

Tavşan İdrar Kesesi Sirküler ve Longitudinal Düz Kasları Üzerine Oxybutynin ve Tolterodinin Etkilerinin in Vitro Araştırılması

Ali KARADENİZ* İlksin PİŞKİN** Levent ALTINTAŞ*** Dinç EŞSİZ****

- * Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Atatürk, 25700, Ilıca – Erzurum, TURKEY
** Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Ankara, 06110, Dışkapı – Ankara, TURKEY
*** Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Ankara, 06110, Dışkapı – Ankara, TURKEY
**** Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Kafkas, 36100, Paşaçayırı – Kars, TURKEY

Yayın Kodu (Article Code): 2007/27-A

Özet

Bu çalışma tavşan idrar kesesinden elde edilen in vitro sirküler ve longitudinal düz kas kasılımları üzerine oxybutynin ve tolterodinin etkilerini araştırmak için yapılmıştır. Araştırmada 4-5 kg ağırlığında 10 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. İzole edilen her bir idrar kesesinden bir adet sirküler ve longitudinal şeritler elde edildi. İlk önce dokulara 1 gramlık gerim uygulanarak ortama alışmaları sağlandı. Uyum süresini takiben submaksimal kasılmanın sağlandığı elektrik uyarı düzeyi tespit edildi ve bu uyarılar oxybutynin, tolterodin ve atropinin çeşitli konsantrasyonları varlığında tekrar edildi. İlk önce oxybutynin 10^{-7} M derişimi ortama eklendi ve 15 dk beklendi. Bu sürenin sonunda uyarı verilerek kasılım cevabı elde edildi. Uyarı sonrası doku iki dakikada bir iki kez olmak üzere iki kez yıkanarak başlangıç tonusuna ulaşması sağlandı. Aynı işlemler oxybutyninin (10^{-6} M ve 10^{-5} M), tolterodin (10^{-8} M, 10^{-7} M ve 10^{-6} M) ve atropinin (10^{-7} M, 10^{-6} M ve 10^{-5} M) bildirilen dozlarında tekrarlandı. Sonuç olarak çalışmada oxybutynin ve tolterodinin artan konsantrasyonlarına bağlı olarak elektriksel uyarım ile tavşan sirküler ve longitudinal kaslarda meydana gelen kasılımları engelledikleri görülmüştür. Kasılımların sirküler kaslarda oxybutynin, longitudinal kaslarda ise tolterodin ile daha güçlü olarak engellendiği tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Oxybutynin, Tolterodin, Tavşan, İdrar kesesi*

The Investigation of in Vitro Effects of Oxybutynin and Tolterodine on Circular and Longitudinal Smooth Muscles of Rabbit Bladder

Summary

This study was performed for investigating the effects of oxybutynin and tolterodine on in vitro circular and longitudinal smooth muscle of rabbit bladder. In this research, ten male New Zealand rabbits weight 4–5 kg were used. One circular and longitudinal strips were prepared taken from the isolated bladder. At first, 1 g of stretch was applied to tissues adapt to media. Next, following adapt time, the electrical stimulation level which created submaximal contraction was determined and this stimulation was performed by adding different concentrations of oxybutynin, tolterodine and atropine respectively. Firstly 10^{-7} M dosage of oxybutynin (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M) was added and waited for 15 minutes. At the end of this period, electrical stimulation was applied to get the contraction response of the tissue. After stimulation, tissue was washed once for every two minute twice and rested, tissue was waited until its starting stretch value. Same processes were performed for oxybutynin (10^{-6} M, 10^{-5} M), tolterodine (10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M) and atropines' (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M) other dosages. As a result, it was observed that oxybutynin and tolterodine due to their increasing concentrations prevented the contractions at circular and longitudinal smooth muscle of rabbit bladder by electrical stimulation. It was determined that contractions at circular muscle were prevented more strongly by oxybutynin and contractions at longitudinal muscle were prevented more strongly by tolterodine.

