımındaki yüksekliğin bir nedeni de bu ilaçların majör depresyon dışında da geniş tıbbi kullanım alanına sahip olmalarıyla ilgilidir. Antidepresan ilaçlar panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Nöropatik ve fibromiyalji ile ilişkili ağrıları gidermek, adet öncesi disforik bozukluğu (PMDD) ve stres üriner inkontinansı tedavi etmek, menopozun vazomotor semptomlarını hafifletmek için de antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır (Katzung, 2018).

## 1.2 Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlar günümüzde sık kullanılan, geniş bir ilaç grubunu oluşturmaktadır; etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından beş alt gruba ayrılırlar (Katzung, 2018; Kayaalp, 2012):

- A. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
- B. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
  1. Seçici serotonin-noradrenalin geri alımı inhibitörleri
  2. Trisiklik antidepresanlar
- C. 5-HT<sub>2</sub> Reseptör Modülatörleri
- D. Tetrasiklik ve Unisiklik Antidepresanlar
- E. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Antidepresan ilaçların etki mekanizmaları değişkenlik gösterebilmekle birlikte temel olarak etkilerini beyinde sinaptik aralıkta serotonin ve/veya noradrenalin geri alımını inhibe ederek göstermektedirler (Şekil 2) (Bjorn Knollman, 2018; Kayaalp, 2012). Bu sayede sinaptik aralıkta norotransmitterlerin metabolizmalarını yavaşlatırlar ve etki sürelerini ve güçlerini artırırlar.



**Şekil 2.** Antidepresan ilaçların etki mekanizmaları (Bjorn Knollman, 2018)

Antidepresan ilaçlar vücutta birçok sistemi etkileyerek yan etki oluşturabilmektedirler. Etkiledikleri sisteme göre de bu yan etkiler çeşitlilik göstermektedir. Bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler oluşturabilecekleri gibi, cinsel işlev bozukluğu, priapizm gibi genitouriner sistemle ilgili yan etkiler de oluşturabilmektedirler (Tablo 1) (Santarsieri & Schwartz, 2015).

Tablo.1 Antidepresan ilaçlar ve yan etkileri

<b>Grup</b>	<b>İlaçlar</b>	<b>Yan etkiler</b>
TCA	İmipramin Amitriptilin Doksepin Desipramin Nortriptilin	Kilo alımı, sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı, bulanık görme, kabızlık, taşikardi
MAOI	İzokarboksazid Fenelzin Tranilsipromin Selegilin	Kilo alımı, yorgunluk, cinsel işlev bozukluğu, hipotansiyon
SSRI	Fluoksetin Paroksetin Sertralin Sitalopram Essitalopran Fluvoksamin	Baş ağrısı, gastrointestinal sıkıntı, uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kilo alma
SNRI	Venlafaksin Desvenlafaksin Duloksetin Levomilnasipran	Bulantı, uykusuzluk, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kan basıncında artış, cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı
Atipik	Bupropion	Baş ağrısı, ajitasyon, uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı, terleme
	Mirtazapin	Sedasyon, iştah artışı, kilo alımı
	Trazodon	Sedasyon, bulantı, priapizm (nadir)
	Vilazodon	Bulantı, ishal, uykusuzluk
	Vortioksetin	Bulantı, ishal, baş dönmesi

## 1.2.1 Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

### 1.2.1.1 Genel Bilgiler

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) birincil etki mekanizması, serotonin taşıyıcısında serotoninin presinaptik geri alımını inhibe etmek ve ardından serotonerjik sinapta postsinaptik membranda serotoninini artırmaktır (Edinoff vd., 2021). Ancak, SSRI'ların terapötik etkilerinin serotonin taşıyıcısının (SERT) basit inhibisyonu ile tamamen açıklanamaması, başka etki mekanizmalarının da

olabileceğini göstermektedir. Güncel bir teori, SSRI'ların neden olduğu nöronal stresin beyin homeostazında bir kaymaya neden olduğunu ve bunun da beyin bazı bölgelerinde SERT'lerin aşağı regülasyonuna yol açarken, diğer bölgelerinde yukarı regülasyonu ile sonuçlandığını öne sürmektedir (Santarsieri & Schwartz, 2015).

SSRI'lar, diğer antidepresanlara kıyasla genellikle daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle çoğu depresyon hastası için tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. SSRI'lar, FDA tarafından başlangıçta depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış olsalar da, sonrasında farklı klinik durumlarda da kullanılmak üzere onaylanmışlardır (Edinoff vd., 2021). SSRI'lar günümüzde depresyon tedavisi dışında, özellikle anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, yeme bozuklukları, adet öncesi sendrom/adet öncesi dismorfik bozukluk, menopoz vazomotor belirtileri, miyokart enfarktüsü, nosiseptif ağrı ve gastrointestinal bozukluklar gibi farklı klinik durumlarda da kullanılmaktadır (Almuwaqqat vd., 2019; Appleton, 2018; Keck & McElroy, 1997; Milano & Capasso, 2019; Olden, 2005; Slaton vd., 2015; Williams vd., 2013). Ayrıca klinik olarak diğer birçok terapötik uygulamada etkinlik göstermeleri nedeniyle, onaylanmış endikasyonları dışında veya "etiket dışı" olarak SSRI'ların reçete edilmesinin, arttığı belirtilmektedir (Boyer, 1992; Hoffman vd., 2005; Skånland & Cieślak-Pobuda, 2019). Fibromiyalji, erken boşalma ve nörokardiyojenik senkop SSRI'ların endikasyon dışı kullanıldıkları bilinen klinik durumlardır (Stone vd., 2003).

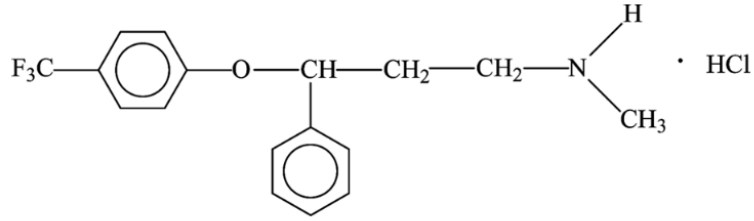
Fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram ve sertralin günümüzde yaygın kullanılan başlıca SSRI grubu ilaçlardır. Bu ilaçların temel etki mekanizmaları benzer olsa da, herbirinin kendine özgü farmakokinetiği, farmakodinamiği, yan etki profili ve etkinliği vardır. Bu durum her birinin belirli bir klinik alan için daha az ya da daha uygun olmasını sağlamaktadır. Hasta, hastanın klinik özellikleri ve ilacın potansiyel yan etkileri ile bu yan etkilerin ikincil terapötik etki olarak kullanılıp kullanılmayacağı uygun SSRI'nın seçilmesi açısından önemlidir (Edinoff vd., 2021).

### **1.2.1.2 Yan etkileri**

SSRI'lar diğer antidepresanlarla karşılaştırıldıklarında, genel olarak daha iyi tolere edilebilmelerine rağmen, bulantı, kusma, uykusuzluk, uyuşukluk, baş ağrısı, cinsel dürtüde azalma ve ajitasyon gibi yan etkileri yaygın olarak görülebilmektedir (Edinoff vd., 2021). Daha az sıklıkla hastalarda ekstrapiramidal semptomlar (EPS), serotonin sendromu, QT uzaması, döküntü, doğum kusurları, hiponatremi ve katarakt gibi yan etkiler oluşturabilmektedirler.

### 1.2.1.3 Fluoksetin

Fluoksetin hidroklorür 29 Aralık 1987'de FDA tarafından depresyon tedavisi için onay almış, SSRI olarak bilinen antidepresan ilaç sınıfının (Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürülen ilk) bir üyesidir (Wong vd., 2005). Fluoksetin hidroklorür, (±)-N-metil-3-fenil-3-[(α,α,α-trifloro-p-tolil)] propilamin hidroklorür (Şekil 3), antidepresan olarak reçete edilen, serotoninin nöronal geri alımını inhibe eden bir ilaçtır. Depresyonun yanı sıra anksiyete, şizofreni, yeme bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, panik atak bozuklukları, sosyal fobi ve travma sonrası stres bozuklukları gibi mevcut psikiyatrik hastalıkların klinik tedavisinde kullanılmaktadır. Sedatif, antikolinerjik ve kardiyovasküler etkileri trisiklik antidepresan ilaçlara göre daha zayıftır (Sartori vd., 2009).



Şekil 3. Fluoksetinin kimyasal yapısı (Sartori vd., 2009)

Fluoksetin iki enantiyomerin rasemik bir karışımı olup, S-enantiyomeri serotonin geri alımının inhibisyonunda R-enantiyomerinden yaklaşık 1,5 kat daha güçlüdür (Wood & Gram, 1994). Enantiyomerler arasındaki farmakolojik fark, aktif metabolit norfluoksetin için daha da belirgindir; norfluoksetinin S-enantiyomerinin serotonin geri alımını bloke etme gücü, R-enantiyomerinden yaklaşık 20 kat daha yüksektir (Fuller, 1992).

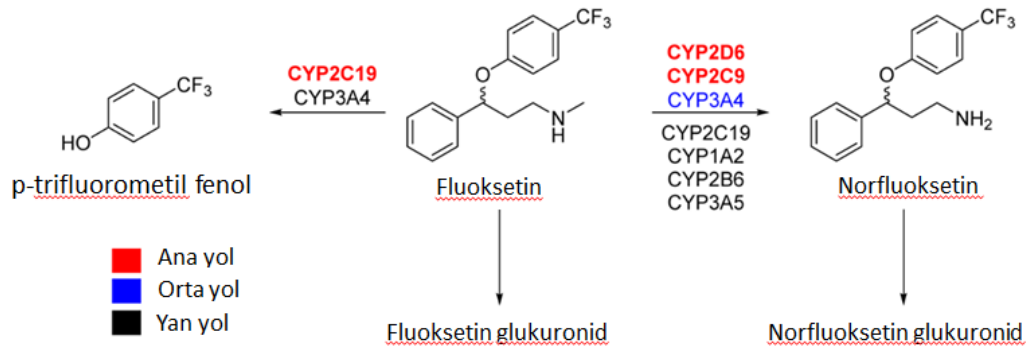
#### 1.2.1.3.1 Farmakokinetik Özellikleri

Fluoksetin, yüksek bir lipofilikliğe sahiptir, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sisteminden kolayca emilebilmektedir. Presistemik eliminasyona uğramaktadır bu yüzden oral biyoyararlanımı %90'ın altındadır (Catterson & Preskorn, 1996; Van Harten, 1993).

Fluoksetinin plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Fluoksetinin dağılım hacmi (Vd) oldukça yüksek olup (14- 100 L/kg), dokularda yoğun bir şekilde birikebilmektedir. Tüm SSRI'lar arasında en yüksek Vd fluoksetine aittir (Catterson & Preskorn, 1996).

Fluoksetin metabolizma sonucu norfluoksetine ve diğer metabolitlerine dönüştürülür (Şekil 4) (Wenthur vd., 2014). İki temel metabolitinden fenolik metaboliti (CYP 2C19 ve 3A4 tarafından oksidatif O-dealkilasyon yoluyla üretilir) inaktif iken, esas olarak CYP2D6 (2C9, 3A4 ve diğer CYP'lerin katkılarıyla) mikrozomal enzimleri tarafından oluşturulan norfluoksetin aktiftir.

Hem fluoksetin hem de metaboliti norfluoksetin, CYP2D6 izozimlerini in vitro ve in vivo olarak inhibe edici etki gösterir. CYP2D6 izozim inhibisyonu açısından her iki bileşiğin de (S)-enantiomerleri (R)-enantiomerinden altı kat daha güçlüdür. Her iki bileşiğin de CYP2D6 ile etkileşimleri, farmakokinetik ilaç etkileşimleri açısından önemlidir (Stevens & Wrighton, 1993). İnsanlardaki plazma eliminasyon yarılanma ömrü fluoksetin için 1-3 gün ve norfluoksetin için 7-15 gündür (Bergstrom vd., 1988).



Şekil 4. Fluoksetinin metabolizması (Wenthur vd., 2014)

### 1.2.1.3.2 Farmakodinamik Özellikleri

Fluoksetin, uzun süreli kullanımdan sonra bile 5-HT alımının güçlü ve spesifik bir inhibitörü olarak etki etmektedir (Lucas, 1992). Fluoksetin ve ana metaboliti norfluoksetin özellikle serotonin 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri için nispeten güçlü afinite gösterirken, serotonin 5-HT<sub>2B</sub> reseptörleri, muskarinik asetilkolin reseptörleri, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> reseptörleri, histamin H<sub>1</sub> reseptörleri veya  $\alpha$ - $\beta$  adreno reseptörlerine düşük afinite göstermektedir (Tablo 2) (Wenthur vd., 2014).

Trisiklik antidepresan kullanımında gözlenen bazı yan etkilerin fluoksetin kullanan hastalarda gözlenmemesi ya da düşük oranda gözlenmesi; fluoksetinin muskarinik kolinerjik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörlere karşı Trisiklik antidepresanlara kıyasla çok daha düşük afinite göstermesi ile açıklanmaktadır. Trisiklik antidepresanlar bu reseptörlere karşı yüksek afinite gösterirken, Muskarinik kolinerjik reseptörler üzerindeki antagonistik etkileriyle, bulanık görme, ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, nöbetler veya hafıza bozukluğuna gibi yan etkilere; histaminerjik reseptör antagonizması ile sedasyona veya uyuşukluğa; alfa1-adrenerjik reseptörlerin blokajı ile taşikardi, ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi gibi kardiyotoksik etkilere neden olabilmektedir (Wenthur vd., 2014).

Tablo 2. Fluoksetin ve Norfluoksetinin Farmakolojik Profili\* (Wenthur vd., 2014)

Hedef protein	Kd (nM)	
	Fluoksetin	Norfluoksetin
<b>SERT</b>	2	38
<b>DAT</b>	6670	4102
<b>NET</b>	1560	6838
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	246	295
<b>5-HT<sub>2B</sub></b>	>10 000	5063
<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	398	91
<b>α<sub>1</sub></b>	2262	3900
<b>α<sub>2</sub></b>	3090	>10 000
<b>M<sub>1</sub></b>	702	1200
<b>M<sub>2</sub></b>	2700	4600
<b>M<sub>3</sub></b>	1000	760
<b>M<sub>4</sub></b>	2900	2600
<b>M<sub>5</sub></b>	2700	2200
<b>H<sub>1</sub></b>	1240	>10 000
<b>H<sub>3</sub></b>	7300	>10 000

\*NIMH Psikoaktif İlaç Tarama Programı tarafından belirlenen Kd değerleri

Yapılan çalışmalarda fluoksetinin farklı sistemlerdeki düz kas dokularındaki kontraktıl yanıtı etkilediği gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemde fluoksetinin tavşan ileal düz kaslarındaki motiliteyi ve kasılma yanıtlarını azalttığı, (Afzal vd., 2015, 2018), Ca<sup>+2</sup> girişini inhibe ederek bağırsak düz kasını gevşettiği gösterilmiştir (Pacher vd., 2001). Genitoüriner sistemde yapılan çalışmalarda; izole sıçan uterusunda, fluoksetin uygulanmasının potasyum tarafından indüklenen kasılmayı inhibe ettiği belirtilmiştir (Velasco vd., 1997). Kronik fluoksetin uygulamasının detrusor kasının aşırı aktivitesini ve idrar kaçırmayı önlediği (Bilge vd., 2008a), sıçanlarda, vas deferensin epididimal kısımlarında serotonin kaynaklı kasılmaları önemli ölçüde arttırdığı ancak prostat kısımlarında önemli bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (Göçmez vd., 2010). Kardiyovasküler sistem düz kas çalışmalarında; fluoksetinin sıçan aortasında adrenerjik kaynaklı düz kas kasılmalarını da inhibe ettiği (Ribback vd., 2012). sağlam endotelium ve mekanik olarak hasar görmüş izole

insan safen ven greftlerinde minimum ve maksimum terapötik konsantrasyonlarda gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir (Akinci vd., 2019). Fluoksetin izole sıçan iskelet kası arteriyollerinde, hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu azaltarak (Khin vd., 2017), sıçan serebral arterlerinde muskarinik-nitrik oksit sinyal yolunu aktive ederek dilatasyona neden olmuştur (Ofek vd., 2012).

Yapılan çalışmalarda fluoksetinin kas ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin antagonisti olarak davrandığı ve iyon kanallarının blokajına neden olduğu (García-Colunga vd., 1997), tavşan kornea epitelinde de voltaja bağlı  $K^{+}$  ve  $Na^{+}$  kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Rae vd., 1995).

## **1.2.2 Trisiklik Antidepresanlar**

### **1.2.2.1 Genel Bilgiler**

Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), ilk olarak 1959 yılında majör depresif bozukluk (MDB) tedavisi için piyasaya sürülen bir ilaç sınıfıdır (Dopheide, 2006). Kimyasal yapılarında 3 halka bulunması nedeniyle “trisiklik” adını almışlardır. TCA'lar, esas olarak serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin geri alımını inhibe ederek; bireylerde ruh halini, dikkati ve ağrıyı modüle etmektedir (Moraczewski vd., 2023).

Günümüzde etkinlik ve güvenlik kanıtlarına dayanarak farklı klinik durumlarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış çeşitli TCA'lar bulunmaktadır (Tablo 3) (Moraczewski vd., 2023; Stokes vd., 2020). MDB tedavisi için FDA onayı alan TCA'lar amitriptilin, amoksapin, doksepin, desipramin, nortriptilin, protriptilin, imipramin ve trimipramindir (Boafo vd., 2020; Hoofnagle & Navarro, 2012). Klomipramin, 10 yaş ve üstü bireylerde OKB tedavisi için FDA onayına sahiptir (Del Casale vd., 2019). Migren profilaksisi, uykusuzluk, anksiyete, kronik ağrının özellikle de miyofasiyal ağrı, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji gibi nöropatik ağrı durumlarının yönetimi de TCA'ların endikasyon dışı kullanımları arasında yer almaktadır (Berger vd., 2007; Group, 1991; Hayashida & Obata, 2019; Max vd., 1992; Pal vd., 2014; Pilowsky vd., 1982; Xu vd., 2017).

Tablo 3. TCA ilaçlar ve onay tarihleri (Moraczewski vd., 2023)

İsim	Onay tarihi
<b>İmipramin</b>	1959
<b>Trimipramin</b>	1961
<b>Amitriptilin</b>	1961
<b>Nortriptilin</b>	1964
<b>Desipramin</b>	1964
<b>Protriptilin</b>	1967
<b>Doksepin</b>	1969
<b>Amoksapin</b>	1979

TCA'lar MDB tedavisinde SSRI'larla eşdeğer etkinlik gösterebilirler de, antikolinergik aktiviteleri ve düşük doz eşikleri nedeniyle daha fazla ve ciddi yan etkilere neden olurlar (Anderson, 2000; Thorstrand, 1976). Bu nedenle şiddetli veya tedaviye dirençli depresyon tedavisinde oldukça etkili olmalarına rağmen, MDB için ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmezler (Von Wolff vd., 2013). TCA'lar günümüzde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) yanında ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedirler (Moraczewski vd., 2023).

TCA'lar presinaptik terminallerde serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek, sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının artmasına neden olurlar. Sinapta artan noradrenalin ve serotonin seviyeleri antidepresan etkiye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Ek olarak, postsinaptik kolinerjik (alfa-1 ve alfa-2), muskarinik ve histamin reseptörleri (H<sub>1</sub>) üzerinde de kompetitif antagonistik etki gösterirler (Hillhouse & Porter, 2015; Richelson, 1983). Her bir reseptörün ve TCA'nın moleküler yapısı, bu reseptörler üzerine olan afinitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

### 1.2.2.2 Yan Etkileri

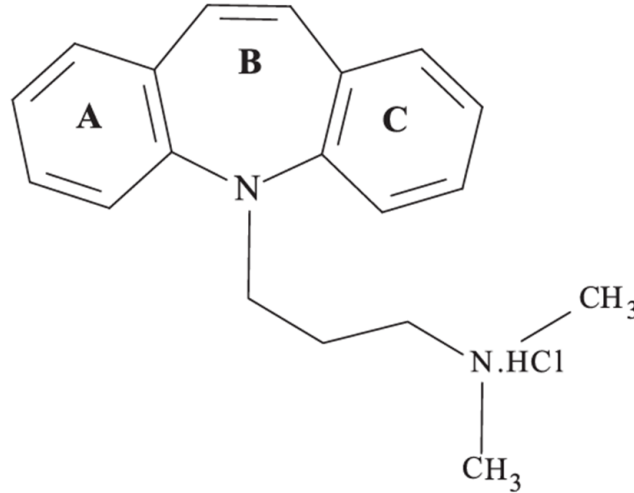
TCA'ların farklı reseptör afiniteleri sergilemeleri kullanan hastalarda ortaya çıkan çeşitli yan etkilerle ilişkilendirilmektedir. Bu ilaçlar kolinerjik reseptörleri inhibe ettiklerinden, kullanımları bağlı olarak ilacı alan kişilerde bulanık görme, kabızlık, ağız kuruluğu, konfüzyon, idrar retansiyonu ve taşikardi görülebilir. Alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi oluşturabilirler. TCA'lara bağlı histamin blokajı (H<sub>1</sub>) da hastalarda sedasyon, iştah artışı, kilo alımı ve konfüzyonlara yol açabilir (David & Gourion, 2016; Güloğlu vd., 2011; Trindade vd., 1998).

TCA'ların özellikle önceden iskemik kalp hastalığı olan bireylerde düzeltilmiş QT aralığı (QTc) uzaması, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm gibi

kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmektedir (Fanoe vd., 2014). Bu nedenle, TCA ilaçlar reçete edilmeden önce hastanın kardiyak sağlığının değerlendirilmesi önemlidir. Epilepsili hastalarda nöbet riskini artırmaları nedeniyle, bu hastalarda TCA'ları kullanırken dikkatli olunması gerekmektedir (Landmark vd., 2016). Klinik kullanımda TCA'ların karaciğer enzimlerinde artışa neden olabildikleri ve nadiren de olsa akut hepatite yol açabildikleri bildirilmektedir (David & Gourion, 2016).

### 1.2.2.3 İmipramin

İmipramin hidroklorür ([H-IMI]Cl) [kimyasal olarak 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f] azepin-5-il)-N, N-dimetilpropan-1-amin hidroklorür] dibenzazepin türevi prototipik bir TCA'dır (Şekil 5) (Sagdinc vd., 2018). İlk olarak 1950'lerde Basle, İsviçre'deki J. R. Geigy, Ltd. tarafından antihistaminik geliştirme programlarının bir sonucu olarak sentezlenmiştir (Schindler & Häfliger, 1954). Kuhn'un klinik gözlemleri sayesinde imipramin hidroklorürün antidepresan özellikleri keşfedilmiş ve bu bulgular ilk olarak 1957 yılında yayınlanmıştır (Kuhn, 1957).



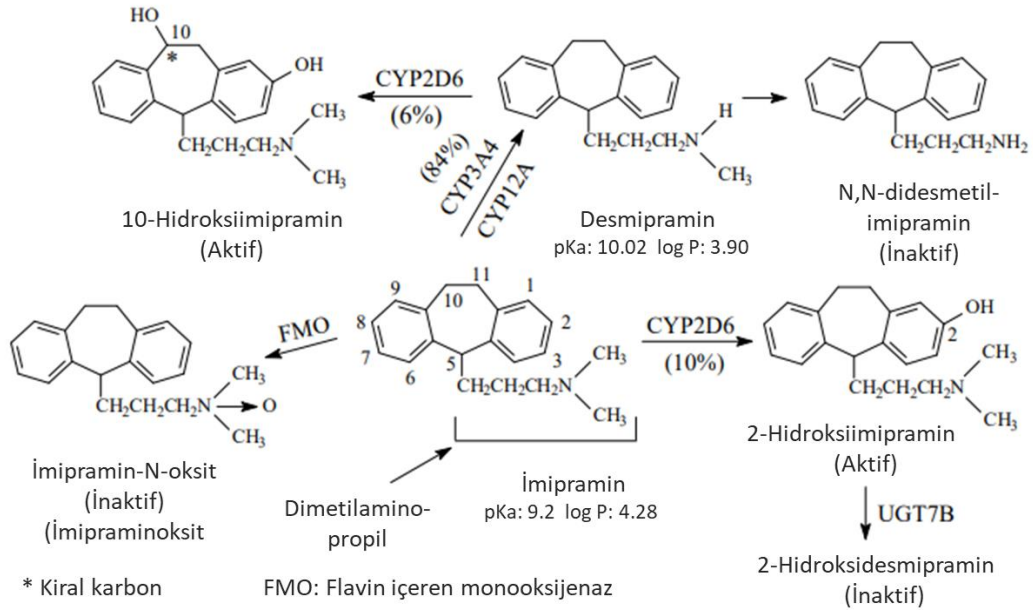
Şekil 5. İmipramin kimyasal yapısı (Sagdinc vd., 2018)

#### 1.2.2.3.1 Farmakokinetik Özellikleri

İmipramin iyonizasyon nedeniyle midede emilimi çok az olan veya hiç olmayan, özellikle ince bağırsaktan emilen bazik bir ilaçtır (Gram & Christiansen, 1975). Ağız yoluyla kullanıldığında tama yakını hızlı bir şekilde emilir (>%95) ve dozundan 2 ila 6 saat sonra plazmada pik konsantrasyonlarına ulaşır (Christiansen

vd., 1967; Dencker vd., 1976; Gram & Christiansen, 1975). İmipramin lipofilik bir ilaç olup, dağılım hacmi (Vd) oldukça yüksektir (10 ila 20 L/kg) (Sallee & Pollock, 1990).

