

## MESANENİN NON-ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK KONTROLÜ

### NON-ADRENERGIC, NON-CHOLINERGIC CONTROL OF THE URINARY BLADDER

Serap GÜR\*

\* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı 06100, Tandoğan, Ankara.

#### ÖZET

*Mesane postgangliyonik sinirlerin ucundan asetil kolinle birlikte salıverilen adenozin 5'-trifosfat (ATP), kendine özgü  $P_{2x}$  reseptörlerini aktive etmektedir.  $P_{2x}$  reseptörlerinin aktivasyonu prostaglandinlerin senteziyle de yakından ilişkilidir ve prostaglandinler nonkolinerjik olan bu yanıtlara anlamlı olarak katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan, nöropeptid Y (NPY), vasoactive intestinal peptid (VIP), somatostatin, substans P (SP), kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) gibi birçok nöropeptidler de üriner kanalı innerve eden sinirlerde bulunmuşlardır ve mesanede nörotransmitter gibi değil de; daha çok nöromodulator gibi davranmaktadırlar. Modulator etkilere en iyi örnek olarak gama amino butirik asit (GABA) gösterilmektedir. Bu bileşik, vesiküler nöronlarda etkisini  $GABA_a$  veya  $GABA_b$  reseptörlerinin aktivasyonu ile gösterdiği ve böylece parasempatik transmisyonu potansiyalize veya inhibe edebildiği ortaya konulmuştur. Bu derlemede derinlemesine tartışılmamakla beraber, hamilelik ve yaşlılık gibi bazı hastalık durumlarında mesaneyi innerve eden sinirler ve onların nörotransmitterleri ve reseptörleri, olağanüstü değişkenlik göstermektedirler. Sonuç olarak; mesane içerdiği transmitter ve reseptörlerin çeşitliliği nedeniyle farmakolojik araştırmalar için geniş olarak kullanılmaktadır.*

*Anahtar kelimeler: Mesane, ATP, GABA, NPY, VIP*

#### SUMMARY

*In the urinary bladder, ATP is an excitatory neuromuscular transmitter, possibly a cotransmitter with acetylcholine from postganglionic parasympathetic nerves, which activates  $P_{2x}$ -purinoceptors. The synthesis of prostaglandines is closely linked to the activation of  $P_{2x}$ -purinoceptors, and these compounds make a significant contribution to non-cholinergic responses. Many neuropeptides, such as NPY, VIP, somatostatin, SP and CGRP are found in nerve innervating the lower urinary tract, but it is unlikely that any is neuromuscular transmitter in the detrusor; rather, they may act as potent modulators of sympathetic and parasympathetic transmission. Modulatory actions are shown by GABA par excellence: this compound is also well represented in vesicular neurons and via activation of  $GABA_a$  or  $GABA_b$  receptors, can potentiate or inhibit parasympathetic transmission. Although not discussed in depth in this review, the urinary bladder shows extraordinary plasticity in expression of nerves and of their neurotransmitters and receptors under pathophysiological conditions, including pregnancy and ageing as well as disease states. Finally, the accessibility of the urinary bladder and the enormous range of chemoreceptors that it possess has led to its being used extensively for pharmacological investigations of transmitter and drug receptors and their subclasses.*

*Key Words: Urinary bladder, ATP, GABA, NPY, VIP*

## GİRİŞ

Mesane ve idrar kanalı, fizyolojik olarak intramural, spinal ve supraspinal düzeylerden gelen kompleks bir sinirsel kontrol altındadır. Sempatik sinir sistemi, mesanenin dolumu sırasında, gelişen eksitator transmisyonu inhibe etmektedir, ayrıca, mesane boynu ve idrar kanallarının kapalı tutulmasında etkinlik göstermektedir. Oysa; parasempatik sistem, mesane düz kasının kontraksiyonunda ve çıkış yapılarının gevşetilmesinde etkinlik göstermektedir. Asetilkolin ve ATP, mesanede, eksitator postgangliyonik parasempatik nöromusküler transmisyonuna aracılık etmektedirler. Mesane boynu ve üretranın uyarılması postgangliyonik sempatik sinirler aracılığı ile olmaktadır ve adrenerjik özellik göstermektedir. Bu derlemede; pürinerjik mekanizmalar, etraflı bir biçimde açıklanmaya çalışılmıştır ve pürinerjik mekanizmalarla ilişkili olarak prostaglandinlere de yer verilmiştir. Mesanede, VIP, Nöropeptid Y, bombesin, somatostatin, substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), gama amino butirik asit (GABA) ve bradikinin gibi nörotransmitterler, hem nöromusküler transmitter ve hem de pürinerjik, adrenerjik ve kolinerjik aktivitenin potansiyalizasyonu veya inhibisyonunda nöromodulator rolü oynamaktadırlar.