Keywords: *Oxybutynin, Tolterodine, Rabbit, Bladder*

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 442 6314193
E-mail: karadenizali@gmail.com

GİRİŞ

Genetik ve farmakolojik özelliklerine göre muskarinik asetilkolin reseptörleri M₁-M₅ olmak üzere beş alt tipte sınıflandırılır ¹. Muskarinik reseptörlerden M₁ tipi; hipokampus, serebral korteks ve sempatik gangliyonlarda, ayrıca bezlerde bulunur. M₂ tipi; düz kasta, kalp ve arka beyinde, M₃ tipi düz kasta, beyin ve ekzokrin bezlerde bulunmaktadır. M₄ tip reseptörleri ön beyinde ve M₅ tipi reseptör ise substantia nigra'da görülmektedir ^{2,3}. İdrar kesesi düz kasında M₂ reseptörünün daha yoğun bulunmasına rağmen idrar kesesi ile ilgili yapılan pek çok çalışmada kasılma aracılık eden reseptörün M₃ olduğu görülmüştür. Bu nedenle M₃ reseptörlerine ilgisi yüksek muskarinik reseptör antagonisti ilaçların idrar kesesinin aşırı kasılması gibi bir takım hastalıkların tedavisinde daha etkili olacağını göstermektedir ^{4,5}.

İdrar kesesinin aşırı aktivasyonu ve işeme zorluğu, sıkça idrara çıkma, işemeye zorlanma ancak yapamama veya geceleri sürekli işemeye kalkma gibi bir takım durumlar en sık görülenlerin ürolojik hastalıkların başında gelir ^{6,7}. Tolterodin ve oxybutynin gibi muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar ise başlıca bu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ⁸. Oxybutynin bu amaçla kullanılan ilk ilaçlardan birisi olmakla birlikte yanılma ömrü kısa ve yan etkileri aynı gruptaki diğer ilaçlara göre daha fazladır. Ancak oxybutyninin M₁ ve M₃ reseptörlerine olan ilgisi M₂ reseptörlerine olan ilgisinden daha yüksektir. Bununla birlikte bu ilacı kullanan hastaların %50'sinde ağız kuruluğu ve baş dönmesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmasından dolayı pek tercih edilmemektedir ^{9,10}.

Bu tür hastalıkların tedavisinde daha az yan etkisi olan ve daha iyi tolere edilebilen ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Tolterodin bu tür şikayeti olan hastalar için çıkarılmış daha etkili ve iyi tolere edilebilen ve oxybutynine göre daha az yan etkisi olan bir ilaçtır ⁸. Tolterodin alındıktan sonra karaciğerde sitokrom P450 tarafından en büyük metaboliti olan PNU-200577'ye dönüştürülmekte ve asıl etkiyi bu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda tolterodinin idrar kesesindeki bütün reseptörlere (M₁-M₅) eşit etki yaptığı bildirilmektedir. Nitekim yapılan in vivo çalışmalarda oxybutynine göre tolterodinin 8 kat daha az parotis bezine etki ettiği ve buna bağlı olarak ağız

kuruluğu gibi yan etkilerin daha az olduğu tespit edilmiştir ¹¹.

Oxybutynin ve tolterodinin ile ilgili olarak idrar kesesi üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında idrar kesesine ait kasların bir bütün halinde kullanıldığı görülmektedir. Fakat bu ilaçların sirküler ve longitudinal kaslar üzerine olan etkileriyle ilgili bir çalışma bulunmamıştır. Sunulan bu çalışmada tavşan idrar kesesinden elde edilen sirküler ve longitudinal düz kaslar üzerine antikolinergik etkili oxybutynin ve tolterodinin in vitro cevapları karşılaştırmalı olarak incelenecektir. Bu karşılaştırma için klasik bir nonselektif muskarinik reseptör antagonisti olan atropin de kullanılacaktır.

MATERYAL ve METOT

Dokuların hazırlanması

Bu çalışmada 4-5 yaşındaki yetişkin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlara "Deneyisel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkında Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purpose 1996)" yönergesine uygun bakım ve besleme yapılmıştır. Hayvanlar 25 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg xylazine kas içi uygulanarak anestezisi edildi ve etik kurallara uygun olarak boyun eklemlerinden disloke edilerek öldürüldü. Hemen sonra karın bölgeleri makasla kesilerek açıldı ve idrar kesesine zarar verilmeden bağlantılarından ve çevre dokulardan temizlenerek çıkarıldı. İzole edilen her bir idrar kesesi "Tyrode" çözeltisi (NaCl: 148.9, KCl: 2.7, CaCl₂: 1.8, NaPO₄ H₂: 0.2, NaCO₃ H: 11.9, MgCl₂: 1.2, glikoz: 5.5 mM) içerisine alındı.