İmipramin metabolizmasında en önemli organ karaciğerde olup, %5'inden azı değişmeden idrarla atılır (Sjöqvist vd., 1969). İmipramin esas olarak N-metilasyon yoluyla aktif metaboliti desipramine ve daha az oranda aromatik 2-hidroksilasyon yoluyla 2-hidroksiimipramine dönüşerek elimine edilir. Desipramin de aromatik 2-hidroksilasyon ile 2-hidroksi desipramine metabolize olur. Kantitatif olarak hidroksilasyon, imipramin ve desipraminin klirensini kolaylaştıran en önemli ara metabolik yoldur (Sallee & Pollock, 1990) ve bu bileşiklerin eliminasyonu için hız sınırlayıcı basamaktır. İmipramin metabolizmasında minör metabolik yollar ise N-oksidasyon ve doğrudan glukuronidasyondur. N-demetilasyona esas olarak CYP1A2, 2C19 ve 3A4 aracılık ederken, CYP2D6, CYP2C19'un bir miktar katkısıyla 2-hidroksilasyon sürecinden sorumludur (Koyama vd., 1997; T. J. Yang vd., 1999). İmipraminin insanlardaki başlıca metabolik yolları Şekil 6'te gösterilmektedir (Eh-Haj, 2021).



Şekil 6. İmipraminin metabolizması (Eh-Haj, 2021)

### 1.2.2.3.2 Farmakodinamik Özellikleri

İmipramin, sinaptik aralıktan noradrenalin ve serotoninin geri alımını engeller. İmipramin tersiyer bir amin olduğundan, serotonin için daha büyük bir afiniteye sahiptir. İmipramin D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke eder. Antimuskarinik

reseptörleri bloke ederek antikolinergik yan etkiler oluşturur. Ayrıca alfa 1 ve 2 adrenerjik ve H<sub>1</sub> reseptörlerini de bloke edici etki gösterir (Fayez & Gupta, 2020).

Yapılan çalışmalar imipraminin çeşitli düz kas dokularında farklı etkiler oluşturduğunu, kontraktil aktiviteyi değiştirdiğini göstermektedir.

Kronik imipramin tedavisinin, tavşan korpus kavernozumunda hem nörojenik hem de endotele bağlı nitrik oksit (NO) aracılı gevşeme yanıtlarını bozduğu gösterilmiştir (Gocmez vd., 2013).

İmipraminin siklik adenozin monofosfatı (cAMP'yi) uyararak seminal vezikül düz kasının sempatik kasılmasını engellediği (Birowo vd., 2009), mesane düz kasında da asetilkolin ile uyarılan kasılmaları kompetitif olarak antagonize ettiği gösterilmiştir (Uno vd., 2017).

Bunlara ek olarak imipraminin sıçan aortu ve sıçan distal kolonunda K<sup>+</sup> bağlı oluşan kasılmaları engellediği, bunu voltaj duyarlı Ca<sup>+2</sup> kanallarını inhibe ederek yaptığı belirtilmiştir (Becker vd., 2004). İmipraminin tavşan ? koroner arter düz kas hücrelerinde ise voltaj bağımlı K<sup>+</sup> kanallarını konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği ve sonuç olarak koroner arter düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir (An vd., 2020).

İmipraminin aktif bir metaboliti olan desipraminin de düz kas kontraktilesi üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup; kobaylarda, proksimal üretrayı etkilemeden distal üretrayı kastığı ve noradrenalin kaynaklı kasılmaları güçlendirdiği belirtilmiştir (Obara vd., 2019).

### **1.2.3 Seçici Serotonin-Noradrenalin Geri Alımı İnhibitörleri**

#### **2.3.1 Genel Bilgiler**

Seçici Serotonin-Noradrenalin Geri Alımı İnhibitörleri (SNRI'lar) depresyon tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç grubudur. Farmakolojik etkileri kimyasal yapılarına ve doza bağlı değişmektedir. Genel olarak düşük dozlarda SSRI gibi davranırlarken; doz artırıldığında ek olarak NE geri alım inhibisyonu da yapmaktadırlar. Daha yüksek dozlarda, dopaminin geri alımını da zayıf bir şekilde inhibe ederler (Fasipe, 2018).

Günümüzde majör depresyona ek olarak, nöropati ve fibromiyalji dahil ağrı bozukluklarında, yaygın anksiyete bozukluğu, stres üriner inkontinans ve menopozun vazomotor semptomlarının tedavisinde de kullanılmak üzere FDA onayı almış farklı kimyasal yapı ve farmakolojik etkilere sahip çeşitli SNRI'lar, klinik kullanıma sunulmuş durumdadır. Bu SNRI'ların başlıcaları venlafaksin, metaboliti desvenlafaksin, duloksetin ve levomilnaciprandır. (Tablo 4) (Fasipe, 2018; Sansone & Sansone, 2014).

Tablo 4. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin karşılaştırılması (Sansone & Sansone, 2014)

Özellik	Venlafaksin	Duloksetin	Desvenlafaksin	Milnasipran	Levomilnacipran
<b>FDA onay yılı</b>	1993: IR; 1997: XR	2004	2008	2009	2013
<b>FDA Endikasyonları</b>	Majör depresyon  Yaygın anksiyete bozukluğu  Panik atak  Sosyal fobi	Majör depresyon  Yaygın anksiyete bozukluğu  Diyabetik periferik nöropati  Fibromiyalji  Kas-iskelet ağrısı  Kireçlenme	Majör depresyon	Fibromiyalji	Majör depresyon
<b>5HT:NE Etkileri</b>	30:1	10:1	10:1	1:1	1:2
<b>5HT/KD</b>	Sıralı (5HT'den sonra NE)	Sıralı (5HT'den sonra NE)	?	Eş zamanlı	Eş zamanlı mı?
<b>DA etkileri</b>	Düşük afinite	Düşük afinite	Düşük afinite	Afinitesi yok	Afinitesi yok

DA: dopamin; 5HT: serotonin; FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi; IR: hemen salım; NE: noradrenalin; XR: uzatılmış salım

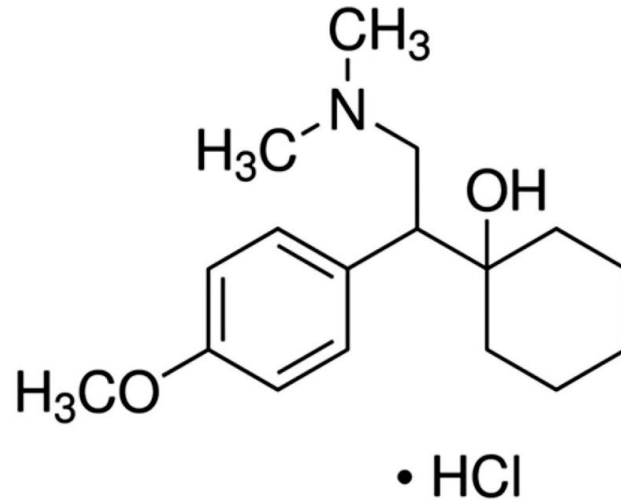
### 1.2.3.2 Yan Etkileri

SNRI'ların serotonin ve noradrenalin geri alımını birlikte inhibe edebilmeleri, klinikte trisiklik antidepresanlarla karşılaştırılabilir ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden daha yüksek bir etkinlik profili sağlamaktadır. Ayrıca muskarinik, histaminik ve alfa-1 adrenerjik reseptörlere afinitelerinin olmaması ve monoamin oksidaz üzerinde etkili olmamaları yan etkileri açısından trisiklik antidepresanlardan daha iyi, SSRI'lara benzer tolere edilebilirlik sağlamaktadır (Lambert & Bourin, 2002).

SNRI'lar genel olarak baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, ağız kuruluğu, terleme, yorgunluk, anksiyete ve ajitasyon, kabızlık, idrar yapma zorluğu, iştah kaybı, uykusuzluk, huzursuzlukta artış ve olası cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkilere neden olabilmektedirler. Ek olarak kan basıncını yükseltebilirler ve varsa hastadaki karaciğer fonksiyon bozukluklarını artırabilirler. SSRI'lar ile karşılaştırıldıklarında, SNRI'ların daha fazla bulantı, uykusuzluk, ağız kuruluğu yapma eğiliminde oldukları bildirilmiştir (Chang vd., 2022; Santarsieri & Schwartz, 2015). Ayrıca, çocuklarda ve ergenlerde SNRI kullanımı intihar davranışlarında ve düşüncelerinde artış ile de ilişkilendirilmiştir (Chang vd., 2022).

### 1.2.3.3 Venlafaksin

Venlafaksin (Şekil 7) (Ayabaktı & Yavuz Kocaman, 2020) noradrenalin, serotonin ve daha az oranda dopaminin presinaptik geri alımını inhibe eden bir bisiklik feniletilamin türevidir (Holliday & Benfield, 1995). 1993 yılında Wyeth tarafından depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisi için piyasaya sürülmüştür (Magalhães vd., 2014).

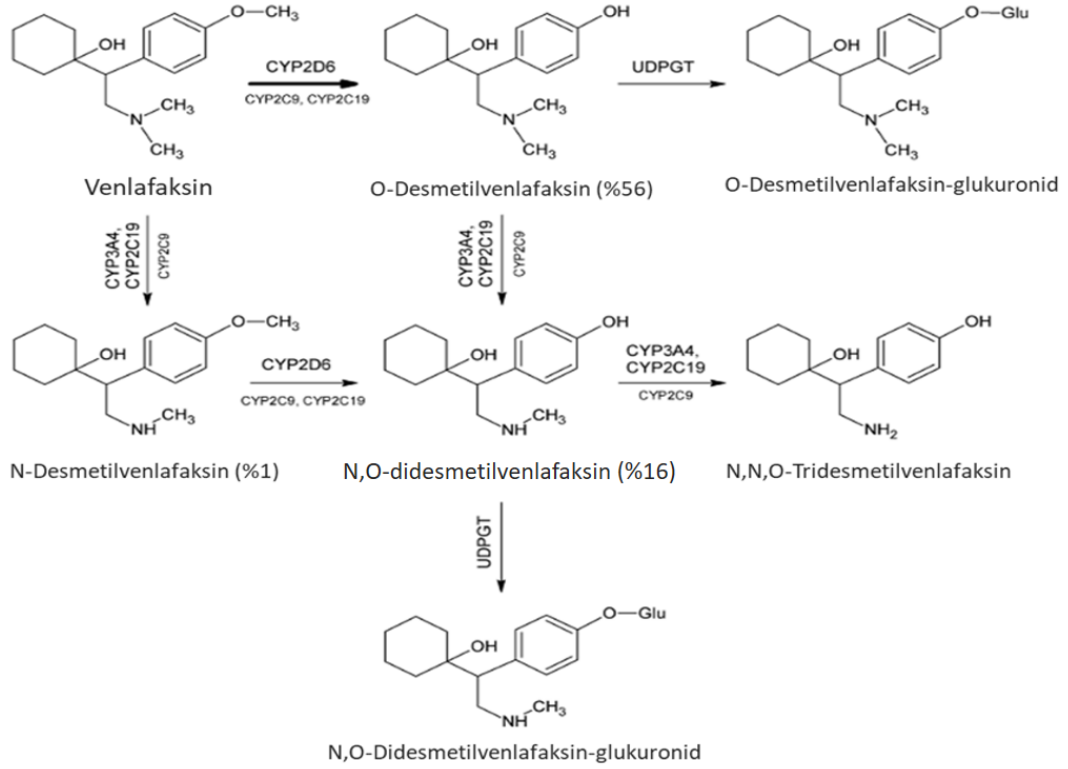


**Şekil 7.** Venlafaksinin kimyasal yapısı (Ayabaktı & Yavuz Kocaman, 2020)

### 1.2.3.3.1 Farmakokinetik Özellikleri

Venlafaksin ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde, büyük oranda (%92) emilir. Bununla birlikte, ilk geçiş metabolizması nedeniyle sadece %40- %45'lik bir mutlak oral biyoyararlanıma sahiptir (Ereshefsky & Dugan, 2000; Lindh vd., 2003). Hızlı salınımlı formülasyonlarında 2 ila 3 saat içinde ve uzatılmış salınımlı formülasyonlarında 5,5 ila 9 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Venlafaksinın plazma proteinlerine bağlanma oranı %27 ile %30 arasında değişmekte olup, dağılım hacmi 7,5 L/kg'dır (Singh & Saadabadi, 2018).

Venlafaksin esas olarak karaciğerde, ağırlıklı olarak sitokrom P450 sistemiyle, özellikle de CYP2D6 enzimi yoluyla metabolize edilir (Diabetes vd., 2012). Venlafaksin karaciğerde bir ana aktif metabolit olan O-desmetilvenlafaksin ve 2 minör marjinal aktif metabolit olan N-desmetilvenlafaksin ve N,O-didesmetilvenlafaksine metabolize olur (Sellers vd., 1993). Venlafaksinin insanda metabolik yolağı Şekil 8'de gösterilmiştir (Magalhães vd., 2014). Venlafaksin ve metabolitlerinin eliminasyonları esas olarak renal yoldan gerçekleşmektedir (Howell vd., 1993). Venlafaksinin eliminasyon yarı ömrü formülasyona bağlı olarak değişir ve hızlı salınımlı formülasyonlar için yaklaşık 5±2 saat, uzatılmış salınımlı besilat için 6,8±1,6 saat ve uzatılmış salınımlı hidroklorür için 10,7±3,2 saattir. Ancak böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde bu yarılanma ömrü uzayabilir (Sanguhl vd., 2014).



**Şekil 8.** Venlafaksinin metabolizması (Magalhães vd., 2014)

### 1.2.3.3.2 Farmakodinamik Özellikleri

Venlafaksin klinikte benzer absorpsiyon ve dispozisyon özellikleri gösteren iki aktif enantiyomerin [S-(+)-VEN ve R-(-)-VEN] rasemik bir karışımı olarak kullanılır (Kandhwal vd., 2011). S-(+)-enantiyomer esas olarak serotonin geri alım inhibitörü olarak işlev görürken, R-(-)-enantiyomer hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe eder (Reis vd., 2002; Veeffkind vd., 2000). Bu nedenle, venlafaksin düşük dozlarda (75 mg/gün) esasen bir serotonin geri alım inhibitörü gibi davranır ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yalnızca daha yüksek dozlarda (150 mg/gün veya daha yüksek) anlamlı hale gelir (Debonnel vd., 2007; Geber vd., 2013; Spina vd., 2012).

Venlafaksinin birçok antidepresan ilaca (örn. trisiklik antidepresanlar ve tetrasiklik antidepresanlar) kıyasla olumlu bir tolere edilebilirlik profiline sahip olduğu görülmüştür (Rush vd., 2006). Bu durum kısmen venlafaksinin özel farmakodinamiği ile açıklanabilir. Venlafaksin serotonin geri alımını noradrenalin geri alımından daha güçlü inhibe etmektedir, ayrıca dopamin geri alımı üzerine etkisi de oldukça zayıftır (Spina vd., 2012; Veeffkind vd., 2000); Ayrıca, venlafaksinin alfa-1 adrenerjik, muskarinik kolinerjik, H1 histaminerjik, benzodiazepin veya opioid

reseptörleri için de belirgin bir afinitesi yoktur ve monoamin oksidazı inhibe etmez (Spina vd., 2012; Wellington & Perry, 2001).

Venlafaksin serotonin ve noradrenalin geri alımlarını sıralı bir şekilde inhibe eder, öyle ki başlangıçta serotonin geri alımı inhibe edilir, bunu noradrenalin geri alım inhibisyonu izler (Janicak vd., 2010). Bu nedenle başlangıçtaki yan etkiler ağırlıklı olarak sinaptik aralıkta serotonin artışıyla ilişkiliyken (örn. baş ağrısı, mide bulantısı, yorgunluk, cinsel işlev bozukluğu), ilerleyen dönemde daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenen yan etkiler hem serotonin hem de noradrenalinin artışıyla ilişkilidir (örn. aktivasyon etkileri, ağız kuruluğu, gece terlemesi). Yüksek dozlarda venlafaksin bir miktar dopamin geri alım inhibisyonu da gösterebilir (Sansone & Sansone, 2014).

Yapılan çalışmalar venlafaksin düz kaslarda kontraktıl yanıtları değiştirdiğini göstermektedir. Venlafaksinın sıçan vas deferensinde noradrenaline bağlı kasılma yanıtlarını artırırken (Velasco vd., 1999 ), sıçan detrusor kasında ekstraselüler boşluktan hücre içine  $Ca^{+2}$  akımını engelleyerek kasılma yanıtlarını inhibe ettiği bulunmuştur (Bilge vd., 2017).

Venlafaksinın endoteli sağlam sıçan aort preparatlarda düz kas kasılmalarına neden olduğu (Ribback vd., 2012), ancak minimum ve maksimum terapötik konsantrasyonlarda endoteli sağlam ve mekanik olarak hasar görmüş izole insan safen ven greftlerinde gevşeme yanıtı oluşturduğu görülmüştür (Akinci vd., 2019).

Reeve ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada venlafaksin düşük ve yüksek dozlarda pulmoner arterleri (PA) kastığı ve PA basıncını hafif de olsa artırdığı gözlenmiştir (Reeve vd., 1999). Bu çalışmada, düşük dozlarda fluoksetinin de venlafaksin ile benzer etki gösterdiği, yüksek dozlarda ise kasılma şiddetini daha fazla arttığı belirtilmiştir.

Venlafaksin ön tedavisinin tavşanlarda, mesane düz kaslarının kasılmasını azaltırken, üretra düz kaslarının kasılmasını artırdığı da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Bae vd., 2001).

### 1.3 Özofagus

Özofagus, proksimal ve distal bölümlerinde sfinkterler bulunan, çizgili ve düz kas yapılarına sahip içi boş, silindirik bir organdır. Özofagus duvarı farklı katmanlardan oluşur. İç mukozal tabaka yassı epitel ve altında yer alan bağ

dokusundan oluşur ve bu dokunun içinde muskularis mukoza adı verilen uzunlamasına bir kas tabakası bulunur. Bu kas tabakasının mukozal hareketle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özofagusun muskularis propria olarak bilinen dış katman, bolus taşınmasında rol oynar. Bu katman dairesel olarak yönlendirilmiş kas liflerinden oluşan bir iç tabaka ile uzunlamasına yönlendirilmiş liflerden oluşan bir dış tabakadan oluşur.

Bu iki kas tabakası arasında, bu kasların motor fonksiyonlarını kontrol eden miyenterik plexus yer alır. Üst özofageal sfinkter (ÜOS) ve özofageal gövdenin proksimal üçte birlik kısmı çizgili kaslardan oluşur. Alt özofagus sfinkteri (GÖS) ve özofagus gövdesinin distal yarısı ile üçte ikilik kısmı düz kastardan oluşur. Bu iki özofagus kısmı arasında çizgili ve düz kasın birbirine karıştığı bir geçiş bölgesi yer almaktadır (Goyal & Sivarao, 1999; Paterson, 2006). Özofagusun ana işlevi yutulan besin maddelerini mideye iletmektir. Bu işlev, özofagus gövdesindeki dairesel kasların sıralı veya "peristaltik" kasılması ve üst,alt özofagus sfinkterlerinin uygun zamanlamalı gevşemeleri ile birlikte gerçekleşir. (Paterson, 2006).

Özofagus peristaltizminde rol oynayan vagal efferent nöronlar hem inhibitör hem de eksitator miyenterik nöronlar üzerinde sinaps yapmaktadır. Gangliyonik iletim ağırlıklı olarak nikotiniktir, ancak ilişkili muskarinik ve serotonerjik iletim de bulunmaktadır (Paterson, 2006; Paterson vd., 1992; Rattan & Goyal, 1978). Özofageal miyenterik plexuslarındaki nörotransmitter içeriğini öğrenilebilmek için yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, çok sayıda farklı peptid ve nonpeptid yapıda kimyasalla karşılaşılmıştır (Singaram vd., 1991, 1994; Wattchow vd., 1988). Bu çalışmada, biri NO sentaz ve vazoaaktif intestinal peptid için boyanan, diğeri kolin asetil transferaz ve substance P için boyanan iki tip motor sinirin baskın olduğu görülmüş; nitrik oksidin baskın inhibitör nörotransmitter olduğu, muskarinik reseptörler üzerinde etkili olan asetilkolinin baskın eksitator nörotransmitter olduğu belirtilmiştir.

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), vücutta yaygın fizyolojik fonksiyonlara sahip 5-HT reseptörleri aracılığıyla etkinlik gösteren bir nörotransmitterdir. Serotonin için günümüze kadar yedi ana reseptör tipi tanımlanmış olup, bu reseptörler; 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>.dir. Bu reseptörlerin bazılarının alt tipleri de vardır: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> (Costedio vd., 2007; Pytliak vd., 2011). Bu reseptörlerin moleküler mekanizmaları farklılık göstermektedir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörü Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> membran katyon kanalına konjuge olduğundan iyonotropik bir reseptördür. Diğeri ise metabotropik reseptörlerdir. 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>5</sub> reseptör tipleri cAMP aktivitesini azaltırlarken, 5-HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörleri ise cAMP aktivitesinde artışa yol açarlar. 5-HT<sub>2</sub> reseptörü ise fosfolipaz C'yi aktive eder (Hasler, 2009; Hoyer vd., 2002; Pytliak vd., 2011).

Vücutta farklı sistemlerde varlığı tanımlanmış olan 5-HT reseptörleri, gastrointestinal sistem mukoza ve kas tabakalarında da yaygın olarak bulunmaktadır. Bu reseptörler gastrointestinal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Beattie & Smith, 2008). Gastrointestinal sistemin özellikle tonus, motilitesinin ve salgı fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidirler (Gershon, 1999; Tack & Sarnelli, 2002).

Yapılan çalışmalar 5-HT'nin özofagus düz kas motilitesini etkilediğini göstermektedir. Çalışmalarda özofagus düz kaslarındaki kasıcı etkisinin, düz kas hücrelerinde eksprese edilen 5-HT<sub>1,2</sub> reseptörlerinin aktivasyonuna ve ganglion nöronlarında eksprese edilen 5-HT<sub>3,4</sub> reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Eduard vd., 2017). 5-HT<sub>4R</sub>'ne bağlanmasının ise, cAMP konsantrasyonunu artıran adenilil siklazı (AC) aktive ederek, cAMP'ye bağlı protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna, düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna ve hücre içine Ca<sup>2+</sup> akışının azalmasına neden olarak düz kas gevşemesine neden olduğu belirtilmiştir (L. Yang vd., 2012).

Asetilkolin, gastrointestinal sistemdeki majör eksitator nörotransmitterdir. Etkilerini muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinden gösterir. Nikotinik reseptörler vücutta santral sinir sistemi, otonom ganglion, adrenal medulla ve nöromuskuler kavşaklar gibi sınırlı alanlarda bulunurlarken, muskarinik reseptörler çok daha yaygın bir dağılım gösterirler (Kayaalp, 2012). Muskarinik asetilkolin reseptörlerinin (mAChR) beş alt tipi tanımlanmıştır (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>) (Wang vd., 2000). Muskarinik reseptörlerin hepsi G proteinine bağlı reseptör (GPCR) süper ailesinin üyeleridir (Brown, 2019) (Tablo 5).

Tablo 5. Muskarinik reseptör alt tipleri ve etki mekanizmaları (Brown, 2019)

Reseptör tipi	alt G protein	Ana hedefler
M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Gq, G11	Fosfolipaz C (PC) aktivasyonu → Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat (PIP2) hidrolizi
M <sub>2</sub> , M <sub>4</sub>	Gi	α-alt birim: adenilat siklaz inhibisyonu
	G <sub>0</sub>	βγ-alt birimleri: Kir3 aktivasyonu CaV2 inhibisyonu

Kir3: G-protein bağlı içeri doğrultucu potasyum kanalı, CaV2: Kaveolin 2

M<sub>1</sub> reseptörleri, özellikle presinaptik otoreseptör olarak işlev gördükleri myenterik pleksusta bulunurlar ve nöronlardan ACh salınımına neden olurlar

(Lambrecht vd., 1999). Reseptör-ligand bağlanma çalışmalarında, gastrointestinal düz kas üzerinde  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem düz kas hücrelerinde en fazla bulunan reseptör alt tipi  $M_2$  reseptörleri olmasına rağmen, düz kas kasılmasına esas olarak  $M_3$  reseptörleri aracılık etmektedir (Eglen vd., 1996; Ehlert vd., 1999). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda kedi özofagus (Sohn vd., 1993) ve kobay safra kesesi düz kaslarının kasılmasında (Oktay vd., 1993)  $M_2$  veya  $M_4$  reseptörlerinin de rolü olduğu gösterilmiştir. Karbakol kolinerjik muskarinik reseptörler üzerinde asetilkolin benzeri etkiler gösteren kolinomimetik bir ilaçtır (Kayaalp, 2012), gastrointestinal sistem ve özofagusta kas yapılarında kasıcı etkiler göstermektedir (Tugtepe vd., 2007).

NE sempatik sistemin ana nörotransmitteri olup, etkilerini G-protein bağlı  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere (AR'ler) bağlanarak gösterir. Vücutta  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  olmak üzere iki  $\alpha$ -AR tanımlanmıştır ve bunların her birinin üç alt tipi vardır:  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  ve  $\alpha_{1D}$ ;  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$ .  $\beta$ -AR'lerin de başlıca  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  olmak üç tipi vardır (Ramos & Arnsten, 2007). Genel olarak,  $\alpha_1$  ve  $\beta$ -AR'ler hücre içi fosfolipaz C aktivasyonunu sağlayarak cAMP artırdıkları için hücre sinyalizasyonu açısından uyarıcı bir etkiye sahiplerken,  $\alpha_2$ -AR'ler hücre içi cAMP miktarını baskıladıkları için inhibe edici bir etkiye sahiptirler (Drago, Crisafuli, Sidoti, & Serretti, 2011). NE,  $\alpha_2$ -AR'ler için en yüksek afiniteye sahiptir (Ramos & Arnsten, 2007).