### **Adenosin 5'-trifosfat (ATP)**

Mesane, kolinerjik sinirler tarafından kontrakte edilmektedir ve bu kontraksiyon kolinerjik antagonist olan atropin tarafından kısmen bloke edilmektedir. Atropine rezistant olan bu kısım, yaklaşık 100 yıldan beri mesanede gözlenmektedir. Daha sonra yapılan araştırmalarda, bunun ATP'yle ilişkili bir yanıt olduğu ve burada ATP'nin transmitter olarak kullanıldığı düşüncesi ortaya atılmıştır. Bu veriler, transmitter salınım çalışmaları, izole organlarla yapılan farmakolojik araştırmalar, ekstrasellüler veya intrasellüler elektrotlar ve "voltaj klamp" teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Mesane, düşük frekanslı elektrik akımı ile stimüle edildiği zaman, oluşan kontraktıl yanıt, nonkolinerjik iken, yüksek frekanslarla stimüle edildiğinde oluşan yanıt, büyük oranda kolinerjiktir (1,2). Elektriksel stimülasyonla ATP'nin salıverilmesi gerçekleştirildiğinde, kalsiyum bulunmayan veya tetrodotoksin bulunan ortamda bu yanıtlar azaltıldığı ve ortadan kalktığı gösterilmiştir. Guanetidin ve 6-hidroksidopamin varlığında, bu yanıtlar değiştirilmemiştir. ATP, mesanede bulunan  $P_2$  pürinoseptörlere ve özellikle de  $P_{2x}$  alt tipine etkimektedir. Bu reseptör, alt grubu, arilazidoaminopropiyonil ATP (ANAPP3) ile bloke edilmektedir ve a-p-metilen ATP ve ATP ile de desensitize edilmektedir. Tavşandan alınan mesane şeritlerinde, ATP'ye ilişkin yanıtlarda taşıflaksi gelişmektedir ve bu taşıfiaksiden prostaglandinlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu preparatlarla yapılan çalışmalarda genellikle, indometazin gibi prostaglandin biyosentez inhibitörleri ortama ilave edilmektedir (3).  $\alpha$ - $\beta$ -metilen ATP, ATP'nin metabolik olarak stabil olan bir analogudur ve  $P_{2x}$ -pürinoseptörlerin potent agonistidir. Bu analog, pürinoseptörlerde

hızlı desensitizasyonuna yol açmaktadır ve pürinerjik transmisyona karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Atropin ve  $\alpha$ - $\beta$ -metilen ATP varlığında, insan, kobay, sıçan gibi birçok türlerden alınan mesane preparatlarında, postgangliyonik parasempatik sinir stimülasyonu ile oluşturulan kontraktıl yanıtlar ortadan kaldırılmaktadır (2,5). Günümüzde, yeni bulunan suramin adlı bir bileşimin de mesanedeki  $P_{2x}$  purinoseptörlerini antagonize ettiği gösterilmiştir (6).  $P_{2x}$  purinoseptörlerin voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açtığı ortaya konulmuştur.

$\alpha$ - $\beta$ -metilen ATP kullanılarak, sıçan ve kobay mesanesinde yapılan radyoligand bağlanma yöntemleriyle,  $P_{2x}$  reseptörlerinin lokalizasyonu gösterilmiştir. Mesane boynunda ve üretrada daha düşük oranda lokalize edilmektedir.