Daha sonra her bir idrar kesesinin gövde kısmından sirküler ve longitudinal kesitler atılarak 5-6 mm X 10 mm boyutlarında doku parçaları elde edildi ¹². Hazırlanan bu preparatlar, 37°C sıcaklıkta ve %95 O₂-%5 CO₂ gaz karışımı ile sürekli havalandırılan 15 ml "Tyrode" çözeltisi içerisinde olacak şekilde izole organ banyosunun her iki kadehindeki platin elektrotun alt ucuna bağlanarak dokunun halka elektrotlar arasında kalması sağlandı. Dokunun diğer üst ucu force transducer'a bağlanıp tespit edildi ve izometrik

düz kas hareketleri “force transducer” ve “acquisition system” (Biopac MP30 system) yardımı ile bilgisayarda görüntülenerek kaydedildi.

Elektriksel alan stimülasyonu ve ilaç uygulamaları

Başlangıçta izole organ banyosunun I ve II nolu kadehlerine tespit edilen iki ayrı doku parçalarına 1 gramlık bir gerim uygulandı. Ortama alışmaları için en az 1 saat süreyle ve her 15 dakikada bir değiştirmek koşulu ile “Tyrode” çözeltisi içerisinde bekletildi. Uyum süresini takiben her iki doku için 4 tavşanda submaksimal kasılımin sağlandığı voltaj, frekans ve uyarı derinliği değerleri tespit edildi. Bunun için dokuya çeşitli düzeylerde elektrik akımı (10-40 volt) farklı sürelerde (0.25, 0.5, 1 msn) ve sıklıkta (2, 4, 8, 16, 32, 64 Hz) (frekans) uygulandı¹³ ve en iyi kasılımin meydana geldiği ortalama frekans değeri 32 Hz, uyarı derinliği 1 msn ve voltaj yüksekliği ise 30 volt olarak tespit edildi. Bundan sonraki denemeler boyunca bütün dokular aynı frekans değeri, uyarı süresi ve elektrik akım gücü ile uyarıldı.

Dokulara ait maksimal kasılım yaratan uyarı düzeyi tespit edildikten sonra ilaçların içerdikleri etken maddeler göz önünde tutularak ilaçlara ait konsantrasyonlar hesaplandı. Oxybutynin (Uropan, Koçak) ($10^{-7}M$, $10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) çeşitli konsantrasyonları varlığında uyarılar tekrarlandı. Bunun için ilk önce oxybutyninin en düşük $10^{-7}M$ derişimi ortama eklendi ve 15 dak beklendi. Bu sürenin sonunda uyarı verilerek kasılım cevabı elde edildi. Aynı uygulamalar oxybutyninin diğer derişimlerine de ($10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) uygulandı. Her uygulama sonrası doku iki dakikada bir iki kez olmak üzere iki kez yıkanarak başlangıç tonusuna ulaşması sağlandı. Daha sonra aynı işlemler tolterodin (Detrusitol, Pfizer) ($10^{-8}M$, $10^{-7}M$ ve $10^{-6}M$) ve atropinin bildirilen dozlarında ($10^{-7}M$, $10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) (Atropin sülfat, Biofarma) tekrarlandı. Uygulamalar arasında yapılan yıkama işlemleri de yukarıda belirtilen şekil ve sırayla tekrar edildi.

Veri olarak uygulanan elektrik uyarımı ile oluşan maksimal kasılım değeri ile, oxybutynin, tolterodin ve atropin varlığında oluşan kasılım cevapları gram cinsinden değerlendirildi. Dokulara uygulanan elektrik uyarımı sonucu meydana gelen kasılım değeri %100 olarak kabul edildi.

Aynı uygulamalar oxybutynin, tolterodin ve atropin varlığında tekrar edilerek elde edilen kasılımlar ölçüldü ve elektrik uyarımı sonucu elde edilen kasılımlara oranlanarak ilaçların kasılımi engelleme oranları yüzde olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel yöntem olarak, her sirküler ve longitudinal kas için ayrı olacak şekilde elde edilen amplitüt değerler arasında yapılan karşılaştırmalarda “Varyans analiz” ve “Duncan” testi uygulandı ve $p<0.05$ fark düzeyi çalışmada önemli kabul edildi.