Düz kas yapılarında birden fazla  $\beta$ -adrenoseptör alt tipi birlikte bulunabilmektedir ve bu reseptörler düz kas kontraktilesinin düzenlenmesinde rol alırlar. Gastrointestinal sistem düz kaslarında, baskın olarak  $\beta_3$  adrenoseptörleri düz kas gevşemesine aracılık ederken, sadece özofagus düz kasında gözlenen gevşeme yanıtlarında  $\beta_1$ -adrenoseptörler baskındır (Tanaka vd., 2005).

Antidepresan ilaçların farklı sistemler üzerinde, farklı mekanizmalar aracılığıyla vücutta birçok yan etkiye neden olabildiği bilinmektedir. Antidepresan ilaç kullanımı gastrointestinal sisteminde de bulantı, kusma, ishal, kabızlık gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. Antidepresan ilaçların gastrointestinal yan etkilerinin mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, mevcut literatür verileri ışığında gastrointestinal sistem düz kas fonksiyonlarını etkiledikleri bilinmektedir. Literatürde antidepresan ilaçların gastrointestinal sistemin önemli bir parçası olan özofagusun fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça az olup, antidepresan ilaç kullanımının özofagus ve GÖS kontraktıl yanıtları üzerine etkisi bilinmemektedir. Biz bu çalışmada kronik antidepresan ilaç kullanımının özofagus motilitesine in vitro etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Kronik antidepresan ilaç uygulamasının, sıçan izole özofagus ve GÖS düz kas kontraktıl yanıtları üzerine etkisini organ banyosu sisteminde in vitro inceledik.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Deney Hayvanları

Çalışmada, toplam 32 adet, 300-400 gr ağırlığında, 4-5 aylık Wistar Albino erkek sıçanlar kullanıldı.. Deneyler süresince sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngü içerisinde yem ve su alımları serbest bırakılarak, sıcaklığı sabit tutulan ( $21\pm 3$  °C) odada barındırıldı. Deneylere başlamadan önce Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan onay alındı (23/02/2023 tarih ve 2023/1-6 sayılı karar).

### 2.2 Deney Grupları

Deneylerde sıçanlar, vücut ağırlıkları dengeli olacak şekilde her biri 8'er hayvandan oluşan kontrol, imipramin, fluoksetin ve venlafaksin çalışma gruplarına ayrıldı. İmipramin, fluoksetin ve venlafaksin grubundaki sıçanlara sırayla 20 mg/kg dozlarında imipramin hidroklorür (Camarini & Benedito, 1997; Gigliucci vd., 2014), fluoksetin hidroklorür (Bezerra vd., 2019; Sirri Bilge vd., 2008; Semil Selcen Göçmez, Utkan, Gacar, & Sarioglu, 2011) ve venlafaksin hidroklorür (S. S. Göçmez vd., 2010; Szkutnik-Fiedler vd., 2016) oral gavajla 14 gün süreyle uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara ise ilaç uygulaması yapılmayıp bu ilaçların çözücüsü serum fizyolojik (%0,9 izotonik NaCl) aynı sürede uygulandı (Tablo 6).

Deneyler sırasında hayvanlarına uygulanacak etken maddeleri içeren ilaçlar olarak; Tofranil 25 mg kaplı tablet ( Assos ilaç , Ümraniye, İstanbul, Türkiye), Fulsac 20 mg kapsül ( Biofarma ilaç, Sancaktepe, İstanbul, Türkiye), Efexor XR 37,5 mg mikropellet kapsül (Pfizer, Ortaköy, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. İlaçlar, kullanılacak miktarlarının serum fizyolojik (%0,9 izotonik NaCl) içerisinde çözdürülmesiyle günlük taze bir şekilde hazırlanarak, her gün aynı saat aralığında (08:00- 09:00), günde bir defa oral gavaj yoluyla sıçanlara verildi.

**Tablo 6.** Deney grupları.

<b>Deney Grupları</b>	<b>İlacın Adı</b>	<b>Doz</b>	<b>Hacim</b>	<b>Süre</b>
Kontrol	Serum Fizyolojik ( % 0,9 NaCl)	-	1 ml	14 gün
İmipramin	İmipramin Hidroklorür	20 mg/kg	1 ml	14 gün
Fluoksetin	Fluoksetin Hidroklorür	20 mg/kg	1 ml	14 gün
Venlafaksin	Venlafaksin Hidroklorür	20 mg/kg	1 ml	14 gün

### **2.3 Dokuların Hazırlanması**

Çalışma izole organ banyosu sisteminde günde bir deney hayvanı dokuları çalışılacak şekilde dizayn edilerek, toplam 2 aylık bir çalışma süreci tasarlandı. İlk bir aylık süreçte 2 grubun, ikinci bir aylık süreçte ise diğer 2 deney grubunun organ banyosu çalışmaları gerçekleştirildi (Tablo 7). 14 gün süreyle (Chen, Madsen, Wegener, & Nyengaard, 2008; Gigliucci vd., 2014; S. S. Göçmez vd., 2010; Khawaja, Xu, Liang, & Barrett, 2004; Szkutnik-Fiedler vd., 2016; Wilson, 2017) oral gavaj ile imipramin hidroklorür, fluoksetin hidroklorür, venlafaksin hidroklorür ve serum fizyolojik uygulamalarının ardından; her sıçan 15. gününde izole organ banyosu laboratuvarına getirilerek, organ banyosu çalışmaları gerçekleştirildi. Organ banyosu sisteminde çalışılacak sıçanlar, çalışmadan 1 gün öncesinde su kısıtlaması yapılmadan, aç bırakıldılar. Ketamin (80-100 mg/kg i.p.) ve ksilazin (5-10 mg/kg i.p.) intraperitoneal anestezisinin ardından sıçanların göğüs ve karın ön duvarları açılarak, kalplerinden enjektör yardımı ile kan alınmak suretiyle sakrifikasyon işlemleri gerçekleştirildi Hızlıca sıçanların özafagus ve mideleri çıkarılarak, içi krebs solüsyonuyla dolu petri kaplarına alındı. (Şekil 9).

**Tablo 7.** Çalışma çizelgesi

Deney Hayvanı	İlaç uygulama günleri (1-14.gün)														Organ banyosu deneyleri (15.gün)							
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15							
2		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15						
3			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15					
4				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
5					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
6						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
7							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
8								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

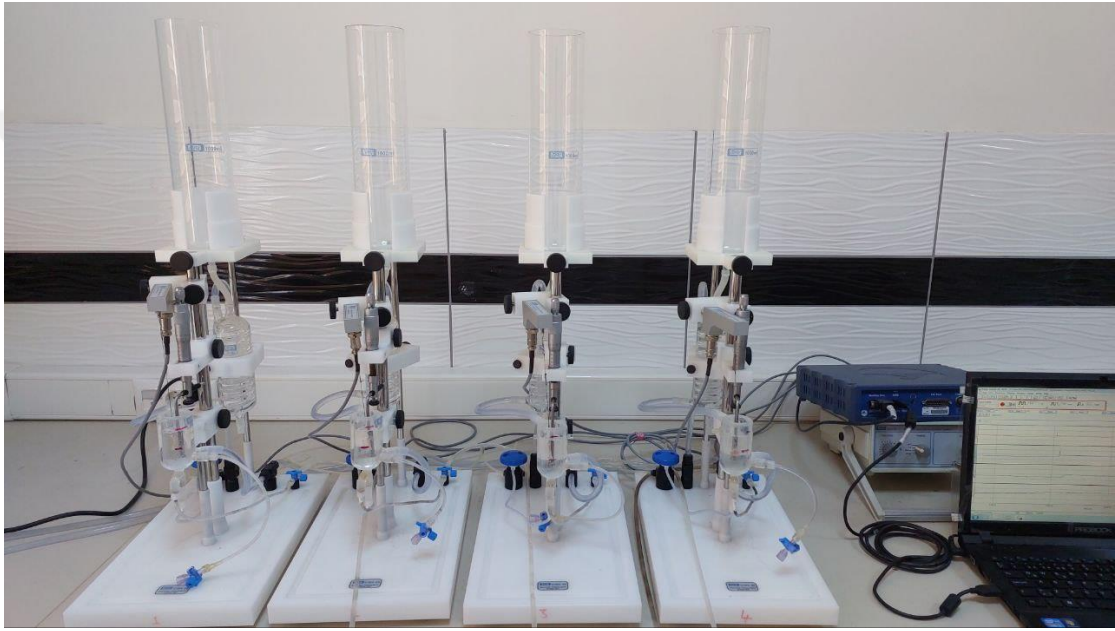


**Şekil 9.** Özofagusun izolasyonu

Petri kaplarındaki sıçan özofagus ve midelerinin etrafındaki çevre dokular iyice temizlenerek özofaguslarının üst 1/3'lük servikal bölümünden, orta 1/3'lük

torakal bölümünden ve alt 1/3'lük abdominal bölümünden yaklaşık 1'er cm uzunluğunda üç düz kas dokusu ile gastro özefageal sfinkter (GES)'leri izole edildi. İzole edilen dokular, paslanmaz çelik tellerden hazırlanan kancalar aracılığı ile 20 ml'lik, 37 °C Krebs solüsyonu içeren ve %95 O<sub>2</sub>, %5 CO<sub>2</sub> ile havalandırılan organ banyolarına (Şekil 10) asıldı. Krebs solüsyonunun içeriği: 118 mmol/L NaCl, 4.7 mmol/L KCl, 1.3 mmol/L CaCl<sub>2</sub>, 25 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>, 0.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 0.9 mmol/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve 11 mmol/L glukoz (Shiina vd., 2016; Soyer vd., 2007) olup, krebs solüsyonu her gün taze olarak laboratuvarında hazırlandı.

İzole düz kas kontraktıl yanıtlarını değerlendirmek için Biopac Systems, Inc. NIBP 250 Non-İnvaziv Kan Basıncı Sistemi kullanıldı.

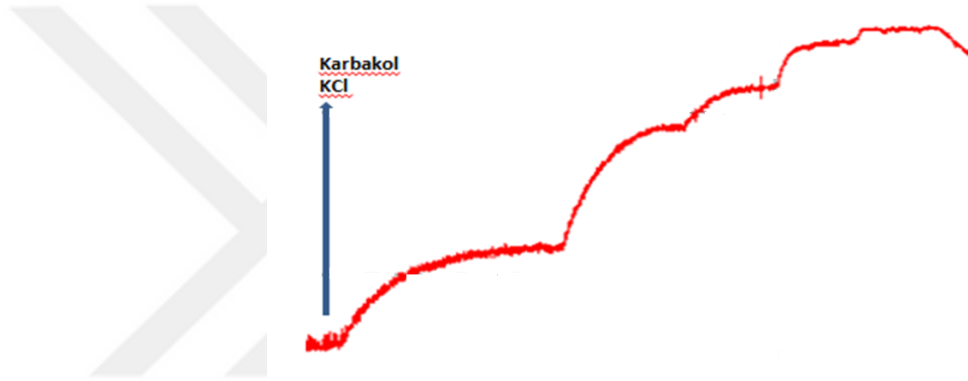


Şekil 10. Organ banyosu sistemi

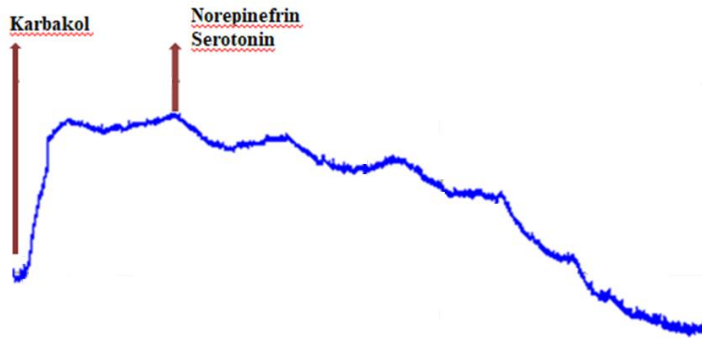
## 2.4 Deney Protokolü

Tüm deney gruplarında (kontrol, imipramin, fluoksetin, venlafaksin) izole düz kas segmentleri organ banyosuna asıldıktan sonra özafagus segmentlerine 1 g, gastroözefageal sfinkter segmentlerine 2 g ön gerim verilerek dengelenme periyodu için 60 dakika beklendi (Soyer vd., 2010; Takahara vd., 2018). Dengelenme periyodu sırasında dokuların içinde buldukları Krebs solüsyonları 15'er dakikalık aralıklarla 4 kez değiştirildi. Dengelenme periyodunun ardından tüm dokulara ikişer kez Karbakol ( $3 \times 10^{-6}$  M) tek doz uygulanarak (sataşma) doku yanıt durumları ve asılma süreci değerlendirildi ve deney protokolüne geçildi. Karbakol uygulamaları arasında ve sonrasında dokular 5'er dakika aralarla 3'er kez Krebs solüsyonları yenileriyle değiştirilmek suretiyle yıkandı.

Tüm deney gruplarındaki tüm düz kas segmentlerinde (üst, orta ve alt özafagus ile gastroözafagial sfinkter) ilk olarak kümülatif Karbakol ( $10^{-9}$  M-  $10^{-3}$  M) kontraktıl yanıtları elde edildi. 5'er dakika arayla 3-5 kez yıkama işlemi yapıldıktan sonra, izole özafagus segmentlerinde (üst, orta ve alt) submaksimal dozlarda Karbakol ( $3 \times 10^{-6}$  M ve/veya  $10^{-5}$  M) ile kasılma oluşturularak önce kümülatif Noradrenalin( $10^{-9}$  M- $10^{-3}$  M) ve sonrasında kümülatif Serotonin( $10^{-9}$  M- $10^{-4}$  M)gevşeme yanıtları alındı. Gastroözofagial sfinkterlerde ise submaksimal dozlarda Karbakol ( $3 \times 10^{-6}$  M ve/veya  $10^{-5}$  M) kasılması sonrasında sadece kümülatif Noradrenalin( $10^{-9}$  M- $10^{-3}$  M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşeme yanıtları arasındaki ve sonrasındaki yıkamalar 5'er dakika arayla 3-5 kez yapıldı. Tüm düz kas segmentlerinde son olarak kümülatif dozlarda KCL(10 mM- 200mM) kasılma yanıtları elde edilerek, deneyler sonlandırıldı (Şekil 11,12).



Şekil 11. Karbakol ve KCl'e bağlı kasılma yanıtları



Şekil 12. Noradrenalin ve Serotonine bağlı gevşeme yanıtları

## 2.5 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Tofranil tablet	(ASSOS İLAÇ, TÜRKİYE)
Fulsac kapsül	(BİOFARMA İLAÇ, TÜRKİYE)
Efexor XR kapsül	(PFİZER, TÜRKİYE)
Karbakol	(SIGMA- ALDRICH)
Noradrenalin	(SIGMA- ALDRICH)
Serotonin	(SIGMA- ALDRICH)
Sodyum klorür (NaCl)	(MERCK)
Potasyum klorür (KCl)	(SIGMA- ALDRICH)
Sodyum bikarbonat	(SIGMA- ALDRICH)
Kalsiyum klorür (CaCl <sub>2</sub> )	(SIGMA- ALDRICH)
Magnezyum klorür (MgCl <sub>2</sub> )	(MERCK)
Sodyum Fosfat Monobazik Dihidrat	(SIGMA- ALDRICH)
D-Glukoz	(SIGMA- ALDRICH)

Karbakol ve Noradrenalin  $10^{-1}$  M, Serotonin  $10^{-2}$  M olacak şekilde ana stok çözeltileri distile su içinde sulandırılıp hazırlanmıştır.

## 2.6 Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

Organ Banyosu	(BIOPACK Systems Inc. NIBP250)
Gerim iletici	(BIOPACK Systems Inc. NIBP250)
Sirkülasyonlu Isıtıcı Su Pompası	(MAY WBC3044-PR)
pH metre	(HANNA HI2211)
Tartı	(Denver Instrument TP-3002)
Hassas Tartı	(Denver Instrument SI-234)
Manyetik Karıştırıcı	(IKA C-MAG HS 7 Package)
Karıştırıcı	(IKA Vortex 4 basic)

## 2.7 İstatiksel Analiz

Deneilerin sonunda kasıcı agonistlerin uygulanan konsantrasyonlarında elde edilen maksimum gerimler (mg) ile gevşetici agonistlerin uygulanan konsantrasyonlarında elde edilen minimum gerimler (mg) kayıt altına alınarak, değerlendirildi.

Veriler n sayıdaki deneyin aritmetik ortalaması  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak ifade edildi. Farklı deney gruplarında elde edilen Karbakol ve KCl aracılı kasılma yanıtları ile NE ve Serotonin aracılı gevşeme yanıtları, parametrik olmayan (Kruskal Wallis) varyans analizi ve Post Hoc Dunnett T3 testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, Amerika) istatistik programı kullanılarak yapıldı.

### 3. BULGULAR

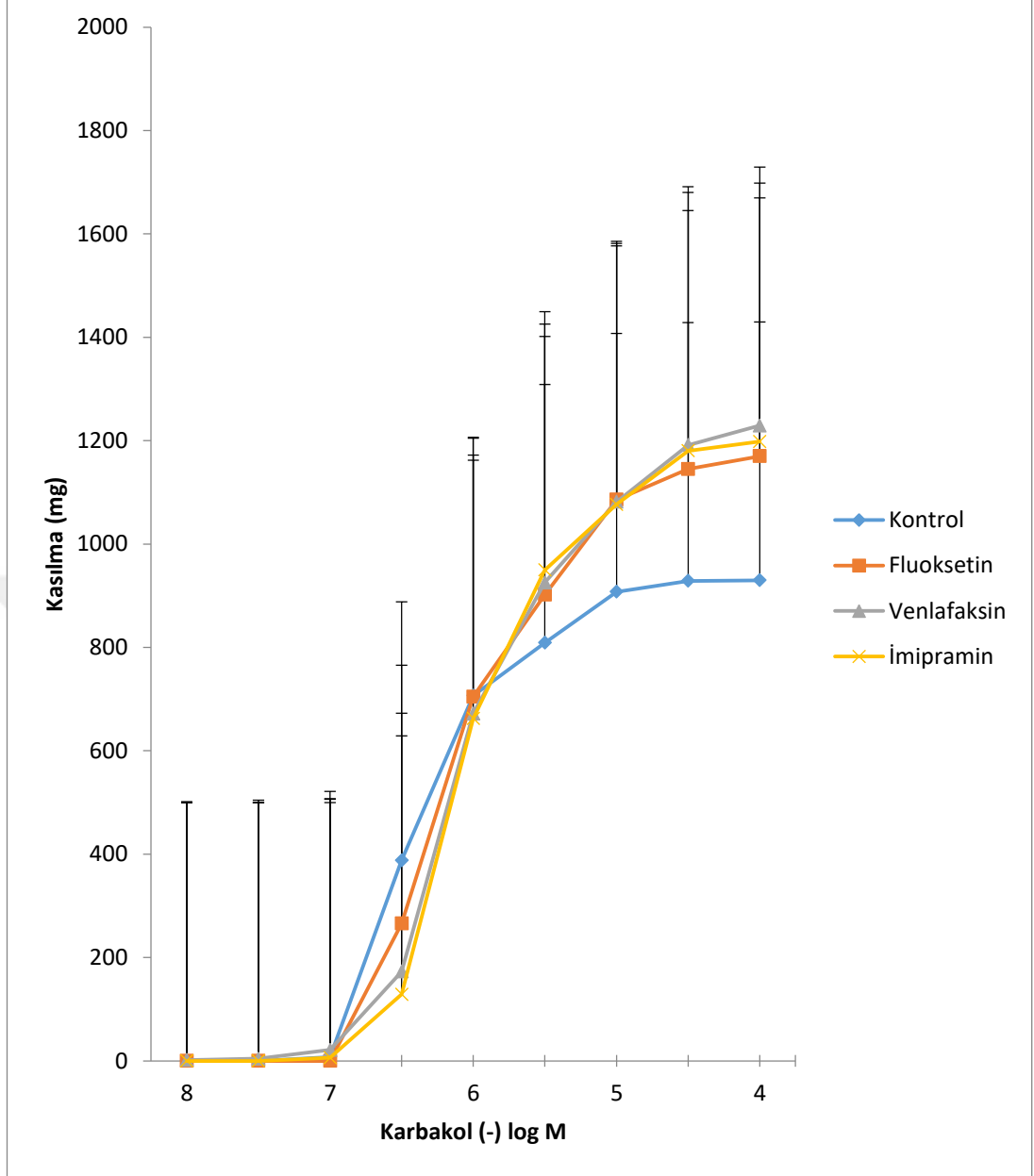
Kontrol grubundaki sıçanlar ile 14 gün süreyle fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulanan sıçanların üst, orta, alt özofagus segmentleri ve GÖS'leri izole edilerek, organ banyosu sistemine asıldı: Dengelenme periyodunun ardından izole düz kas preparatlarına kasıcı ve gevşetici agonistler uygulanarak kontraktıl yanıtlar elde edildi.

İzole organ banyosunda, kasılma yanıtları için kümülatif Karbakol ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) ve KCl (10 mM- 200 mM) uygulanırken, gevşeme yanıtları için submaksimal dozlarda karbakol ( $3 \times 10^{-7}$  M) ile oluşturulan kasılmanın ardından kümülatif Noradrenalin ( $10^{-9}$  - $10^{-3}$  M) ve Serotonin ( $10^{-8}$  - $10^{-4}$  M) uygulaması yapıldı. Tüm agonist yanıtları arasında izole düz kas preparatları, 5'er dakika arayla en az 3 kez yıkandı. Kontraktıl yanıtlar hesaplanırken kasıcı agonist dozlarında oluşan maksimum kontraktıl gerimler, gevşetici agonist dozlarında ise elde edilen minimum gerimler dikkate alındı. Kasılma yanıtları mg kasılma, gevşeme yanıtları ise % gevşeme olarak şekillerle gösterildi.

#### 3.1 Karbakole Bağlı Elde Edilen Kasılma Yanıtları:

İzole organ banyosunda  $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M dozlarında karbakol uygulanmasıyla tüm deney gruplarındaki sıçanların üst, orta ve alt özofagus segmentleri ile GÖS'lerinde doza bağlı kontraktıl yanıtlar elde edildi.

Üst özofagus segmentlerinde fluoksetin, venlafaksin ve imipramin gruplarında  $3 \times 10^{-7}$  M karbakol uygulandığında elde edilen kontraksiyonların maksimum gerimleri kontrol grubuna göre daha düşükken,  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında karbakol uygulandığında elde edilen maksimum gerimler kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak karbakolün tüm konsantrasyonlarında da elde edilen kontraktıl yanıtlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Kruskall Wallis,  $p > 0.05$ ) (Şekil 13).

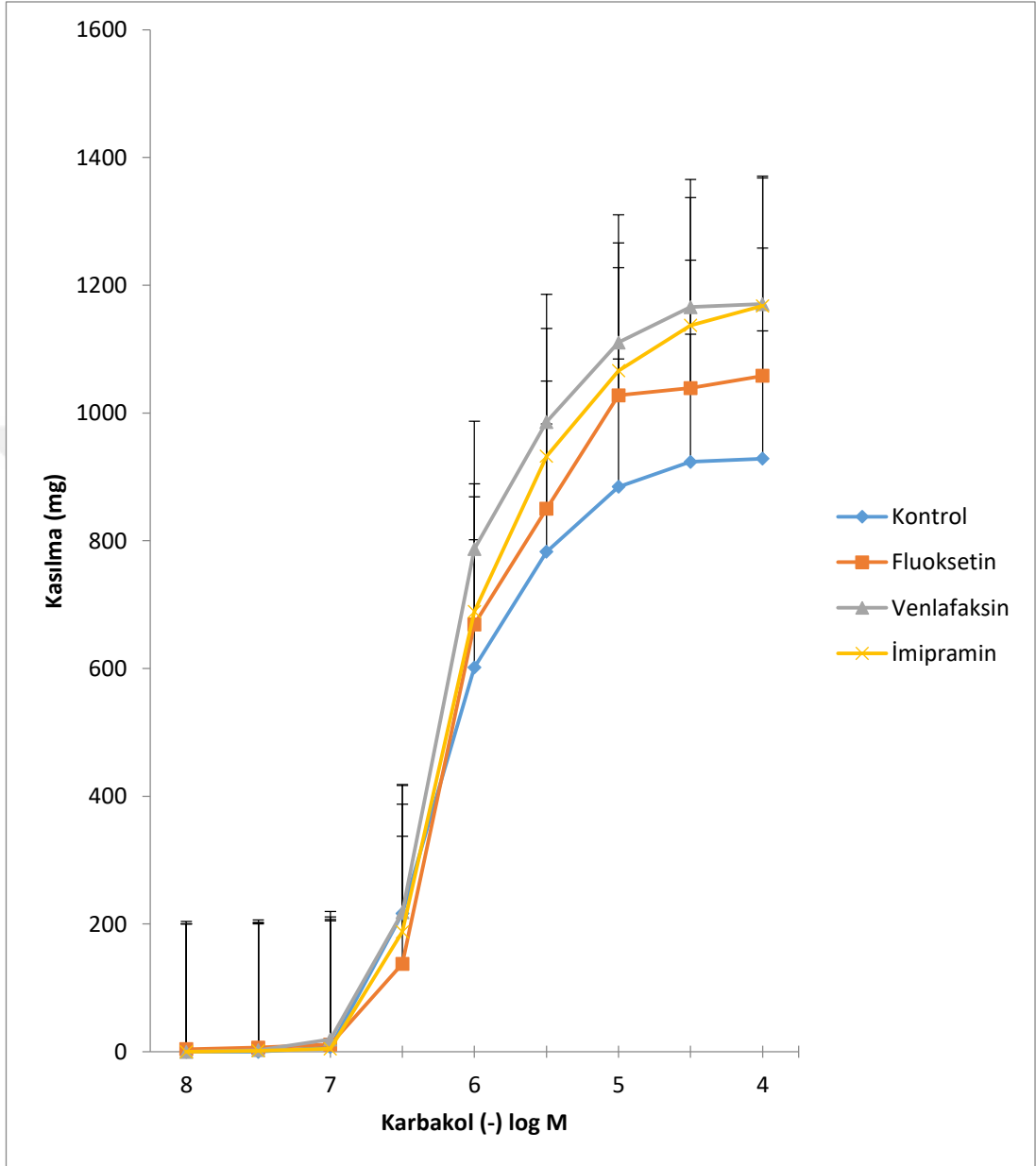


**Şekil 13.** Üst özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen kasılmaların doz-yanıt eğrileri.

Kasılma değerleri karbakole bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH (SEM) olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=8), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8).

