



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANTİDEPRESANLAR VE UTERUS
KASILMASI:
SERTRALİN VE ESSİTALOPRAMİN SIÇAN
MYOMETRİYUMUNA ETKİLERİ ÜZERİNE *IN
VITRO* BİR ARAŞTIRMA**

Samet ÖKSÜZ

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih
Samet ÖKSÜZ
(İmza)

İthaf

Bu doktora tezimi özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarına ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Tez aşamasında sadece bilimsel ve akademik tecrübesiyle değil hayat tecrübeleriyle de bana değer katan değerli danışman hocam Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, tez süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Doç. Dr Mukadder OKUYAN ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Faruk ÖZYAŞAR'a, Doç. Dr. Zafer ŞAHİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KALKAN'a, Uzm. Dr. Ali Yavuz UZUN'a ve bölümde çok güzel dostluklar kurduğumuz asistan arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Bu zorlu maratonda bana önce hayatımın en büyük üzüntüsünü yaşatan sonrasında bana tarif edilmez mutluluklar yaşatan tatlı kızım İpek ÖKSÜZ'e ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Arzu Melek ÖKSÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Samet ÖKSÜZ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Depresif Bozukluk	2
2.1.1. Bir Hastalık Olarak Depresif Bozukluk	2
2.1.2. Depresif Bozukluğun Etiyolojisi	4
2.1.3. Depresif Bozuklukta Tedavi İlkeleri	5
2.1.4. Gebelik ve Depresif Bozukluk	6
2.1.5. Gebelikte Depresif Bozukluk Tedavileri	6
2.2. Antidepresanlar	7
2.2.1. Sertralin	7
2.2.2. Essitalopram	8
2.3. Düz Kaslar	8
2.3.1. Düz Kasların Genel Özellikleri	8
2.3.2. Düz Kas Tipleri	9
2.4. Myometrium	9
2.4.1. Uterus Anatomisi	9
2.4.2. Myometriumun Fizyolojisi	10
2.4.3. Myometriumun Kasılma ve Gevşeme Mekanizması	12

2.5. Gebelik Döneminde Farmakoterapi İlkeleri	13
2.6. Sağlık Alanında Deneysel Araştırmaların Değeri, Önemi ve Klinik Gelişime Yansıma Süreci	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Deneylerde Kullanılan Hayvanlar	16
3.2. Deney Prosedürleri	16
3.2.1 Vajinal Smear ile Gebelik Tespiti	16
3.2.2. Deneylerde Kullanılan İlaçlar	16
3.2.3. Sıçan Uterus Segmentlerinin Elde Edilmesi ve Organ Banyosuna Yerleştirilmesi	17
3.2.4. İzometrik Kasılmaların Kaydedilmesi ve Farmakolojik Testler	18
3.2.5. Deney Verilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	20
4. BULGULAR	21
4.1. Gebe Olmayan Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Sertralinin Etkisi	21
4.2. Gebe Olmayan Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasımlara Sertralinin Etkisi	23
4.3. Gebe Olmayan Sıçan Myometrium Kasılmalarına Essitalopramın Etkisi	26
4.4. Gebe Olmayan Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasımlara Essitalopramın Etkisi	29
4.5. Gebe Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Sertralinin Etkisi	32
4.6. Gebe Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasımlara Sertralinin Etkisi	35
4.7. Gebe Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Essitalopramın Etkisi	38
4.8. Gebe Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasımlara Essitalopramın Etkisi	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52
EKLER	60
EK 1. Etik Kurul Onayı	61
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa

Tablo 1. DSM-5 Major Depresif Bozukluk tanı kriterleri

3



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Sertralinin molekül yapısı	7
Şekil 2. Essitalopramın molekül yapısı	8
Şekil 3. Düz kas tipleri	9
Şekil 4. Düz kas kasılma ve gevşeme mekanizması	13
Şekil 5. Deney prosedürü	19
Şekil 6. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda frekansa etkileri	21
Şekil 7. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların amplitüt değerlerine etkileri	22
Şekil 8. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların EAA'a etkileri	23
Şekil 9. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmaların frekansına etkileri	24
Şekil 10. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	25
Şekil 11. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'a etkileri	26
Şekil 12. Gebe olmayan sıçan myometriumunda essitalopramın spontan kasılmalara etkisi	27
Şekil 13. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların frekansına etkileri	27
Şekil 14. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların amplitüt değerlerine etkileri	28
Şekil 15. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'a etkileri	29
Şekil 16. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda frekansa etkileri	30

Şekil 17. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	31
Şekil 18. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'a etkileri	32
Şekil 19. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda frekansa etkileri	33
Şekil 20. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	34
Şekil 21. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'a etkileri	35
Şekil 22. Gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara sertralinin etkisi	36
Şekil 23. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımların frekansına etkileri	36
Şekil 24. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	37
Şekil 25. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'a etkileri	38
Şekil 26. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasımların frekansına etkileri	39
Şekil 27. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	40
Şekil 28. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'a etkileri	41
Şekil 29. Gebe Sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara essitalopramın etkisi	42
Şekil 30. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda frekansa etkileri	42
Şekil 31. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri	42

Şekil 32. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'a etkileri

43



RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Myometrium doku kesitlerinin hazırlanması	17
Resim 2.	Organ banyosuna asılı myometrium kesitleri	18



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

5-HT	5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
EAA	Kasılma Eğrisi Altında Kalan Alan
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
IP₃	İnositol Trifosfat
KAM	Kalmodulin
K_{ATP}	ATP Duyarlı Potasyum Kanalı
K_(Ca²⁺)	Kalsiyum Bağımlı Potasyum Kanalı
Kv	Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı
MAO-A	Monoaminoksidaz-A
MHZK	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
OT	Oksitosin
OTR	Oksitosin Reseptörü
PPH	Persistan Pulmoner Hipertansiyon
sAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
SR	Sarkoplazmik Retikulum
SSGI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

Formüller

MgSO₄	Magnezyum Sülfat
Na⁺	Sodyum
Ca²⁺	Kalsiyum
KCl	Potasyum Klorür
K⁺	Potasyum
Cl⁻	Klor

ÖZET

Antidepresanlar ve Uterus Kasılması: Sertralin ve Essitalopramın Sıçan Myometriumuna Etkileri Üzerine *In Vitro* Bir Araştırma

Hamilelik esnasında ve bebek doğurduktan hemen sonra, biyolojik, hormonal ve psikososyal değişiklikler sonucu, birçok kadın (yaklaşık %10) depresyon yaşar. Dahası, antidepresan tedavisi alan bazı kadınlar hamile kalabilir. Depresyon belirtileri günlük yaşamı ciddi şekilde etkiler ve tedavi edilmemiş depresyon hem annenin hem de bebeğin sağlığına zararlı olabilir, bu nedenle ilaç kullanımını içeren tedavi gerekebilir. Dolayısıyla, hamilelik sırasında antidepresan kullanmaya başlamak veya devam etmeye karar vermek hala zor bir konudur. Yapılan çalışmalarda hamilelik sırasında depresyon tedavisi için ilaç kullanan annelerde düşük, erken doğum ve doğumdan sonra rahim kanaması ihtimalinde artışlar bildirilmiştir ancak bu yan etkilerin sistemik olarak mı yoksa doğrudan myometrium kası üzerine direk bir etki sonucu mu geliştiği bilinmemektedir. Bu tez çalışmasında, yetişkin sıçanlardan izole edilmiş myometriyal doku örneklerinde spontan ve oksitosinle indüklenmiş kasılmalara sertralin ve essitalopram'ın etkileri incelendi. Sprague-Dawley sıçanlardan elde edilen myometriyal şeritler organ banyosuna asılarak izometrik kasılmalar kaydedildi. Organ banyosunda uygulanan asma gerimine adaptasyon sonrasında gelişen spontan kasılmalar değerlendirildi ve bazı protokoller için kasılmalar oksitosin ile uyarıldı. Sertralin ve essitalopramın kümülatif konsantrasyonlarının kasılmaların amplitüd, frekansı ve kasılma eğrisi altındaki alan değerleri üzerine etkileri 10 dakikalık periyotlarla değerlendirildi.

Sertralin 10×10^{-6} konsantrasyonunda gebe olmayan sıçanlarda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA (kasılma eğrisi altında kalan alan) ve frekans değerlerini anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$). Sertralin 10×10^{-6} konsantrasyonunda gebe sıçanlarda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA değerlerini anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$). Ayrıca sertralin gebe sıçanlarda 3×10^{-6} ve 10×10^{-6} konsantrasyonlarında spontan kasılmalarda EAA değerlerini azalttı ($p < 0.05$). Essitalopram gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalarda 10×10^{-6} konsantrasyonunda EAA değerlerini anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$).

Sertralinin ve essitalopramın sıçan myometriumun kasılmalarına olan minimal inhibitör etkisi yukarıda belirtildiği gibi doza bağımlı olarak çıkmaktadır ve bu inhibitör etkinin çıktığı dozlar klinik ilintili dozların üstünde belirlenmiştir. Ancak *in vitro* hayvan modelindeki bu etkilerin insan çalışmalarıyla desteklenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, Essitalopram, Myometriyal kasılma, Organ banyosu, Sertralin

ABSTRACT

Antidepressants and Uterine Contractility: An *in vitro* Investigation on The Effects of Sertraline and Escitalopram on Rat Myometrium

During pregnancy and shortly after delivering a baby, many women (about 10%) experience depression as a result of biological, hormonal and psychosocial changes. Moreover, some women on antidepressant treatment may become pregnant. As the depression symptoms seriously interfere with daily life and untreated depression can have harmful effects on both the mother and the baby, therapy including use of medication may be required. So, deciding to start or continue to antidepressants during pregnancy is continuous to be a difficult topic. Studies have reported an increased likelihood of miscarriage, preterm delivery and postpartum uterine bleeding in mothers taking medication to treat depression during pregnancy, but it is not known whether these side effects occur systemically or as a result of a direct effect on the myometrium muscle. In this thesis, the effects of sertraline and escitalopram on spontaneous and oxytocin-induced contractions in myometrial tissue samples isolated from adult rats were investigated. Myometrial strips obtained from Sprague-Dawley rats were suspended in an organ bath and isometric contractions were recorded. Spontaneous contractions after adaptation to the hanging tension applied in the organ bath were evaluated and contractions were stimulated with oxytocin for some protocols. The effects of cumulative concentrations of sertraline and escitalopram on the amplitude, frequency and area under the contraction curve values of contractions were evaluated by 10-minute periods.

Sertraline significantly decreased the AUC (area under the contraction curve) and frequency values in oxytocin-induced contractions in non-pregnant rats at a concentration of 10×10^{-6} ($p < 0.05$). Sertraline significantly decreased the AUC values in oxytocin-induced contractions in pregnant rats at a concentration of 10×10^{-6} ($p < 0.05$). In addition, sertraline decreased the AUC values in spontaneous contractions in pregnant rats at 3×10^{-6} and 10×10^{-6} concentration ($p < 0.05$). Escitalopram significantly decreased AUC values in spontaneous contractions in non-pregnant rats at a dose of 10×10^{-6} ($p < 0.05$).

The minimal inhibitory effect of sertraline and escitalopram on contractions of rat myometrium is dose dependent as mentioned above, and the doses at which this inhibitory effect occurs are above clinically relevant doses. However, further studies are needed to support these effects in the *in vitro* animal model with human studies.

Key Words: Antidepressant, Escitalopram, Myometrial contraction, Organ bath, Sertraline

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hamilelik çoğu kadın için stresli bir süreçtir. Gebelik sürecinde aynı anda mutluluk, üzüntü, kaygı ve korku gibi çeşitli duygular aynı anda yaşanabilir. Doğacak bebeğin sevincinin yanında bakımıyla ilgili kaygılar, hamileliğe bağlı işlevsellikte azalma, hormonal değişiklikler gibi faktörler bu dönemde anne adayları için zorlayıcı faktörler olabilir. Hamilelikte vücutta meydana gelen fizyolojik değişiklikler ruhsal hastalıkların ortaya çıkışına zemin hazırlayabilir.

Ruhsal hastalıkların da gebede ve bebekte çeşitli olumsuz etkileri bilinmektedir. Araştırmalar, hamile kadınların önemli bir kısmında (oranlar düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olabilmekle birlikte yaklaşık %10) hamilelik sırasında depresif bozukluk geliştiğini öne sürmektedir. Depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar preterm eylem, postpartum hemoraji, bebekte malformasyon ve otizm riski gibi problemlere yol açsa da, kullanılmaması durumunda annenin öz bakımında azalma, intihar riski, beslenme sorunları ve depresif bozukluğun oluşturduğu inflamasyona bağlı bebekte olası etkiler de dikkatle değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) grubu ilaçların damar (1, 2), vas deferans (3) ve ileum (4) gibi yapıların düz kaslarını gevşettiğini göstermektedir. Bu çalışmada sertralin ve essitalopramın sıçan myometriumunda (gebe ve gebe olmayan sıçanlardan izole edilen düz kas kesitlerinde) oluşan spontan ve uyarılmış kasılmalar üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresif Bozukluk

2.1.1. Bir Hastalık Olarak Depresif Bozukluk

Depresif bozukluk eski çağlardan beri bilinen bir durumdur. Hipokrat milattan önce. 5. yüzyılda ilk olarak depresif bozukluğu melankoli olarak adlandırmış ve sebebini “kara safra”ya bağlanmıştır. Heterojen doğası sebebiyle tanımlaması zor olan bu hastalık çağlar boyu değişerek günümüze kadar gelmiştir. Günümüzde depresif bozukluğu tanımlamak için sıklıkla DSM (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) dizgesi kullanılmaktadır (Tablo 1).

Depresyon, bunalıtlı, çökkün duygu durumla birlikte konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma, günlük etkinliklerden keyif alamama, konsantrasyon güçlüğü, uyku ve iştah problemleri, ölüm-intihar düşünceleri ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile giden bir sendromdur.

Depresif bozukluk dünya çapında yaklaşık 280 milyon kişinin etkilendiği yaygın bir hastalıktır ve yetişkinler arasında %5.0, 60 yaşından büyük yetişkinler arasında %5.7 olmak üzere nüfusun tahmini %3.8'i etkilenir ve depresif bozuklukta %8 ihtimalle intihar riski vardır (5). Depresif bozukluğun ekonomik yükü yaklaşık 210 milyar dolardır. Yaşam yıllarına uyarlanmış yeti yitimi hesaplamasına göre depresif bozukluk dünyada yeti yitimine yol açan dördüncü hastalık olarak bulunmuştur (6).

Depresif bozuklukta ilk basamak tedavi sonrasında remisyon oranları %27.52'de kalmaktadır ve ardışık tedaviler sonrası ancak %60'a kadar çıkmaktadır (7). Belirtileri düzelen hastalarda bile bir depresyon atağının yineleme ihtimali yaklaşık %40 civarındadır ve depresif dönemlerin sayısı arttıkça remisyonda geçen süre azalmakta ve yineleme oranı artmaktadır (8).