BULGULAR

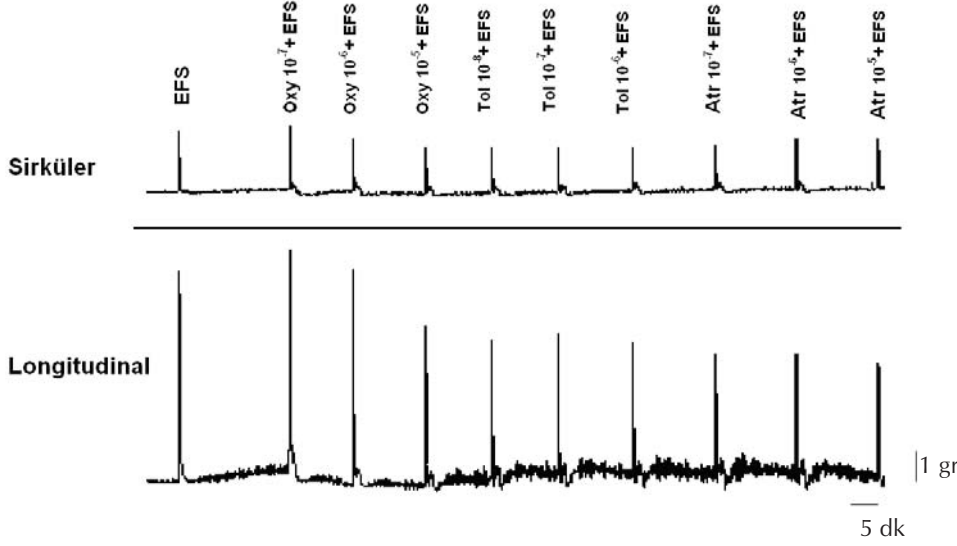
Tavşan idrar kesesinde in vitro sirküler ve longitudinal düz kaslar üzerine yalnız elektriksel uyarımı ile oxybutynin, tolterodin ve atropinin çeşitli konsantrasyonları varlığında oluşan kasılımlara ait amplitütler ve bu amplitütlere ait kasılım ve bu kasılımların inhibisyon yüzde oranları *Şekil 1*, *Şekil 2* ve *Şekil 3*'te verilmiştir.

Buna göre sirküler kasta meydana gelen kasılımlara bakıldığında sadece elektrik uyarımı sonucu 4.44 ± 0.40 g, oxybutynin 3.86 ± 0.38 g ($10^{-7}M$), 3.49 ± 0.34 gr ($10^{-6}M$) ve 3.12 ± 0.34 gr ($10^{-5}M$), tolterodin 3.56 ± 0.35 gr ($10^{-8}M$), 3.33 ± 0.36 gr ($10^{-7}M$) ve 3.05 ± 0.34 gr ($10^{-6}M$), atropin ise 3.60 ± 0.45 gr ($10^{-7}M$), 3.32 ± 0.44 gr ($10^{-6}M$) ve 2.87 ± 0.42 gr ($10^{-5}M$) amplitüt değerleri bulunmuştur. Longitudinal kasta meydana gelen kasılımlara bakıldığında sadece elektrik uyarımı sonucu 8.31 ± 0.83 gr, oxybutynin 7.34 ± 0.78 gr ($10^{-7}M$), 6.85 ± 0.74 gr ($10^{-6}M$) ve 6.24 ± 0.65 gr ($10^{-5}M$), tolterodin 6.48 ± 0.58 gr ($10^{-8}M$), 5.99 ± 0.61 gr ($10^{-7}M$) ve 5.54 ± 0.59 gr ($10^{-6}M$), atropin ise 6.42 ± 0.76 gr ($10^{-7}M$), 5.65 ± 0.67 gr ($10^{-6}M$) ve 5.16 ± 0.64 gr ($10^{-5}M$) büyüklüğünde amplitüt değerleri bulunmuştur.

İlaçların elektriksel uyarımın tek başına oluşturduğu kasılımları engellenme derecesi bakımından bir karşılaştırma yapıldığında, sirküler kasta oxybutynin $\%13.06\pm 4$ ($10^{-7}M$), $\%21.40\pm 3.8$ ($10^{-6}M$) ve $\%29.73\pm 3.4$ ($10^{-5}M$), tolterodin $\%19.82\pm 3.5$ ($10^{-8}M$), $\%25\pm 3.6$ ($10^{-7}M$) ve $\%31.31\pm 3.4$ ($10^{-6}M$), atropin ise $\%18.92\pm 4.5$ ($10^{-7}M$), $\%25.23\pm 4.4$ ($10^{-6}M$) ve $\%35.36\pm 4.2$ ($10^{-5}M$) oranında bir gevşeme meydana getirdikleri