Orta özofagus segmentinde karbakol ( $10^{-8}$ -  $10^{-4}$  M) uygulandığında ve elde edilen kontraktıl yanıtlar değerlendirildiğinde; karbakolün tüm konsantrasyonlarında elde edilen kontraktıl yanıtlar ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Kruskall Wallis,  $p>0.05$ ) (Şekil 14). Ancak karbakolün yüksek konsantrasyonlarında ( $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M) maksimum gerimlerin

imipramin, fluoksetin ve venlafaksin gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü.

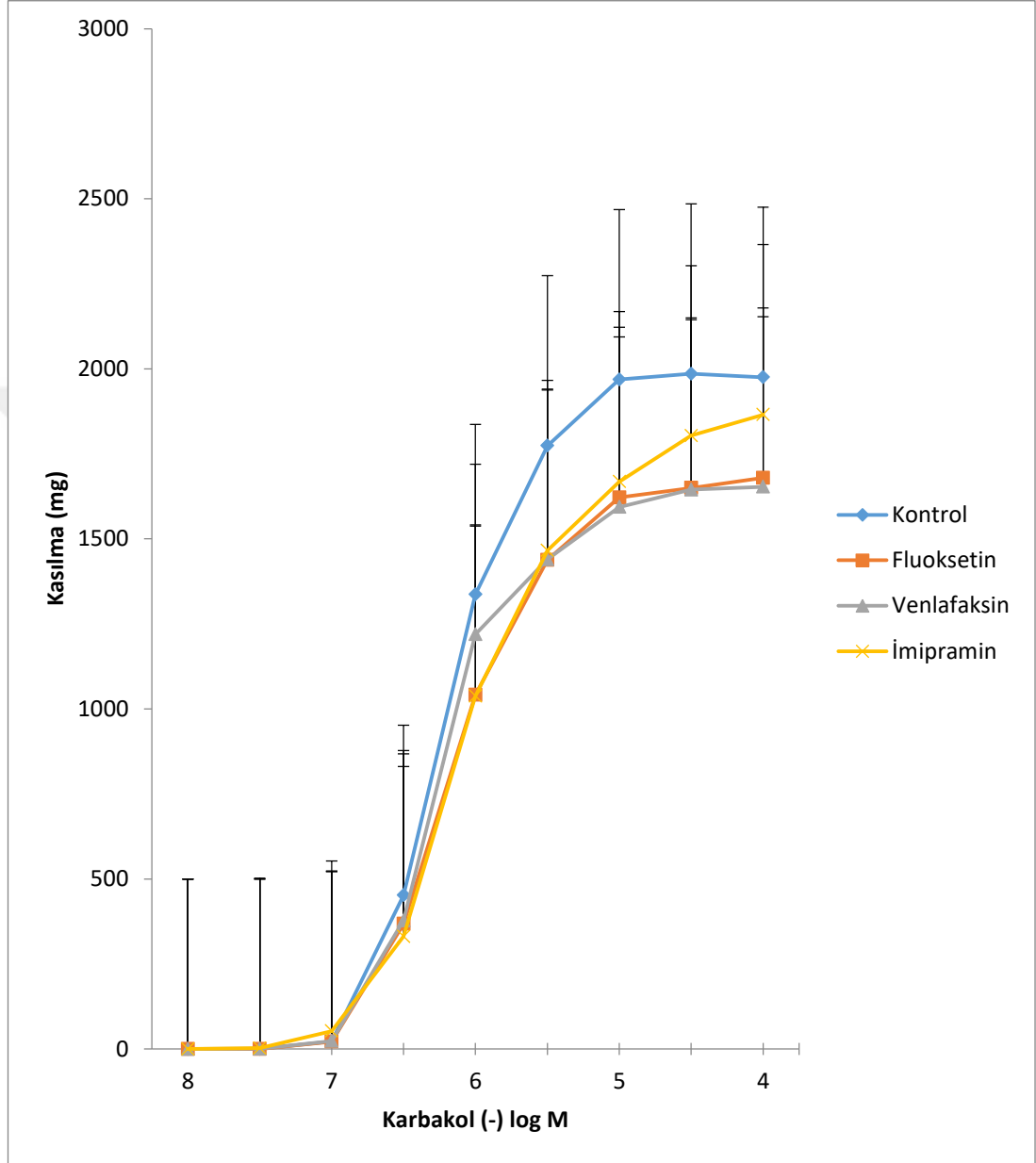


**Şekil 14.** Orta özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif kontraksiyonlarda ( $10^{-8}$  - $10^{-4}$  M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.

Kasılma değerleri karbakole bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=8), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8).

Alt özofagus segmentlerinde de karbakol varlığında ( $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M) elde edilen kontraktıl yanıtlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Kruskall Wallis,  $p>0.05$ ). Ancak yüksek konsantrasyonlarda

karbakol ( $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M ) uygulandığında oluşan kontraksiyonların maksimum gerimlerinin imipramin, fluoksetin ve venlafaksin gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Şekil 15).

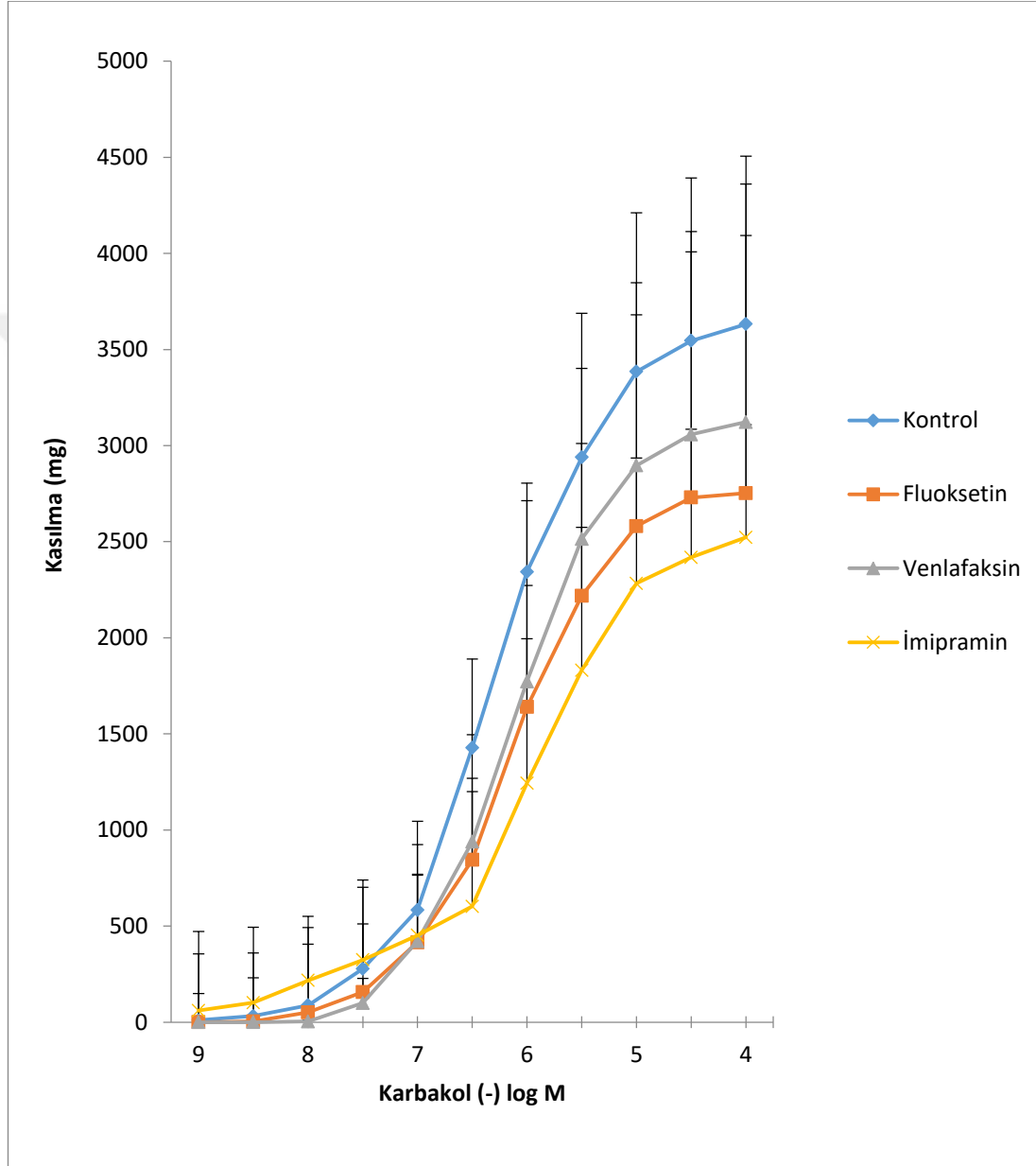


**Şekil 15.** Alt özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif kontraksiyonlarda ( $10^{-8}$  - $10^{-4}$  M) Karbakol uygulamasına bağlı elde edilen doz-yanıt eğrileri.

Kasılma değerleri karbakole bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=8), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8).

İzole GÖS preparatlarında karbakol uygulaması ile elde edilen kontraktil yanıtlar değerlendirildiğinde; karbakolün  $10^{-7}$  M,  $3 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında oluşan maksimum gerimlerin fluoksetin,

venlafaksin ve imipramin gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, en düşük kasılmanın imipramin grubunda olduğu görüldü. Ancak GÖS preparatlarında karbakolün tüm konsantrasyonlarında ( $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M) elde edilen kontraktıl yanıtlar açısından, gruplar arasında istatısel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Kruskall Wallis,  $p>0.05$ ) (Şekil 16).



**Şekil 16.** GÖS'te, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  -  $10^{-4}$  M) karbakol uygulamasına bağılı elde edilen doz-yanıt eğrileri.

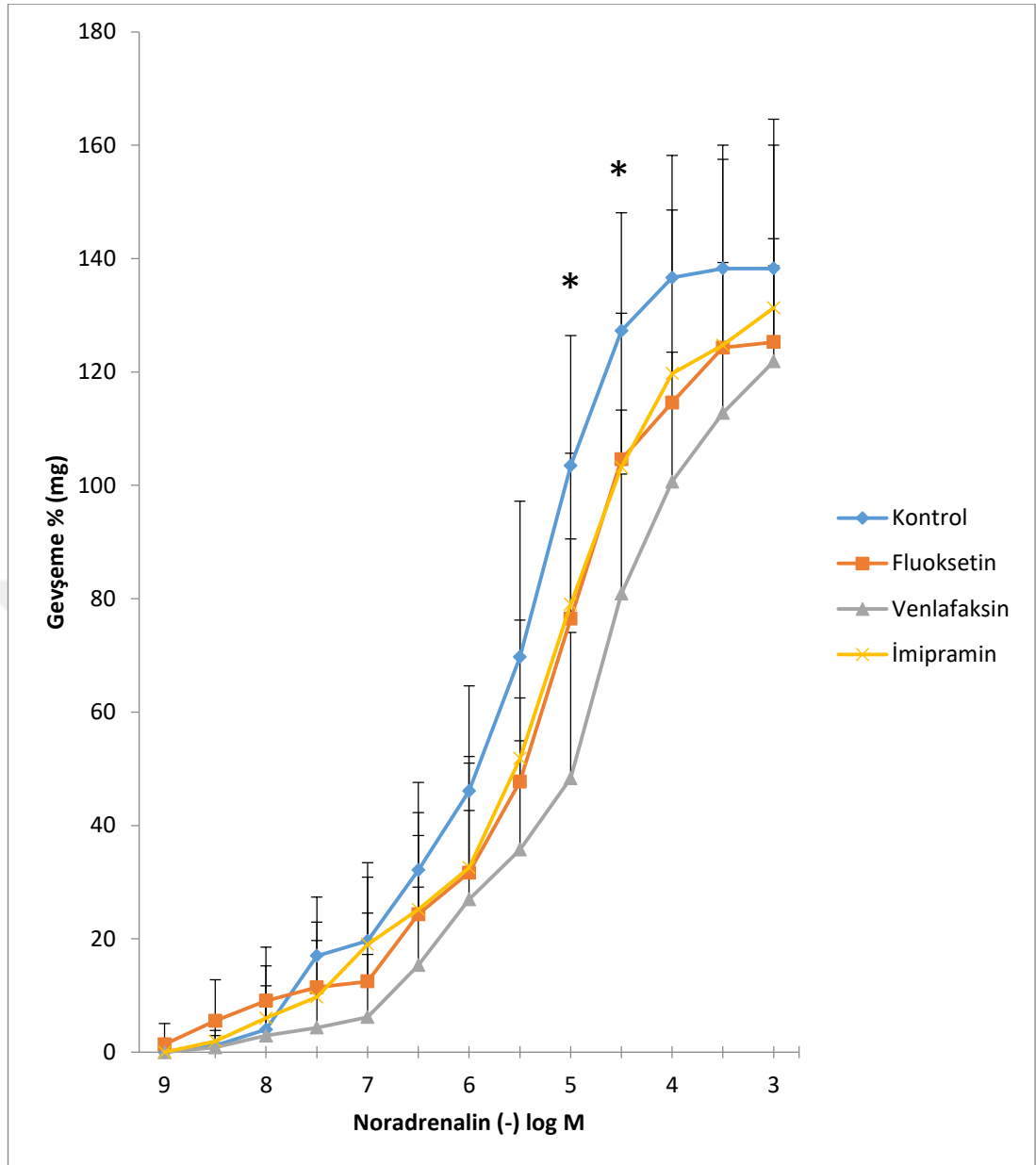
Kasılma değeri karbakole bağılı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=8), venlafaksin grubu (n=7), imipramin grubu (n=8).

### 3.2 Noradrenaline Bağlı Elde Edilen Gevşeme Yanıtları

Organ banyosunda kümülatif karbakol kasılma yanıtları alındıktan sonra, izole üst, orta ve alt özofagus ile GÖS preparatları yıkanarak, gerimlerinin dengeye gelmesinin ardından izole preparatlar submaksimal konsantrasyonda karbakol ( $3 \times 10^{-6}$  M veya  $10^{-5}$  M) ile kasılarak kümülatif NE ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) yanıtları elde edildi.

Tüm deney gruplarında üst, orta ve alt özofagus segmentleri ile GÖS'lere submaksimal konsantrasyonlarda karbakol verilmesi ile oluşturulan kasılma sonrasında NE ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) uygulanmasıyla minimum gerimlerin azaldığı ve gevşetici etki oluştuğu görüldü.

Üst özofagus segmentlerinde NE'e bağlı gelişen gevşetici etki değerlendirildiğinde;  $3 \times 10^{-7}$  M-  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarında gevşeme yanıtlarının imipramin, fluoksetin ve venlafaksin gruplarında kontrole göre daha düşük olduğu görüldü. Bu konsantrasyonlarda en düşük gevşetici etki venlafaksin grubunda elde edildi. Ancak sadece NE'nin  $10^{-5}$  M ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı farklılık vardı, bu fark venlafaksin ve kontrol grupları arasında idi. (Post Hoc Dunnett T3,  $p < 0,05$ ) (Şekil 17).

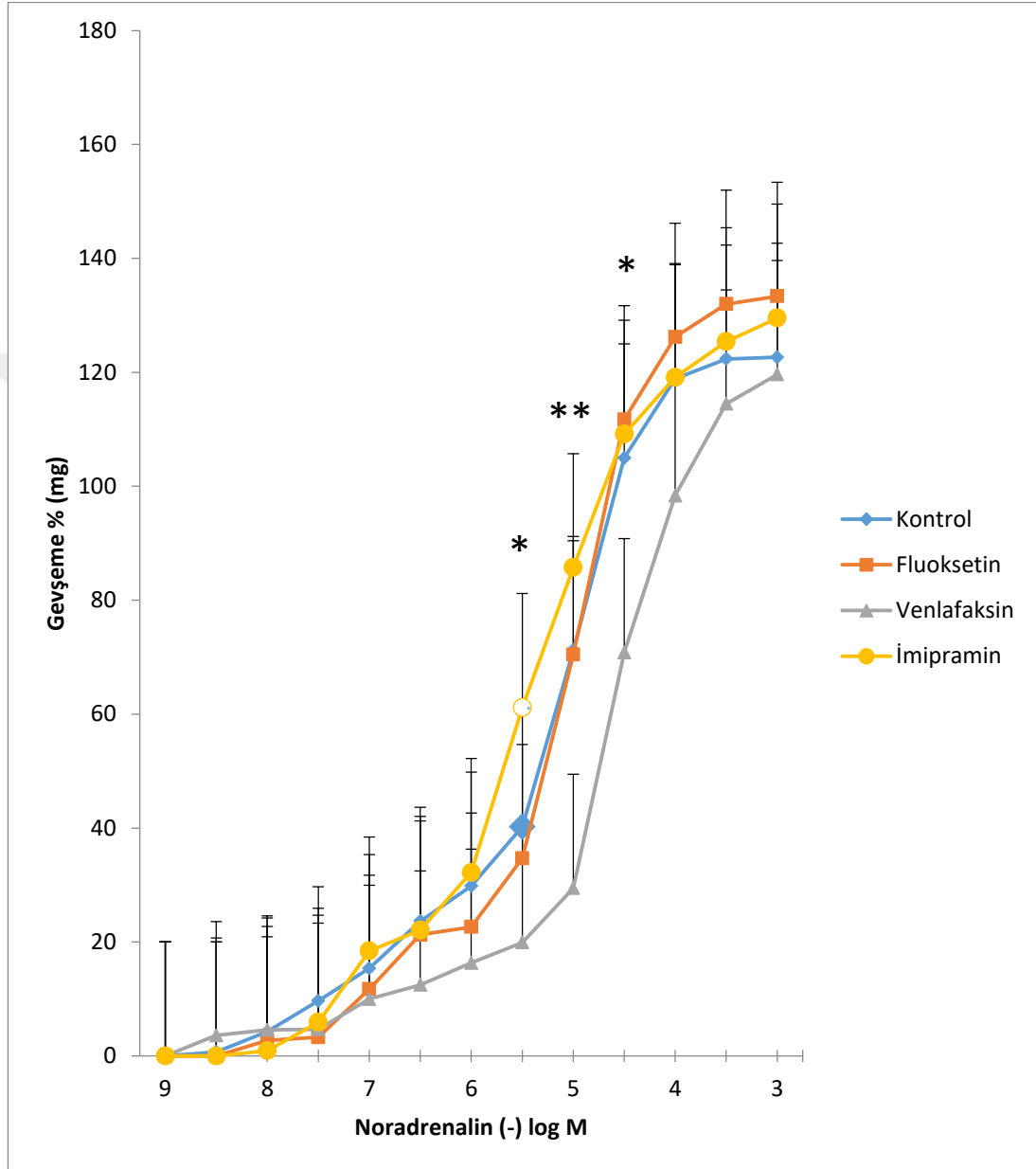


**Şekil 17.** Üst özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda ( $10^{-5}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) uygulanan noradrenaline bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=6), imipramin grubu (n=7). \*  $p < 0,05$

Orta özofagus segmentlerinde ise  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M ve  $3 \times 10^{-5}$  M NE konsantrasyonlarında elde edilen minimum gerimlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Kruskall Wallis, sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). (Şekil 15). NE'in  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonunda imipramin grubunda, fluoksetin ve venlafaksin gruplarına göre daha fazla gevşeme elde edildi (Post Hoc Dunnett T3, sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p = 0,006$ ).  $10^{-5}$  M NE konsantrasyonunda oluşan gevşeme yanıtları ise venlafaksin grubunda kontrol, fluoksetin ve imipramin

gruplarına göre daha düşüktü. ( Post Hoc Dunnett T3, sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ).  $3 \times 10^{-5}$  M NE konsantrasyonunda da venlafaksin grubunda, kontrol, fluoksetin ve imipramin gruplarına göre daha düşük gevşeme yanıtı elde edildi (Post Hoc Dunnett T3,  $p<0,05$ ). (Şekil 18).

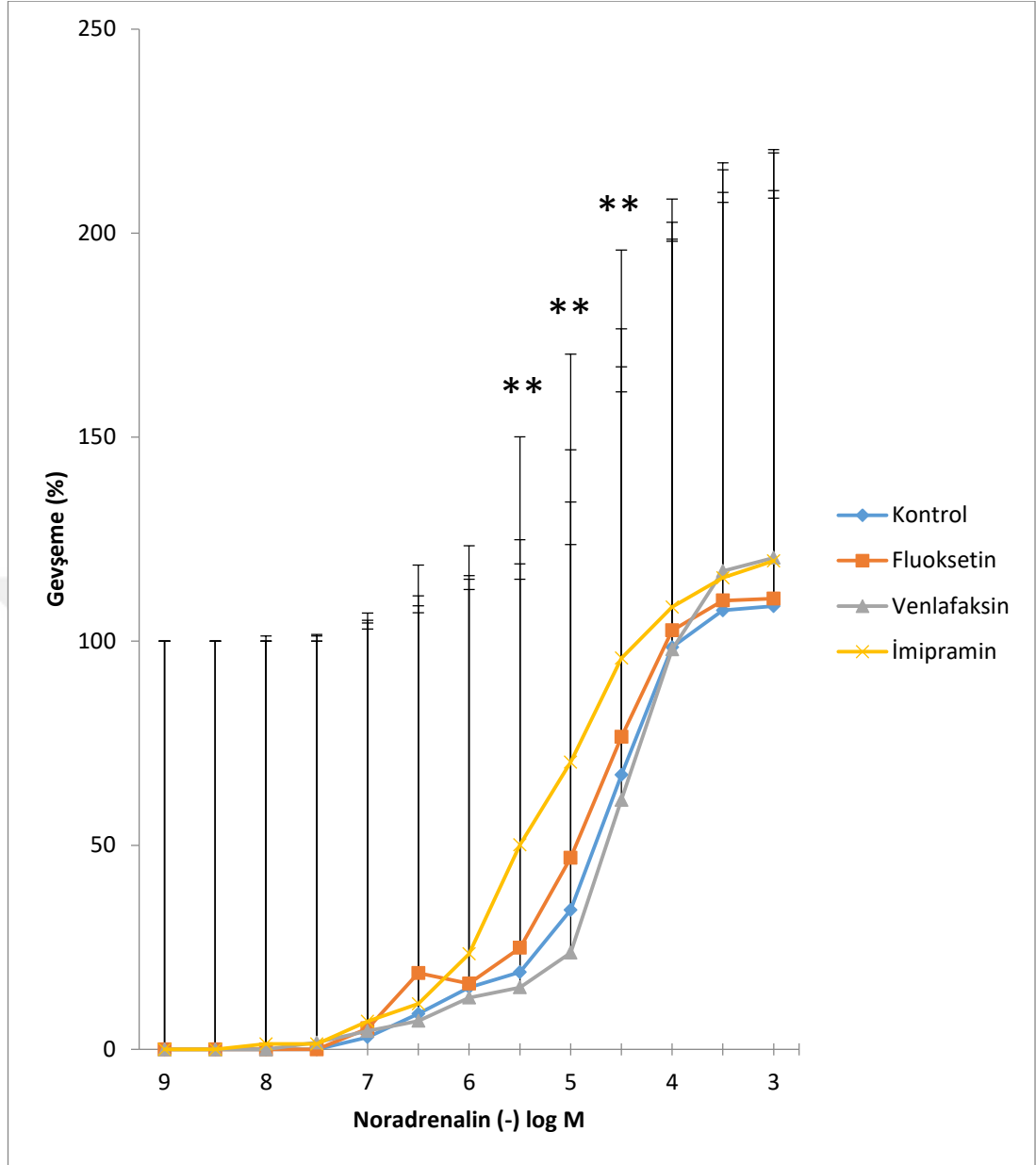


**Şekil 18.** Orta özofagus segmentlerinde submaksimal konsantrasyonlarda ( $10^{-5}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) uygulanan norpinefrine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8). \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$

Alt özofagus düz kas preperatlarında NE ( $10^{-9}$  M –  $10^{-3}$  M)'e bağlı gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde; NE'in  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M ve  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü. (Kruskall Wallis,  $p < 0,01$ ). İmipramin grubundaki gevşetici etki  $3 \times 10^{-6}$  M NE konsantrasyonunda kontrol, fluoksetin ve venlafaksin gruplarına göre daha fazla iken ( Post Hoc Dunnett T3, sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p = 0,008$ ),  $10^{-5}$  M NE konsantrasyonunda kontrol ve venlafaksin grubuna göre daha fazlaydı ( Post Hoc Dunnett T3, sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p = 0,006$ ).  $3 \times 10^{-5}$  M NE konsantrasyonunda da imipramin grubundaki gevşeme yanıtı kontrol ve venlafaksin grubuna göre daha yüksekti ( Post Hoc Dunnett T3,  $p = 0,003$ ) (şekil 19).