Yapılan araştırmalarda, mesanenin kolinerjik ve pürinerjik uyarılmasına ilişkin belirgin ayrılıklar gösterilmektedir. Mesanenin kontraksiyonunun, ilk geçici fazının genellikle pürinerjik olduğu, sekonder ve uzayan ikinci fazının ise kolinerjik olduğu belirtilmektedir (7). İdrar atılımının başlangıcından, pürinerjik transmisyona sorumlu olduğu, bu periyodun korunması, süresi ve genişliğinden ise kolinerjik transmisyona sorumlu olduğu önerilmektedir.

İnsandan alınan mesane düz kas örneklerinde, bu nöromusküler transmisyona pürinerjik komponentin bulunup, bulunmadığına ilişkin ortak bir görüş bulunmamaktadır. İnsandan mesane preparatı, genellikle, karsinomali bireylerden alınmaktadır. Alınışı ve laboratuvara taşınması sırasında meydana gelen gecikmelere ilişkin bazı problemlerden dolayı bu pürinerjik yanıtların elde edilemediği vurgulanmaktadır. Diğer önemli bir problem ise insan mesane düz kasının özelliğinden kaynaklanmaktadır. İnsan detrüsor kası, çok kısa kronaksi özelliğine sahiptir, yani bu dokunun nöral elementlerini elektriksel olarak stimüle etmek çok zordur ve hatta olanaksızdır. Ancak; öteki deney hayvan türlerinden izole edilen düz kas preparatlarının sinir lifleri daha kısadır ve bu yüzden elektriksel alan stimülasyonu ile nöral komponentleri stimüle edilebilmektedir. Bu nedenle insan mesanesinde nöromusküler transmisyona nonkolinerjik bir komponentinin olup olmadığı sorusu henüz kesin yanıt bulmamıştır (8).

ATP'nin mesanede yalnızca kontraksiyona aracılık etmediği, bununla birlikte  $P_{2y}$  reseptörleri aracılığıyla relaksasyon oluşturduğu da gösterilmektedir (8, 9).

Mesanede oluşan bu atropin rezistan pürinerjik nörotransmisyona karakteristikleri büyüme, gelişme, ve yaşlanma gibi fizyolojik ve bazı patofizyolojik şartlar (35) altında değişmektedir. Örnek vermek gerekirse; tavşanlarda, doğumdan hemen sonra pürinerjik komponent daha fazladır (9). Doğumdan, 1 hafta sonra pürinerjik yanıtlar kolinerjik yanıtlara göre giderek azalmaya başlar ve 1 ay sonra kolinerjik elementler çok daha dominanttır (9). Buna karşın, yaşlı sıçanlarda, ATP'nin efikasisinin ve potensinin, genç sıçanlara göre çok daha büyük olduğu gözlenmiştir (10).

Hamilelik sırasında da, pelvisteki organlarda birçok değişiklikler olduğu gözlenmektedir. Özellikle, adrenerjik innervasyona sahip olan kan damarlarında bazı dejenerasyonlar oluşmaktadır. Pürinerjik komponent, hamile tavşanlardan alınan mesane preparat örneklerinde, hamile olmayanlara göre daha yoğundur. Bu dokulara ATP uygulandığında kontraksiyon boyutu daha büyüktür ve kolinerjik komponent ise daha küçüktür (11).

### **Prostaglandinler**

Prostaglandinler, özellikle  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$ , insan dahil birçok türlerden alınan mesane düz kas örneklerinde potent spazmojen oldukları gösterilmiştir (12). Prostaglandin biyosentez inhibitörü olan indometazin, kontraktıl transmisyounun, nonkolinerjik komponentini azalttığı gösterilmiştir. Prostaglandinlerin düz kas hücreleri tarafından sentez edildiği ve kas aktivitesini etkilediği ortaya konulmuştur.

ATP,  $P_{2x}$  pürinoseptörler aracılığı ile aynı zamanda prostaglandin sentezine de sebep olmaktadır. Diğer taraftan, ATP, mesanede primer ve sekonder olmak üzere bifazik bir kontraksiyona sebep olmaktadır. Indometazin bu kontraksiyonun sekonder fazını önlemektedir (13). Prostaglandinlerin, mesanenin kapasitesini arttırarak, tonus kaybına sebep oldukları gösterilmiştir. Buna benzer şekilde, indometazinin, mikturasyon sonunda rezidüel mesane volumünde artışa sebep olduğu da gözlenmiştir. Çoğu bulgular, prostaglandinlerin fizyolojik refleks aracılığı ile postgangliyonik transmisyounun sonucu oluştuğunu göstermektedir (14).