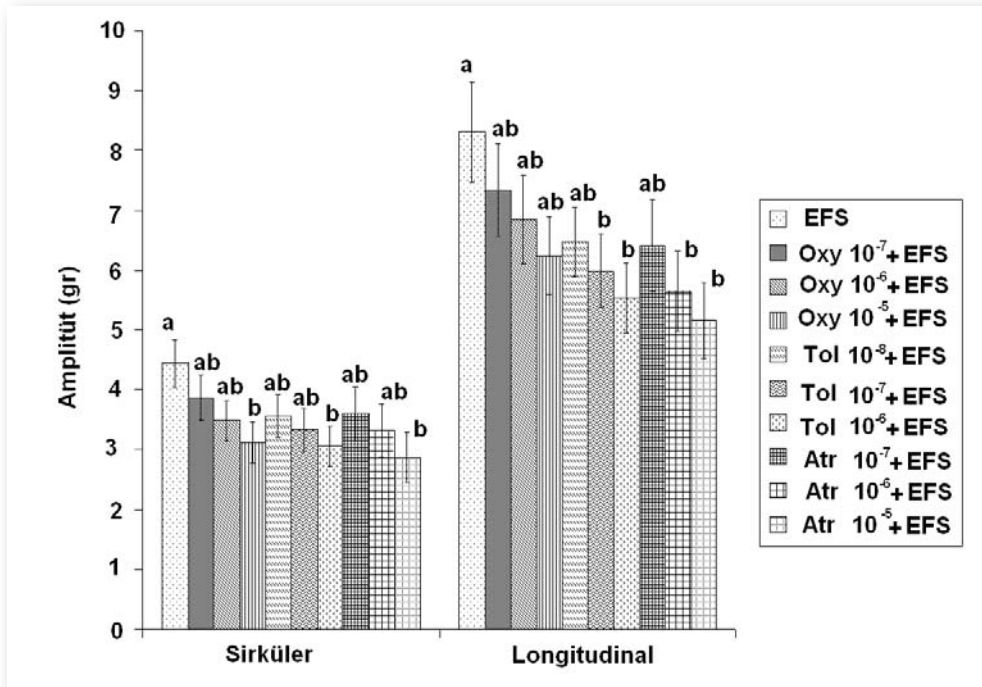
saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 1). Longitudinal kasta ise oxybutynin $\%11.67\pm7.8$ (10^{-7} M), $\%17.57\pm7.4$ (10^{-6} M) ve $\%24.91\pm6.5$ (10^{-5} M), tolterodin $\%22.02\pm5.8$ (10^{-8} M), $\%27.92\pm6.1$ (10^{-7} M) ve

$\%33.33\pm5.9$ (10^{-6} M), atropin ise $\%22.74\pm7.6$ (10^{-7} M), $\%32.01\pm6.7$ (10^{-6} M) ve $\%37.91\pm6.4$ (10^{-5} M) oranında bir gevşeme meydana getirdikleri tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 1).



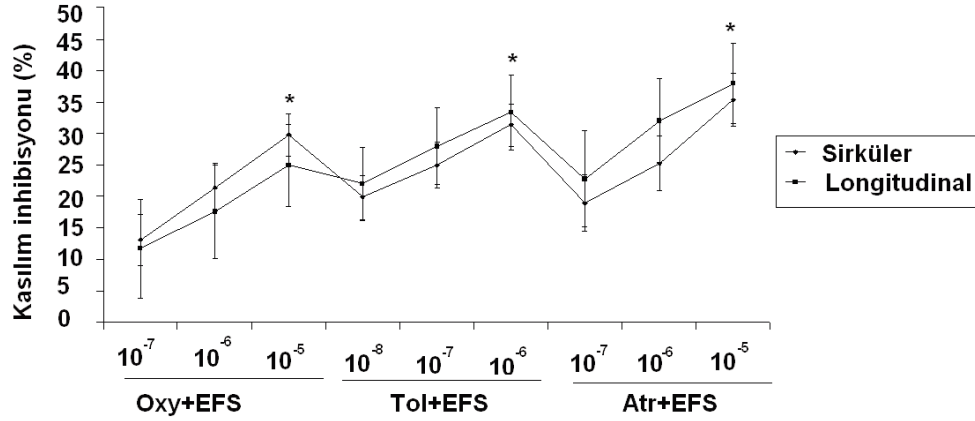
Şekil 1. Tavşan idrar kesesinde in vitro sirküler ve longitudinal düz kaslar üzerine yalnız elektrik uyarımı ile oxybutynin, tolterodin ve atropinin çeşitli konsantrasyonları varlığında oluşan kasılımlara ait orjinal kayıtlar (n=6).