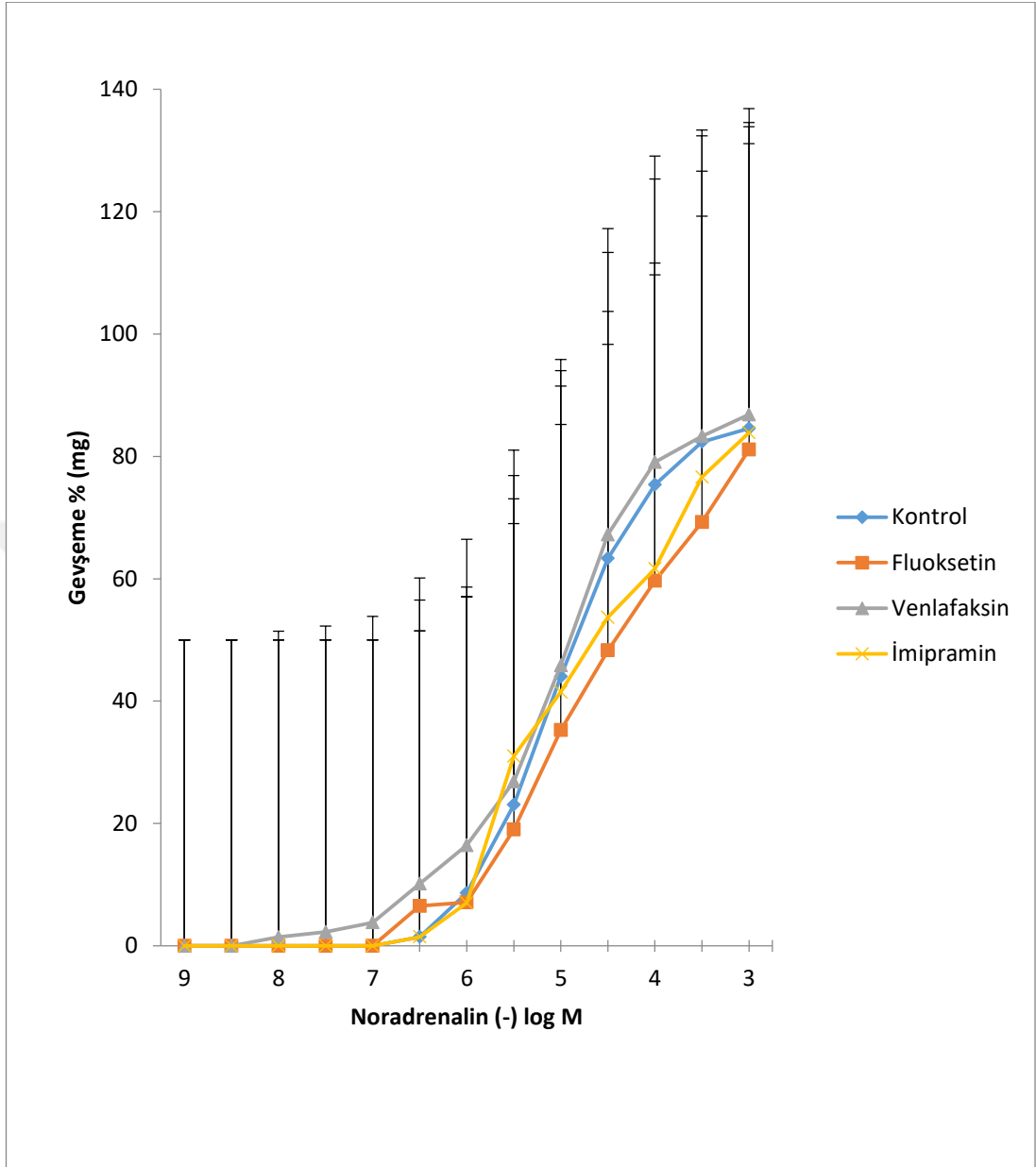




**Şekil 19.** Alt özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda ( $3 \times 10^{-6}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  -  $10^{-4}$  M) uygulanan Norpinefrine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri Karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8). \*\* p<0,01

Kontrol, fluoksetin, venlafaksin ve imipramin gruplarındaki sıçanlardan elde edilen izole GÖS preparatlarında oluşan NE aracılı gevşeme yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte (Kruskall Wallis, p>0,05) ; NE'in yüksek konsantrasyonlarında ( $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M ve  $3 \times 10^{-4}$  M) imipramin ve fluoksetin gruplarında oluşan gevşeme yanıtının kontrol ve venlafaksin gruplarına göre daha düşük olduğu, en az gevşemenin fluoksetin grubunda olduğu görüldü. (Şekil 20).



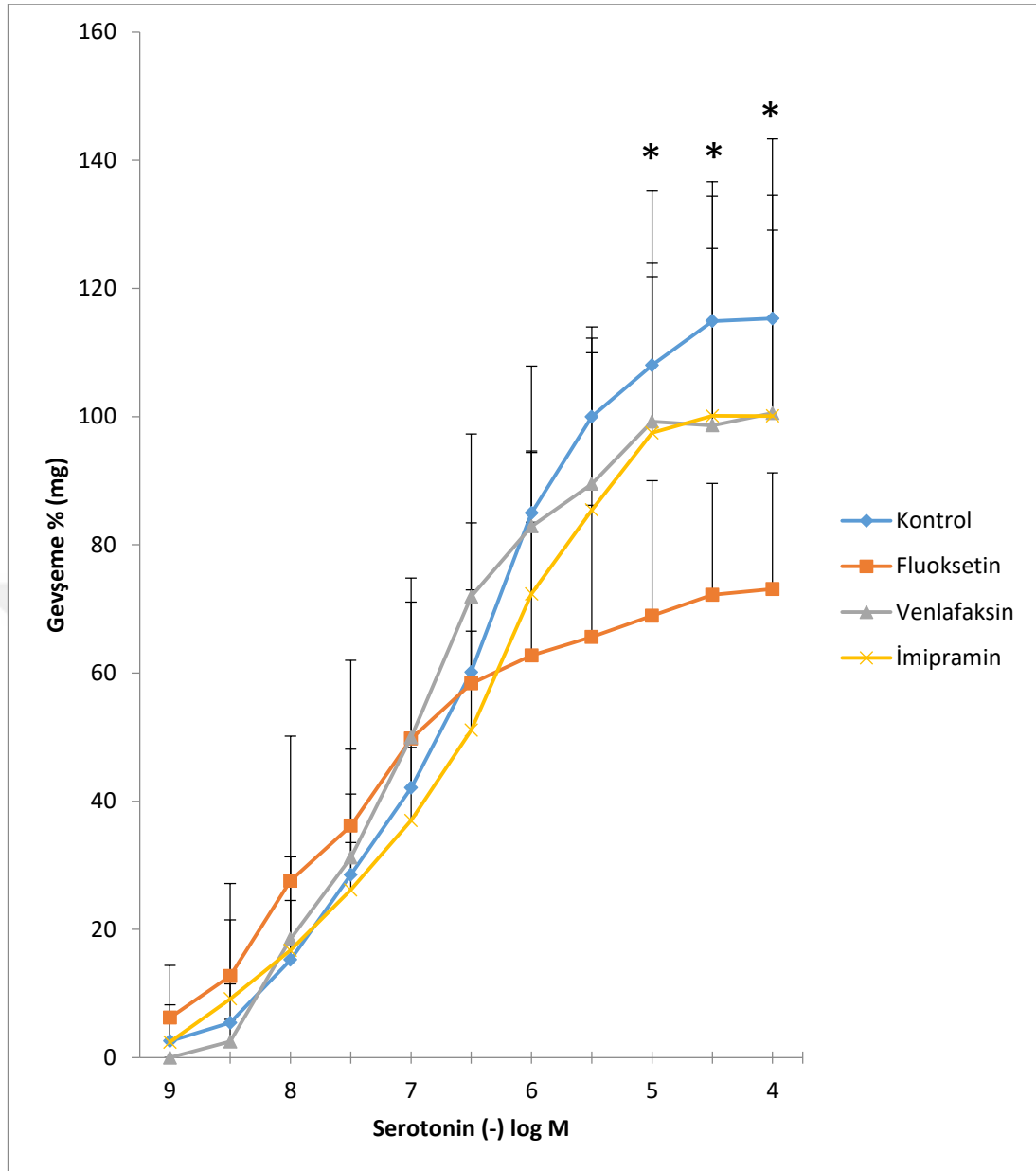
**Şekil 20.** GÖS'te, submaksimal dozlarda ( $3 \times 10^{-6}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  -  $10^{-4}$  M) uygulanan norpinefrine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=7), imipramin grubu (n=6).

### 3.3 Serotonine Bağlı Elde Edilen Gevşeme Yanıtları:

İzole organ banyosu sisteminde, tüm deney gruplarında izole özofagus düz kas preparatlarında elde edilen karbakol ve NE agonist yanıtlarının ardından, üçüncü olarak serotonin agonist yanıtları değerlendirildi. Tüm deney gruplarında ve özofagus segmentlerinde, submaksimal konsantrasyonlarda karbakolle ( $3 \times 10^{-6}$  M veya  $10^{-5}$  M) oluşturulan kasılma sonrasında kümülatif serotonin ( $10^{-8}$  M-  $10^{-4}$  M) uygulanması minimum gerimlerde azalmaya ve gevşeme yanıtına neden oldu.

Üst özofagus düz kas dokusundaki serotonin yanıtları değerlendirildiğinde; serotoninin yüksek konsantrasyonlarında ( $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M) elde edilen gevşeme yanıtlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Kruskall Wallis,  $p < 0.05$ ). Serotoninin yüksek konsantrasyonlarında elde edilen gevşeme yanıtı fluoksetin grubunda kontrole göre daha düşüktü,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M serotonin konsantrasyonlarında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( Post Hoc Dunnett T3,  $p < 0,05$ ). Aynı konsantrasyonlarda elde edilen gevşeme yanıtları venlafaksin ve imipramin grubunda da kontrole göre düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 21).

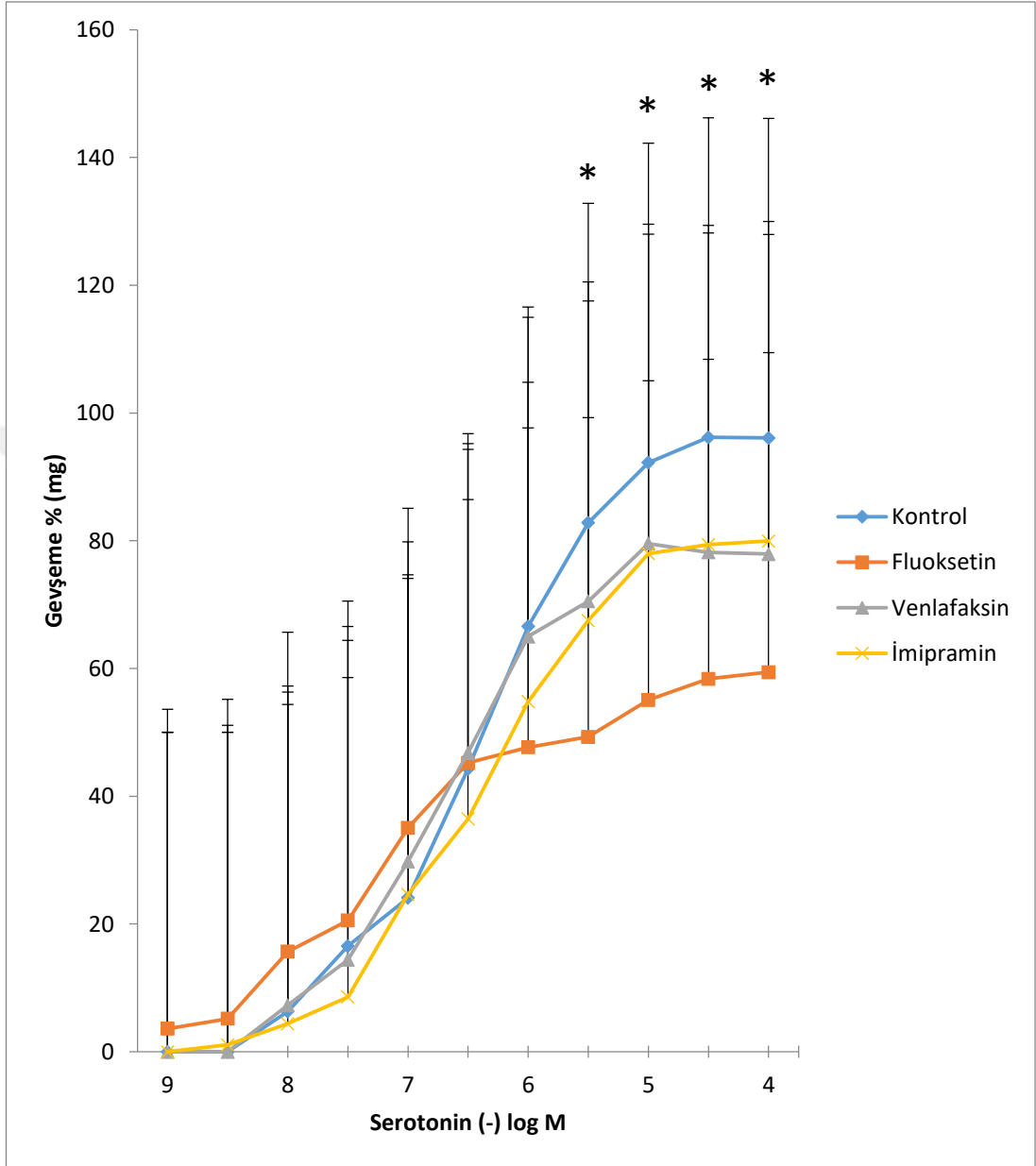


**Şekil 21.** Üst özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda ( $10^{-5}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) uygulanan Serotonine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=7), imipramin grubu (n=8). \*  $p < 0,05$

Orta özofagus segmentindeki gevşeme yanıtlarının da yüksek konsantrasyonlarda serotonin uygulandığında ( $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Kruskal Wallis,  $p < 0,05$ ). Bu konsantrasyonlarda fluoksetin grubundaki yanıtlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Post Hoc: Dunnett T3, sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p = 0,008$ ,  $p < 0,05$ ). Aynı konsantrasyonlarda venlafaksin ve imipramin

gruplarında elde edilen gevşeme yanıtları da kontrol grubuna göre düşük bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 22).



**Şekil 22.** Orta özofagus segmentlerinde submaksimal konsantrasyonlarda ( $10^{-5}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) uygulanan serotonine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

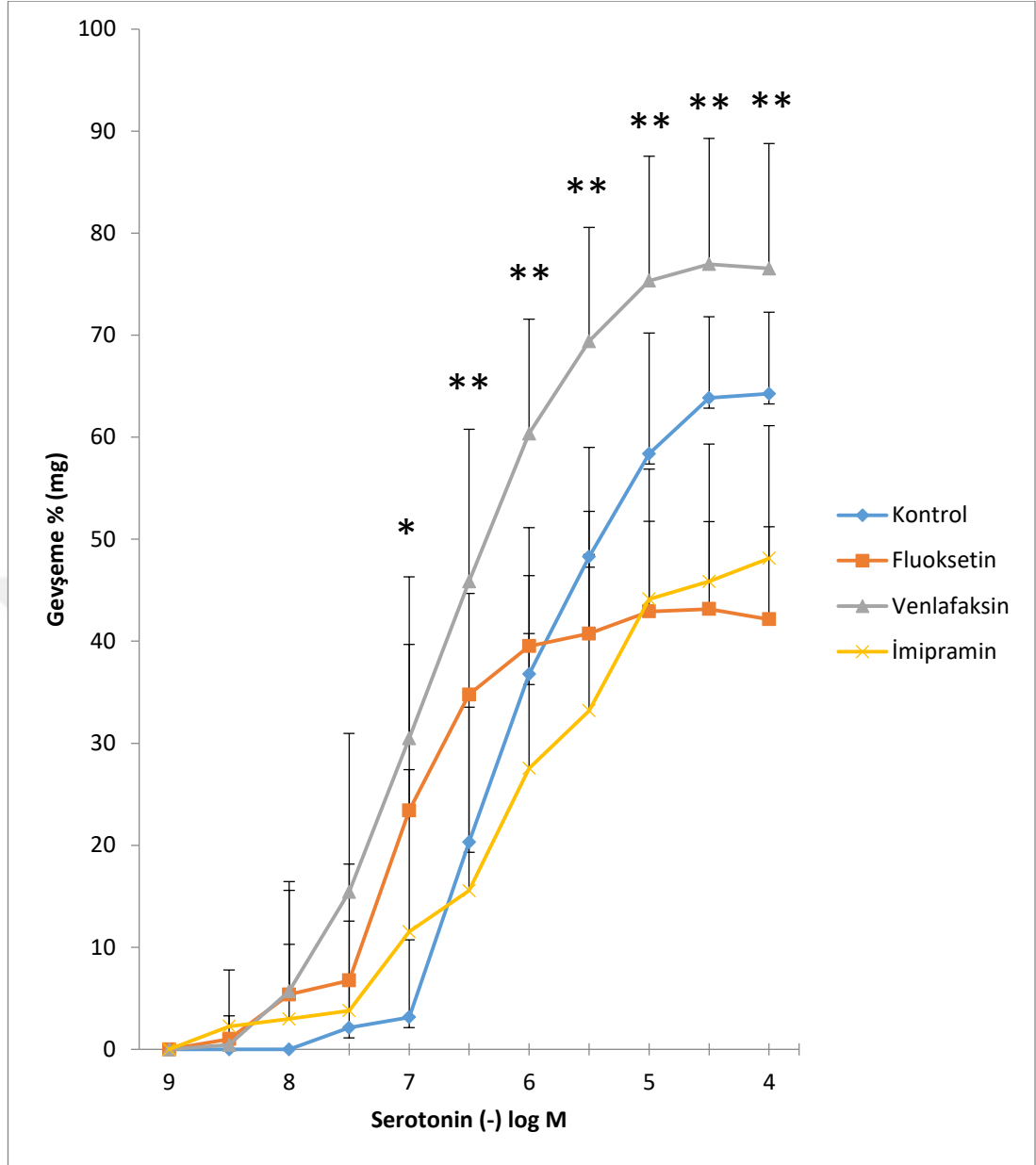
Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=8), fluoksetin grubu (n=7), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=8). \* p<0,05

İzole alt özofagus düz kas preparatlarında serotonine bağlı gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde; en yüksek gevşemenin venlafaksin grubunda olduğu, serotoninin  $10^{-7}$  M,  $3 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M

konsantrasyonlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu görüldü (Kruskall Wallis, sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ).

Serotoninin  $10^{-7}$  M,  $3 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonlarında venlafaksin grubunda elde edilen gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Post Hoc: Dunnett T3; sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,05$ ). Venlafaksin grubunda elde edilen minimum gerimler  $10^{-6}$  M,  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M serotonin konsantrasyonlarında imipramin grubuna (Post Hoc: Dunnett T3; sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,009$ ) ve  $3 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M serotonin konsantrasyonlarında fluoksetin grubuna göre daha düşük, gevşeme yanıtı daha yüksekti (Post Hoc: Dunnett T3;  $p<0,05$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ).

$3 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M 5-HT konsantrasyonlarında oluşan gevşeme yanıtı fluoksetin grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (Post Hoc: Dunnett T3; sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p=0,009$ ), aynı konsantrasyonlarda imipramin grubunda da kontrole göre daha düşük gevşeme elde edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 23).



**Şekil 23.** Alt özofagus segmentlerinde submaksimal dozlarda ( $10^{-5}$  M) karbakol uygulamasının ardından, tüm gruplarda kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) uygulanan serotonine bağlı oluşan gevşeme yanıtlarının doz-yanıt eğrisi.

Gevşeme değerleri karbakole bağlı oluşan kasılmaların % gevşemesi olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=7), fluoksetin grubu (n=6), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=7). \* p<0,05, \*\* p<0,0

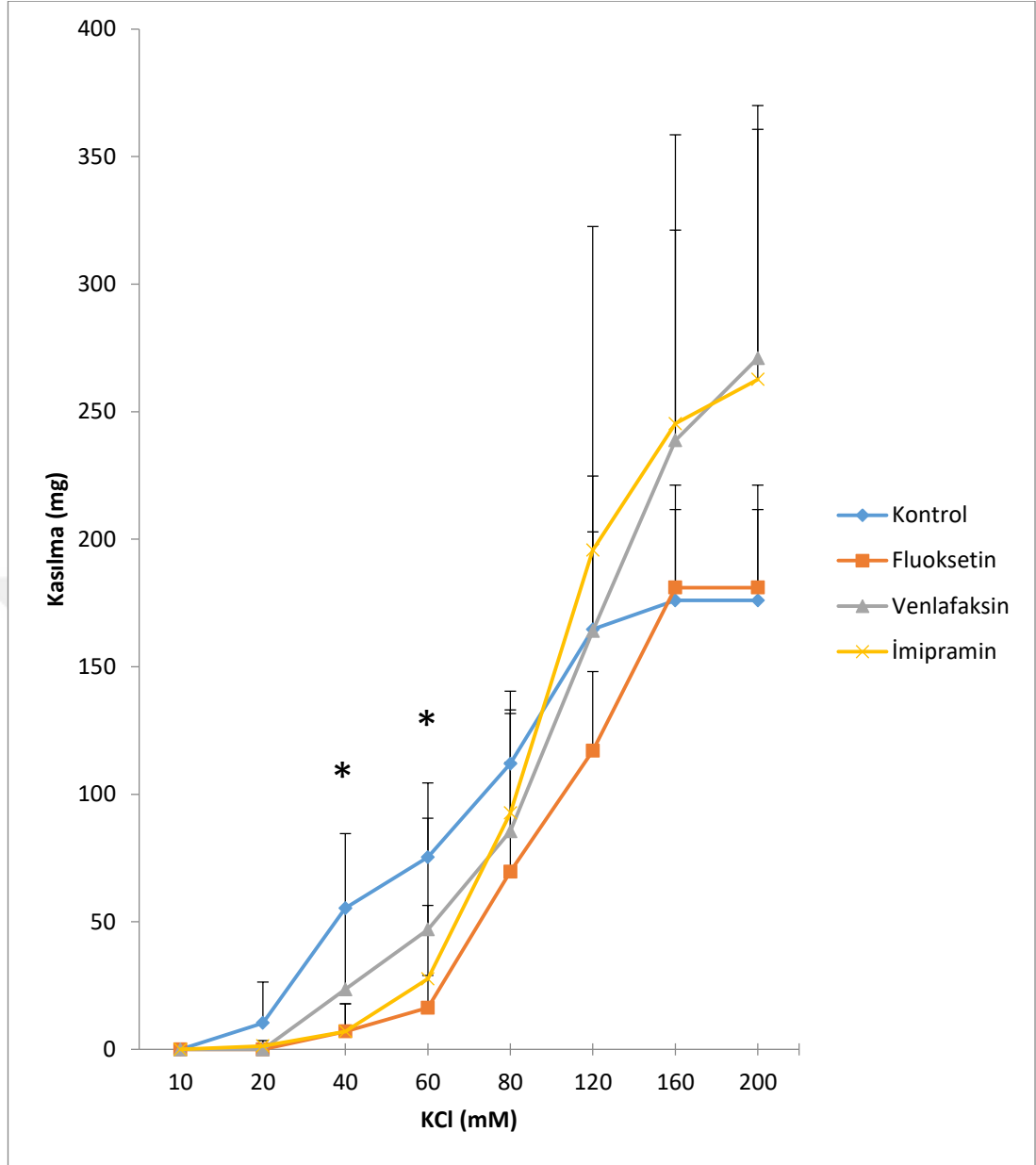
### 3.4 KCl'ye Bağlı Elde Edilen Kasılma Yanıtları:

Organ banyosunda tüm deney gruplarında üst, orta, alt özofagus düz kas segmentlerinde ve GÖS'lerde son olarak KCl'ye bağlı (10 mM-200 mM) kümülatif doz-yanıtları elde edildi. KCl uygulaması ile elde edilen düz kas kontraksiyonlarının maksimum gerimleri kayıt altına alınarak gruplar arasında fark olup olmadığı incelendi. Tüm deney gruplarında ve düz kas segmentlerine KCl uygulanması maksimum gerimleri artırarak kasılma yanıtı oluşturdu.

İzole üst özofagus segmentlerinde 40 mM ve 60 mM düşük KCl konsantrasyonlarında gruplar arasında maksimum gerimlerin farklı olduğu görüldü (Kruskall Wallis;  $p<0,05$ ).

Fluoksetin grubunda 40 mM ve 60 mM KCl konsantrasyonlarında elde edilen maksimum gerimler kontrol grubuna göre daha düşüktü (Post Hoc: Dunnett T3;  $p<0,05$ ). 40 mM KCl konsantrasyonlarında maksimum gerimler imipramin grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (Post Hoc: Dunnett T3;  $p<0,05$ ).