Tablo 1: DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterleri

DSM-5 Major depresif bozukluk tanı kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
2. Bütün ya da nerdeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
3. İştah değişikliği. Kilo kaybı veya kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (Enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (Sanrısız olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (Öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Klinik açıdan belirgin bir sıkıntı veya toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da çeşitli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun organik etkilerine bağlı ortaya çıkmış değildir

D. Depresyon dönemi şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Mani dönemi veya hipomani dönemi kriterleri hiçbir zaman karşılanmamıştır

2.1.2. Depresif Bozukluğun Etiyolojisi

Depresif bozukluğun etiyojisini açıklamak için birçok teori ortaya atılmış olsa da hiçbiri tek başına depresif bozukluğun oluş sebebini açıklamıyor gibi görünmektedir.

Tarihsel açıdan baktığımızda ilk patofizyolojik teori olan ve 1960'larda Joseph Schildkraut tarafından öne sürülen monoamin hipotezi, depresyon için iproniazid etken maddesinin başarılı kullanımına dayanıyordu (9). Bu teori; MSS'nin bazı alanlarında monoamin nromediatrlerinin yetersizliğinin, depresyon gelişimine yol açmış olabileceğini. İlerleyen zamanlarda antidepressanların kullanıma girmesiyle beraber sinaptik aralıktaki monoamin düzeylerinin hızlıca yükselmesine rağmen tedaviye yanıtın aynı hızla başlamaması bize bu hipotezin aslında yetersiz olduğunu göstermiştir.

Depresif bozukluğun etiyojisinde stres sorumlu tutulan etkenlerden bir başkasıdır. Psikolojik stresin insan vücudu üzerine etkileri; artan seviyelerde inflamatuvar belirteçler, nöroendokrin stres tepkilerinde artış ve beyin işlev ve morfolojisinde olan değişiklikleridir (10).

Stresin depresif bozukluğa yol açtığı teorisi, depresyon gelişiminin altında yatan mekanizma olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistemi hiperaktivitesinin olduğu varsayımına dayanmaktadır. HPA aksı insan vücudu strese maruz kaldığında ve değişen çevresel koşullarında adaptasyondan sorumludur. Yapılan çalışmalarda depresif bozuklukta bu aksın anormal işleyişinin örnekleri rastlanmıştır ve çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (11).

Nroenez ve nöroplastisite değişiklikleri de depresif bozukluğun etiyojisinde ne sürülen mekanizmalardan bazılarıdır.

Genetik faktörler de depresif bozukluğun etiyojisinde suçlanan etkenlerden biridir. Aile ve ikiz araştırmaları, genetik faktörlerin özellikle çocukluk ağı depresyonlarında önemli bir rol oynadığına dair sonuçlar çıkarmıştır (12). Tekrarlayıcı ve erken başlangıçlı depresyonda kalıtımın rolünün daha belirgin olduğu düşünülmektedir (13). alışmalar depresif bozukluğa neden olacak temel bir genin varlığını bulmasa da birçok genin etkisiyle bozukluğun ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Literatür, dopamin β -hidroksilaz, dopamin reseptör, dopamin taşıyıcı ve BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) genlerinin depresif bozukluk gelişmesinde ki etkisinden bahsetmektedir. Dopamin reseptörlerinin, dopamin taşıyıcı ve BDNF'nin yukarı regülasyonunun yanında serotonin taşıyıcısının,

monoaminoksidaz-A (MAO-A) ve katekolamin-o-metil transferaz'ın aşağı regülasyonunun strese karşı dirençle ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). FKBP5 geni HPA'da yer alan bir gendir ve ekspresyonunun depresif bozukluk öyküsü ile ilişkili olduğunu bulmuştur (15).

Yaşam olaylarının zorluğu, çevre koşullarının uygunsuzluğu ve kötü aile koşulları, çocuk ve ergenlerde depresif bozukluğun oluşumunu ve gidişini etkileyen faktörlerdendir. Lewinsohn ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, depresif ergenlerin depresif olmayan ergenlere göre zorlu yaşam olaylarını daha fazla yaşamış olduklarını gösterecekleri dahi zorlu yaşam olaylarının depresif bozukluk oluşmasında bağımsız bir etken olarak saptanmadığını belirtmişlerdir (16). Bireyin stresli durumlar ile karşılaştığı takdirde sosyal desteğinin zayıf olması da daha kolay depresif bozukluk geliştirmesine sebep olabilmektedir.

Depresif bozuklukta biyokimyasal düzeneklerin etkisi de yadsınamaz bir gerçektir. Çalışmalar depresif bozuklukta noradrenalin, serotonin, dopamin gibi monoaminler, GABA, P-maddesi, BDNF, TRH, CRF, somatostatin, leptin, asetilkolin gibi birçok nörotransmitterin rolü olduğunu göstermektedir. Bunlardan noradrenalin çökkünlükte MAO-A enziminin etkinliğinin artması, kortekste beta adrenerjik reseptör yoğunluğunun artması, noradrenalin turnoverının artması gibi mekanizmalardan etkilenir. Serotonin uyku-uyanıklık, cinsel istek, yeme isteği, beden ısısı gibi işlevlerde önemli rol oynar. Depresif bozukluk sırasında MAO-A enziminin etkinliğinin artması, trombositlerde beyin dokusunda serotonin-2 reseptör artışı, serumda L-triptofan yoğunluğunun düşük olması, serotonin taşıyıcı genin polimorfizmini taşıyanlarda erken yaşam stresörlerine duyarlılık ve ileri yaşlarda çökkünlük geçirmeye yatkın olması gibi bulgular serotonin varsayımını destekler. Dopamin zevk almayı düzenleyen esas nörotransmitterlerdendir. Depresif bozuklukta dopamin taşınımının azalması, beyin omurilik sıvısında dopamin metabolit düzeyinin düşüklüğü ve dopamini etkileyen ilaçların antidepresan etkinliği dopaminin depresif bozukluk etiyolojisindeki yerini gösterir (17).

2.1.3. Depresif Bozuklukta Tedavi İlkeleri

Depresif bozuklukta tedavi hedefi tam remisyonu sağlamak ve işlevselliğin geri dönmesidir. Depresif bozukluğun sağaltımında elektrokonvülsif terapi, ilaçlar ve psikoterapinin etkisi kanıtlanmıştır. Antidepresanlar asıl tedavi olmasına rağmen hafif depresif bozuklukta psikososyal sağaltım yöntemleri yeterli olabilir. Günümüzde depresif bozukluğun tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar seçici serotonin geri inhibitörleridir.

2.1.4. Gebelik ve Depresif Bozukluk

Depresif bozukluk kadınlarda daha sık görülmektedir ve gebelik, doğum ve sonrası döneme denk gelen doğurganlık döneminde daha sık görülür (18). Gebelik fizyolojik bir süreç olmakla birlikte bu süreçte yaşanan hormonal, biyolojik ve psikososyal değişimler psikiyatrik sorunlara yol açabilmektedir. Gebelikte depresif bozukluk anneyi etkilediği kadar bebeği de etkileyebileceğinden tanı ve tedavi sürecinde hassas bir yaklaşım gerektirir.

Hamile kadınlarda depresyon oranı orta ve az gelirli ülkelerde daha fazla olmak üzere %10 civarındadır (19). Amerika’da yapılan çalışmalarda hamile kadınlarda unipolar major depresyon oranı ortalama %7-%13 bulunmuştur (20). Amerika’da kadınların %10’u hamileliklerinin bir kısmında antidepresan tedavisi alır (21, 22). Türkiyede gebelerde depresif semptom görülme oranını Karaçam ve Ançel %27.3 olarak rapor etmiştir (23).

Gelir ve eğitim düzeyi düşük olan, daha önceden psikiyatrik hastalık geçirmiş olan ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kadınların gebelik döneminde depresif bozukluk açısından riskli olduğu gösterilmiştir (24). Gebelik döneminde depresyon için çocukluk çağı istismarı diğer bir risk faktörüdür (25). Devam eden partner şiddeti gebelik döneminde depresif bozukluk oluşumu açısından başka bir risk faktörüdür (26). Ayrıca gebelik döneminde progesteron, östrojen, prolaktin, tiroid hormonları gibi birçok hormon düzeyinde ciddi değişiklikler oluşmaktadır ve bu değişiklikler de depresif bozukluk açısından risk oluşturma potansiyeline sahiptir.

2.1.5. Gebelikte Depresif Bozukluk Tedavileri

Orta ve hafif depresyonda hamilelerde psikoterapi ilk tercih olarak kullanılırken (27, 28) ağır depresyonda ilk tercih olarak antidepresanlar kullanılır (29). Gebelik sürecinde antidepresan kullanımının ‘düşük riski’nde artış, erken doğum, persistan pulmoner hipertansiyon, yenidoğan konvülziyonu, kardiyak malformasyon, yenidoğan adaptasyon sendromu ve bebekte solunumsal sıkıntı ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (30). Bunun yanında depresif bozukluğun tedavi edilmemesi de benzer riskler oluşturabilmektedir (31). Tedavi edilmemiş depresif bozukluğun annenin özbakımında azalma, gebelik izlemlerinin düzenli yapılamaması, beslenme bozuklukları, sigara alkol ve madde kullanımı ve öz kıyım riski gibi gebelik dönemini ve sonrasını etkileyen olumsuz yönleri de vardır.

Daha önceden antidepresan kullanan hamilelerde monoamin oksidaz inhibitörleri konjenital malformasyon riski ve hipertansif kriz nedeniyle ayrı tutulmakla birlikte (32)

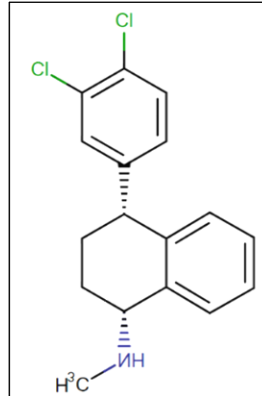
genellikle daha önce aldığı tedavi tercih edilir (33). Daha önce antidepresan tedavi almayan hastalarda ise SSGI'lar genellikle ilk tercih olarak kullanılır (27). SSGI'lardan genellikle sertralin, sitalopram ve essitalopram tercih edilse de paroksetin hariç diğer SSGI'lar da alternatif olarak kullanılabilir (31). Gebelik sürecinde antidepresan tedavi mümkün olduğunca düşük dozda ve kısa sürede uygulanmalıdır. SSGI etkili olmazsa gebelerde en sık yazılan ikinci ilaç türü serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ve genellikle üzerinde daha fazla tecrübeye sahip olunan venlafaksin tercih edilir. Transkranial Manyetik stimülasyon ve elektrokonvülsif tedavide diğer tedavilere yanıt vermeyen dirençli depresyonda gebelerde kullanılabilir (34).

2.2. Antidepresanlar

2.2.1. Sertralin

Naftilamin türevi bir seçici serotonin geri alım inhibitörüdür. Sertralin, oral uygulamayı takiben yavaşça emilir ve kararlı durumda plazmada ana ilaca göre daha yüksek bir konsantrasyonda biriken zayıf aktif bir metabolit olan N-desmetil-sertralini oluşturmak için ilk geçiş oksidasyonuna maruz kalır. Yemeklerle birlikte alındığında absorpsiyon oranı artar. Eleminasyon yarılanma ömrü 22-36 saattir.

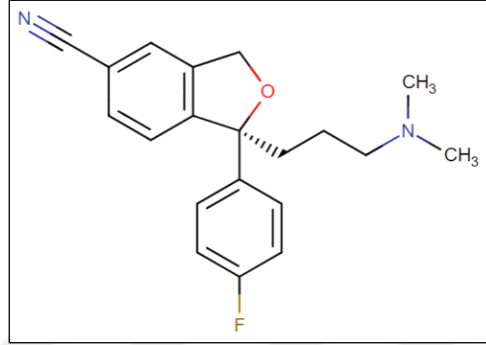
Sertralin seçici olarak presinaptik nöronal membranda serotonin (5-HT) geri alımını inhibe eder. Bu, santral sinir sisteminde artan sinaptik serotonin konsantrasyonu ile sonuçlanır, bu da serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili çok sayıda fonksiyonel değişikliğe yol açar. Sertralin, sigma-1 ve 2 reseptör bağlanma bölgeleri için afinite gösterir (35). Sertralin aynı zamanda terapötik dozlarda dopamin reseptörlerine de etki eder (36).



Şekil 1. Sertralinin molekül yapısı

2.2.2. Essitalopram

Essitalopram, sitalopramın S-enantiomeri olan seçici serotonin geri alım inhibitörü grubundan bir ilaçtır. Oral alımın ardından hızlıca emilir ve gıdalardan etkilenmeden maksimum plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 27-33 saattir ve plazma proteinlerine %56 oranında bağlanır (37).



Şekil 2. Essitalopram molekül yapısı

2.3. Düz Kaslar

2.3.1. Düz Kasların Genel Özellikleri

Düz kas, mikroskopla görülür çizgili yapıya sahip olmadığı için bu adı almıştır. İçi boş organların (örneğin, idrar kesesi) duvarlarında, kan damarlarında, gözde (iris) ve ciltte (örneğin, erector pili kası) bulunur. Düz kas istemsiz kontrol gösterir ve hormonlar, otonom sinir sistemi tarafından nöral uyarım ve yerel faktörler aracılığıyla tetiklenebilir. Bazı yerlerde, özellikle de iç organların duvarlarında, kası germek kasılmasına neden olabilir.

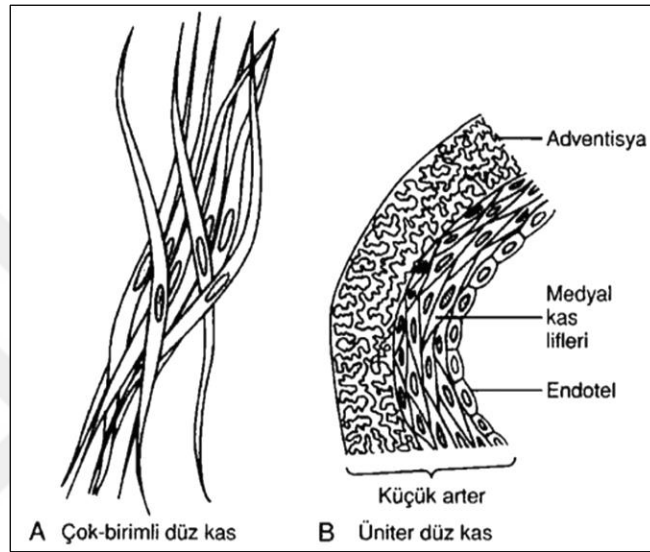
Düz kas, kardiyak ve iskelet kasıyla birlikte üç farklı kas dokusu türünden biridir. Düz kas, bağırsaklar, uterus ve mide gibi boş organların duvarlarında bulunan bir doku türüdür. Ayrıca, kardiyovasküler sistemin arter ve venlerinin duvarlarında da bulunabilir. İstemsiz olarak kasılan bu tür çizgisiz kaslar, idrar, solunum ve üreme sistemlerinin kanallarında da bulunur.

Düz kaslarda düzenli bir yerleşim göstermeyen aktin ve miyozin-II birbirinin üzerinden kayarak kasılmayı meydana getirir. Diğer kas tiplerinde olan Z çizgileri yerine bulunan yoğun cisimcikler aktin filamanlarına α -aktinin ile bağlıdır. Düz kaslar tropomyozin

içerir ve bulunan sarkoplazmik retikulum diğer kas türlerine göre daha az gelişmiştir. Metabolik ihtiyaçlarını glikolizle karşılayan düz kaslarda az sayıda mitokondri bulunur.