Fig 1. The original records obtained from alone electrical stimulation and in the presences of the various concentrations of oxybutynin, tolterodin and atropine on smooth muscle of in vitro circularly and longitudinal in rabbit bladder (n=6).



Şekil 2. Tavşan idrar kesesinde in vitro sirküler ve longitudinal düz kaslar üzerine yalnız elektrik uyarımı ile oxybutynin, tolterodin ve atropinin çeşitli konsantrasyonları varlığında oluşan kasılımlara ait amplitüt değerleri (n=6). Her doku için aynı grupta farklı harf taşıyan konsantrasyonlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemlidir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Fig 2. The amplitude (g) values obtained from alone electrical stimulation and in the presences of the various concentrations of oxybutynin, tolterodin and atropine on smooth muscle of in vitro circularly and longitudinal in rabbit bladder (n=6). The difference between the concentrations showed by different letters in the same groups for each tissues is statistically important. Results are expressed as mean±SEM.



Şekil 3. Tavşan idrar kesesi in vitro sirküler ve longitudinal düz kaslarda elektrik uyarımı ile oluşan kasılmaları oxybutynin, tolterodin ve atropinin inhibisyon yüzde oranları (n=6). * Her doku için EFS'nin meydana getirdiği kasılmaları gevşetme oranı istatistiksel olarak önemlidir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Fig 3. The inhibition rates (%) of amplitude obtained from alone electrical stimulation and in the presences of the various concentrations of oxybutynin, tolterodin and atropine on smooth muscle of in vitro circulary and longitudinal in rabbit bladder (n = 6). * The inhibition rates of contraction occurred by electrical field stimulation is statistically important for each tissue. Results are expressed as mean±SEM.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan bu çalışmada idrar kesesinin aşırı aktivasyonu gibi durumlarda en fazla tercih edilen ilaçlardan olan oxybutynin ve tolterodin anti-muskarinik özellikleri karşılıklı olarak incelenmiştir. Antimuskarinik etki güçlerini daha iyi görebilmek amacıyla bilinen en güçlü kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti olan atropin çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle tolterodin, oxybutynin ve atropinin çeşitli konsantrasyonları varlığında elektriksel uyarım sonucu meydana gelen kasılmalar incelenmiştir.

Tolterodin ve oxybutynin idrar kesesinin aşırı kasılması ve istem dışı işemeye zorlanma gibi hastalık durumlarında idrar kesesindeki M₃ tipi muskarinik reseptörleri inhibe ederek tedavi edici etki göstermektedirler. Tolterodin, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan en yeni muskarinik reseptör antagonistidir^{14,15}. Çalışmamızda tolterodin artan konsantrasyona bağlı olarak tavşanda hem sirküler hem de longitudinal kasta elektriksel uyarım ile meydana getirilen kasılmaları engellediği gö-

rülmüştür. Ancak elde edilen bu sonuçlarda tolterodin longitudinal kaslarda, oxybutynin ise sirküler kaslarda daha güçlü bir gevşeme oluşturdıkları tespit edilmiştir (Şekil 1). Bu durum oxybutyninin sirküler kas kasılmalarını anti-muskarinik etkisinin dışında bir etki ile de meydana getirmiş olabileceğini düşündürmektedir; örneğin kalsiyum kanallarının blokajı gibi¹⁶. Nitekim Nilvebrant ve ark.¹¹ oxybutynin idrar kesesine olan etkisini kolinerjik reseptörleri blokajının yanı sıra detrusör düz kasını direk gevşetici ve lokal anestetik etkilerinin bir sonucu olarak meydana getirdiğini bildirmektedir.