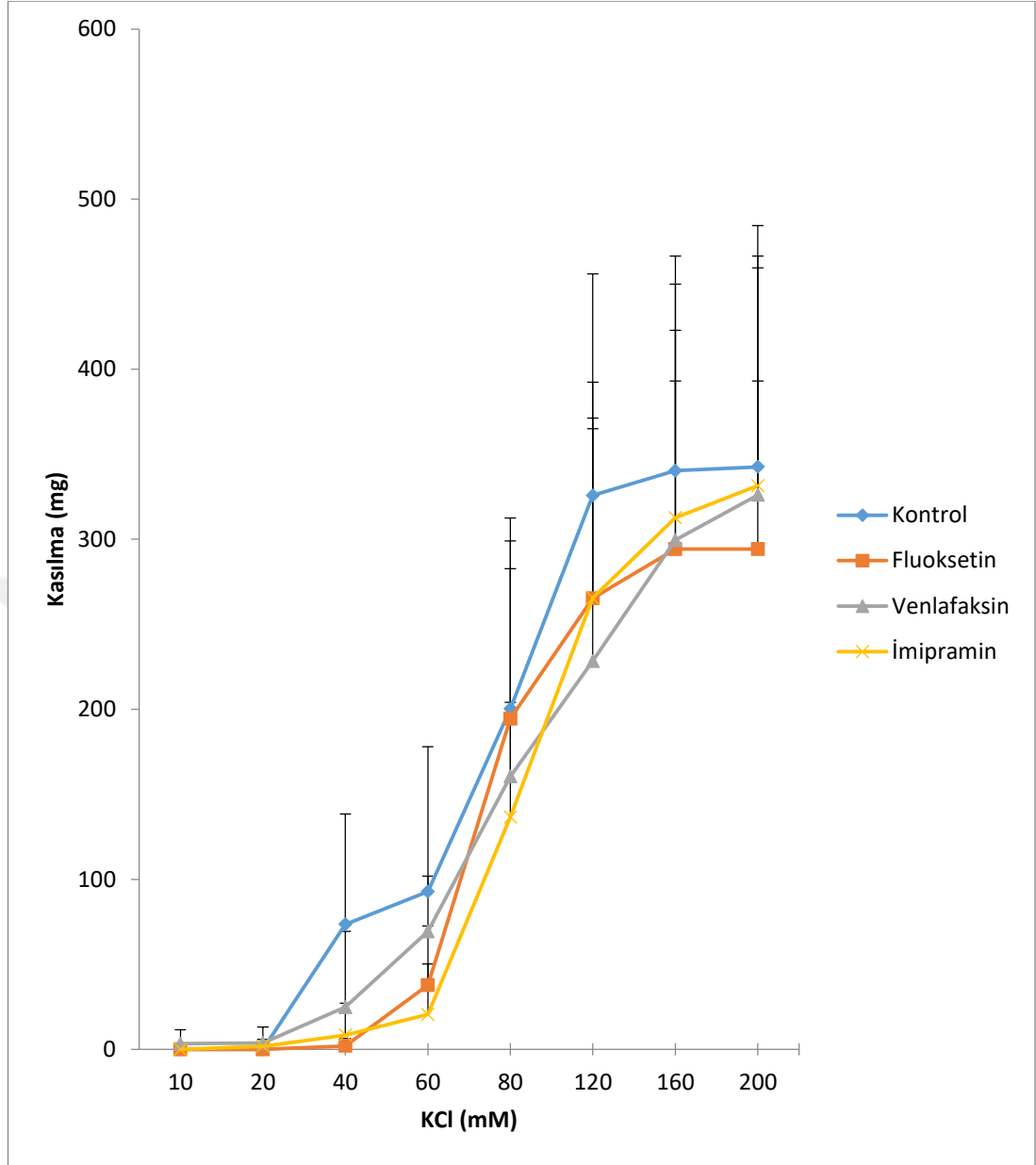
Kasılma yanıtları 120 mM, 160 mM ve 200 mM KCl konsantrasyonlarında imipramin, 160 mM ve 200 mM KCl konsantrasyonlarında venlafaksin gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Kruskall Wallis;  $p>0,05$ ) (Şekil 24).



**Şekil 24.** Üst özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10mM-200mM) KCl uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.

Kasıma değerleri KCl'ye bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=6), venlafaksin grubu (n=8), imipramin grubu (n=6). \*p<0,05

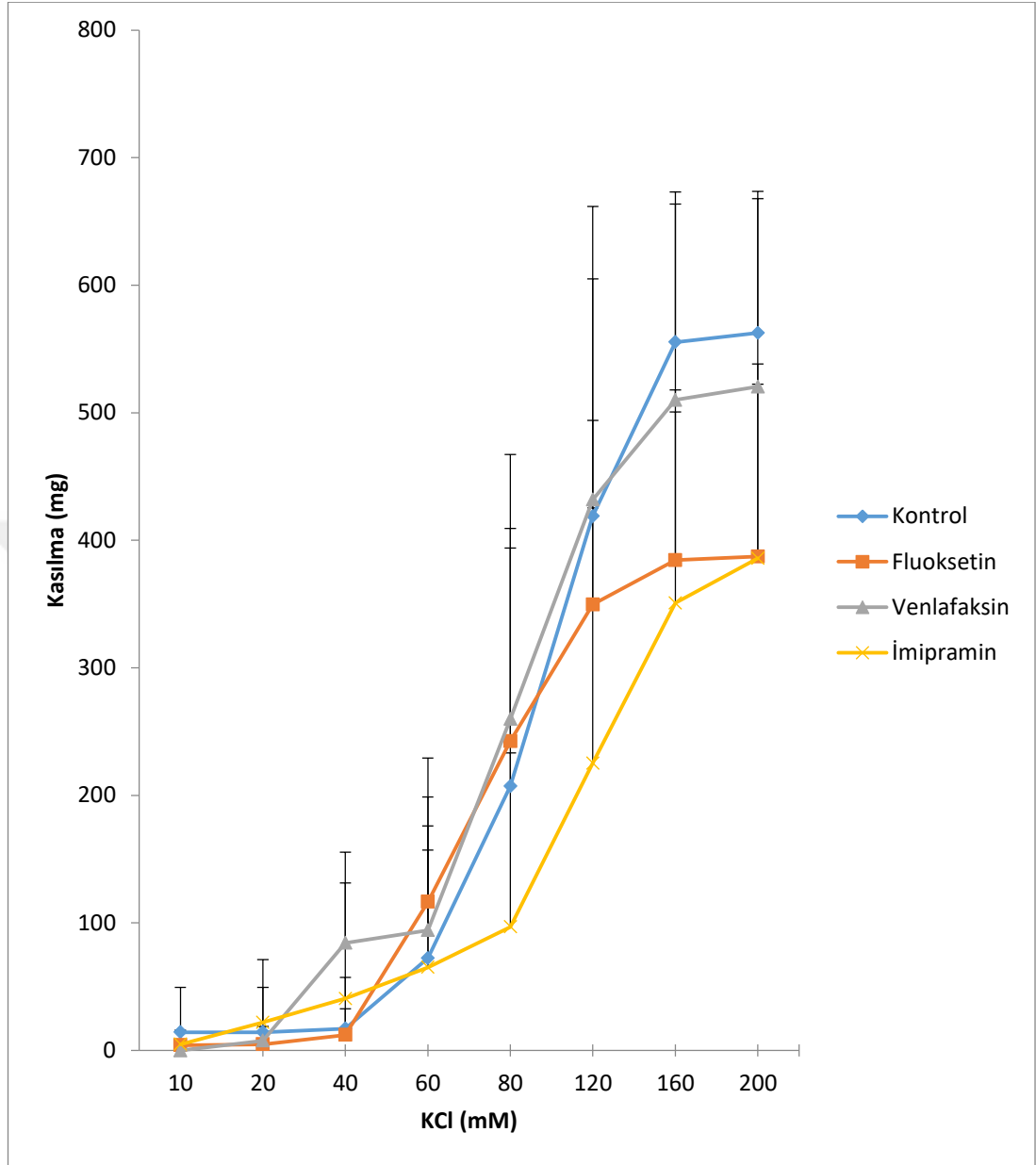
Orta özofagus segmentlerinde fluoksetin, venlafaksin ve imipramin gruplarında KCl'ye bağlı elde edilen maksimum gerimler genel olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Kruskall Wallis; p>0.05) (Şekil 25).



**Şekil 25.** Orta özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 mM-200 mM) KCl uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.

Kasılma değerleri KCl'ye bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=6), venlafaksin grubu (n=6), imipramin grubu (n=6).

Alt özofagus segmentlerinde KCl'e bağlı elde edilen kontraktıl yanıtlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Kruskall Wallis;  $p > 0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da maksimum gerimlerin 120 mM, 160 mM ve 200 mM KCl konsantrasyonlarında fluoksetin grubunda, 80 mM, 120 mM, 160 mM ve 200 mM KCl konsantrasyonlarında imipramin grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Şekil 26).



**Şekil 26.** Alt özofagus segmentlerinde, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10 mM-200 mM) KCl uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.

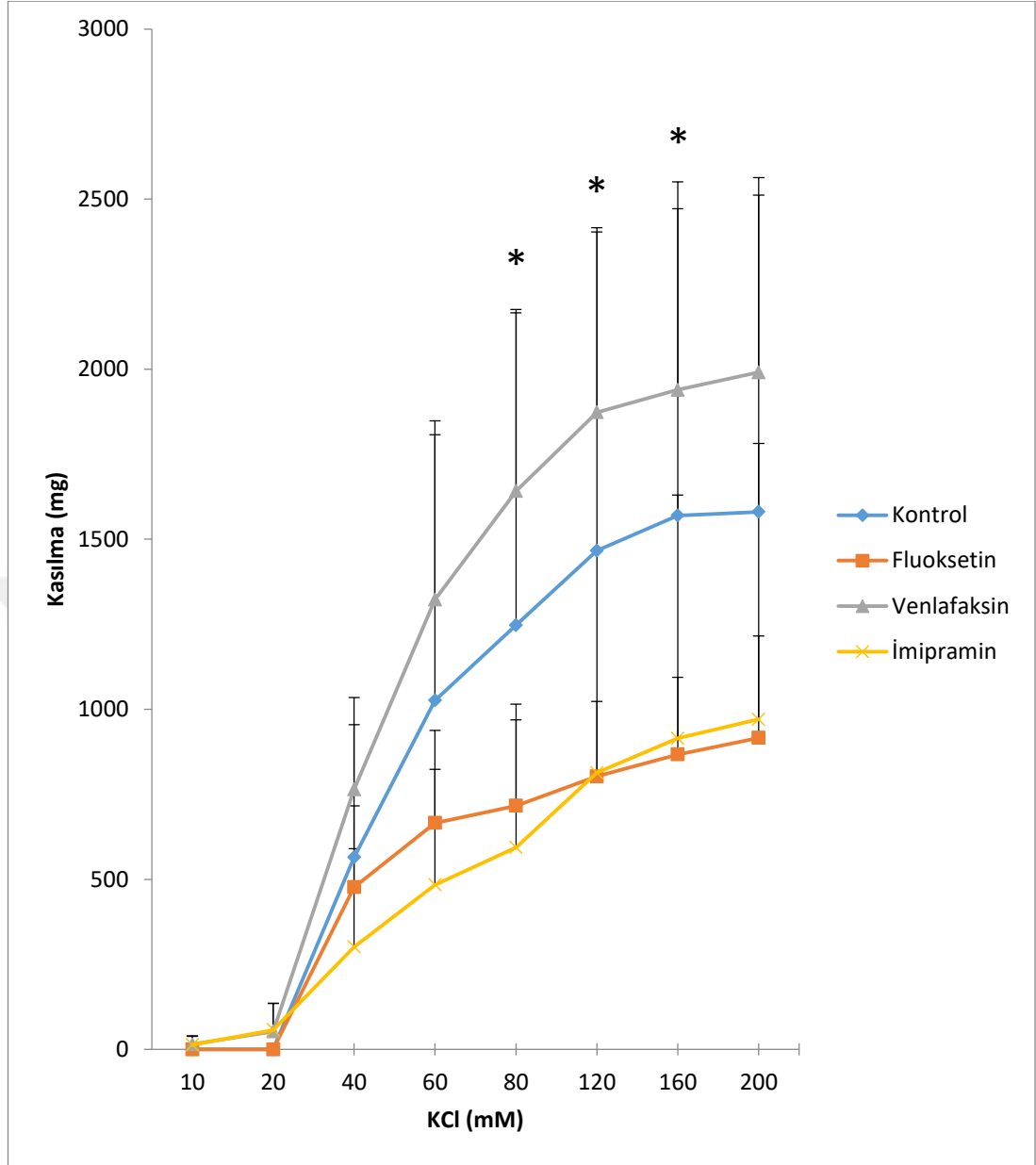
Kasılma değerleri KCl'ye bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=8), venlafaksin grubu (n=7), imipramin grubu (n=6).

Organ banyosunda izole GÖS preparatlarında KCl'ye bağlı elde edilen kontraktıl yanıtlar değerlendirildiğinde; 80 mM, 120 mM ve 160 mM ve KCl konsantrasyonlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (Kruskall Wallis;  $p < 0,05$ ).

Venlafaksin grubunda elde edilen maksimum gerimler 80 mM, 120 mM, 160 mM ve 200 mM KCl konsantrasyonlarda fluoksetin grubuna (Post Hoc: Dunnett T3;  $p<0,05$ ) göre 60 mM ve 80 mM KCl konsantrasyonlarında ise imipramin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Post Hoc: Dunnett T3;  $p<0,05$ ).

60 mM ve daha yüksek konsantrasyonlarda KCl uygulandığında oluşan kontraktil yanıtın maksimum gerimleri venlafaksin grubunda kontrole göre daha yüksek bulunurken, fluoksetin ve imipramin gruplarında kontrole göre daha düşük bulundu. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Post Hoc: Dunnett T3;  $p>0.05$ ) (Şekil 27).





**Şekil 27.** GÖS'te, tüm gruplar için kümülatif konsantrasyonlarda (10mM-200mM) KCl uygulamasına bağlı elde edilen kontraksiyonların doz-yanıt eğrileri.

Kasılma değerleri KCl'ye bağlı oluşan kontraksiyonların mg cinsinden karşılığı olarak verilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu (n=6), fluoksetin grubu (n=6), venlafaksin grubu (n=6), imipramin grubu (n=6). \*  $p < 0,05$

#### 4. TARTIŞMA

Depresyonun dünya çapında 322 milyon insanı etkilediği ve yaygınlığının tüm dünyada %4,4 olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran, yaşlılarda daha yüksek olup, 55-75 yaş arasındaki kadınlarda %7,5'in üzerinde iken erkeklerde ise %5,5'tir (Calvi vd., 2021). ABD'de 18-44 yaş arası bireyler tarafından en sık reçete edilen ilaçların antidepresanlar olduğu ve tüm yaş grupları arasında reçete edilen en yaygın üçüncü ilaç olduğu tahmin edilmektedir. Antidepresan ilaçların kullanım sıklığı da her geçen gün artmaktadır. (Pratt vd., 2017).

Serotonin, hem nöronal hem de nöronal olmayan dokularda çeşitli etkiler gösteren geniş dağılımlı bir biyojenik monoamindir. Merkezi sinir sisteminde 5-HT, davranışsal süreçler ile kusma, vücut sıcaklığı, boşalma ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde önemlidir. Merkezi sinir sistemi dışında ise, vazokonstriksiyon, nosisepsiyon, bağırsak motilite ve salgı fonksiyonlarının düzenlenmesi, trombosit agregasyonu, uterus düz kas kasılması gibi birçok işlevde rol oynar (Mueller vd., 2019). Serotonin aynı zamanda, gastrointestinal (GI) sistemin motor ve duysal fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir (Gershon, 2013). Serotonin reseptörleri veya serotonin düzeyleri üzerinde etkili ilaçların gastrik motiliteyi değiştirebileceği iyi bilinmektedir (Browning, 2015). Merkezi sinir sisteminde 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri üzerinde etkili olan serotonerjik ilaçlar, bulantı ve kusmaya yol açabilir. Trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri ile ilişkili en sık bildirilen yan etkiler arasında bulantı, ishal, hazımsızlık, GI kanama ve karın ağrısı yer alır. Bu ilaçlara yeni başlayan hastaların yaklaşık yarısı, tedavinin başlangıcını izleyen ilk birkaç gün/hafta içinde bu GI yan etkilerle karşılaşmaktadırlar (Carvalho vd., 2016).

Biz bu çalışmamızda GI sistemin bir parçası olan özofagusta farklı etki mekanizmalarına sahip bazı antidepresan ilaç uygulamalarının özofagus kontraktıl yanıtlarını nasıl etkilediğini araştırdık. Bu amaçla sıçanlara 14 gün süreyle fluoksetin (SSRI), venlafaksin (SNRI) ve imipramin (TCA) uygulayarak, organ banyosu sisteminde sıçan izole özofagus ve GÖS segmentlerinde karbakol, NE, 5-HT ve KCl aracılı kontraktıl yanıtları değerlendirdik.

Fluoksetin vücutta birçok sistemi etkilemekte, düz kaslar üzerinde de farklı mekanizmalar ile kasılma veya gevşeme yanıtları oluşturabilmektedir. Busch ve arkadaşları, sıçanlara 21 gün boyunca 10 mg/kg fluoksetin verdikleri bir çalışmada, fluoksetinin sıçan vas deferensinde NE'e bağlı kasılmaları düşük dozlarda artırırken

yüksek dozlarda değiştirmediğini, fluoksetinin 5-HT bağlı kasılmaları da azalttığını gösterdiler (Busch vd., 1999).

Pacher ve arkadaşları fluoksetinin sıçan iskelet kası arteriollerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, fluoksetinin arteriollerde gevşeme yanıtına neden olduğunu ve bu etkinin ortaya çıkmasında ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> kanalları veya endotelium kaynaklı genişletici faktörlerin aracılık etmediğini; fluoksetinin, arterioller üzerinde NE ve 5-HT' aracılı kasılma yanıtlarını da azalttığını gösterdiler (Pacher vd., 1999; Ungvari vd., 1999).

Benzer şekilde insan seminal vezikül düz kasında da fluoksetin ve imipraminin NE'e bağlı kasılmaları azaltığı ve bu etkinin cAMP uyarımına bağlı olarak gerçekteşebileceği ifade edilmiştir (Birowo vd., 2009).

Sıçan kauda epididimisinde imipraminin (seçici NET inhibitörü) NE ve 5-HT aracılı kasılmaları artırdığı, fluoksetinin (seçici SERT inhibitörü) ise 5-HT'nin kasıcı etkisini azaltırken NE'in etkisini değiştirmediği gösterilmiştir (Mueller vd., 2019).

Muskarinik reseptör agonisti olan karbakolün gastrointestinal düz kaslar üzerinde kasılma yanıtı oluşturduğu bilinmektedir (Soyer vd., 2007). Çalışmamızda da özofagusta kasılma yanıtları elde etmek için kullanılan agonistlerden biri karbakoldü. Bizim çalışmamızda izole özofagus segmentlerine ve GÖS'e karbakol uygulandığında doza bağlı kasılma yanıtları elde edildi.

Kronik fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulamalarının karbakol kontraktıl yanıtı üzerine etkileri değerlendirildiğinde; üst ve orta özofagusta yüksek karbakol konsantrasyonlarında (sırasıyla  $>3 \times 10^{-6}$ ,  $>10^{-6}$  M) oluşan kasılmaların fluoksetin, venlafaksin ve imipramin gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu, alt özofagus ve GÖS'te ise sırasıyla  $>3 \times 10^{-7}$  ve  $>10^{-7}$  M karbakol konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre daha düşük kasılma yanıtı oluştuğu görüldü. Fakat gruplar arasındaki bu farklılıklar istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Trisiklik antidepresanlar katekolaminlerin, örneğin noradrenalin ve/veya serotoninin, presinaptik geri alımını inhibe ederek antidepresan etki gösterirler. Ayrıca, periferik muskarinik reseptörleri, adrenalin  $\alpha_1$  reseptörlerini ve histamin H<sub>1</sub> reseptörlerini de inhibe edici etkileri vardır (David & Gourion, 2016; Lambert & Bourin, 2002; Trindade vd., 1998; Wenthur vd., 2014).

Uno ve arkadaşları tarafından kobay mesane düz kasında asetilkolin ile oluşturulan kasılmalar üzerinde farklı antidepresanların potansiyel etkilerinin incelediği bir çalışmada, asetilkolin kaynaklı kasılmaların imipramin, paroksetin, sertralin (SSRI) ve duloksetin (SNRI) ile inhibe edildiği gösterilmiş (Uno vd., 2017), bu etkilerin ilaçların antimuskarinik etkilerine bağlı ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da alt özofagus ve GÖS'te karbakol kasılma yanıtlarında azalma görülmüştür. Bu azalma uyguladığımız ilaçların bilinen veya olası antimuskarinik etkilerine bağlı olabilir. Ancak üst ve orta özofagus düz kas preparatlarında bu azalmanın görülmeşi dokular arasında muskarinik reseptör yoğunluklarının farklı olmasından kaynaklanabileceği gibi, bizim çalışmamızda ilaçların kronik uygulanması ve henüz bilmediğimiz farklı mekanizmaların devreye girmesiyle de oluşmuş olabilir. Düz kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde hücre içinde kalsiyum başta olmak üzere iyon konsantrasyonlarındaki değişimlerinin ve bunu düzenleyen reseptörler ve ikincil habercilerinin yanısıra iyon kanallarının da aktif rol oynadığı bilinmektedir. Özofagusta  $Ca^{+2}$  bağlı  $K^{+}$  kanallarının varlığı gösterilmiştir. Bu kanalların aktivasyonu ve açılması, özofageal kasın uyarılabilirliğini ve kasılmasını sınırlandırmaktadır (Hurley vd., 1999). Bu kanallar, ACh gibi nörotransmitterler tarafından indüklenen kasılma-gevşeme döngüsünde,  $K^{+}$ 'nin dışarı atılmasında rol oynayarak, depolarizasyonu sınırlandırır ve repolarizasyona katkıda bulunurlar (Carl vd., 1990; Hurley vd., 1999). An ve arkadaşları tarafından, tavşan koroner arter düz kaslarında imipraminin serotonin ve adrenerjik reseptörler antagonizmasından bağımsız olarak, konsantrasyon bağımlı bir şekilde voltaja bağlı  $K^{+}$ (Kv) kanallarını inhibe ettiği ve bu inhibisyonun vazokonstriktif yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (An vd., 2020). Çalışmamızda üst ve orta özofagusta karbakole bağlı kasılma yanıtlarının artmış olması, imipramin ve diğer antidepresanların antimuskarinik etkinliğinden bağımsız olarak iyon kanalları üzerindeki etkilerine bağlı olabilir.

Çalışmamızda kullandığımız ilaçlardan fluoksetinin sıçan mesanesinde, venlafaksinın sıçan detrusor kasında asetilkoline bağlı kasılmaları inhibe ettiği farklı bir çalışmada gösterilerek, bu etkilerin serotonin ve noradrenalin geri alımından bağımsız ekstrasellüler boşluktan  $Ca^{+2}$  girişinin inhibisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (Bilge vd., 2017; Solak Gormus vd., 2023). Fluoksetin ve venlafaksin uyguladığımız sıçanlarda alt özofagus ve GÖS'te karbakole bağlı kasılma yanıtlarının kontrole göre düşük oluşu, bu ilaçların hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini azaltmalarına da bağlı olabilir.

Bilge ve arkadaşları sıçan detrusor kasında kronik fluoksetin tedavisinin (20 mg/kg, 14 gün) Zorunlu yüzme testinin (FST) artırmış olduğu karbakol ve KCl kontraktıl yanıtlarını azalttığını gösterdiler ve bunun post-reseptör aracılı mekanizmalarla olabileceğini ifade ettiler (Bilge vd., 2008b). Aynı çalışmada kronik fluoksetin tedavisinin FST'den bağımsız elde edilen karbakol ve KCl kasılmalarını değiştirmedeği gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde kronik fluoksetin

uygulaması karbakole bağlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

NE, etkilerini G-protein bağlı  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere bağlanarak gösterir (Ramos & Arnsten, 2007). Düz kaslarda sıklıkla birden fazla  $\beta$ -adrenoseptör alt tipi birlikte bulunabilirler ve düz kasların gevşemesinde rol alırlar. Gastrointestinal sistem düz kasında da, gevşetici yanıtta baskın olarak  $\beta_3$ -adrenoseptörler rol alırken, sadece özofagus düz kasında baskın olarak  $\beta_1$ -adrenoseptörler rol almaktadır (Tanaka vd., 2005). Çalışmamızda, kronik antidepresan ilaç uygulamasının özofagus kontraktilitesi üzerindeki etkileri değerlendirilirken, gevşetici yanıtları incelemek için kullanılan ajanlardan biri de NE'di. Üst özofagus segmentlerinde  $3 \times 10^{-5}$  M ve  $10^{-5}$  M NE konsantrasyonlarında gevşeme yanıtları venlafaksin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da  $>3 \times 10^{-7}$  M NE konsantrasyonlarında gevşeme yanıtları tüm gruplarda kontrole göre daha azdı.

Çalışmamızda NE'e bağlı gevşeme yanıtlarının orta özofagus segmentlerinde venlafaksin grubunda genel olarak daha düşük, imipramin grubunda yüksek olduğu görüldü. Alt özofagus segmentlerinde de imipramin grubunda daha yüksek gevşeme yanıtı elde edildi. Gruplar arasında gevşeme yanıtlarındaki bu farklılıklar bazı NE konsantrasyonlarında anlamlıydı. GÖS'te ise NE'e bağlı gevşeme yanıtları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Venlafaksin, noradrenalin geri alım inhibitörü olmakla birlikte serotonin geri alımını da güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (Spina vd., 2012). Hatta düşük günlük dozlarda serotonin geri alım inhibitörü gibi davrandığı ve noradrenalin geri alım inhibisyonunu yalnızca yüksek dozlarda gerçekleştirdiği bilinmektedir (Geber vd., 2013; Spina vd., 2012). Çalışmamızda venlafaksinın alt, orta ve üst özofagus segmentlerinde NE'e bağlı gevşeme yanıtlarını azaltmış olması kullandığımız dozlarda noradrenalin geri alım inhibisyonu üzerine etkisinin daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Nitrik oksit de özofagustaki gevşeme yanıtlarından sorumlu endojen maddelerden biridir (Paterson, 2006). Krass ve arkadaşları tarafından farelerde venlafaksin (6 mg/kg) ve imipraminin (15 mg/kg) uygulanmasının beyindeki nitrik oksit sentezini baskıladığı gösterilmiştir (Krass vd., 2011). Venlafaksine bağlı gevşeme yanıtlarının azalması santral sinir sisteminde ya da özofagusta nitrik oksit sentezini azaltmasıyla da ilişkili olabilir. Benzer şekilde üst özofagusta imipramine bağlı gevşeme yanıtlarının azalmasında da bu mekanizma etkili olabilir.