2.3.2. Düz Kasların Tipleri

Düz kaslar çeşitli bakımlardan birbirinden ayrılrsa da temel olarak tek birimli (üniter) ve çok birimli düz kas olarak 2'ye ayrılır.



Şekil 3. Düz kas tipleri

Tek birimli düz kaslar; viseral düz kas olarak da anılır. Esas olarak ince bağırsak, uterus v.b. gibi içi boş organların duvarında bulunur. Elektriksel olarak birbirleriyle gap kavşakları denilen düşük direnç bölgeleriyle bağlantılıdır. Spontan “pace-maker” aktiviteye sahiptir ve gerilmeye kasılarak cevap verirler. Örneğin uterus düz kası oksitosin, progesteron ve kolesistokinin gibi hormonlarla da uyarılabilir.

Çok birimli düz kaslar; genel olarak sinir lifleriyle uyarılan her lifin birbirinden bağımsız olarak kasıldığı ve hücreler arası geçit bölgelerinden fakir kas lifleridir. Bronşlarda bulunan düz kaslar, silier kas gibi kaslar çok birimli düz kasa örnektir.

2.4. Myometrium

2.4.1. Uterus Anatomisi

Uterusun anatomik yapısı türlere göre değişmekle birlikte insanlarda uterusun dört ana bölgesi vardır: fundus, fallop tüplerinin uterusu bağlandığı geniş kavisli üst bölgedir;

rahmin ana kısmı olan gövde, doğrudan fallop tüplerinin seviyesinin altında başlar ve rahim duvarları ve boşluğu daralmaya başlayana kadar aşağı doğru devam eder; isthmus dar boyun bölgesidir ve en alt kısım olan serviks, isthmustan vajinaya açılana kadar aşağı doğru uzanır. Rahim ortalama 6 ila 8 cm uzunluğundadır; duvar kalınlığı yaklaşık 2 ila 3 cm'dir. Sık kullanılan bir hayvan modeli olan kemirgenlerin bicornuat uterusu vardır. Uterus yapısal olarak türlere göre farklılık gösterse de hücresel olarak ve doku komponentleri olarak oldukça benzerdir.

İçten dışa doğru endometrium, myometrium ve perimetrium olmak üzere 3 katmandan oluşur.

Endometrium; en içte bulunur, ileri derecede özelleşmiş mukozadır. Basit silialı kolumnar epitelle döşelidir. Hormonal stimuluslara karşı proliferatif ve sekretuar değişiklikler gösterir. Bazal ve fonksiyonel tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel tabaka her menstruasyon ile yıkılır ve atılır. Stratum compactum ve spongiosum tabakaları vardır. Stratum bazale ise dökülen endometriumun yeniden rejenerasyonundan sorumludur

Myometrium uterusun en kalın ve orta tabakasıdır. Myometrium düz kas tabakası olarak kasılmadan sorumlu katmandır.

Perimetrium ise en dışta bulunan visseral peritondur.

2.4.2. Myometriumun Fizyolojisi

Uterus, motor inervasyonu olmayan myojenik bir organdır ayrıca sempatik ve parasempatik inervasyona sahip olsa da kasılması için ikisine de mutlak ihtiyacı yoktur (38). Uterus içinde bulunan düz kas tabakası myometrium elektriksel aktiviteden ve dolayısıyla kasılmadan sorumlu katmandır. Myometrium aktivitesi sinirsel olarak değişebilse de asıl inhibisyon ve aktivasyonu hormonal olarak düzenlenir (39). Birçok ajanın myometrium üzerinde etkisi olsa da progesteron, prostaglandin ve östrojen myometriumu etkileyen temel mediyatörlerdir.

Diğer düz kas hücreleri ve uterusun düz kas hücrelerinin pek çok ortak noktası vardır; iğ şekilli ve merkezi çekirdek, sarkoplazmik retikulum (SR), mitokondri ve miyoproteinler gibi. Myometriumda bulunan düz kasları ayırt eden nispeten büyük boyutları ve güçlü kalsiyum akımlarıdır.

Plazma zarı, myometriyal myositi sınırlar ve uterus fonksiyonu ve sağlığı için gerekli iyon kanallarını, pompaları ve değiştiricileri barındırır. Diğer düz kaslarda olduğu gibi,

kaveola olarak bilinen yüzey zarının invaginasyonları vardır. Kaveola kolesterol ve sfingomiyelin açısından zengindir ve hücre sinyal yollarında yer alır.

Myometriumdaki miyositler, gap kavşaklarla birbirine bağlanır. Bu bağlantıların sayısındaki artışın doğum sırasında uterus kontraktilitesinin kademeli gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Sarkoplazmik retikulum (SR), tüm kas tiplerinde hücre içi kalsiyum deposu görevi görür ve kas hücrelerinin ortak özelliğidir. SR, zarındaki inositol trifosfat (IP_3)- veya ryanodine duyarlı hücre içi depolardan Ca^{2+} salıverilme kanalları yoluyla Ca^{2+} 'yı serbest bırakabilir. Salıverilen kalsiyumun tekrar sitoplazmadan uzaklaştırılarak gevşeme sürecini başlatılması sarkoplazmik retikulum duvarında bulunan aktif pompa (Sarkoplazmik endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz) ile kalsiyumun SR içine aktif transportuyla sağlanır.

İnsan ve sıçanda uterin myositlerde bulunan mitokondriler çekirdeğe yakın “ip üzerindeki inciler” gibi dağılmaktadır (40). Myometriyumun dinlenme membran potansiyeli -35 mV ve -80 mV arasındadır ve türlere, gebelik durumuna göre değişiklik gösterir (41). İyonik geçirgenlikte olan spontan değişimin (Ca^{+2} , Na^+ , K^+ , and Cl^-) myosit membranının eşik değere gelmesine ve depolarizasyonun gerçekleşmesine, hücre dışından sitoplazmaya Ca^{+2} girmesine ve kasılmaya yol açtığı düşünülür.

Farklı iyonik akım kombinasyonları farklı elektriksel aktivitelere yol açar. Basit diken benzeri aksiyon potansiyelleri, hızlı bir depolarizasyonu ve ardından hızlı repolarizasyonu içerir; akıma ağırlıklı olarak Ca^{+2} aracılık eder. Kompleks aksiyon potansiyelleri başlangıçta dikensi bir depolarizasyonu ardından -30 ila -20 mV arasında yaklaşık 1 dakika süren zayıf K^+ ve güçlü Ca^{2+} iletkenliği içerebilen sürekli bir depolarizasyon platosu içerir. Bu platonun süresi kasılmanın da süresini belirler (39).

Uterin kasılmalar aksiyon potansiyeli ile başlatılan ve kontrol edilen geçici hücre içi serbest kalsiyum artışları ile tetiklenir. L-tipi kalsiyum kanalları myometriyum kasılmasında önemli rol oynar. L tipi kalsiyum blokörü uygulandığında ortamda kalsiyum olsa bile myometrial kasılmalar inhibe olur (42).

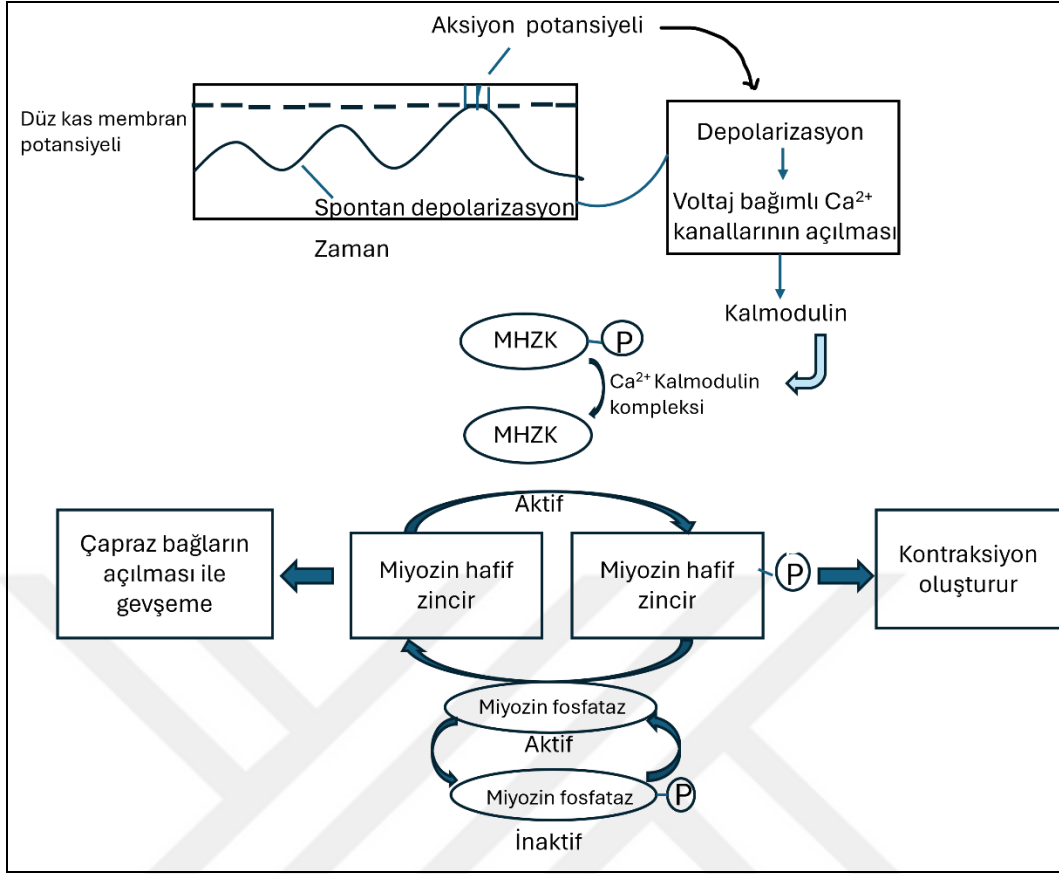
T tipi kalsiyum kanalının myometriyumda varlığına yönelik kanıtlar olsa da fonksiyonu tartışmalıdır. Myometriyumda; büyük iletkenlikli voltaj ve kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalı (K_{Ca}), voltaj bağımlı potasyum kanalı (K_V), düşük iletkenlikli

kalsiyum bağımlı kanal (SK) ve ATP duyarlı kanal (K_{ATP}) gibi birçok potasyum kanalı bulunur. Kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalı (K_{Ca}) kanalı tüm düz kaslarda bulunur ve kalsiyumdaki hücre içi yükselme kasılmayı uyarırken aynı zamanda hiperpolarizasyon ve vazorelaksasyon sağlar (43).

K_{ATP} uyarıldığında temel olarak kas uyarılabilirliğini ve L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum akışını azaltır (44). Myometrial hücreler aynı zamanda gerimle aktiflenen potasyum kanalına sahiptirler (45). Voltaj duyarlı potasyum kanalı (K_v) uterin düz kasta bulunur ve depolarizasyonla aktiflenerek potasyumun hücre dışına akışını sağlayarak hücrenin dinlenme membran potansiyeline ulaşmasına katkı sağlar. KCNQ ve KCNH (eter-a-go-go geni, ERG) gen ailesi tarafından kodlanan iki yeni K_v kanalı, K_v7 ve K_v11 uterin kasılmalar için önemli düzenleyiciler olarak gözükmemektedir. Parkington ve arkadaşları ERG (K_v11) aktivasyonunun myometrium kasılmasının inhibisyonuna yol açtığı fakat doğum anında ERG'in inhibitör β -alt birimini arttığı ve ERG aktivitesini baskıladığını böylece kasılmanın uyarıldığını belirtir (46).

2.4.3. Myometriumun Kasılma ve Gevşeme Mekanizması

Myometriumda aktin ve myozinin aktifleşmesi için myozin hafif zincirindeki serin aminoasitinin fosforilasyonu gereklidir (47). Bu fosforilasyon için myozin hafif zincir kinaz'ın (MHZK) Ca^{+2} -KAM (Kalmodülin) kompleksi tarafından uyarılması gerekmektedir. Artan hücre içi kalsiyum kalmodulin ile kompleks oluşturur ve miyozin hafif zincir kinaz uyarılır. Hücre içindeki Ca^{+2} 'un iki kaynağı vardır; voltaj bağımlı L tipi kanallar aracılığı ile hücre dışından ve SR'dan gelen Ca^{+2} 'dur. Düz kas hücreleri depolarizasyonu sonrasında L tipi Ca^{+2} kanallarını açılmasına neden olur (48). Her fazik kasılma Ca^{+2} akışına eşlik eder ve Ca^{+2} akışı ve kasılmalar L tipi Ca^{+2} kanal blokörleri tarafından engellenir (47). Hücre içi Ca^{+2} arttığı halde MHZK inhibe olmuş ise kasılma meydana gelmez (49). Hem IP_3 ve hem de ryanodin reseptörleri SR'da bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu kasılma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Myometriumun gevşemesinde Ca^{+2} , KAM, MHZK kompleksindeki mekanizmalar devreye girmektedir. Burada myozin hafif zincir kinaz, myozin fosfatazlar tarafından defosforilize edilir. Hücre içi Ca^{+2} yoğunluğu, L tipi kanallar kapandığı ve Ca^{+2} atılma mekanizması aktive olduğu için azalır. Bu azalma Ca^{+2} 'un KAM'den ayrılmasına ve MHZK'ın inaktivasyonuna neden olur (47). Ca^{+2} 'un hücre dışına atılması Plazma Membran Ca^{2+} -Adenozin Trifosfataz ve Na/Ca^{+2} değiştirici tarafından gerçekleştirilir.



Şekil 4. Düz kas kasılma ve gevşeme mekanizması

2.5. Gebelik Döneminde Farmakoterapi İlkeleri

Gebelik, bir kadının hayatındaki en önemli ve zor dönemlerinden biridir ve anne ve bebek sağlığı için tedavi yaklaşımları özenle seçilmelidir. Anne ve bebeğin sağlığını korumak adına sağlık sorunlarıyla mücadele ederken aynı zamanda mücadele yönteminin yol açtığı etkiler özenli bir şekilde takip edilmelidir. Gebelikte farmakolojik yaklaşımlara özellikle özen gösterilmelidir. Yapılacak tedavi aile bireylerine detaylı şekilde anlatılmalı ve ortak karar alınmalıdır.

Gebelik sırasında kullanılacak ilaçların potansiyel faydalarının yanında bebeğe ve anneye potansiyel zararları da dikkatlice değerlendirilmelidir. Mümkün olan en düşük doz ve en kısa sürede ilaç kullanmak temel ilkelerden biridir. Gebelikte mide ve bağırsak hareketlerinin azalması, ilaç dağılım hacminin artması, plazma hacminin artması, albümin düzeyinin azalması, glomerüler filtrasyon hızının artması ve kardiyak outputun artması gibi faktörler gebelikte ilaç seçimi yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebelik sırasında uygulanacak tedavilerde multidisipliner bir yaklaşım sergilenmeli ve aile bireylerinin yazılı onamı alınmalıdır. Kullanılan ilaçların etkisi ve yan etkisi açısından dikkatle takip edilmeli ayrıca ilaçların bebeğe etkileri açısından da özenle takip edilmelidir.