Tavşan idrar kesesindeki muskarinik reseptörlerin yoğunluğuna bakıldığında M₂:M₃ oranı 3:1 olarak bildirilmektedir^{6,17}. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu ilaçlarla daha önce yapılan bazı çalışmalar ile uyumlu iken bazılarıyla uyumlu değildi. Buna neden olarak çalışmada kullanılan hayvan türünün ve ilacın konsantrasyonunun farklı olması gösterilebilir. Zaten, idrar kesesine ait cevaplardaki tür farklılığının önemi pek çok literatürde bildirilmiştir. Örneğin tolterodin karbokol ile meydana getirilen kasılmaları domuz

idrar kesesinde güçlü, fare idrar kesesinde ise zayıf olarak baskılamaktadır ¹⁸.Yine insan idrar kesesi üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda tolterodinin karbakol gibi kimyasallarla meydana gelen kasılımları daha iyi baskımlarken, oxybutynin ise EFS ile meydana gelen kasılımları daha iyi baskıladığı görülmüştür ¹⁹.

Oxybutyninin ile tolterodinin yarışmalı antagonist etkilerine ait pek çok literatür bilgileri bulunmaktadır ^{10,20,21}. Nelson ve ark. ²² kobayda yaptıkları çalışmanın sonucunda oxybutynini tolterodinden 5-8 kat daha güçlü bir antagonist etki yaptığını bildirmektedir. Wust ve ark. ¹⁸ kobay idrar kesesi üzerinde yaptıkları çalışmada ise her iki ilacın eşit antagonist etkiye sahip olduğunu bildirmektedir. Yine Angelico ve ark. ²³ ratlara tolterodin ve oxybutyninin uygulamalarının idrar kesesi basıncını ilaçların konsantrasyonlarına bağlı olarak yarışmalı bir şekilde düşürdüğünü tespit etmişlerdir.

Literatürlerde bildirilen bu farklı sonuçların sebebine bakıldığında bu çalışmalarda idrar kesesinin sirküler ve longitudinal tabakaların her ikisinin birden kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca idrar kesesindeki muskarinik reseptör yoğunluklarının türler arasında farklılık göstermesi ve oxybutyninin diğer muskarinik reseptörlere olan ilgisi de bu zayıf etkinin nedenleri arasında olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Yamanishi ve ark. ²⁴, anestezi edilmiş kediler üzerinde yaptıkları çalışmada tolterodinin oxybutyninden daha spesifik olarak idrar kesesine etki ettiğini tespit etmişlerdir.

Nonselektif muskarinik reseptör antagonisti olan atropinin idrar kesesi üzerinde kasılımları bloke eden güçlü bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir ²⁵. Nitekim çalışmamızda diğer iki antagoniste oranla atropinin kasılımları en güçlü şekilde engellediği tespit edilmiştir (p<0.05). Çalışmamızda atropinin konsantrasyonuna bağlı olarak kasılımları sirküler kasta en yüksek %35.36±4.2, longitudinal kasta ise %37.91±6.4 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir. Atropine ait bulgularımızı destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin Wust ve ark. ¹⁸ EFS uyarımı ile meydana gelen kasılımların atropin varlığında, domuzda %18, kobay'da %44, farede ise %70 oranında düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Levin ve ark. ²⁶ tavşan

idrar kesesinde atropin varlığında uygulanan elektriksel uyarıların kasılımları %45-50 oranlarında azaldığını bildirmektedir. Yine Levin ve Wein ²¹ tavşan ve köpek idrar keselerinde yaptıkları çalışmada atropinin oxybutyninden 30-50 kat daha güçlü bir antimuskarinik etki ettiğini tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmada her üç ilacın artan konsantrasyonlarına bağlı olarak elektriksel uyarım ile meydana gelen kasılımları engelledikleri görülmüştür. Kasılımların engellenme oranlarına göre sıralaması atropin>tolterodin>oxybutynin olarak tespit edilmiştir. Cevaplardaki bu farklılığın kasılımlı oluşturan M3 tipi muskarinik reseptörlerin sirküler ve longitudinal kaslardaki yoğunluğunun farklı olmasından veya ilaçların farklı etki mekanizmalarına sahip olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu durum ancak tavşan idrar kesesindeki sirküler ve longitudinal kaslar üzerindeki muskarinik reseptör tiplerinin detaylı olarak tespiti ile ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Caulfield MP:** Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*, 583, 319-379, 1993.
2. **Chapple CR:** Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*, 555, 33-46, 2000.
3. **Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K, Yamada T, Honda K:** A method for measurement of muscarinic receptor-mediated responses in dissociated single colon longitudinal smooth muscle cells. *J Pharm oxicol Methods*, 45 (3): 199-205, 2001.
4. **Andersson K-E, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz H, Fourcroy J, Vela Navarette R, Nishizawa O, Wein A:** Pharmacological treatment of urinary incontinence. **In**, Abrams P, Khoury S, Wein A (Eds): Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence. 21st ed. pp. 811-854. France: Health Publication Ltd, 2005.
5. **Eglen EM, Reddy H, Watson N, Challis RAJ:** Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci*, 15, 114-119, 1994.
6. **Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ, Chapple C, De Groat, WC, Fryer AD, Kay G, Laties A, Nathanson NM, Pasricha PJ, Wein AJ:** Muscarinic receptors: Their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharm*, 148, 565-578, 2006.
7. **Wein AJ, Rovner ES:** Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*, 60 (Suppl 1): 7-12, 2002.
8. **Wein AJ, Longhurst PA, Levin RM:** Pharmacologic treatment of voiding dysfunction. **In**, Munday RA, Stephenson TP, Wein AJ (Eds): Urodynamics: Principles, Practice and Application, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, NY, pp. 43-70, 1994.