İmipraminin bir NET (noradrenalin taşıyıcısı) inhibitörü gibi davranarak sinaptik aralıkta noradrenalin geri alımını engellediği bilinmektedir (Horschitz vd., 2003). Çalışmamızda imipramin grubunda özofagusun orta ve alt segmentlerde NE'e bağlı gevşeme yanıtlarında artış olması imipraminin bu etkisiyle ilişkili

olabilir. Yapılan çalışmalarda imipraminin insan seminal vezikül düz kasında cAMP düzeylerini artırarak noradrenalin kasılmalarını engellediği (Birowo vd., 2009) ve NO sentezini azaltabileceği (Krass vd., 2011) de gösterilmiştir. Üst özofagus segmentlerinde imipramin grubunda NE'e bağlı gevşeme yanıtının azalmasında da bu mekanizmalar etkili olmuş olabilir.

Fluoksetin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olarak kabul edilmesine rağmen, aynı zamanda beyinde noradrenalin geri alımını da engellemektedir (Stanford, 1996). Yapılan çalışmalarda fluoksetinin düz kas kontraktilesini etkilediği gösterilmiştir. Busch ve arkadaşları çalışmalarında sıçanlara 21 gün boyunca 10 mg/kg/gün fluoksetin uyguladıklarında; sıçan vas deferensinde düşük NE konsantrasyonlarında oluşan kasılma yanıtını artırdığını gözlemlediler (Busch vd., 1999). Yine Busch ve arkadaşları tarafından sıçan vas deferensinde yapılan bir başka çalışmada da, fluoksetinin NE'nin düşük konsantrasyonlarında kasılma yanıtını artırırken yüksek konsantrasyonlarında azalttığını gösterdiler (Busch vd., 2000). Bizim çalışmamızda Fluoksetin grubunda NE'e bağlı gevşeme yanıtlarında anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Bununla birlikte üst özofagus ve GÖS segmentlerindeki gevşeme yanıtlarda anlamlı olmasa da kontrole göre bir azalma, orta özofagusta özellikle yüksek NE dozlarında kontrole göre artış gözlemlendi. Çalışmamızda fluoksetin grubundaki sıçanlarda, özofagusun farklı bölgelerinde ortaya çıkan bu farklı etkiler, fluoksetinin çeşitli mekanizmalarla özofagustaki NE aracılı kontraktilyanıtı etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Fluoksetinin sinaptik aralıkta noradrenalin düzeylerini de artırıyor olması gevşeme yanıtlarında görülen artışların olası mekanizması olabilir. Bununla birlikte literatürde fluoksetinin adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri antagonize edebileceği de belirtilmektedir (Pacher vd., 1999). Çalışmamızda fluoksetin grubunda gözlenen NE gevşeme yanıtlarındaki azalmalar da fluoksetinin adrenerjik reseptörler üzerindeki antagonistik etkisine bağlı olabilir.

Çalışmamızda özofagus segmentlerinde gevşeme yanıtı oluşturmak için kullandığımız ilaçlardan biri de serotonin olup, serotonin etkilerini 5-HT reseptörleri üzerinden göstermektedir. Reseptör alt tiplerinden 5-HT<sub>4</sub> 'ün serotonin tarafından uyarılması, adenilil siklazı (AC) aktive ederek siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu artırır. Artan cAMP'ye bağlı olarak protein kinaz A (PKA) uyarılır. Bu durum düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna ve hücre içine Ca<sup>2+</sup> akışının azalmasına yol açarak düz kas gevşemesine neden olmaktadır (Tugtepe vd., 2007; L. Yang vd., 2012).

Sıçanlara kronik fluoksetin uygulamasının üst, orta ve alt özofagus segmentlerindeki gevşeme yanıtlarını 5-HT'nin yüksek konsantrasyonlarında kontrole göre azalttığı görüldü. Bu azalma üst ve orta özofagusta anlamlıydı (sırasıyla >10<sup>-5</sup>, >3x10<sup>-6</sup> M 5-HT).

5-HT'nin yüksek konsantrasyonlarında imipramin grubunda elde edilen gevşeme yanıtları da tüm özofagus segmentlerinde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Venlafaksin grubunda ise; alt özofagus segmentindeki gevşeme yanıtları kontrole göre anlamlı derecede artarken ( $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  ve  $3 \times 10^{-6}$  M 5-HT), üst ve orta segmentlerde 5-HT'nin yüksek dozlarında anlamlı olmasa da azaldığı görüldü.

Fluoksetin grubunda gevşeme yanıtları 5-HT'nin yüksek konsantrasyonlarında kontrole göre düşükken, 5-HT'nin düşük konsantrasyonlarında anlamlı olmasa da kontrole göre daha yüksek bulundu. Fluoksetin özellikle düşük konsantrasyonlarda gevşeme yanıtlarını artırmasında sinaptik aralıkta serotonin geri alımını seçici olarak inhibe ederek 5-HT konsantrasyonlarını artırması rol oynamış olabilir. Fakat fluoksetin uygulamasının 5-HT'nin yüksek konsantrasyonlarında gevşeme yanıtlarını azaltıyor oluşu, Pacher ve arkadaşlarının daha önce çalışmalarında belirttikleri gibi fluoksetinin adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri antagonize etmesiyle ilişkili olabilir (Pacher vd., 1999). Yine Artigas ve arkadaşları tarafından kronik SSRI kullanımının başlangıçta somatodentritik nöronlarda artan serotonin artışına bağlı olarak 5-HT<sub>1A</sub> reseptör (otoreseptör) aktivasyonuna neden olabileceği ve sonuç olarak serotonerjik yanıtın baskılanabileceğini belirtilmiştir (Artigas vd., 2002). Bu durum da fluoksetin uyguladığımız sıçanlarda 5-HT'ye bağlı gevşeme yanıtlarında gözlemediğimiz azalmanın nedenlerinden biri olabilir.

Literatürde Busch ve arkadaşları tarafından sıçan vas deferensinde fluoksetinin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, fluoksetin uygulamasının 5-HT yanıtlarını değiştirmedeği belirtilmiştir (Busch vd., 2000). Bizim çalışmamızda ise sıçanlara fluoksetin uygulaması özofagus segmentlerindeki 5-HT aracılı kontraktıl yanıtlarda değişikliğe neden olmuştur. Bu fluoksetinin farklı dokularda farklı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu durum ilacın farklı süre ve dozlarda uygulanması gibi deney protokollerindeki farklılıklara bağlı olabileceği gibi, ilacın etkisini değiştirebilecek dokular arası yapısal farklılıklara da bağlı olabilir.

Venlafaksin, noradrenalin geri alımının yanısıra, serotonin geri alımını da güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (Spina vd., 2012). Alt özofagusta 5-HT'ye bağlı gevşeme yanıtlarında gözlenen artışın nedenlerinden birisi venlafaksin serotonin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıktaki miktarını artırması olabilir. Venlafaksin grubunda alt özofagus segmentlerinde oluşan gevşeme yanıtlarının farklı 5-HT konsantrasyonlarında tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek oluşu, bu etkinin oluşumunda farklı mekanizmaların da devreye giriyor olabileceğini göstermektedir. Buna karşın venlafaksin grubunda üst ve orta özofagusta 5-HT'ye bağlı gevşeme yanıtlarında gözlenen azalma aynı fluoksetinde olduğu gibi venlafaksin de adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri antagonize edebilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda özofagusun tüm segmentlerinde 5-HT'ye bağlı gevşeme yanıtının özellikle 5-HT'nin yüksek konsantrasyonlarda imipramin grubunda kontrole göre genel olarak düşük bulundu. Göçmez ve arkadaşları kronik imipramin tedavisinin (10mg/kg/gün, 21 gün) tavşan corpus kavernozumunda olası etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, imipraminin ACh'a bağlı gevşeme yanıtını azalttıklarını buldular (Gocmez vd., 2013). Olası mekanizma olarak da korpus kavernozum dokusunda nitrik oksit sentezinin veya kullanılabilirliğinin imipramin tarafından bozulmasını öne sürdüler. . Bizim çalışmamızda da imipramin grubunda gözlenen gevşeme yanıtlarındaki azalmada aynı mekanizma rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda özofagusta kasılma yanıtı oluşturmak için kullanılan ajanlardan birisi de KCl'dir. KCl voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarını aktive ederek ve reseptörden bağımsız olarak düz kas kasılmasını neden olmaktadır (Orlov vd., 2017; Ratz vd., 2005; Tugtepe vd., 2007).

Yaptığımız çalışmada üst özofagusta fluoksetin grubunda düşük KCl konsantrasyonlarında (40mM-60mM) kontrol grubuna göre kasılma yanıtında anlamlı azalma gözlemlendi. Venlafaksin ve imipramin gruplarında KCl'ye bağlı kasılma yanıtının, düşük KCl konsantrasyonlarında fluoksetin grubuna benzer olduğu, yüksek KCl konsantrasyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasada arttığı gözlemlendi. Özofagusun diğer segmentlerinde elde edilen kasılma yanıtında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmamakla birlikte, orta ve alt özofagus segmentlerinde özellikle yüksek KCl konsantrasyonlarda fluoksetin, imipramin ve venlafaksin gruplarında daha düşük kasılmalar görüldü.

GÖS'te ise venlafaksin grubunda KCl kasılma yanıtının kontrol grubu da dahil diğer gruplara göre bazı konsantrasyonlarda anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü. İmipramin ve fluoksetin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrole göre daha düşük kasılma yanıtı elde edildi.

Ribback ve arkadaşları tarafından fluoksetinin sıçan aort halkalarında KCl'ye bağlı kasılma yanıtını azalttığı, venlafaksin ise değiştirmedeği gösterilmiştir (Ribback vd., 2012). GÖS'te fluoksetin bağlı ortaya çıkan sonuçlarımız literatürdeki bu çalışma ile uyumludur. Ribback ve arkadaşları tarafından belirtildiği gibi fluoksetinin NO ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretiminin inhibisyonunda rol oynaması bu sonuca yol açabileceği gibi, farklı çalışmalarda gösterildiği üzere fluoksetinin voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibisyonuna sebep olması da bu sonucun ortaya çıkışında rol oynamış olabilir (Solak Gormus vd., 2023; Ungvari vd., 1999).

Fluoksetin grubuna benzer şekilde, imipramin grubunda da KCl'ye bağı kasılmalar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Sadece üst özofagus segmentlerinde yüksek KCl konsantrasyonlardaki kasılma yanıtlarında kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi. Becker ve arkadaşları imipraminin sıçan aortu ve sıçan distal kolonunda K<sup>+</sup> bağı oluşan kasılmaları engellediğini, bunu da voltaj duyarlı Ca<sup>+2</sup> kanallarını inhibe ederek yapabileceğini gösterdiler (Becker vd., 2004). Çalışmamızda fluoksetin grubunda kontrole göre daha düşük KCl aracılı kasılma yanıtlarının elde edilmediği bu çalışmayla uyumlu olmakla birlikte, farklı özofagus segmentlerinde yapısal farklılıklardan dolayı ilaca bağı farklı mekanizmaların devreye girmesi ve oluşan yanıtlarda farklılıklar gözlemlenmiş olması da muhtemeldir. Nitekim imipraminin voltaj bağımlı K<sup>+</sup> kanallarını inhibe ettiği, sonuç olarak koroner arter düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (An vd., 2020).

Literatürde venlafaksin düz kas kontraktilesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Venlafaksin bazı çalışmalarda sıçan detrusor kasında (Bilge vd., 2008b) ve sıçan aortunda (Ribback vd., 2012) KCl aracılı kasılma yanıtlarını değıştirmedeğı, bazı çalışmalarda ise sıçan detrusor kasında (Bilge vd., 2017), sıçan aortu ve kolonunda KCl'ye bağı kasılma yanıtlarını azalttığı gözlemlenmiştir (Becker vd., 2004).

Bizim çalışmamızda da venlafaksin GÖS'te KCl'ye bağı kasılma yanıtlarını kontrol dahil diğ er gruplara göre artırmıştır. Venlafaksin serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yapmasının yanı sıra, farklı iyon kanalları üzerine olan olası etkileri de bu duruma neden olmuş olabilir.

Özofagus besinlerin mideye iletiminden sorumlu olup, özofagus motilesi ve motilesinin düzenlenmesinde rol oynayan faktörler fizyolojik ve patofizyolojik açıdan önemlidir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin yemek borusuna geri kaçmasıyla karakterize yaygın bir durumdur. Hastalarda rahatsız edici birtakım semptomlara neden olur. Yüksek gelirli ülkelerdeki yetişkin nüfusun yaklaşık %20'sinin GÖRH rahatsızlığı yaşadığını tahmin edilmektedir (Maret-Ouda vd., 2020). Gastroözofageal reflü özellikle alt özofageal sfinkterin bir bozukluğu olarak karakterize edilmekle birlikte; düşük alt özofageal sfinkter basıncı, geçici alt özofageal sfinkter gevşemesi, asit cebi, obezite, özofagogastrik bileşkenin artan genişleyebilirliği, uzamış özofageal klirens ve gecikmiş gastrik boşalma ile ilişkilidir. En yaygın nedeni geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleridir (TLESR'ler). Bu durum yutkunmadan bağımsız kısa süreli alt özofagus sfinkter tonusu inhibisyonuyla gelişir (Herregods vd., 2015). GÖRH'nin klasik ve en yaygın semptomu mide ekşimesidir. GÖRH, kardiyak olmayan göğüs ağrısının da yaygın bir nedenidir (Gomez Cifuentes vd., 2018; Richter & Rubenstein, 2018).

Viseral hipersensitivite; gastrointestinal uyarıların artmış algısıdır ve afferent sinirlerin duyarlılaşması, spinal dorsal nöronların duyarlılaşması ve psikonöroimmün etkileşimlerdeki değişiklikler tarafından yönetilmektedir. Viseral hipersensitivite, özofagus fonksiyon bozukluklarının yanısıra gastroözofageal reflü hastalığında da semptomların oluşumuna katkıda bulunur (Knowles & Aziz, 2008). Düşük dozlarda antidepresan ilaç tedavisinin , anksiyete veya depresyonu tedavi etmenin yanı sıra, viseral nosisepsiyonu da hafiflettiği düşünülmektedir (Weijenborg vd., 2015). Mevcut çalışmamızda olduğu gibi farklı antidepresan ilaçların gerek kronik uygulanması, gerekse doğrudan düz kas dokusu üzerine uygulanmaları da düz kas kontraktilitesini etkileyebilmektedir (Bilge vd., 2017; Obara vd., 2019; Uno vd., 2017). Bu nedenle antidepresan ilaçların özofagus motilitesi üzerindeki olası etkileri de tedavi sırasında GÖRH şikayetlerinin hafiflemesinde rol oynuyor olabilir.

Çalışmamızda sıçanlara kronik fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulamasının özofagusta karbakol, NE, serotonin ve KCl aracılı kontraktıl yanıtları değiştirdiğini gördük. Ancak bu değişiklik her özofagus segmentinde aynı yönde ve aynı derecede değildi. Bu durumun özofagus yapısının her bölgesinde aynı olmayışına bağlı olması muhtemeldir. Üst özofagus sfinkteri ve özofagus gövdesinin proksimal üçte biri çizgili kastan oluşur. Daha sonra çizgili ve düz kasın birbirine karıştığı bir geçiş bölgesi vardır. Alt özofagus sfinkteri ve özofagus gövdesinin distal yarısı ile üçte ikisi düz kastan oluşmuştur (Paterson, 2006). Özofagusun bu özel yapısı ve farklı bölgelerinde kas yapısının değişiyor olması kullandığımız ilaçların özofagusun her yerinde aynı mekanizmalar ile etki oluşturamayabileceğini, oluşacak etkilerinin bölgeye göre değişebileceğini göstermektedir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda sıçanlarda kronik fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulamasının özofagusun farklı segmentlerinde ve GÖS'de karbakol ve KCl aracılı kasılma yanıtlarını, ayrıca noradrenaline ve serotonine aracılı gevşeme yanıtlarını değiştirdiği görülmüştür. Çalışmamızda özofagusun farklı segmentlerinde, farklı agonist konsantrasyonlarında gözlenen kontraktıl yanıt farklılıklarında, özofagus segmentlerinin yapısal farklılıklarının yanısıra kontraktıl yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmaların çeşitliliği de rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda fluoksetin, venlafaksin ve imipramin 20 mg/kg dozlarda sıçanlara 14 gün süreyle kronik uygulanmış olup, 15. Günde izole organ banyosunda kontraktıl yanıtlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu ilaçların özofagus motilitesi üzerine etkilerinin ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için farklı dozlarda ve farklı sürelerde de uygulandıkları çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda sıçanlara fluoksetin, venlafaksin ve imipramin uygulanarak sonrasında organ banyosunda kontraktıl yanıtlar değerlendirilmiş olup, fluoksetin, imipramin ve venlafaksin doğrudan izole organ banyosuna uygulanarak da etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Üstelik çalışmamızda bu ilaç uygulamalarının sadece karbakol, NE, serotonin ve KCl aracılı kontraktıl yanıtlar üzerindeki etkileri izole organ banyosu sisteminde değerlendirilmiştir. Farklı agonist ve antagonistlerin varlığında da özofagus kontraktıl yanıtlarının incelendiği daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Afzal, A., Khan, B. T., & Sharif, M. (2015). Fluoxetine causes decrease in intestinal motility. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 1, 1.
- Afzal, A., Sharif, M., Khan, A., Khan, B. T., & Ara, I. (2018). Effect of fluoxetine and paroxetine on intestinal motility. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(3), 429.
- Akinci, M., Karadag, C. H., Huseyin, S., Oltulu, C., Canbaz, S., Gunduz, O., & Topuz, R. D. (2019). Effects of in vitro amitriptyline, fluoxetine, tranlycypromine and venlafaxine on saphenous vein grafts. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(3), 290-296.
- Almuwaqqat, Z., Jokhadar, M., Norby, F. L., Lutsey, P. L., O'Neal, W. T., Seyerle, A., Soliman, E. Z., Chen, L. Y., Bremner, J. D., Vaccarino, V., Shah, A. J., & Alonso, A. (2019). Association of Antidepressant Medication Type With the Incidence of Cardiovascular Disease in the ARIC Study. *Journal of the American Heart Association*, 8(11), e012503. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012503>
- An, J. R., Seo, M. S., Jung, H. S., Heo, R., Kang, M., Han, E.-T., Park, H., Jung, W.-K., Choi, I.-W., & Park, W. S. (2020). Inhibition by imipramine of the voltage-dependent K<sup>+</sup> channel in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Toxicological Sciences*, 178(2), 302-310.
- Anderson, I. M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of affective disorders*, 58(1), 19-36.
- Appleton, S. M. (2018). Premenstrual syndrome: Evidence-based evaluation and treatment. *Clinical obstetrics and gynecology*, 61(1), 52-61.
- Artigas, F., Nutt, D. J., & Shelton, R. (2002). Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacology bulletin*, 36, 123-132.
- Ayabakti, S., & Yavuz Kocaman, A. (2020). Cytogenotoxic effects of venlafaxine hydrochloride on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(2), 192-199. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1486410>
- Bae, J. H., Moon, D. G., & Lee, J. G. (2001). The effects of a selective noradrenaline reuptake inhibitor on the urethra: An *in vitro* and *in vivo* study. *BJU International*, 88(7), 771-775. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02389.x>
- Beattie, D. T., & Smith, J. A. M. (2008). Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: A review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 377(3), 181-203. <https://doi.org/10.1007/s00210-008-0276-9>
- Becker, B., Morel, N., Vanbellinghen, A.-M., & Lebrun, P. (2004). Blockade of calcium entry in smooth muscle cells by the antidepressant imipramine. *Biochemical pharmacology*, 68(5), 833-842.

Berger, A., Dukes, E., Edelsberg, J., Stacey, B., & Oster, G. (2007). Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *The Clinical journal of pain*, 23(3), 251-258.

Bergstrom, R. F., Lemberger, L., Farid, N. A., & Wolen, R. L. (1988). Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Fluoxetine: A Review. *British Journal of Psychiatry*, 153(S3), 47-50. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297286>

Bezerra, M. S., Martins, A. B. M., Trajano, F. M. G., de Araujo Pontes, T. H., da Costa Gomes, L. T., Gavioli, E. C., & da Silva Junior, E. D. (2019). Fluoxetine and sertraline effects on rat distal cauda epididymis contraction, sperm count and sperm transit time trough epididymis. *European Journal of Pharmacology*, 865, 172774.

Bilge, S., Akyuz, B., Arslan, D., Balci, H., Darakci Saltik, Ö., & Bozkurt, A. (2017). Venlafaxine inhibits detrusor contractions in rats: A role for extracellular calcium. *International Journal of Pharmacology*, 13(6).

Bilge, S., Bozkurt, A., Bas, D. B., Aksoz, E., Savli, E., Ilkaya, F., & Kesim, Y. (2008a). Chronic treatment with fluoxetine and sertraline prevents forced swimming test-induced hypercontractility of rat detrusor muscle. *Pharmacological Reports: PR*, 60(6), 872-879.

Bilge, S., Bozkurt, A., Bas, D. B., Aksoz, E., Savli, E., Ilkaya, F., & Kesim, Y. (2008b). Chronic treatment with fluoxetine and sertraline prevents forced swimming test-induced hypercontractility of rat detrusor muscle. *Pharmacological Reports*, 60(6), 872.

Birowo, P., Ückert, S., Kedia, G. T., Scheller, F., Meyer, M., Taher, A., Rahardjo, D., Jonas, U., & Kuczyk, M. A. (2009). Evaluating the role of the serotonergic system in the control of human seminal vesicle smooth muscle—An in vitro approach. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(10), 2672-2679.

Bjorn Knollman. (2018). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th Edition). McGraw Hill LLC.

Boafo, A., Greenham, S., Sullivan, M., Bazaid, K., Suntharalingam, S., Silbernagel, L., Magner, K., & Robillard, R. (2020). Medications for sleep disturbance in children and adolescents with depression: A survey of Canadian child and adolescent psychiatrists. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13034-020-00316-8>

Boyer, W. F. (1992). Potential indications for the selective serotonin reuptake inhibitors. *International Clinical Psychopharmacology*, 6, 5-12.

Brown, D. A. (2019). Acetylcholine and cholinergic receptors. *Brain and Neuroscience Advances*, 3, 239821281882050. <https://doi.org/10.1177/2398212818820506>

Browning, K. N. (2015). Role of central vagal 5-HT<sub>3</sub> receptors in gastrointestinal physiology and pathophysiology. *Frontiers in neuroscience*, 9, 413.

Busch, L., Wald, M., & Borda, E. (1999). Long-term treatment with fluoxetine associates with peripheral effects on rat vas deferens contractility. *Life sciences*, 64(10), PL117-PL123.

Busch, L., WALD, M., STERIN-BORDA, L., & BORDA, E. (2000). Fluoxetine modulates norepinephrine contractile effect on rat vas deferens. *Pharmacological Research*, 41(1), 39-45.

Calvi, A., Fischetti, I., Verzicco, I., Belvederi Murri, M., Zanetidou, S., Volpi, R., Coghi, P., Tedeschi, S., Amore, M., & Cabassi, A. (2021). Antidepressant drugs effects on blood pressure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 704281.

Camarini, R., & Benedito, M. A. C. (1997). Chronic imipramine treatment-induced changes in acetylcholinesterase (EC 3.1. 1.7) activity in discrete rat brain regions. *Brazilian journal of medical and biological research*, 30, 955-960.

Carl, A., McHale, N. G., Publicover, N. G., & Sanders, K. M. (1990). Participation of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in electrical activity of canine gastric smooth muscle. *The Journal of Physiology*, 429(1), 205-221. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018252>

Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A. (2016). The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature. *Psychotherapy and psychosomatics*, 85(5), 270-288.

Catterson, M. L., & Preskorn, S. H. (1996). Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Clinical Relevance. *Pharmacology & Toxicology*, 78(4), 203-208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00206.x>

Chang, J. P.-C., Zamparelli, A., Nettis, M., & Pariante, C. (2022). Antidepressant Drugs: Mechanisms of Action and Side Effects. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, 2nd ed.; Sala, SD, Ed, 613-626.

Chen, F., Madsen, T. M., Wegener, G., & Nyengaard, J. R. (2008). Changes in rat hippocampal CA1 synapses following imipramine treatment. *Hippocampus*, 18(7), 631-639. <https://doi.org/10.1002/hipo.20423>

Christiansen, J., Gram, L. F., Kofod, B., & Rafaelsen, O. J. (1967). Imipramine metabolism in man: A study of urinary metabolites after administration of radioactive imipramine. *Psychopharmacologia*, 11(3), 255-264. <https://doi.org/10.1007/BF00405231>

Costedio, M. M., Hyman, N., & Mawe, G. M. (2007). Serotonin and Its Role in Colonic Function and in Gastrointestinal Disorders. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(3), 376-388. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0763-3>

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 30.

David, D. J., & Gourion, D. (2016). Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects. *L'encephale*, 42(6), 553-561.

Debonnel, G., Saint-André, É., Hébert, C., De Montigny, C., Lavoie, N., & Blier, P. (2007). Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 51-61.

Del Casale, A., Sorice, S., Padovano, A., Simmaco, M., Ferracuti, S., Lamis, D. A., Rapinesi, C., Sani, G., Girardi, P., & Kotzalidis, G. D. (2019). Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Current neuropharmacology*, 17(8), 710-736.

Dencker, H., Dencker, S. J., Green, A., & Nagy, A. (1976). Intestinal absorption, demethylation, and enterohepatic circulation of imipramine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 19(5part1), 584-586. <https://doi.org/10.1002/cpt1976195part1584>

Diabetes, N. I. of, Digestive, & Diseases (US), K. (2012). *LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Dopheide, J. A. (2006). Recognizing and treating depression in children and adolescents. *American journal of health-system pharmacy*, 63(3), 233-243.

Drago, A., Crisafulli, C., Sidoti, A., & Serretti, A. (2011). The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes. *Progress in neurobiology*, 94(4), 418-460.

Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., & Boyer, A. G. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurology international*, 13(3), 387-401.