Gebelik sırasında kullanılacak ilaçların teratojenik sınıflandırılması gebelikte ilaç seçiminde bize yol gösterebilmektedir. Teratojenik sınıflandırma A, B, C, D ve X şeklinde yapılmaktadır. A ve B grubu ilaçlar genel olarak gebede güvenilir olarak kabul edilmektedir. C grubu ilaçların gebelikte kullanımı hakkında yeterli bilgi olmadığından gerekmedikçe uzak durulmalı ve kullanımında gebelik dikkatle takip edilmelidir. D grubu ilaçların teratojen olduğu kanıtlanmıştır ve kar/zarar dengesi göz edilip gerekli durumlarda kullanılması gerekmektedir. X grubu ilaçların gebe olanlarda ve gebelik planlayanlarda kullanımı kontrendikedir. Gebelik öncesinde ve sürecinde kullanılacak ilaçların güvenilirliği güncel literatürden takip edilmelidir.

Gebelik boyunca annenin ve bebeğin sağlık durumu ve ilaç kullanımına olan ihtiyaç düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Gebeliğin farklı dönemlerinde ihtiyaçlar ve riskler değişiklik gösterebilir. Gebelik döneminde farmakoterapi sadece annenin sağlığını iyileştirmek veya korumak için gerekiyorsa ve ancak potansiyel yan etkiler ve riskler değerlendirilerek yapılmalıdır. Farmakoterapi daima bir sağlık profesyonelinin gözetiminde ve tavsiyesiyle gerçekleştirilmelidir.

2.6. Deneysel Araştırmaların Klinik Farmakoterapiye Yansıması

Yeni ilaçların ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi, hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması ve mevcut tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesi için deneysel araştırmalar sağlık alanında kritik öneme sahiptir (50). Deneysel araştırmalar sayesinde laboratuvar ortamında hastalıklara sebep olan risk faktörleri, hastalıkların tedavisi, hastalıkların gelişim mekanizması gibi konularda bilgi edinmek mümkündür.

Deneysel araştırmalar temel bilimlerin önemli bir parçasıdır. Deneysel araştırmalar, klinik uygulama öncesi insanlarda denenmesi uygun olmayan prosedürlerin test edilmesine olanak sağlamaktadır. Hücre kültürleri, organ banyoları, davranış modellemeleri gibi birçok farklı çalışma alanıyla klinik uygulamalar öncesi ilaç etkileri, yan etkileri, hastalıkların prognozu, risk faktörleri ve oluş mekanizması gibi çeşitli alanlarda bilgi sağlamaktadır (51).

Laboratuvar ortamında başarılı olan hipotezler ancak klinik çalışmalarda test edilmek için kendilerine şans bulabilmektedir. İlaç adayı olan moleküller preklinik fazda toksik

etkileri açısından incelenir ve 2 hayvan türünde üreme fonksiyonunu bozmayan ilaçlar yeni ilaç araştırma başvurusunda bulunup insanlar üzerinde denenmek üzere izin alabilir (52).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Bu deneysel çalışmalarda erişkin gebe ve gebe olmayan (altı aylık, ağırlıkları ortalama 250-300 gram arasında) *Sprague-Dawley* dişi sıçanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tüm hayvanlar, Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (Karadeniz Teknik Üniversitesi) yetiştirilip ve büyütüldü. Hayvanlar 22-25°C arasında, %65-70 nem içeren ortamda 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüde tutuldu. Beslenmeleri standart pelet halindeki sıçan yemleri ve musluk suyuyla (*ad libidum*) sağlandı. Gebe erişkin *Sprague-Dawley* sıçanlar için; çiftleşme öncesi vajinal smear alınıp çiftleşme için uygun siklus (proöstrus ve östrus olan) saptananlar bir erişkin erkek *Sprague-Dawley* sıçan ile tekli kafes oluşturularak çiftleşmeye alındı.

3.2. Deney Prosedürleri

3.2.1. Vajinal Smear ile Gebelik Tespiti

Dişi sıçanlar poliöstrik hayvanlardır. Siklusleri süresince proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus evreleri görülmektedir. Gebelik olasılığının yüksek olduğu evreler proöstrus sonu ve östrus evreleridir. Proöstrus başlangıcında vajinal sitolojide baskın hücre tipi intermediyer hücrelerdir. Östrus evresinde vajinal sitolojide kornifiye epitel hücreleri ve nükleuslu epitel hücreleri belirgin olarak artış göstermektedir. Gebe gruplar için çiftleşmeye uygun dişi sıçan vajinal smear yöntemi ile belirlendi.

Vajinal smear yapılırken dişi sıçan kuyruğundan tutularak sabitlendi sonrasında yaklaşık 300 µl distile su ile 2-3 kez pipetle yıkandı. Ardından pipet içerisinde bulunan sıvı lam üzerine dökülerek smear örneğinde mikroskop ile hücreler incelenerek siklus evreleri tespit edilerek ardından not edildi. Dişi sıçanlar proöstrus veya östrus evrelerinde ise çiftleşme için seçildi. Seçilmiş olan dişi proöstrus veya östrus evresinde olan sıçanlar, diğer sıçanlardan ayrı bir şekilde çiftleştirme kafesinde kendi ırkının erişkin erkeğinin yanına bırakıldı. Çiftleştirme amacıyla aynı kafese koyulan sıçanlardan ertesi gün saat 09:00-10:00 arasında çiftleşmenin tespiti için gerekli olan vajinal smear yapıldı ve vajinal tıkaç oluşumunun gözlemlenmesi ve esas olarak smearda spermatozoaların saptanması ise gebeliğin sıfıncı günü olarak kabul edildi.

3.2.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar

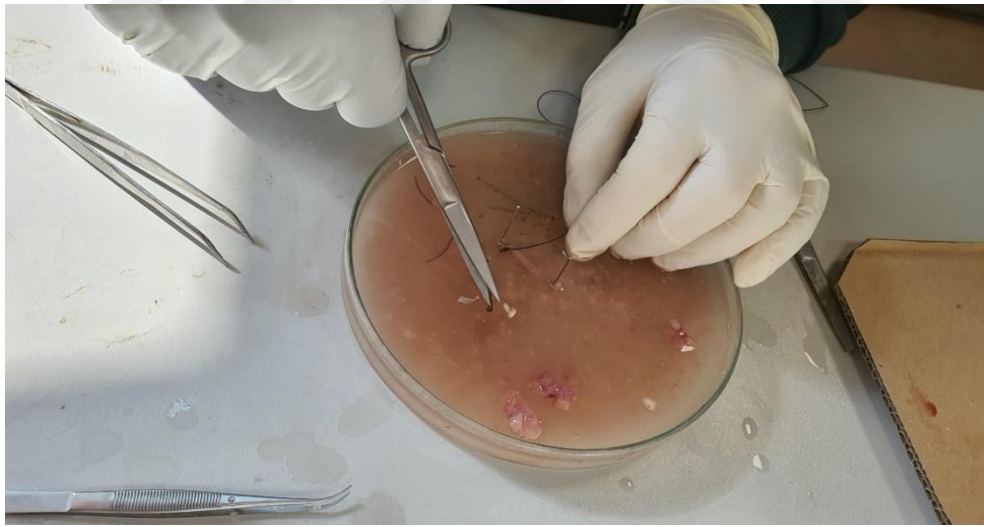
Tez çalışmasında kullanılan sertralin ve essitalopramın konsantrasyonları; 1, 3 ve 10 mM'dır. Oksitosin ile indüklenen kasılmalar için 10^{-8} mol/L dozunda oksitosin organ

banyosuna eklendi. Her bir ilaç sırasıyla belirtilen konsantrasyonlarda 10 dakikalık aralıklar ile kümülatif olarak organ banyosunda Krebs çözeltisine ilave edilerek uygulama yapıldı. Deneyde kullanılan ilaçlar distile su ile çözülmüşlerdir. Sertralin, kullanılmadan önce sıcak su dolu kapta bekletilerek tam çözünme sağlandı.

Ana farmakolojik protokol tamamlandıktan sonra, kontraksiyona olası etki mekanizmasına dair bilgi edinmek üzere; yüksek miktarda KCl (80 mM) veya 10mM MgSO₄ banyoya ilave edilip kaydedildi.

3.2.3. Sıçan Uterus Segmentlerinin Elde Edilmesi ve Organ Banyosuna Yerleştirilmesi

Dişi sıçanlar gebeliğin sıfırıncı gününden itibaren gebeliğin 18-20. gününde dekapite (bu işlem anestezi altında yapılmadı; çünkü bu anestetik maddenin izole edilecek düz kasların kasılabilirliğini etkileme potansiyeli vardır) edildi. Uterus alt ucu vajenle birleştiği yerden ve üst uçları da overlerle birleştiği yerden kesilerek çıkarıldı. Elde edilen dokular Krebs Henseleit içeren Petri kaplarına alındı ve gebe sıçanların uterus dokusundan 4 şerit, gebe olmayan sıçanların uterus dokusundan 2 kesit olacak şekilde şeritler hazırlandı.



Resim 1. Myometrium doku kesitlerinin hazırlanması

Hazırlanacak izole myometrium preparatları, fizyolojik çözelti içeren ısı ceketli cam organ banyolarında (10 ml kapasitesinde, Çalışkan Cam Türkiye), bir ucu izometrik güç çevirgecine (BIOPAC, FDT 05, MAY, Türkiye) bağlı olacak, diğeri ise organ banyosu alt kısmına sabitlenecek şekilde dikey olarak asıldı. İzole organ banyolarına yerleştirildikten

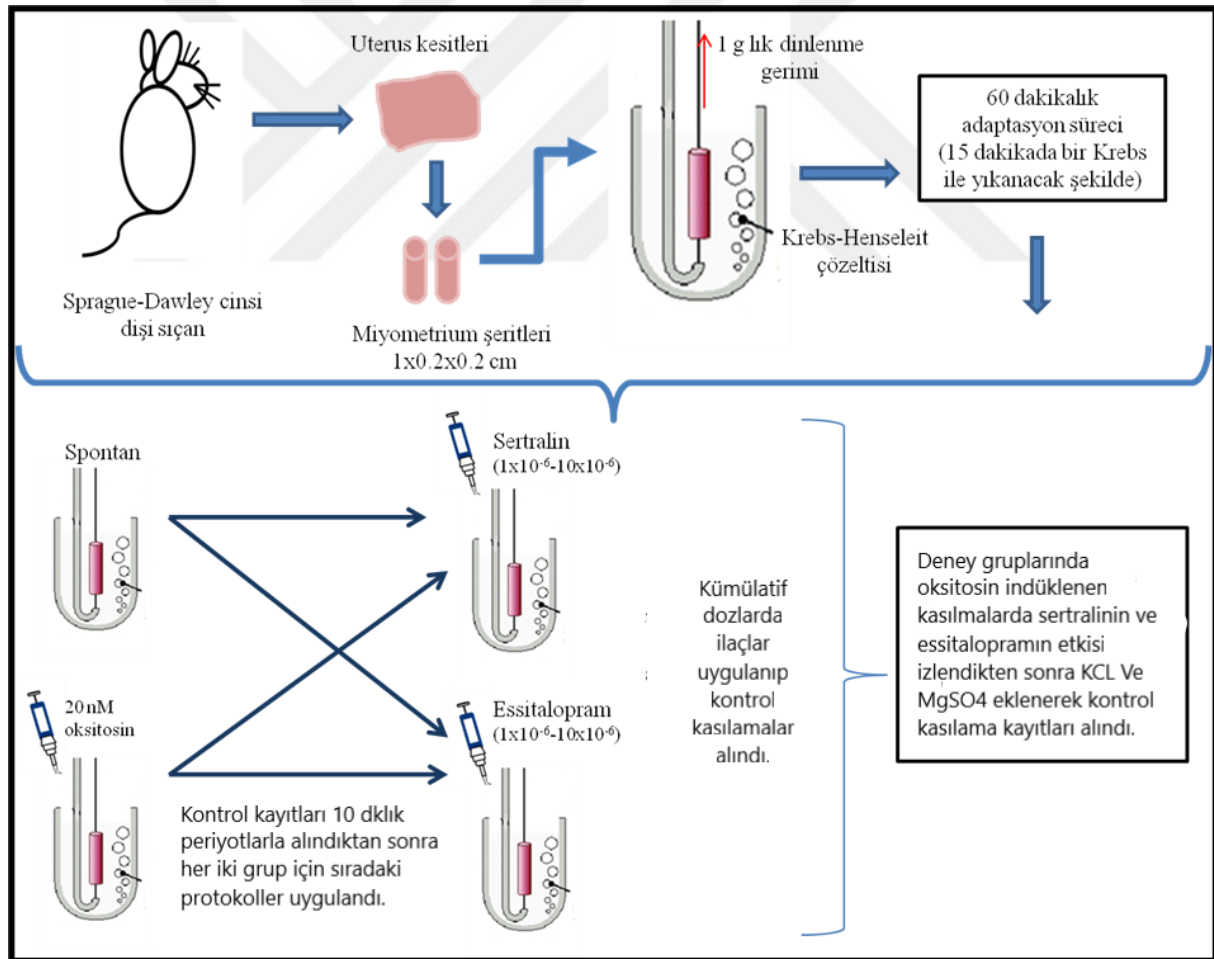
sonra, tüm preparatlar, 1 gram dinlenme gerimi altında, (15 dakikada bir taze çözelti ile yıkanarak) 60 dakika süresince asılma gerimine adapte olması sağlandı.

Resim 2. Organ Banyosuna Asılı Myometrium Kesitleri

3.2.4. İzometrik Kasılmaların Kaydedilmesi ve Farmakolojik Testler

dakikalık periyotlarla kaydedildi. Sertralinin ve essitalopramın spontan kasılmaya etkilerini ölçmek için ise gebe ve gebe olmayan sıçanlarda myometrial şeritler istirahat gerimine adapte olduktan sonra sertralin ve essitalopram kümülatif dozlarda eklendi ve kasılmalar 10 dakikalık periyotlarla kaydedildi. Ana farmakolojik protokol tamamlandıktan sonra, kontraksiyona olası etki mekanizmasına dair bilgi edinmek üzere; yüksek miktarda KCl (80 mM) veya 10mM MgSO₄ banyoya ilave edilip kaydedildi.

İzometrik gerim değişiklikleri, bilgisayar aracılı bir fizyolojik veri toplama ve kaydetme sistemi (BIOPAC MP100, MAY, Türkiye) aracılığıyla kaydedildi. Fazik kasılma niteliğinde olan myometriyal kontraksiyonların frekansı, amplitüd ve kasılma gücü (kasılma eğrisi altında kalan alan=EAA) parametrelerine ait değerler, 10 dakikalık periyotlar halinde değerlendirildi.