Üriner kanal düz kasında prostaglandinlerin etki mekanizması, adenilat siklazın stimülasyonu ile verapamile duyarlı kalsiyum girişinin artması ve cAMP'nin stimüle edilmesi sonucu oluştuğu öne sürülmektedir. Bu çalışmalarda; mesane düz kasında, cAMP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Prostat bezinin genişlemesinden dolayı mesane çıkışında darlık gelişen prostatlı ve karsinomadan dolayı sistouretrektomili hastalarda, nonkolinerjik komponent daha büyüktür. Bu geniş nonkolinerjik komponent, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna, yani indometasine daha duyarlıdır. İnsan mesane düz kasının  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  tromboksan  $A_2$  ve prostasiklin sentez ettiği gösterilmiştir (15).

### **SubstansP (SP)**

Substans P, mesane düz kasının potent bir spazmojenidir. Kobay ve sıçan mesanesinde, SP,  $NK_1$  reseptörüne etkimektedir. Bu reseptör, insanda da tanımlanmıştır (16). SP,  $NK_2$  reseptörleri aracılığı ile fosfatidil inositol hidrolizini stimüle etmektedir (17). SP'nin gözlenen bu kontraktıl

etkileri muskarinik veya nikotinik antagonistler tarafından belirgin şekilde azaltılmaktadır. SP, mesanede pre- ve postgangliyonik sinirler ve düz kas hücrelerini de içeren birçok etki yerine sahiptir. Pelvik gangliyonda direkt olarak eksitator etkiye sahiptir ve izole düz kas şeritlerinde postgangliyonik sinir uçlarından asetil kolin salınımını uyarmaktadır (18).

SP, postgangliyonik sempatik ve parasempatik sinirler tarafından büyük olasılıkla transmitter olarak kullanılmamakla beraber, yalnızca afferent fonksiyona sahip olan duyu sinirleri tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP)**

Mesanede CGRP kapsaisine duyarlı olan sinirlerin içinde bulunmaktadırlar. Bu sinirlerin periferik terminalleri stimüle edildiği zaman transmitter salan efferent fonksiyon gösterme eğilimindedirler. Topik olarak, mesaneye uygulandığı zaman CGRP mikturasyon refleksi inhibe etmektedir (19), ancak, bunun mikturasyon refleksi sonucu salıverilmesine ilişkin mekanizmalarla ilgili olup olmadığı pek fazla bilinmemektedir. CGRP, sıçan, kobay ve domuz mesane detrusor kasında direkt kontraktıl yanıt oluşturmaktadır (20,21). Bununla birlikte, sıçan mesane boynunda relaksasyonuna sebep olmaktadır ve kobay detrusor kasında ise nöromüsküler transmisyonu inhibe etmektedir. CGRP arter yakınına injekte edildiğinde nöromodulator rolü oynamaktadır ve pelvik sinirinin stimülasyonunun efikasitesini azalttığı gösterilmiştir (22).

### **Bombesin**

Bombesin sıçan ürogenital sisteminin otonomik nöronlarında lokalize edilmiştir ve gastrin salıveren peptidyle yakın ilişkilidir; ancak, insan, domuz mesane ve üretrasında henüz tanımlanmamıştır (23). İnsan mesanesinde bombesin ve onun peptidi olan litorin, kontraksiyona sebep olmaktadır; ancak büyük oranda bir potense sahip değildir. Bombesin, sıçan mesanesinde, potent spazmojendir. Ancak, efikası karbakolun ancak %25'i kadardır. Nörokinin reseptör antagonistleri, bombesin yanıtlarını sıklıkla etkilemektedirler (23).

### **Bradikinin**

Bradikinin mesanedeki diğer bir spazmojendir. B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden etki göstermektedir (24). Kobay mesanesinde, bradikinin eksitator nöromüsküler transmisyonu potansiyalize etmektedir. Bradikinin etkileri, SCI9220 gibi eikozanoid senteziyle ilişkili maddelerle ve lipooksijenaz ve siklooksijenaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedirler (25).