Eduard, L. A., Golubev, Y. Y., & Puzikov, A. M. (2017). Serotonin Receptors Mediate Contractile Activity of Rat's Esophagus In-Vivo. *Archives of Organ Transplantation*, 3(1), 019-022.

Eglen, R. M., Reddy, H., Watson, N., & Challis, R. A. J. (1996). *Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function*. <https://www.sid.ir/paper/545434/en>

Eh-Haj, B. M. (2021). Metabolic N-dealkylation and N-oxidation as elucidators of the role of alkylamino moieties in drugs acting at various receptors. *Molecules*, 26(7), 1917.

Ehlert, F. J., Sawyer, G. W., & Esqueda, E. E. (1999). Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal smooth muscle. *Life sciences*, 64(6-7), 387-394.

Ereshesky, L., & Dugan, D. (2000). Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: Focus on venlafaxine. *Depression and Anxiety*, 12(S1), 30-44. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1+<30::AID-DA4>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<30::AID-DA4>3.0.CO;2-G)

Fanoë, S., Kristensen, D., Fink-Jensen, A., Jensen, H. K., Toft, E., Nielsen, J., Videbech, P., Pehrson, S., & Bundgaard, H. (2014). Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: A proposal for clinical management. *European heart journal*, 35(20), 1306-1315.

Fasipe, O. J. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 6(1), 81-94.

Fayez, R., & Gupta, V. (2020). *Imipramine*. <https://europepmc.org/books/nbk557656>

Fuller, R. (1992). Comparison of norfluoxetine enantiomers as serotonin uptake inhibitors in vivo. *Neuropharmacology*, 31(10), 997-1000. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(92\)90100-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(92)90100-4)

Furukawa, T. A., Cipriani, A., Cowen, P. J., Leucht, S., Egger, M., & Salanti, G. (2019). Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: A systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 6(7), 601-609. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30217-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30217-2)

García-Colunga, J., Awad, J. N., & Miledi, R. (1997). Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(5), 2041-2044. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.2041>

Geber, C., Haji, E. O., Schlicht, K., Hiemke, C., & Tadic, A. (2013). Severe tremor after cotrimoxazole-induced elevation of venlafaxine serum concentrations in a patient with major depressive disorder. *Therapeutic drug monitoring*, 35(3), 279-282.

Gershon, M. D. (1999). Review article: Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13(s2), 15-30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00002.x-i2>

Gershon, M. D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*, 20(1), 14-21.

Gigliucci, V., Gormley, S., Gibney, S., Rouine, J., Kerskens, C., Connor, T. J., & Harkin, A. (2014). Characterisation of the antidepressant properties of nitric oxide synthase inhibitors in the olfactory bulbectomised rat model of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 24(8), 1349-1361.

Gocmez, S. S., Utkan, T., & Gacar, N. (2013). Chronic administration of imipramine but not agomelatine and moclobemide affects the nitric relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *European journal of pharmacology*, 714(1-3), 442-447.

Gomez Cifuentes, J., Lopez, R., & Thota, P. N. (2018). Factors predictive of gastroesophageal reflux disease and esophageal motility disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(6), 643-649. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1452975>

Goyal, R. K., & Sivarao, D. V. (1999). Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. *The Esophagus, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 23.

Göçmez, S. S., Utkan, T., Gacar, N., & Sarioglu, Y. (2011). Chronic administration of fluoxetine impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of the rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *European journal of pharmacology*, 670(1), 224-228.

Göçmez, S. S., Utkan, T., Ulak, G., Gacar, N., & Erden, F. (2010). Effects of long-term treatment with fluoxetine and venlafaxine on rat isolated vas deferens. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 30(3), 197-202. <https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.2010.00456.x>

Gram, L. F., & Christiansen, J. (1975). First-pass metabolism of imipramine in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 17(5), 555-563. <https://doi.org/10.1002/cpt1975175555>

Group, C. C. S. (1991). Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 730-738.

Güloğlu, C., Orak, M., Üstündağ, M., & Altuncı, Y. A. (2011). Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal*, 28(4), 296-299.

Hasler, W. L. (2009). Serotonin and the GI tract. *Current Gastroenterology Reports*, 11(5), 383-391. <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0058-7>

Hayashida, K., & Obata, H. (2019). Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 822.

Herregods, T. V. K., Bredenoord, A. J., & Smout, A. J. P. M. (2015). Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(9), 1202-1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>

Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(1), 1.

Hoffman, R. S., Viera, A. J., & Stone, K. J. (2005). Off-Label Uses for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/IN REPLY. *American Family Physician*, 71(1), 43.

Holliday, S. M., & Benfield, P. (1995). Venlafaxine: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Depression. *Drugs*, 49(2), 280-294. <https://doi.org/10.2165/00003495-199549020-00010>

Hoofnagle, J. H., & Navarro, V. J. (2012). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, USA*.

Horschitz, S., Hummerich, R., & Schloss, P. (2003). Functional coupling of serotonin and noradrenaline transporters. *Journal of Neurochemistry*, 86(4), 958-965. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01899.x>

Howell, S. R., Husbands, G. E. M., Scatina, J. A., & Sisenwine, S. F. (1993). Metabolic disposition of <sup>14</sup>C-venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. *Xenobiotica*, 23(4), 349-359. <https://doi.org/10.3109/00498259309057023>

Hoyer, D., Hannon, J. P., & Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 533-554.

Hurley, B. R., Preiksaitis, H. G., & Sims, S. M. (1999). Characterization and regulation of Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in human esophageal smooth muscle. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 276(4), G843-G852. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.4.G843>

Janicak, P. G., Marder, S. R., & Pavuluri, M. N. (2010). *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins.

Kandhwal, K., Dey, S., Nazarudheen, S., Reyar, S., Mishra, S., Thudi, N. R., Khuroo, A. H., & Monif, T. (2011). Establishing bioequivalence of racemic venlafaxine formulations using stereoselective assay method: Is it necessary? *Chirality*, 23(10), 948-954. <https://doi.org/10.1002/chir.21021>

Katzung, B. G. (Ed.). (2018). *Basic & clinical pharmacology* (Fourteenth edition). McGraw-Hill Education.

Kayaalp, O. (2012). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. bs, C. 2). Pelikan Yayıncılık.

Keck, P. E., & McElroy, S. L. (1997). New uses for antidepressants: Social phobia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(14), 32-38.

Khawaja, X., Xu, J., Liang, J., & Barrett, J. E. (2004). Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: Implications for depressive disorders and future therapies. *Journal of Neuroscience Research*, 75(4), 451-460. <https://doi.org/10.1002/jnr.10869>

Khin, P. P., Zaw, T. S., & Sohn, U. D. (2017). Signal transduction underlying the inhibitory mechanism of fluoxetine on electrical field stimulation response in rat ileal smooth muscle. *Pharmacology*, 99(5-6), 216-225.

Knowles, C. H., & Aziz, Q. (2008). Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*, 57(5), 674-683.

Koyama, E., Chiba, K., Tani, M., & Ishizaki, T. (1997). Reappraisal of Human CYP Isoforms Involved in Imipramine N-Demethylation and 2-Hydroxylation: A Study Using Microsomes Obtained from Putative Extensive and Poor Metabolizers of S-Mephenytoin and Eleven Recombinant Human CYPs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(3), 1199-1210.

Krass, M., Wegener, G., Vasar, E., & Volke, V. (2011). The antidepressant action of imipramine and venlafaxine involves suppression of nitric oxide synthesis. *Behavioural brain research*, 218(1), 57-63.

Kuhn, R. (1957). Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). *Schweiz Med Wochenschr*, 35, 1135-1140.

Lambert, O., & Bourin, M. (2002). SNRIs: Mechanism of action and clinical features. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2(6), 849-858. <https://doi.org/10.1586/14737175.2.6.849>

Lambrecht, G., Gross, J., & Mutschler, E. (1999). Neuronal soma-dendritic and prejunctional M1–M4 receptors in gastrointestinal and genitourinary smooth muscle. *Life sciences*, 64(6-7), 403-410.

Landmark, C. J., Henning, O., & Johannessen, S. I. (2016). Proconvulsant effects of antidepressants—What is the current evidence? *Epilepsy & Behavior*, 61, 287-291.

Lindh, J. D., Annas, A., Meurling, L., Dahl, M.-L., & AL-Shurbaji, A. (2003). Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolisers of debrisoquine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(5-6), 401-406. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0627-x>

Lucas, R. A. (1992). The human pharmacology of fluoxetine. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16, S49-54.

Magalhães, P., Alves, G., Llerena, A., & Falcão, A. (2014). Venlafaxine pharmacokinetics focused on drug metabolism and potential biomarkers. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 29(3), 129-141. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2013-0053>

Maret-Ouda, J., Markar, S. R., & Lagergren, J. (2020). Gastroesophageal reflux disease: A review. *Jama*, 324(24), 2536-2547.

Marx, W., Penninx, B. W., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 44.

Max, M. B., Lynch, S. A., Muir, J., Shoaf, S. E., Smoller, B., & Dubner, R. (1992). Effects of Desipramine, Amitriptyline, and Fluoxetine on Pain in Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1250-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205073261904>

Milano, W., & Capasso, A. (2019). Psychopharmacological options in the multidisciplinary and multidimensional treatment of eating disorders. *The Open Neurology Journal*, 13(1). <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TONEUJ-13-22>

Moraczewski, J., Awosika, A. O., & Aedma, K. K. (2023). Tricyclic antidepressants. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/?report=reader>

Mueller, A., Kiguti, L. R., Silva, E. J., & Pupo, A. S. (2019). Contractile effects of serotonin (5-HT) in the rat cauda epididymis: Expression and functional characterization of 5-HT receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 369(1), 98-106.

Obara, K., Imanaka, S., Fukuhara, H., Yamaki, F., Matsuo, K., Yoshio, T., & Tanaka, Y. (2019). Evaluation of the potentiating effects of antidepressants on the contractile response to noradrenaline in guinea pig urethra smooth muscles. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46(5), 444-455. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13072>

Ofek, K., Schoknecht, K., Melamed-Book, N., Heinemann, U., Friedman, A., & Soreq, H. (2012). Fluoxetine induces vasodilatation of cerebral arterioles by co-modulating NO/muscarinic signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(11), 2736-2744. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01596.x>

Oktay, Ş., Toker, F., Özkutlu, U., Alican, I., Onat, F., Yeğen, B., & Ulusoy, N. B. (1993). Characterization of muscarinic receptors in guinea-pig gallbladder. *Life Sciences*, 52(5-6), 579.

Olden, K. W. (2005). The use of antidepressants in functional gastrointestinal disorders: New uses for old drugs. *CNS spectrums*, 10(11), 891-896.

Orlov, S. N., Gusakova, S. V., Smaglii, L. V., Koltsova, S. V., & Sidorenko, S. V. (2017). Vasoconstriction triggered by hydrogen sulfide: Evidence for Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>-cotransport and L-type Ca<sup>2+</sup> channel-mediated pathway. *Biochemistry and biophysics reports*, 12, 220-227.

- Pacher, P., Ungvari, Z., Kecskeméti, V., Friedmann, T., & Furst, S. (2001). Serotonin reuptake inhibitors fluoxetine and citalopram relax intestinal smooth muscle. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79(7), 580-584. <https://doi.org/10.1139/y01-030>
- Pacher, P., Ungvari, Z., Kecskemeti, V., & Koller, A. (1999). Serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, dilates isolated skeletal muscle arterioles. Possible role of altered Ca<sup>2+</sup> sensitivity. *British Journal of Pharmacology*, 127(3), 740-746. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702571>
- Pal, U. S., Kumar, L., Mehta, G., Singh, N., Singh, G., Singh, M., & Yadav, H. K. (2014). Trends in management of myofacial pain. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 109-116.
- Paterson, W. G. (2006). Esophageal peristalsis. *GI Motility online*. <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo13.html>
- Paterson, W. G., Anderson, M. A. B., & Anand, N. (1992). Pharmacological characterization of lower esophageal sphincter relaxation induced by swallowing, vagal efferent nerve stimulation, and esophageal distention. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(7), 1011-1015. <https://doi.org/10.1139/y92-139>
- Pilowsky, I., Hallett, E. C., Bassett, D. L., Thomas, P. G., & Penhall, R. K. (1982). A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*, 14(2), 169-179.
- Pratt, L. A., Brody, D. J., & Gu, Q. (2017). Antidepressant Use among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. Number 283. *National Center for Health Statistics*. <https://eric.ed.gov/?id=ED575709>
- Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V., & Felsöci, M. (2011). Serotonin receptors-from molecular biology to clinical applications. *Physiological research*, 60(1), 15.
- Rae, J. L., Rich, A., Zamudio, A. C., & Candia, O. A. (1995). Effect of Prozac on whole cell ionic currents in lens and corneal epithelia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 269(1), C250-C256. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1995.269.1.C250>
- Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & therapeutics*, 113(3), 523-536.
- Rattan, S., & Goyal, R. K. (1978). Evidence of 5-HT participation in vagal inhibitory pathway to opossum LES. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 234(3), E273. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1978.234.3.E273>
- Ratz, P. H., Berg, K. M., Urban, N. H., & Miner, A. S. (2005). Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 288(4), C769-C783.
- Reeve, H. L., Nelson, D. P., Archer, S. L., & Weir, E. K. (1999). Effects of fluoxetine, phentermine, and venlafaxine on pulmonary arterial pressure and electrophysiology. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 276(2), L213-L219. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.276.2.L213>
- Reis, M., Lundmark, J., Björk, H., & Bengtsson, F. (2002). Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Therapeutic drug monitoring*, 24(4), 545-553.

Ribback, S., Pavlovic, D., Herbst, D., Nedeljkov-Jancic, R., Wendt, M., Nedeljkov, V., Bleich, S., & Frieling, H. (2012). Effects of amitriptyline, fluoxetine, tranylcypromine and venlafaxine on rat vascular smooth muscle in vitro—The role of the endothelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(2), 119.

Richelson, E. (1983). Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, 58(1), 40-46. <https://europepmc.org/article/med/6130192>

Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267-276.

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Sagdinc, S. G., Azkeskin, C., & Eşme, A. (2018). Theoretical and spectroscopic studies of a tricyclic antidepressant, imipramine hydrochloride. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 169-184.

Sallee, F. R., & Pollock, B. G. (1990). Clinical Pharmacokinetics of Imipramine and Desipramine. *Clinical Pharmacokinetics*, 18(5), 346-364. <https://doi.org/10.2165/00003088-199018050-00002>

Sanguhl, K., Stingl, J. C., Turpeinen, M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2014). PharmGKB summary: Venlafaxine pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, 24(1), 62-72.

Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A pharmacological comparison. *Innovations in clinical neuroscience*, 11(3-4), 37.

Santarsieri, D., & Schwartz, T. L. (2015). Antidepressant efficacy and side-effect burden: A quick guide for clinicians. *Drugs in context*, 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630974/>

Sartori, E. R., Suarez, W. T., & Fatibello-Filho, O. (2009). Conductometric Determination of Fluoxetine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations. *Analytical Letters*, 42(4), 659-667. <https://doi.org/10.1080/00032710902722053>

Schindler, W., & Häfliger, F. (1954). Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta*, 37(2), 472-483. <https://doi.org/10.1002/hlca.19540370211>

Sellers, E. M., Ball, S. E., Cheung, S. W., Inaba, T., & Otton, S. V. (1993). Inhibition by venlafaxine (VF) and other 5-HT uptake inhibitors of the polymorphic enzyme CYP2D6. *22nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Honolulu*, 163.

Shiina, T., Shima, T., Horii, K., Naitou, K., Nakamori, H., Sano, Y., & Shimizu, Y. (2016). Inhibitory action of hydrogen sulfide on esophageal striated muscle motility in rats. *European Journal of Pharmacology*, 771, 123-129.

Singaram, C., Sengupta, A., Sugarbaker, D. J., & Goyal, R. K. (1991). Peptidergic innervation of the human esophageal smooth muscle. *Gastroenterology*, *101*(5), 1256-1263.

Singaram, C., Sengupta, A., Sweet, M. A., Sugarbaker, D. J., & Goyal, R. K. (1994). Nitrinergic and peptidergic innervation of the human oesophagus. *Gut*, *35*(12), 1690-1696.

Singh, D., & Saadabadi, A. (2018). *Venlafaxine*. <https://europepmc.org/books/nbk535363>

Sjöqvist, F., Berglund, F., Borgå, O., Hammer, W., Andersson, S., & Thorstrand, C. (1969). The pH-dependent excretion of mono methylated tricyclic antidepressants; In dog and man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *10*(6), 826-833. <https://doi.org/10.1002/cpt1969106826>

Skånland, S. S., & Cieślak-Pobuda, A. (2019). Off-label uses of drugs for depression. *European journal of pharmacology*, *865*, 172732.

Slaton, R. M., Champion, M. N., & Palmore, K. B. (2015). A Review of Paroxetine for the Treatment of Vasomotor Symptoms. *Journal of Pharmacy Practice*, *28*(3), 266-274. <https://doi.org/10.1177/0897190014544785>

Sohn, U. D., Harnett, K. M., De Petris, G., Behar, J., & Biancani, P. (1993). Distinct muscarinic receptors, G proteins and phospholipases in esophageal and lower esophageal sphincter circular muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *267*(3), 1205-1214.

Solak Gormus, Z. I., Vidin, T., Koca, R. O., Solak, H., & Uslu, E. F. (2023). The effects of agomelatine, fluoxetine, and sertraline on rat bladder contraction in vitro. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*, *36*(3). <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=10188681&AN=172261873&h=Ue01X28h4Zom0KOQMwd2SYsZUbrbGh2S73slxk78OADmEOmWeVUR%2FM%2FAO%2FkYIUVOmIZvDQ6LKN0kLtmomdMRkQ%3D%3D&cr=c>

Soyer, T., Aktuna, Z., Aydos, T. R., Osmanoglu, G., Korkut, O., Akman, H., & Çakmak, M. (2010). Esophageal and gastric smooth muscle activity after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Journal of Surgical Research*, *161*(2), 278-281.

Soyer, T., Keskil, Z. A., Somuncu, S., Aydos, T. R., Korkut, O., Kanmaz, T., & Çakmak, M. (2007). In vitro sensitivity of mouse esophagus to agonists in different pH medium values. *Journal of pediatric surgery*, *42*(12), 1988-1992.

Spina, E., Trifirò, G., & Caraci, F. (2012). Clinically Significant Drug Interactions with Newer Antidepressants: *CNS Drugs*, *26*(1), 39-67. <https://doi.org/10.2165/11594710-000000000-00000>

Stanford, S. C. (1996). Prozac: Panacea or puzzle? *Trends in pharmacological sciences*, *17*(4), 150-154.

Stevens, J. C., & Wrighton, S. A. (1993). Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *266*(2), 964-971.

Stokes, P. R. A., Jokinen, T., Amawi, S., Qureshi, M., Husain, M. I., Yatham, L. N., Strang, J., & Young, A. H. (2020). Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis: Traitement Pharmacologique des Troubles de L'humeur et des Dépendances Comorbides: Une Revue Systématique et une Méta-Analyse. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 65(11), 749-769. <https://doi.org/10.1177/0706743720915420>

Stone, K. J., Viera, A. J., & Parman, C. L. (2003). Off-label applications for SSRIs. *American Family Physician*, 68(3), 498-504.

Szkutnik-Fiedler, D., Kus, K., Ratajczak, P., Antoniów, M., Nowakowska, E., & Grześkowiak, E. (2016). Coadministration of tramadol with aripiprazole and venlafaxine—The effect on spatial memory functions in male rats. *Pharmacological Reports*, 68(2), 451-456.

Tack, J., & Sarnelli, G. (2002). Serotonergic modulation of visceral sensation: Upper gastrointestinal tract. *Gut*, 51(suppl 1), i77-i80.

Takahara, A., Nozaki, S., Ishiguro, A., Okamura, K., Cao, X., Aimoto, M., & Nagasawa, Y. (2018). Selectivity of Ca<sup>2+</sup> channel blockers for dilator actions on the isolated lower esophageal sphincter and aorta from rats. *Journal of pharmacological sciences*, 137(1), 98-100.

Tanaka, Y., Horinouchi, T., & Koike, K. (2005). NEW INSIGHTS INTO  $\beta$ -ADRENOCEPTORS IN SMOOTH MUSCLE: DISTRIBUTION OF RECEPTOR SUBTYPES and MOLECULAR MECHANISMS TRIGGERING MUSCLE RELAXATION. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(7), 503-514. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04222.x>

Thorstrand, C. (1976). Clinical Features in Poisonings by Tricyclic Antidepressants with Special Reference to the ECG. *Acta Medica Scandinavica*, 199(1-6), 337-344. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb06745.x>

Trindade, E., Menon, D., Topfer, L.-A., & Coloma, C. (1998). Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *Cmaj*, 159(10), 1245-1252.

Tugtepe, H., Tugay, M., Bozkurt, S., Yildiz, F., Utkan, T., Yegen, B. C., & Dagli, T. E. (2007). Esophageal smooth muscle reactivity is impaired in chronic reflux esophagitis by both receptor- and nonreceptor-mediated mechanisms. *Journal of pediatric surgery*, 42(4), 641-646.

Ungvari, Z., Pacher, P., Kecskeméti, V., & Koller, A. (1999). Fluoxetine dilates isolated small cerebral arteries of rats and attenuates constrictions to serotonin, norepinephrine, and a voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel opener. *Stroke*, 30(9), 1949-1954.

Uno, J., Obara, K., Suzuki, H., Miyatani, S., Chino, D., Yoshio, T., & Tanaka, Y. (2017). Inhibitory effects of antidepressants on acetylcholine-induced contractions in isolated Guinea pig urinary bladder smooth muscle. *Pharmacology*, 99(1-2), 89-98.

Van Harten, J. (1993). Clinical Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: *Clinical Pharmacokinetics*, 24(3), 203-220. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324030-00003>

Veefkind, A. H., Haffmans, P. J., & Hoencamp, E. (2000). Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Therapeutic drug monitoring*, 22(2), 202-208.

Velasco, A., Alamo, C., Hervas, J., & Carvajal, A. (1997). Effects of fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate on different preparations of isolated guinea pig and rat organ tissues. *General pharmacology*, 28(4), 509-512.

Velasco, A., Arruza, A., Maroto, M., Carvajal, A., Del Busto, E. F., & Del Pozo, J. G. (1999). Effect of venlafaxine hydrochloride in different preparations of isolated guinea-pig and rat organ tissues. *Journal of Autonomic Pharmacology*, 19(2), 109-113. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2680.1999.00124.x>

Von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 144(1-2), 7-15.

Wang, J., Krysiak, P. S., Laurier, L. G., Sims, S. M., & Preiksaitis, H. G. (2000). Human esophageal smooth muscle cells express muscarinic receptor subtypes M<sub>1</sub> through M<sub>5</sub>. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 279(5), G1059-G1069. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.279.5.G1059>

Wattchow, D. A., Furness, J. B., & Costa, M. (1988). Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 95(1), 32-41.

Weijenborg, P. W., de Schepper, H. S., Smout, A. J., & Bredenoord, A. J. (2015). Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(2), 251-259.

Wellington, K., & Perry, C. M. (2001). Venlafaxine Extended-Release: A Review of its Use in the Management of Major Depression. *CNS Drugs*, 15(8), 643-669. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115080-00007>

Wenthur, C. J., Bennett, M. R., & Lindsley, C. W. (2014). Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(1), 14-23. <https://doi.org/10.1021/cn400186j>

Williams, K., Brignell, A., Randall, M., Silove, N., & Hazell, P. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004677.pub3/abstract>

Wilson, G. A. (2017). *The Effects of Acute and Chronic Administration of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Male Rats* [PhD Thesis, The University of Mississippi Medical Center]. <https://search.proquest.com/openview/028158ae3861eb8019c8596d67553c54/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750>

Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9), 764-774. <https://doi.org/10.1038/nrd1821>

Wood, A. J. J., & Gram, L. F. (1994). Fluoxetine. *New England Journal of Medicine*, 331(20), 1354-1361. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411173312008>

Xu, X., Liu, Y., Dong, M., Zou, D., & Wei, Y. (2017). Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine*, 96(22), e6989.

Yang, L., Cai, H., Tou, J., Gu, W., Shu, X., Zhang, T., Yang, X., Shen, Z., & Jiang, M. (2012). The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats. *World Journal of Surgical Oncology*, 10(1), 219. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-219>

Yang, T. J., Krausz, K. W., Sai, Y., Gonzalez, F. J., & Gelboin, H. V. (1999). Eight inhibitory monoclonal antibodies define the role of individual P-450s in human liver microsomal diazepam, 7-ethoxycoumarin, and imipramine metabolism. *Drug metabolism and disposition*, 27(1), 102-109.



## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Nurullah GÜÇLÜ
Eğitim Bilgisi	
Lise	
Lisans	
Uzmanlık	Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	

## EKLER

### Ek 1. Etik kurul izin belgesi

T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU			
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	"Kronik Antidepressan Kullanımının Özefagus Motilitesi Üzerine İn Vitro Etkilerinin Araştırılması"	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT BAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT Arş. Gör. Nurullah GÜÇLÜ	BAÜN Tıp Tıbbi Farmakoloji BAÜN Tıp Tıbbi Farmakoloji
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Tıpta Uzmanlık	
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	02/10/2023 – 01/04/2024	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	SIÇAN – 32 ADET	
<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	Belge Adı	Tarih	
	HADYEK BAŞVURU FORMU	15/02/2023	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No : 2023/1-6 Tarih :23/02/2023		
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği durumunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.		
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>			
<b>ÜYELER</b>			
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)
Doç. Dr. Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Ali BAYRAKDAR Başkan Vekili	Veteriner Histoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Gülten ERKEN Üye	Tıbbi Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp - Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Öğr. Üyesi Özgür BULMUŞ Üye	Tıbbi Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Serap URAS Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H

(\*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacıların Birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya I. Derece Akademi Olması halinde ilgili üye projesi sunmuş olmaması gerekmektedir.