Şekil 5. Deney prosedürü

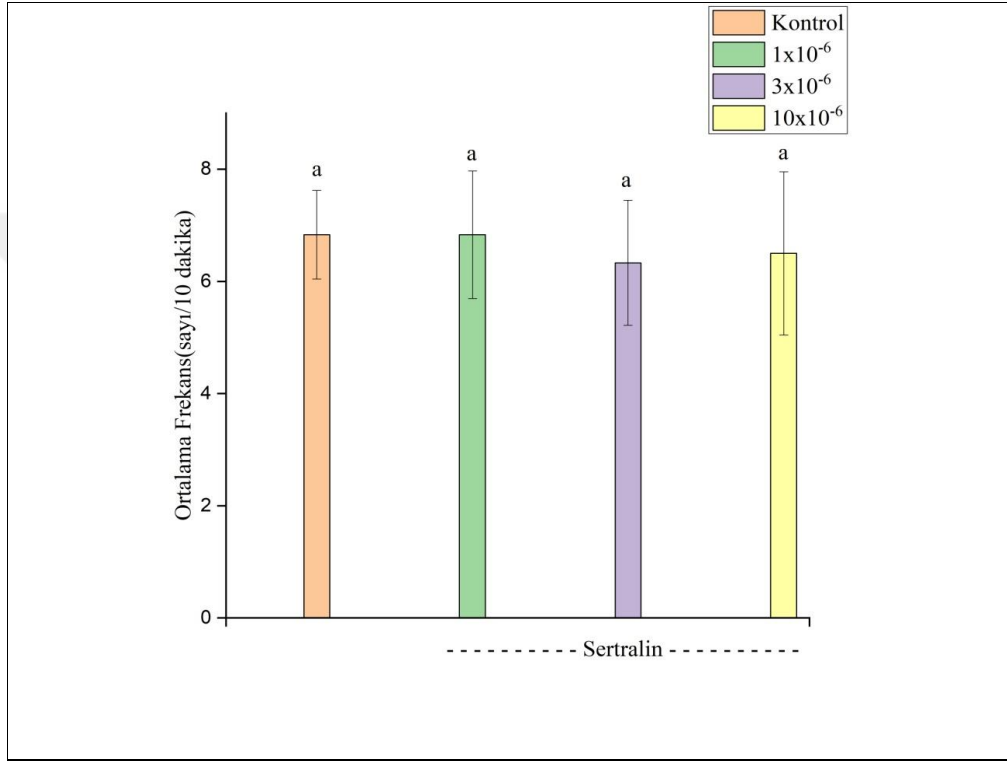
3.2.5. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi oksitosin (OT) ile indüklenmiş kasılmalara seçilen antidepresanların etkilerinin değerlendirilmesi, (10^{-8} mol/L) OT ile indüklenmiş kontraksiyon %100 olarak alınıp antidepresanların OT ile indüklenmiş kontraksiyonla (%100) kıyaslanması (amplitüd ve EAA parametrelerine yansıyan değerleri %'e dönüştürülerek) yapılarak elde edildi. Spontan kontraksiyon gruplarında ise antidepresan ajanları vermeden önceki 10 dakikada gerçekleşen kasılmalar %100 olarak alındı ardından sertralin ve essitalopram organ banyosuna eklendikten sonra kontraksiyonda gerçekleşen değişim yüzde olarak (amplitüd ve EAA parametrelerine yansıyan değerleri %'e dönüştürülerek) kıyaslandı. Sadece frekans değerleri mutlak değeri ile kıyaslanmıştır. Veriler, Windows için Microcal Origin sürüm 5.00 (Microcal Software, Northampton, MA, ABD) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Grafikler, Microcal Origin sürüm 5.00 (Microcal Software, Northampton, MA, ABD) kullanılarak hazırlandı. Yüzde verilerin normal olmayan dağılımını düzeltmek için veriler arksin dönüşümü ile dönüştürüldü, uygun olduğunda one way veya two way varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel anlamlılık analiz edildi.

4. BULGULAR

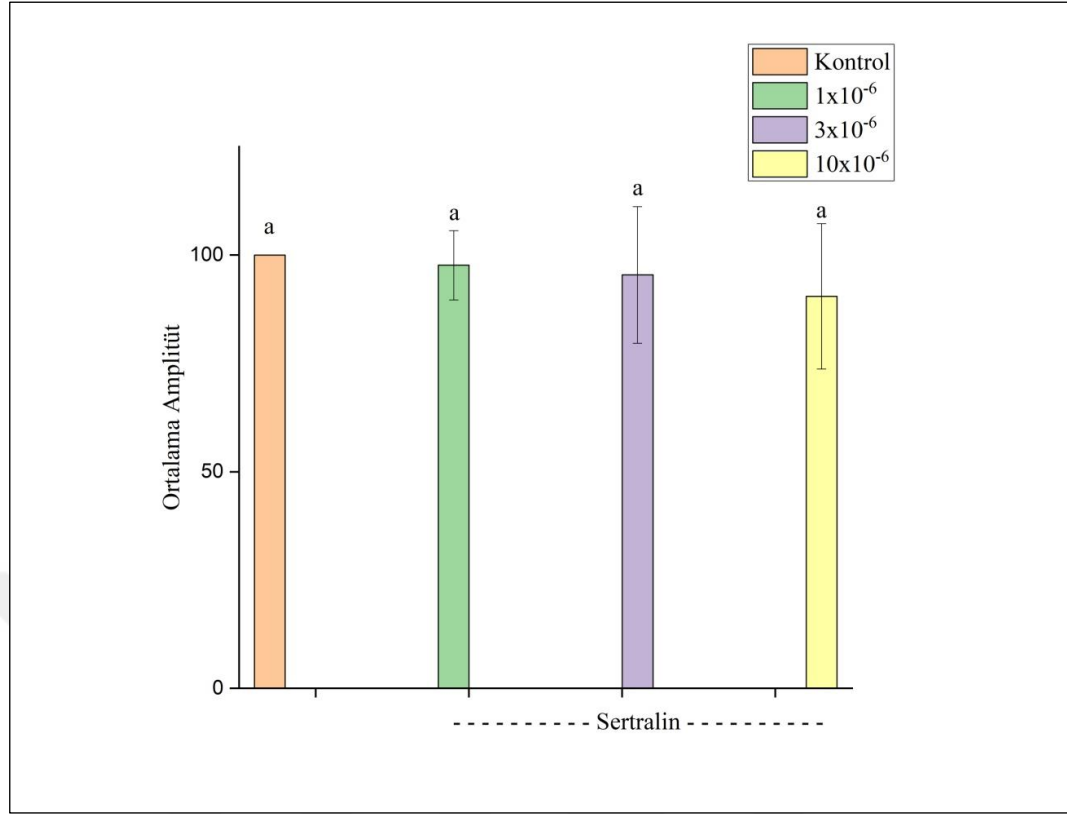
4.1. Gebe Olmayan Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Sertralinin Etkisi

Gebe olmayan erişkin dişi sıçanların myometrium kesitlerinde, spontan kasılmalara sertralinin kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasılmaların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.



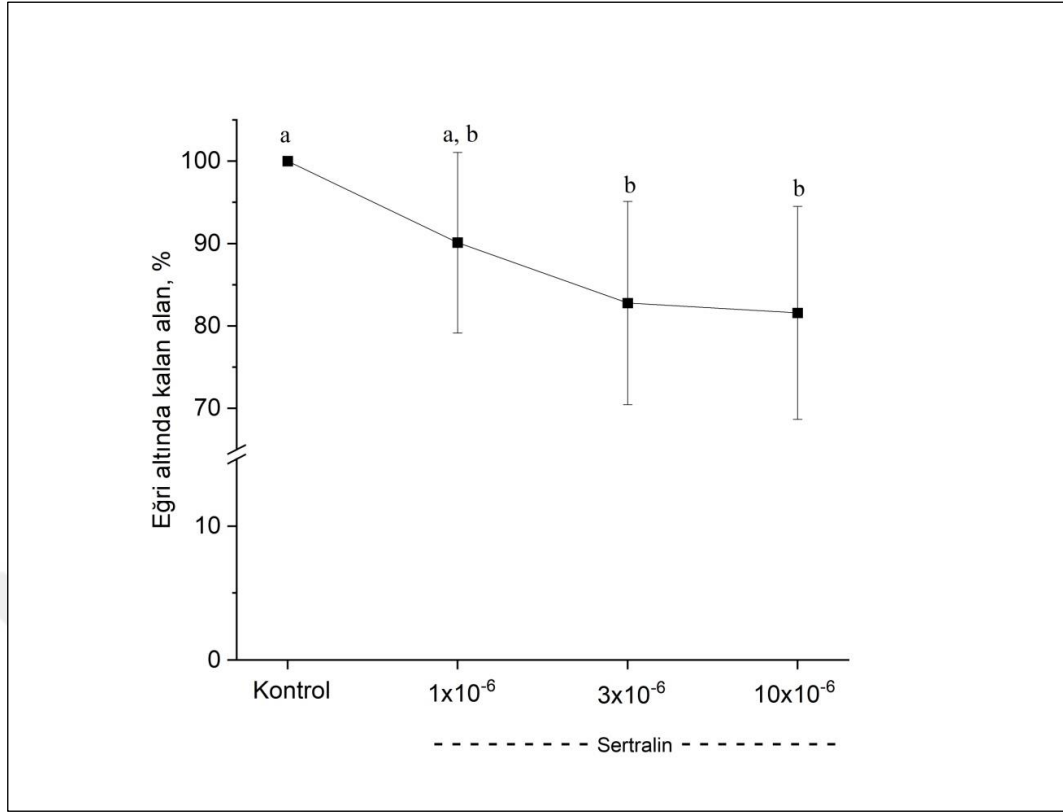
Şekil 6. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda frekansa etkileri.

Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir ($n=6$) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi). 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı (Şekil 6).



Şekil 7. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=6) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 7).

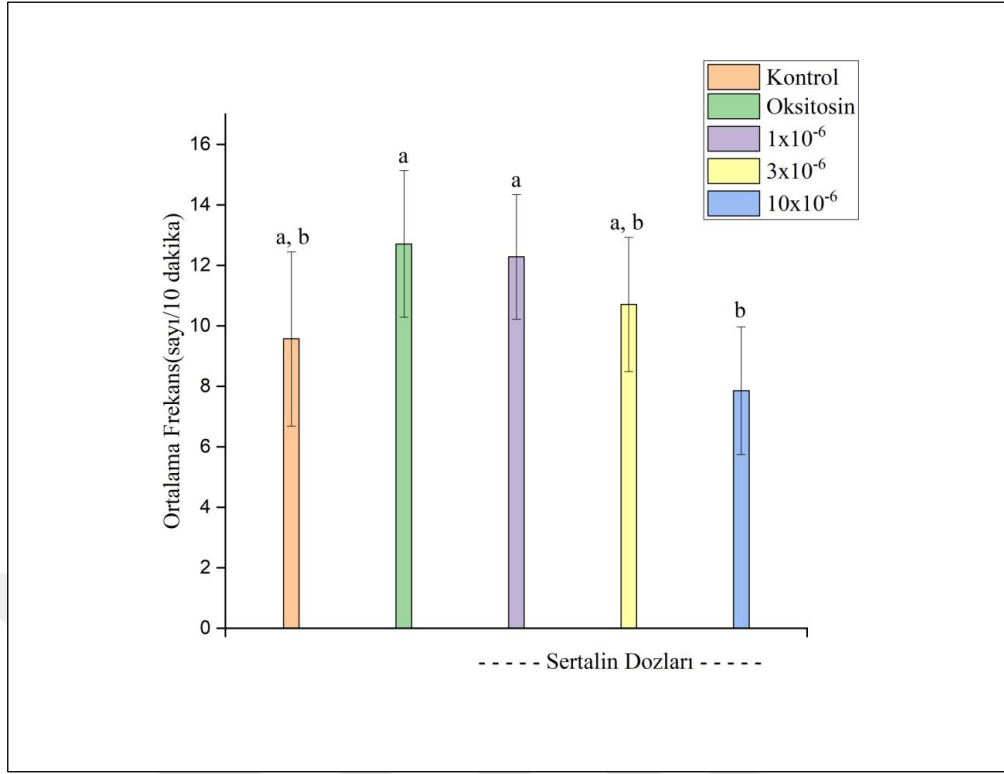


Şekil 8. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'ya etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının, gebe olmayan dişi sıçan myometriumunda spontan kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=6) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 8).

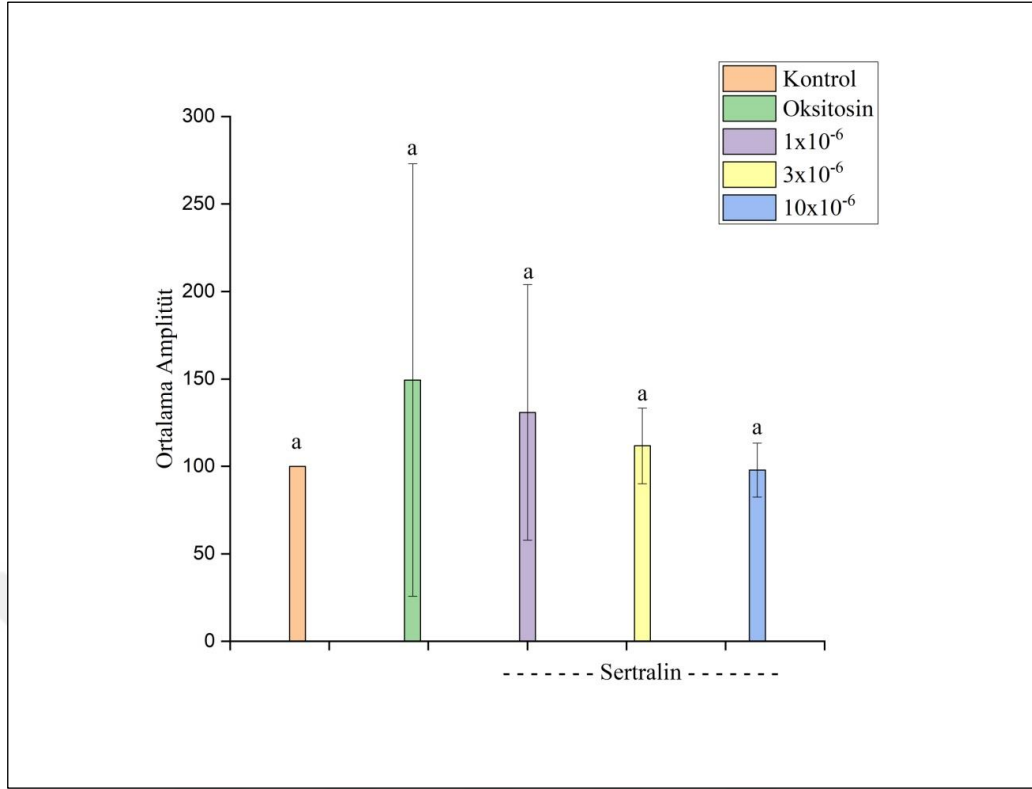
4.2. Gebe Olmayan Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasılmalara Sertralinin Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olmayan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, 10^{-8} mol/L OT uygulaması ile birlikte elde edilen kasılmalara sertralinin kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasılmaların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.