Köpeklerden alınan mesane şeritlerinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalaprik asit, bradikinin kontraktıl yanıtlarını anlamlı olarak potansiyalize etmektedir (26).

### **Vasoaktif İntestinal Peptid (VİP)**

Histokimyasal çalışmalar, idrar kanalının vazoaktif intestinal sinirler tarafından innerve edildiğini göstermektedirler (8). Ancak; nörotransmitter olarak, VİP'in postgangliyonik sinirler tarafından kullanıldığına ilişkin delil henüz bulunmamaktadır. VİP'in mesanedeki etkileri hayvan türlerine göre değişmektedir. Örneğin, kobay ve sıçan mesanesinde, ufak bir kontraksiyon yaparken, tavşan detrüsor kasında, spontan aksiyon potansiyelinin inhibisyonuna ve relaksasyona sebep olmaktadır. Tavşan mesanesi ve üretrasında VİP, asetilkoline ilişkin kontraktıl yanıtları inhibe ederek, nöromusküler transmitterdense daha çok bir nöromodülatör gibi davranmaktadır. VİP, modülasyonu kavşak sonrası düzeyde yapmaktadır; çünkü ölçülen transmitter düzeyinde anlamlı bir değişme gözlenmemektedir (8).

Köpekte hem hipogastrik, hem de pelvik sinirin stimüle edilmesi, veziküler kan akımının artmasına ve VİP salıverilmesine sebep olmaktadır (27). VİP'in arter içine injeksiyonu ise veziküler ve üretral basınçta azalmaya sebep olmaktadır. VİP'in mesanenin dolum fazı sırasında, korpus aktivitesinin azalışı ve mikturasyon sırasında mesanenin relaksasyonunda fizyolojik rolü olduğu sanılmaktadır (27).

Trigonal bölgede, VİP'in mesane boynu ve üretradaki etkileri türler arasında benzerlikler göstermektedir. VİP, sıçan, tavşan, kobay, kedi, köpek ve insanda mesanenin tüm bölgelerinde gevşemeye sebep olmaktadır(27).

### **Nöropeptid tirozin**

Nöropeptid Y (NPY), sıçan, kobay, ve at gibi hayvanlarda pelvik ve intramural vesikal ganglioda bulunmaktadır (28). NPY, sempatik sinirlerde ve kapsaisine duyarlı olan afferent sinirlerde de oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. NPY, nöromusküler transmitter olarak fonksiyon görmemektedir. Mesanede, düzensiz fazik kontraksiyonların amplitüdünü arttırıcı eksitatör etki gösterir. NPY, büyük olasılıkla nöromodülatör olarak fonksiyon görmektedir. NPY sıçan mesanesinde kolinerjik eksitasyonu inhibe etmektedir; oysa, sıçan üretrasında adrenerjik inbisyonu kaldırmaktadır. Kobay detrüsor kasında ise, pürinerjik transmisyonun kavşak öncesi inhibisyonuna sebep olmaktadır (29). İnsanda NPY'nin bağlanma yerleri mesane boynu ve üretranın düz kas hücrelerinde yoğun olduğu otoradyoligand tekniklerle gösterilmiştir. (30)

### **Somatostatin**

Somatostatin, mesanede düz kas ve sinir hücre tabakalarında, intramural sinir hücre ganglion tabakalarında, intramural gangliadaki sinir hücre gövde ve liflerinde bulunmaktadır (31).Somatostatin, İzole tavşan, sıçan ve kobay preparatlarında, tonusun yavaş olarak artmasına sebep olur (32) ve bu atropinle parsiyel olarak bloke edilmektedir. Somatostatin, eksitatör transmisyunun pürinerjik komponentini belirgin olarak potansiyalize etmektedir.