9. **Anderson GF, Fredericks CM:** Characterization of the oxybutynin antagonism of drug-induced spasms in detrusor. *Pharmacology*, 151, 31-39, 1977.
10. **Yarker Y, Goa KL, Fritton A:** Oxybutynin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*, 6, 243-262, 1995.
11. **Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B:** Tolterodine – A new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharm*, 327,195-207, 1997.
12. **Longhurst PA, Uvelius B:** Pharmacological techniques for the in vitro study of the urinary bladder. *J Pharm Toxicol Methods*, 45, 91-108, 2001.
13. **Szell EA, Yamamoto T, De Groat WC, Somogyi GT:** Smooth muscle and parasympathetic nerve terminals in the rat urinary bladder have different subtypes of alpha1 adrenoceptors. *Br J Pharmacol*, 130 (7): 1685-1691, 2000.
14. **Andersson K-E, Appell R, Awad S, Chapple C, Drutz H, Finkbeiner A, Haab F, Vela Navarrete R:** Pharmacological treatment of urinary incontinence. In, Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds): Incontinence, 2nd Inter-national Consultation on Incontinence. Plymouth, UK, Plymbridge Distributors Ltd. pp. 479-511, 2002.
15. **Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC:** M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol*, 136,641-643, 2002.
16. **Andersson KE:** Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 3, 46-53, 2004.
17. **Chopin A, Eglen RM, Hegde SS:** Pharmacological characterization of muscarinic receptors in rabbit isolated iris sphincter muscle and urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 1245, 883-888, 1998.
18. **Wust M, Averbek B, Reif S, Brater M, Ravens U:** Different responses to drugs against overactive bladder in detrusor muscle of pig, guinea pig and mouse. *Eur J Pharmacol*, 454 (1): 59-69, 2002.
19. **Uckert S, Stief CG, Odenthal KP, Truss MC, Lietz B, Jonas U:** Responses of isolated normal human detrusor muscle to various spasmolytic drugs commonly used in the treatment of the overactive bladder. *Arzneimittelforschung*, 505, 456-460, 2000.
20. **Kato K, Kondo A, Saito M, Miyake K, Wein AJ, Levin RM:** In vitro intravesical instillation of anticholinergic, anti-spasmodic and calcium blocking agents to decrease bladder contractility. *Urol Int*, 47 (Suppl 1): 36-8, 1991.
21. **Levin RM, Wein AJ:** Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder. *J Urol*, 1282, 396-398, 1982.
22. **Nelson CP, Gupta P, Napier CM, Nahorski SR, Challiss RA:** Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and sub-mandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther*, 310 (3): 1255-1265, 2004.
23. **Angelico P, Velasco C, Guarneri G, Leonardi A, Testa R:** Urodynamic effects of oxybutynin and tolterodine in conscious and anesthetized rats under different cystometrographic conditions. *BMC Pharmacol*, 5, 14, 2005.
24. **Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R:** Which muscarinic receptor is important in the bladder? *World J Urol*, 195, 299-306, 2001.
25. **Arisco AM, Kraus SR:** Does intravesical atropine have equivalent efficacy to oral oxybutynin in the treatment of detrusor overactivity? *Nat Clin Pract Urol*, 4 (10): 538-539, 2007.
26. **Levin RM, Whitbeck C, Borow A, Burden O, Legett RE:** Effectiveness of vaginally administered oxybutynin on rabbit bladder function. *Urology*, 616, 1273-1277, 2003.