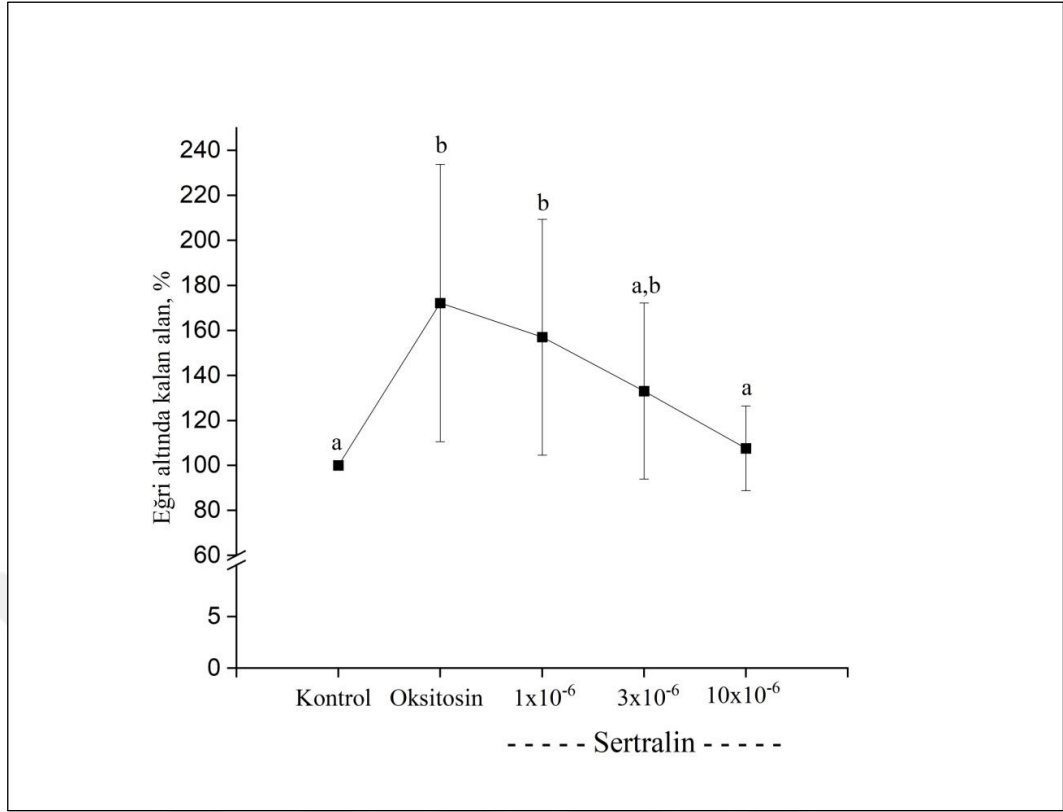
Şekil 9. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmaların ortalama frekans değerleri üzerine etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalara etkileri de incelendi. Ortalama frekanslar değerleri 10'ar dakikalık periyottaki kasılma sayılarından elde edildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 9).



Şekil 10. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Sertralinin gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 10).

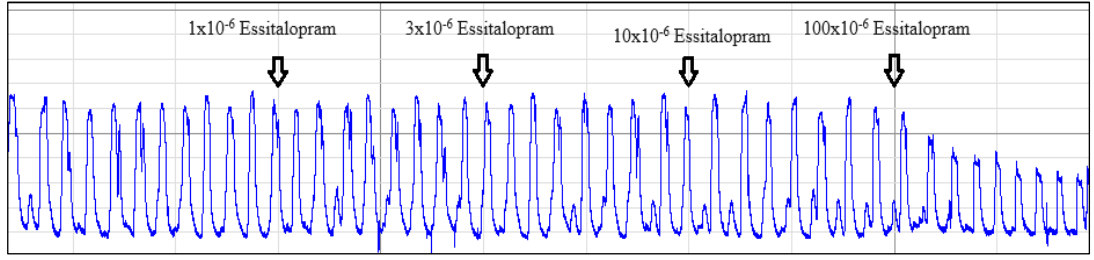


Şekil 11. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlarda EAA'ya etkileri

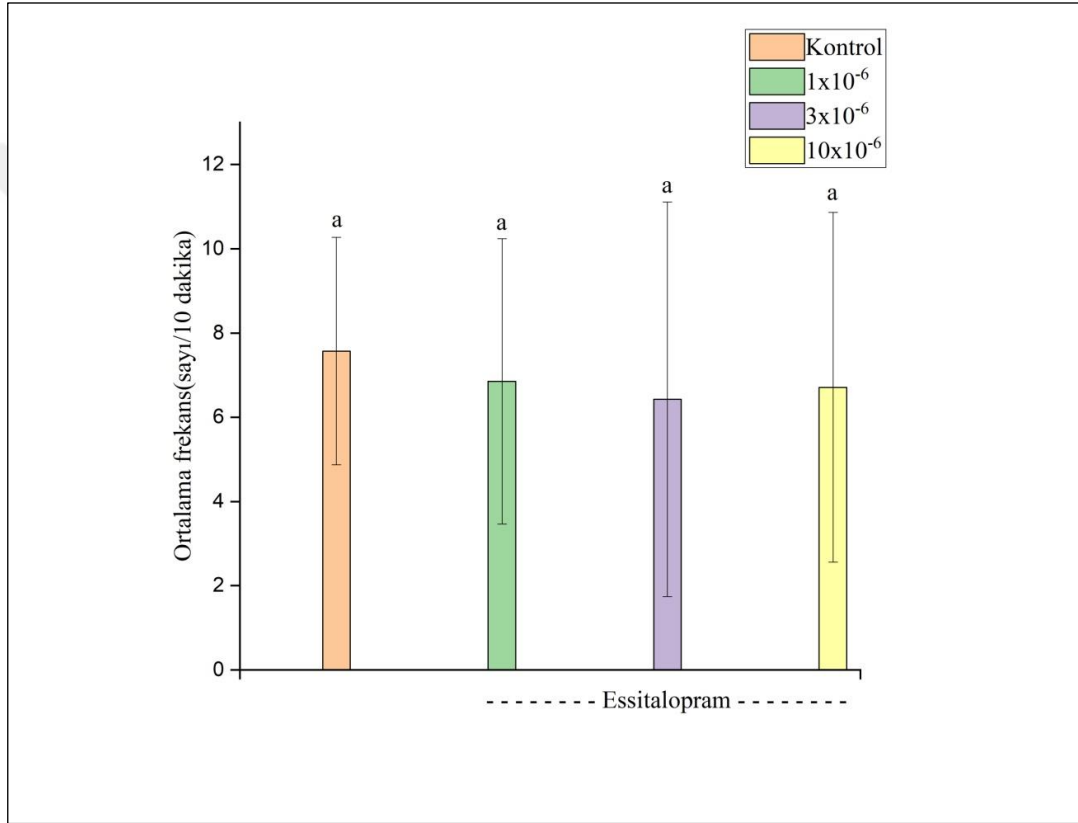
Sertralinin kümülatif dozlarının, gebe olmayan dişi sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasımlar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasımlar kaydedildi, kontrol kasımlarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 11).

4.3. Gebe Olmayan Sıçan Myometrium Spontan Kasımlarına Essitalopramın Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olmayan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, spontan kasımlara essitalopram kümülatif dozlarının (1×10^6 , 3×10^6 ve 10×10^6) sırasıyla uygulanması sonucunda kasımların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi (Şekil 12).

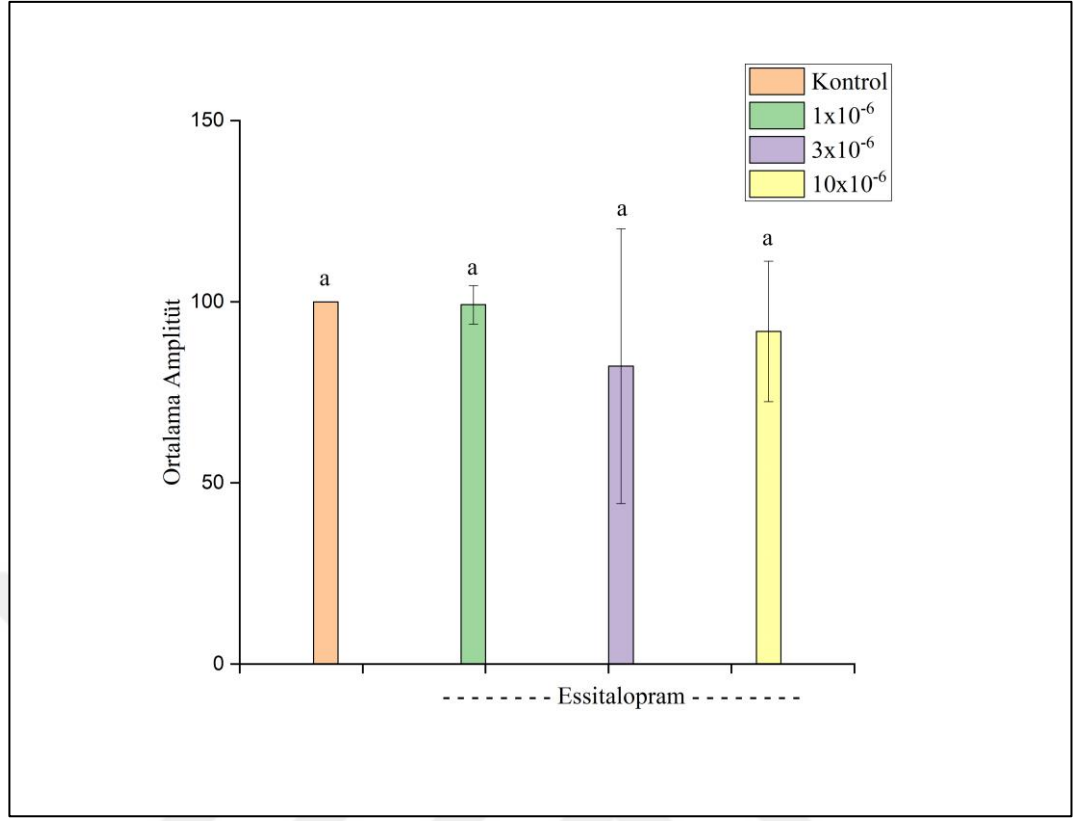


Şekil 12. Gebe olmayan sıçan myometriumunda essitalopramın spontan kasılmalara etkisi



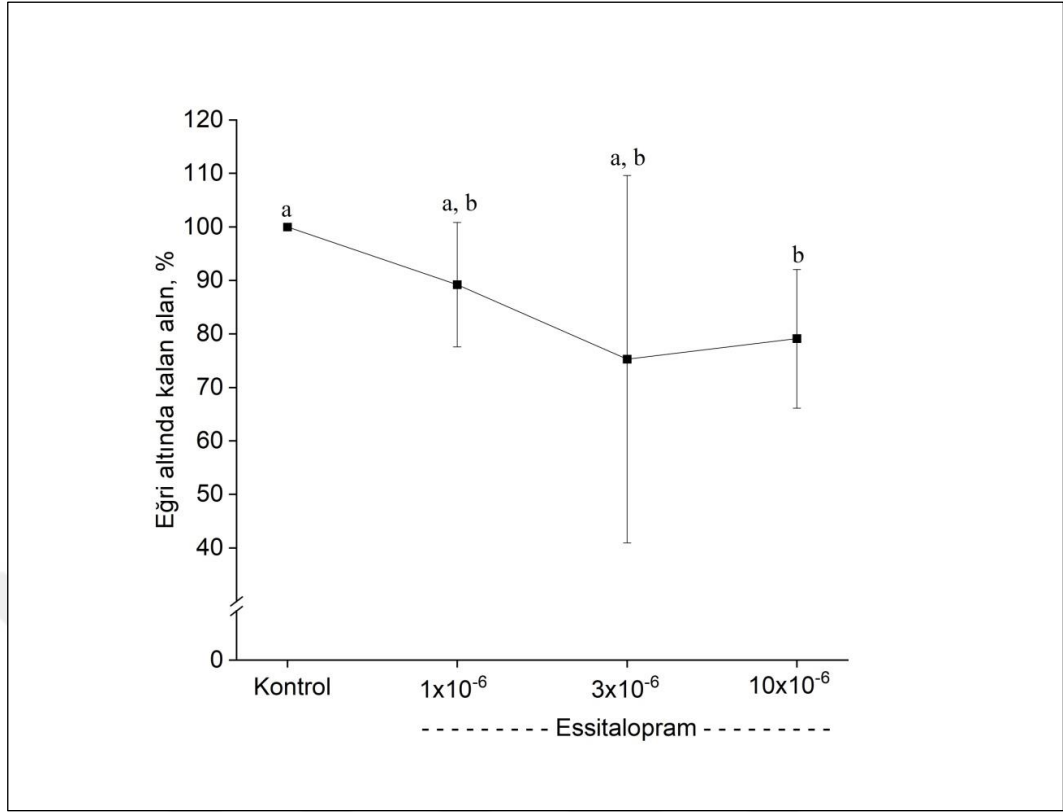
Şekil 13. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda frekansa etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalara etkileri de incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir ($n=7$) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 13).



Şekil 14. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Essitalopramın gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 14).

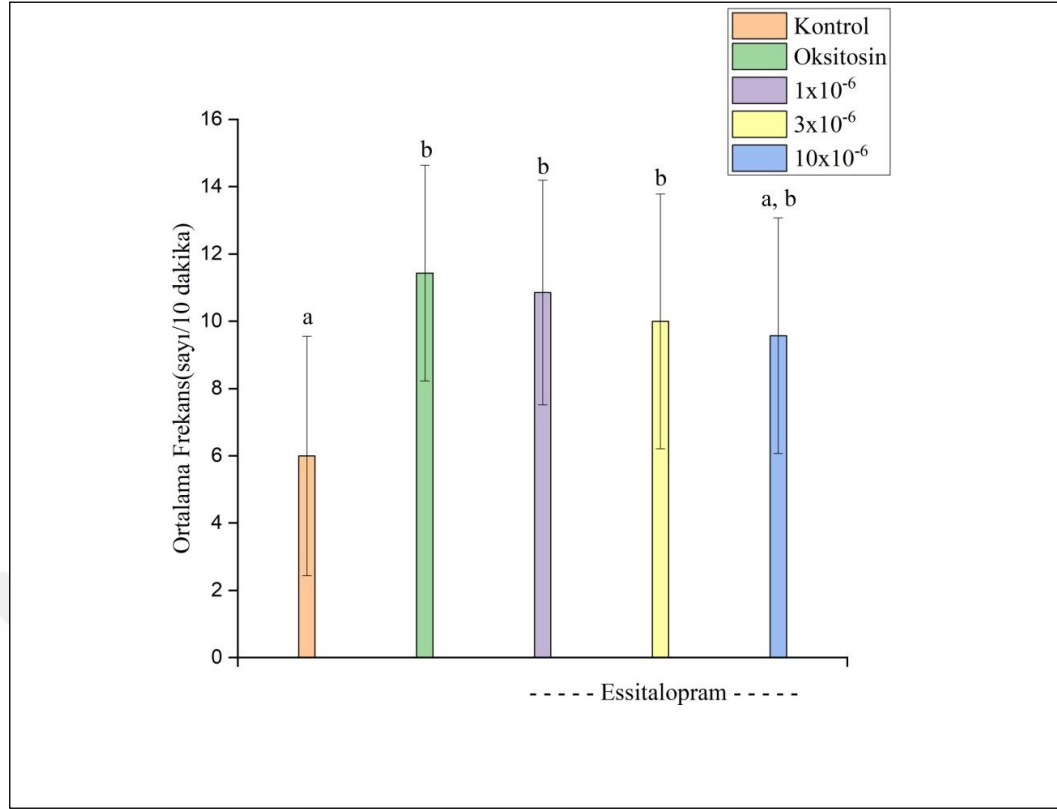


Şekil 15. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'a etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının, gebe olmayan dişi sıçan myometriumunda spontan kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 15).