### **Gaba amino butirik asit (GABA)**

GABA ve onun biosentez yolağında yer alan, glutamik asid dekarboksilaz, anlamlı düzeylerde mesanede bulunmaktadır(33). İzole detrusor mesane şeritleri elektriksel olarak stimüle edildiklerinde, GABA saliverilmesi neden olurlar ve bu salınım tetrodotoksinle inhibe edilmektedir. Ekzojen GABA ve bir GABA<sub>A</sub>-reseptör agonisti olan musimol, elektriksel olarak elde edilen yanıtlarda, asetilkolin saliverilmesini deprese etmektedir. Mesanede, gabaerjik mekanizmaların sempatik ve duyuşal yollarla ilişkili olduğu şeklinde kanıt henüz bulunmaktadır. Noradrenalin, GABA salınımını inhibe etmektedir ve SP ise GABA salınımını başlatmaktadır (18). Buna ek olarak; CGRP salınımı, GABA<sub>A</sub> veya GABA<sub>B</sub>. reseptörlerinin aktivasyonu ile artabilmekte veya inhibe edilebilmektedir (34).

GABA'nın, pürinerjik kontraksiyonun başlangıç fazına katkıda bulunmasından ziyade, mikturasyon fazının kolinerjik kontrolünde fizyolojik role sahip olduğu sanılmaktadır. GABA antagonistleri, kolinerjik fazı potansiyalize etmektedirler. Alter içine GABA injeksiyonu, idrar yapımının kolinerjik aracılı olan süresini ve genişliğini inhibe etmektedir (34).

### **SONUÇ**

Mesanede, asetilkolin ve ATP, kontraktıl yanıtlara aracılık eden en önemli iki nörotransmitterdir. Ancak; yine mesaneyi innerve eden çeşitli sinirlerin ucundan salgılanan, prostaglandinler, vazoaktif intestinal peptid (VIP), nöropeptid Y (NPY), bombesin, somatostatin, substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), gama amino butirik asit (GABA) ve bradikinin gibi nörotransmitterler, hem nöromusküler transmitter ve hem de nöromodulatör rolü oynamaktadırlar. Mesanenin dolun fazı sırasında, mesane aktivitesinin azalışı ve mikturasyon sırasında mesanenin relaksasyonunda fizyolojik rollerinin yeni araştırmalarla ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Çeşitli patofizyolojik durumlarda bunlara ilişkin yanıtların yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. **Ambache, N. and Zar, M.A.** "Non-cholinergic transmission by postganglionic motor neurons in mammalian bladder" *J. Physiol. (Lond)* **210**, 761-783 (1970).
2. **Brading, A.F. and Williams, J.H.** "Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and alpha, beta-methylene ATP" *Br. J. Pharmacol.* **99**, 493-498, (1990).
3. **Burnstock, G., Dumsday, B. and Smythe, A.** "Atropin resistant excitation of the urinary bladder: the possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide" *Br. J. Pharmacol.* **44**, 451-461 (1972).
4. **Hoyle, C.H.V.** Transmission: purines. In: Burnstock G., Hoyle CHV. (eds). Autonomic neuroeffector mechanisms. Harwood, Chur, p 367-407 (1992).
5. **Hoyle C.H.V. and Burnstock, G.** "Atropin-resistant excitatory junction potentials in rabbit bladder are blocked by  $\alpha$  -  $\beta$  methylene ATP" *Eur. J. Pharmacol.* **114**, 239-240 (1985).
6. **Usune S., Katsuragi, T. and Furukawa T.** "Effects of PPADS and suramin on contractions and cytoplasmic Ca changes evoked by AP4A, ATP and, -methylene ATP in the guinea-pig urinary bladder" *Br..J Pharmacol.* **117**, 698-702 (1996).
7. **Chancellor, M.B., Kaplan, S.A. and Blavis, J.G.** "The cholinergic and purinergic components of detrusor contractility in the whole rabbit bladder model" *J.Urol.* **148**, 906-909 (1992).
8. **Hoyle, C.H.V. and Burnstock, G.** Postganglionic efferent transmission in the bladder and uretra. In: Maggi CA (ed). Nervous control of the urogenital system. Harwood, Chur, p 349-38 (1993).
9. **Keating, M.A., Duckett, J.W., Synder, H.M., Wein A.J., Potter L., Levin, and R.M.** "Ontogeny of bladder function in the rabbit" *J. Urol.* **144**, 766-769 (1990).
10. **Saito, M., Gotoh, M., Kato, K. and Kondo, A.** "Influence of ageing on the rat urinary bladder function" *Urol. Int.* **47** (Suppl): 39-42 (1991).
11. **Levin, R.M., Zderic, S.A., Ewalt, D.H., Duchett, J.W. and Wein A.J.** "Effects of pregnancy on muscarinic receptor density and function in the rabbit urinary bladder" *Pharmacology* **43**, 69-77 (1991).
12. **Alkondon, M. and Ganguly, D.K.** "Release of prostaglandin E from the isolated urinary bladder of the guinea-pig" *Br. J. Pharmacol.* **65**, 573-577(1980).
13. **Husted, S., Sjögren, C, and Andersson, K.E.** "Mechanisms involved in the direct contractile effect of ATP and field stimulation of isolated rabbit urinary bladder: evidence for prostaglandin release mediated by ADP" *Acta Physiol. Scand* (Suppl) **473**, 38-41 (1979).



14. **Husted, S., Sjögren, C. and Andersson, K.E.** "Direct effects of adenosine and adenine nucleotides on isolated human urinary bladder and their influence on electrically induced contractions" *J.Urol.* **130**, 392-398(1983).
15. **Zwergel, U., Zwergel, T. and Leis, H. J.** "Eicosanid synthesis in the isolated human renal pelvis, ureter and bladder" *Br. J. Urol.* **67**, 246-250 (1991).
16. **Longmore, J. and Hill R. G.** "Characterisation of NK receptors in guinea pig urinary bladder smooth muscle: use of selective antagonists" *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 167-17 (1992).
17. **Palea, S., Corsi, M., Artibani, W., Osatrd, E. and Pietra, C.** "Pharmacological characterization of Tachykinin NK<sub>2</sub> receptors on isolated human urinary bladder, prostatic urethra and prostate" *J. Pharm. Exp.Ther.* **227**(2), 700-705 (1996).
18. **Shirkawa, J., Nakanishi, T., Taniyama, K., Kamidono, S. and Tanaka, C.** "Regulation of the substance P-induced contraction via the release of acetylcholine and gamma-aminobutyric acid in the guinea pig urinary bladder" *Br. J. Pharmacol.* **98**, 437-444 (1989).
19. **Maggi, C.A., Giuliani, S., Santicoli, P., Abelli, L. and Melli A.** "Visceromotor responses to calcitonin gene related peptide (CGRP) in the rat lower urinary tract: evidence for a transmitter role in the capsaicin- sensitive nerves of the ureter" *Eur. J. Pharmacol.* **143**, 73-82 (1987).
20. **Giuliani, S., Wimalawansa, S.J. and Maggi C.A.** "Involvement of multiple receptors in the biological effects of calcitonine gene related peptide and amylin in rat an guinea pig preparations" *Br. J. Pharmacol.* **107**, 510-514 (1992).
21. **Persson, K., Garcia, P. A. and Andersson, K.E.** "Difference in the actions of calcitonin gene-related peptide on pig detrusor and vesical arterial smooth muscle" *Acta Physiol. Scand.* **143**, 45-53(1991).
22. **Stief, C.G., Benard, F., Bosch, R. J. Aboseif, S. R., Lue, T.F., Tanagho, E.A.,** "A possible role for calcitonin-gene related peptide in the regulation of the smooth muscle tone of the bladder and penis" *J. Urol.* **143**, 392-397 (1990).
23. **Ghate, M.A., Gu, J., Allen, J.M. Polak, J.M. and Bloom, S.R.** "Bombesin-like immunoreactivity in female rat genito-urinary tract " *Neurosci. Lett.* **54**, 13-19(1985).
24. **Patra, P.B. and Westfall, D. P.** "Potentiation by bradykinin and substance P of purinergic neurotransmission in urinary bladder" *J. Urol.* **156**,532-535 (1996).
25. **Mizrahi, J., Dion S., Orleans, J.P. and Regoli D.** Activities and antagonism of bombesin on urinary smooth muscles. *Eur. J. Pharmacol.* **111**, 339-345 (1985).