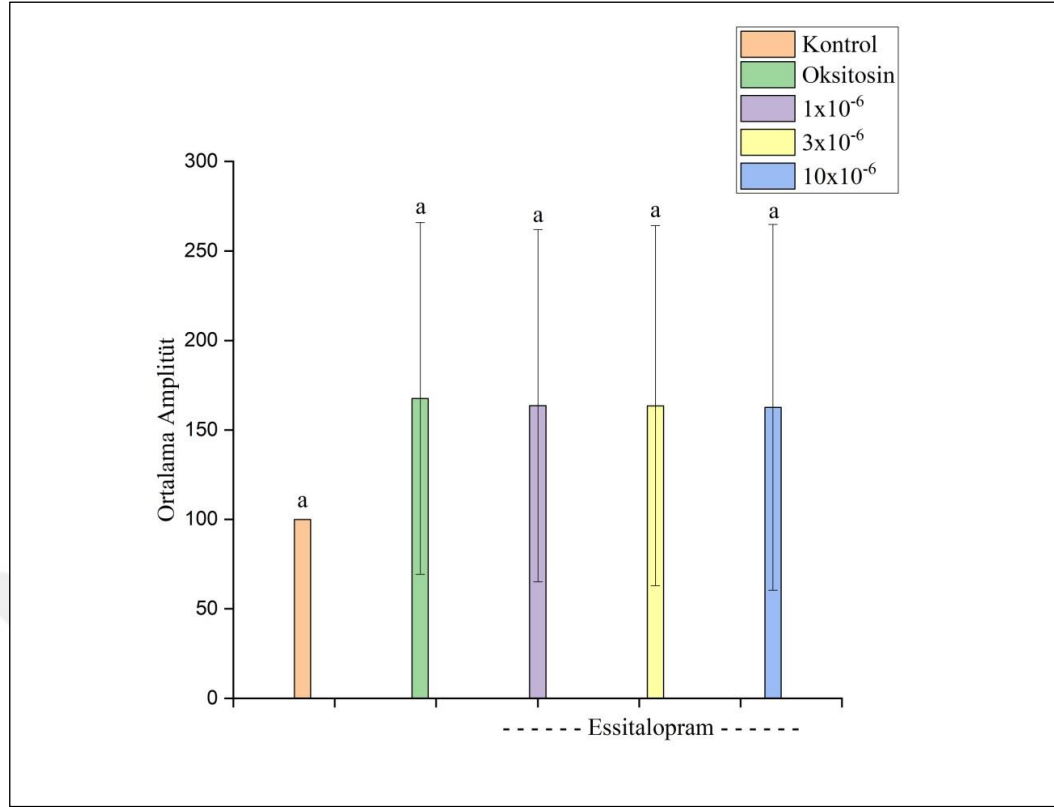
4.4. Gebe Olmayan Sıçan Myometriumunda Oksitosinle İndüklenen Kasımlara Essitalopramın Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olmayan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, 10^{-8} mol/L OT uygulaması ile elde edilen kasımlara essitalopramın kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasımların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.



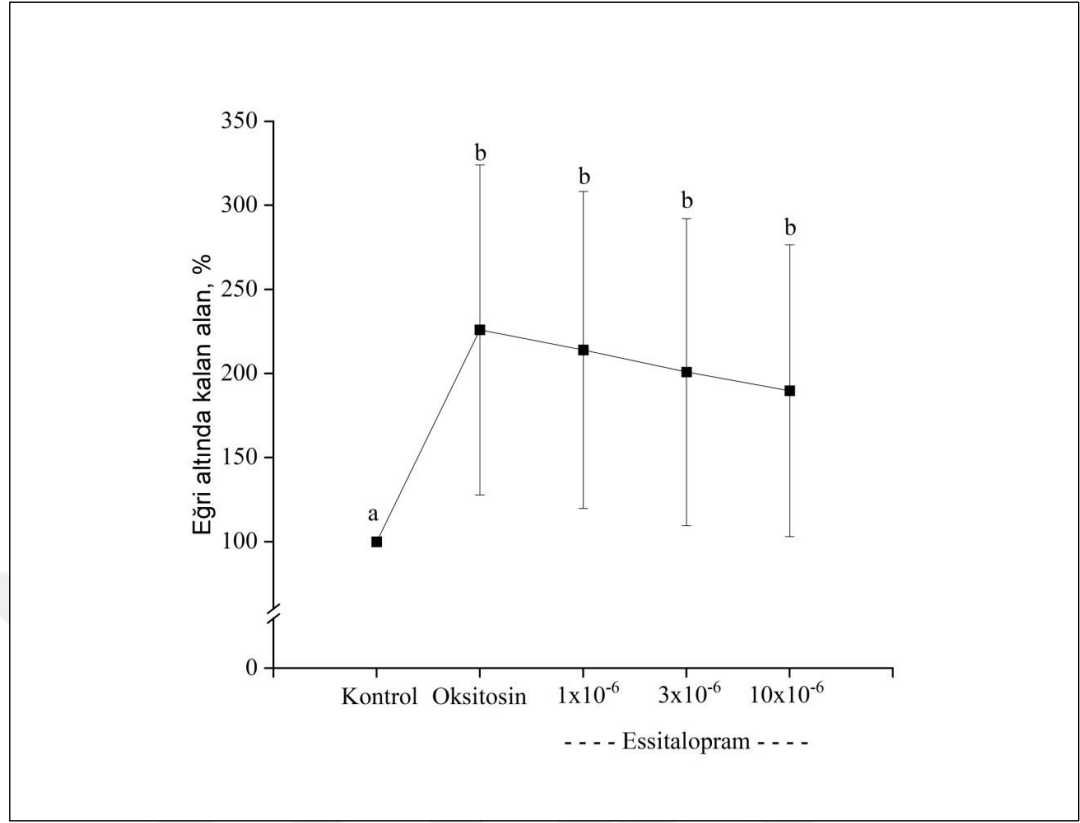
Şekil 16. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmaların frekans değerlerine etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalara etkileri de incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 16).



Şekil 17. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Essitalopramın gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 17).

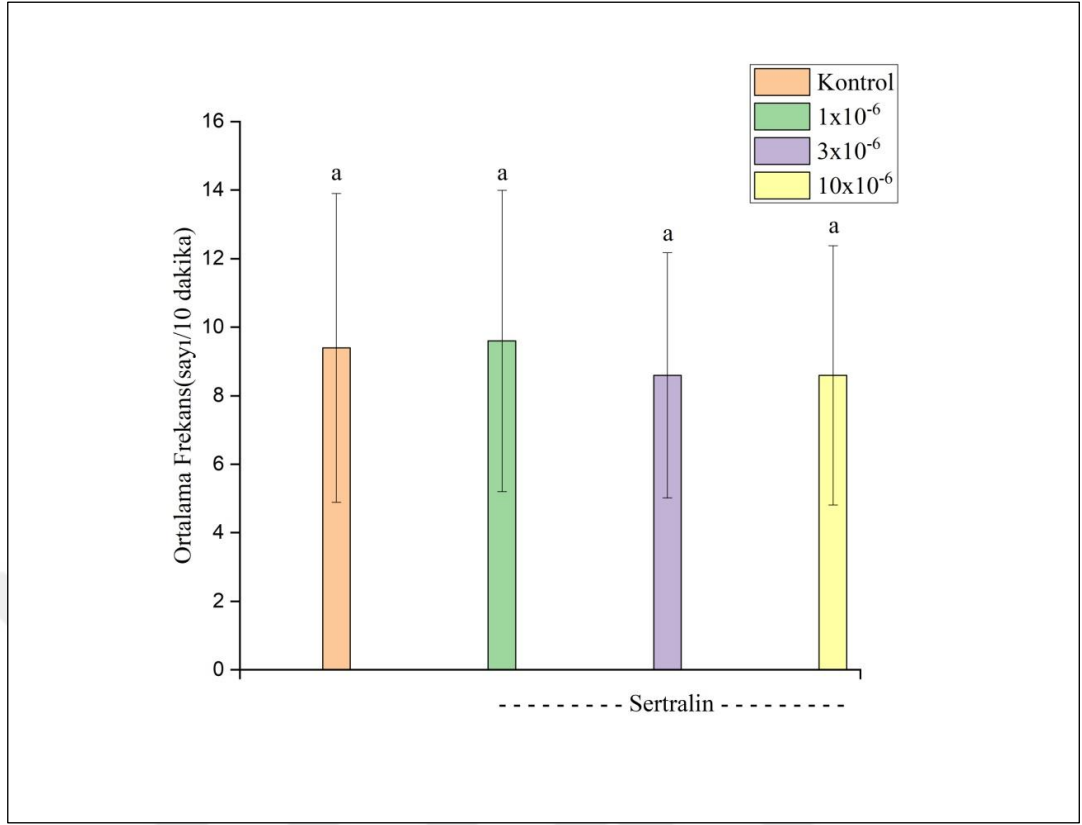


Şekil 18. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olmayan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'ya etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının, gebe olmayan dişi sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 18).

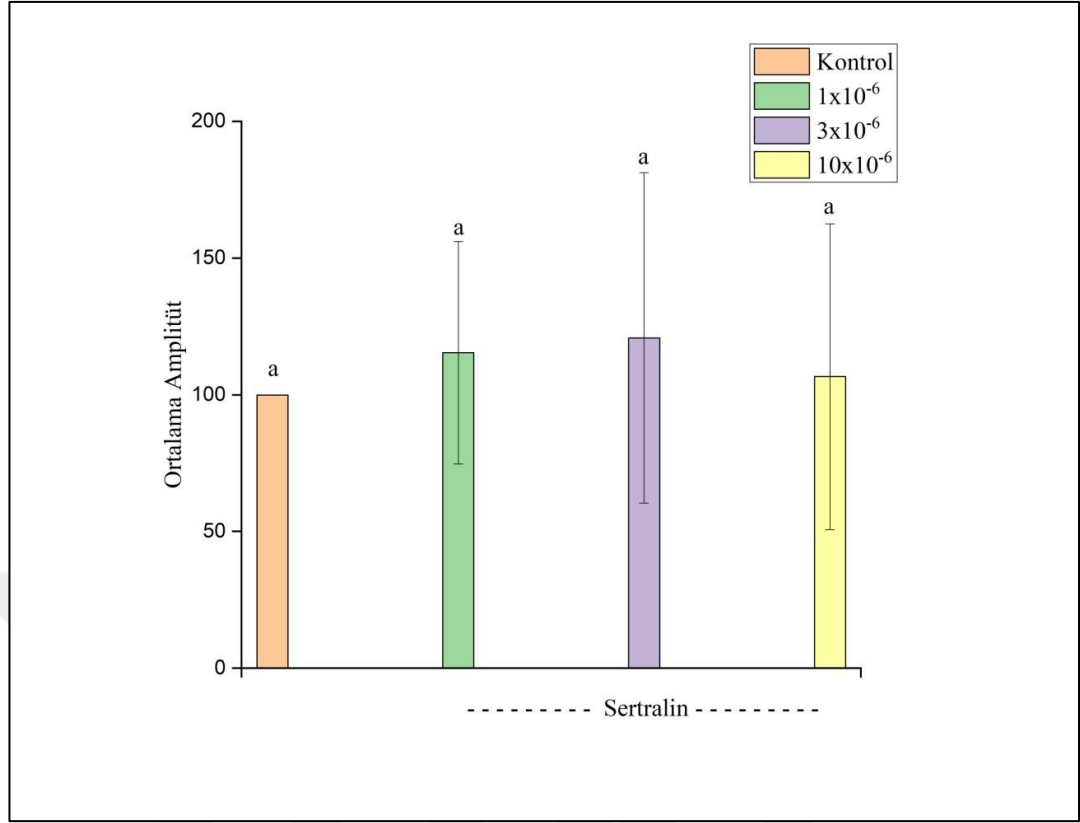
4.5. Gebe Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Sertralinin Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, spontan kasımlara sertralin kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasımların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.



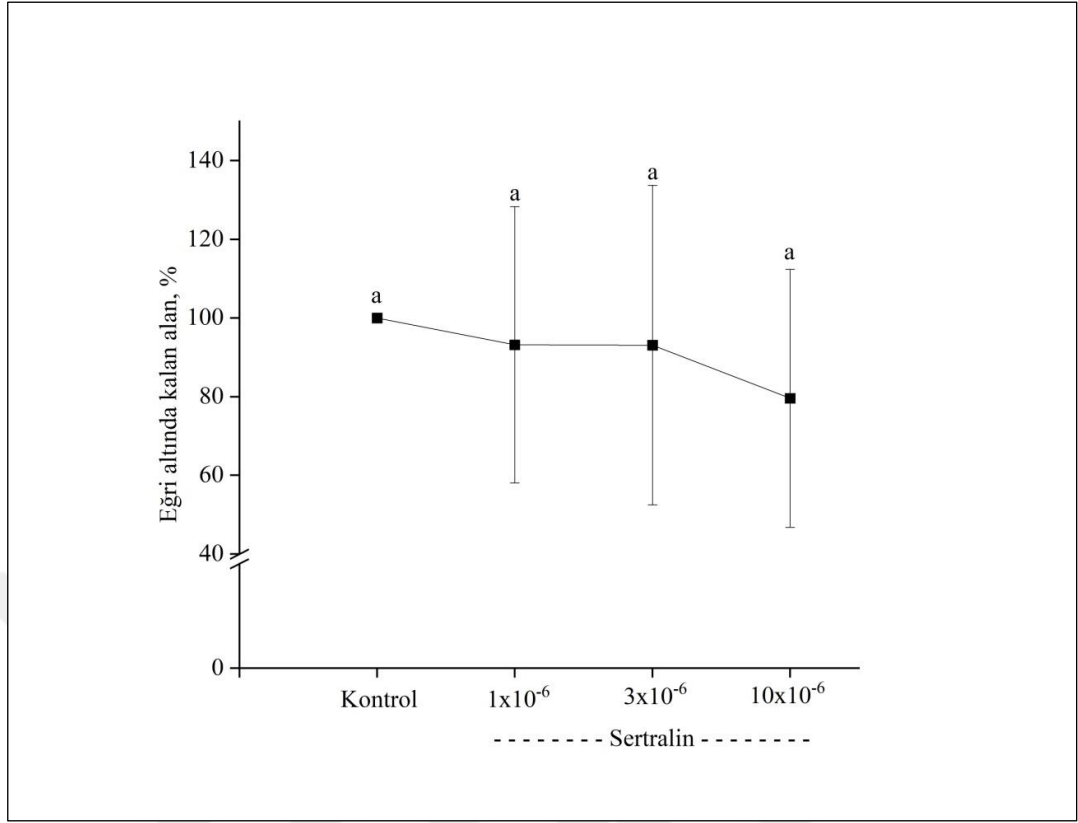
Şekil 19. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmaların ortalama frekans değerlerine etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olan sıçan myometriumunda spontan kasılmalara etkileri incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 19).



Şekil 20. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriyumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Sertralinin gebe olan dişi sıçan myometriyumunda spontan kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 20).