26. **Rouissi, N., Nantel, F., Drapeau, G., Rhaleb, N.E., Dion, S. and Regoli, D.** "Inhibitors of peptidase how they influence the biological activities of substance P, neurokinins, bradykinin and angiotensin in guinea pig, hamster and rat urinary bladders" *Pharmacology* 40, 1986-204 (1990).
27. **Andersson, P.O., Sjogren, C, Uvnas, B. and Uvnas Moberg K.** "Urinary bladder and uretral responses to pelvic and hypogastric nerve stimulation and their relation to vasoactive intestinal polypeptide in the anaesthetized dog" *Acta Physiol. Scand.* 138, 409-416 (1990).
28. **Hindmarsh, J.R., Idowu, O.A., Yeats, W.K. and Zar, M.A.** "Pharmacology of electrically evoked contractions of human bladder" *Br. J. Pharmacol.* 61, 115 (1977).
29. **Lundberg, J.M., Hua X.Y. and Franco-Cereceda, A.** "Effect of neuropeptid Y (NPY) on mechanical activity and neurotransmission in the heart vas deferens and urinary bladder of the guinea pig" *Acta Physiol. Scand.* 121, 325-332 (1984).
30. **Iwasa, A.** "Distribution of neuropeptid Y (NPY) and its binding sites in human lower urinary tract: Histological analysis (in Japanese)" *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 84, 1000-1006 (1993).
31. **Crowe, R. and Burnstock, G.** "A histochemical and immunohistochemical study of the autonomic innervation of the lower urinary tract of the female pig. Is the pig a good model for the human bladder and uretra?" *J. Urol.* 141, 414-422 (1989).
32. **Sjögren, C, Andersson, K.E. and Husted, S.** "Contractile effects of some polypeptides on the isolated urinary bladder of guinea pig, rabbit, and rat" *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Copenh) 50, 175-184(1982).
33. **Kusunoki, M., Taniyama, K. and Tanaka, C.** "Neuronal GABA release and GABA inhibition of ACh release in guinea pig urinary bladder" *Am. J. Physiol.* 246, R 502-R509 (1984).
34. **Santicioli, P., Maggi, C.A. and Melli, A.,** "The postganglionic excitatory innervation of the mouse urinary bladder and its modulation by prejunctional GABA<sub>B</sub> receptors" *J. Auton. Pharmacol.* 6, 53-66 (1986).
35. **Gür, S. and Karahan, S.T.** "Effects of adenosine 5'- triphosphate, adenosine and acetylcholine in urinary bladder and colon muscles from streptozotocin diabetic rats" *Arzneim.- Forsch. /Drug Res.* 47, 1226-1229 (1997).

Başvuru tarihi : 11.04.1997

Kabul tarihi : 21.05.1998

Cilt : 27  
Sayı : 1  
Yıl : 1998

Vol : 27  
No : 1  
Year : 1998

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

	Sayfa
<i>Orjinal Makaleler / Original Articles</i>	
İlkay ÖREN - Bazı Antifungal Etkili Benzoksazol ve Benzimidazollerin <i>C albicans</i> 'a Karşı Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri. QSAR of Some Antifungal Active Benzoxazoles and Benzimidazoles Against <i>C albicans</i> .	1
Nilüfer TARIMCI, Dilek ERMİŞ - Preparation and In vitro Evaluation of Sustained Release Suppositories of Indomethacine. indometazinin Sürekli Etkili Supozituarlarının Hazırlanması ve in vitro Değerlendirilmesi.	11
Nurgün ERDEMOĞLU, Funda BİNGÖL, Bilge ŞENER • <i>Linaria genistifolia</i> (L) Miller ssp. <i>confertiflora</i> (Boiss.) Davis Üzerinde Anatomik Bir Çalışma. An Investigation on the Anatomy of <i>Linaria genistifolia</i> (L) Miller ssp, <i>confertiflora</i> (Boiss.) Davis.	23
<i>Derlemeler / Reviews</i>	
Özge İNAL, Altan YÜKSEL- Kontakt Lensler ve Lens Çözümleri. Contact Lenses and Lens Solutions.	31
Serap GÜR- Mesanenin Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Kontrolü. Non-Adrenergic, Non-Cholinergic Control of the Urinary Bladder.	51