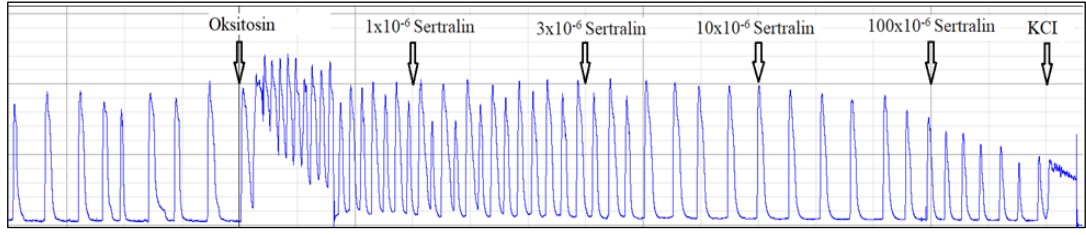


Şekil 21. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmaların kasılma eğrisi altında kalan alan (EAA) değerlerine etkileri

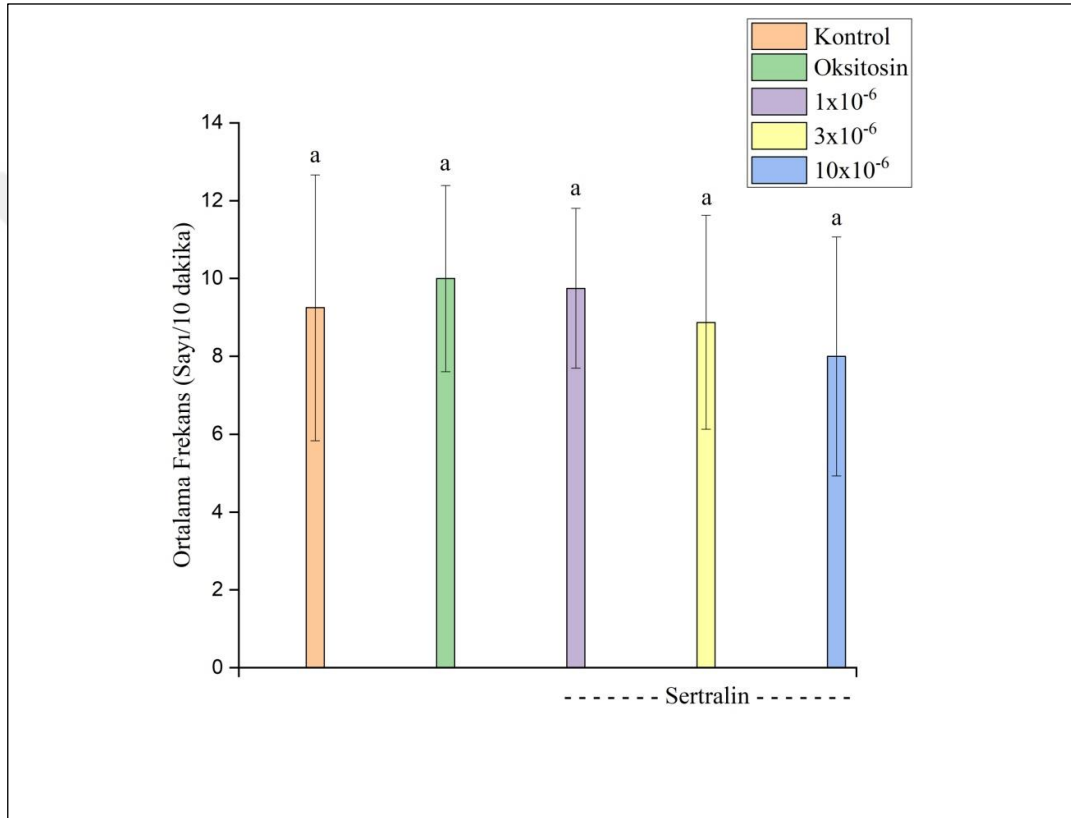
Sertralinin kümülatif dozlarının, gebe olan dişi sıçan myometriumunda spontan kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 21).

4.6. Gebe Sıçan Myometriumunda Oksitosin ile İndüklenen Kasımlara Sertralinin Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, 10^{-8} mol/L OT uygulaması ile elde edilen kasımlara sertralinin kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasılmaların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.

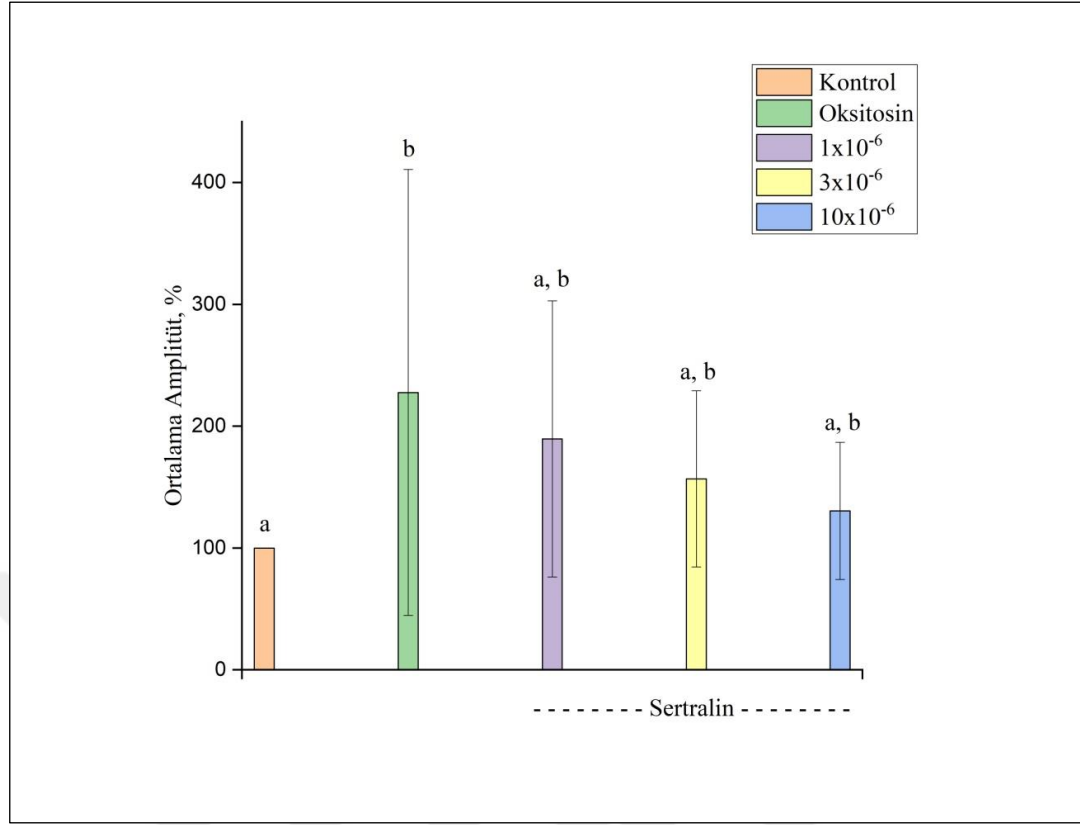


Şekil 22. Gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara sertralinin etkisi



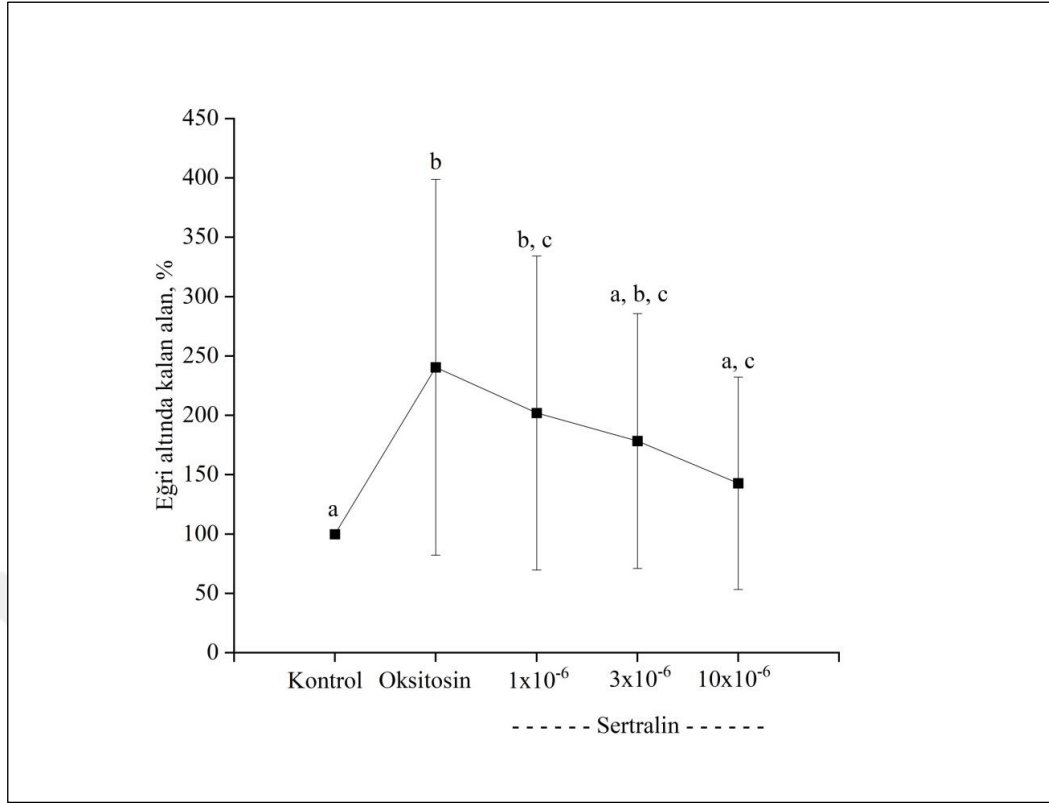
Şekil 23. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlarda frekansa etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının gebe olan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara etkileri incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=8) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 23).



Şekil 24. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüd değerlerine etkileri

Sertralinin gebe olan sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=8) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 24).

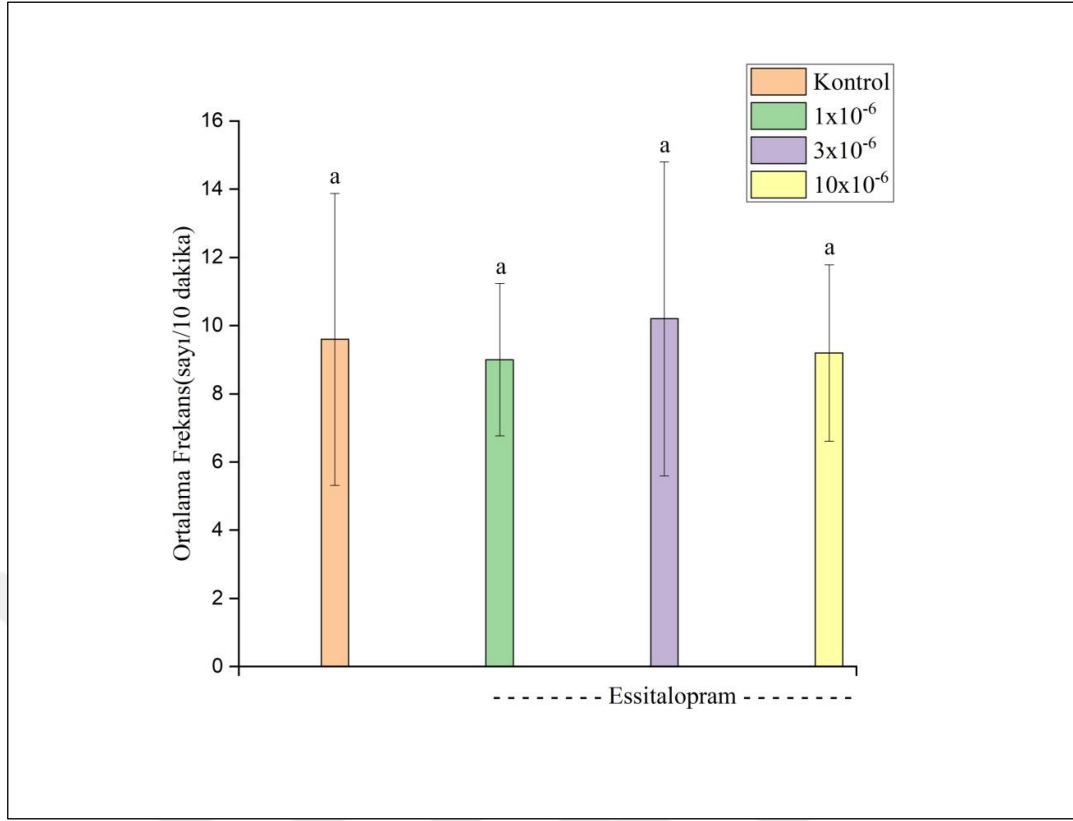


Şekil 25. Sertralinin kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA'a etkileri

Sertralinin kümülatif dozlarının, gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=8) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 25).

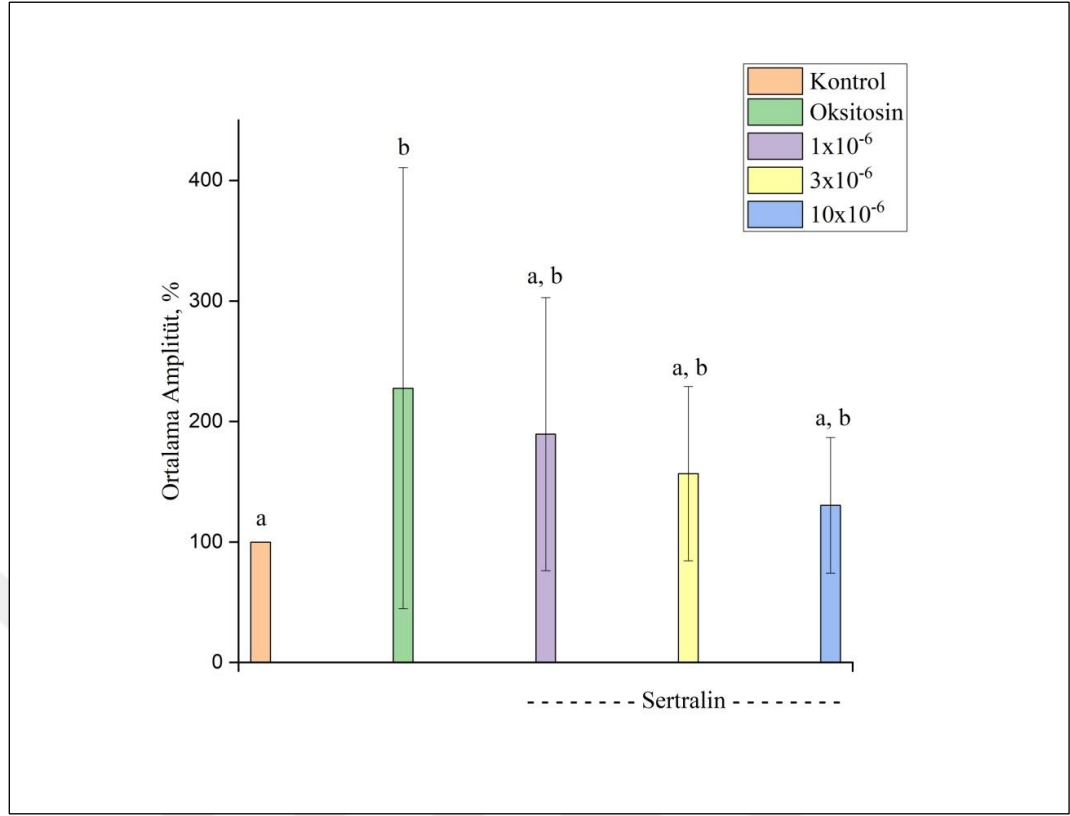
4.7. Gebe Sıçan Myometrium Spontan Kasılmalarına Essitalopramın Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, spontan kasımlara essitalopram kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasılmaların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.



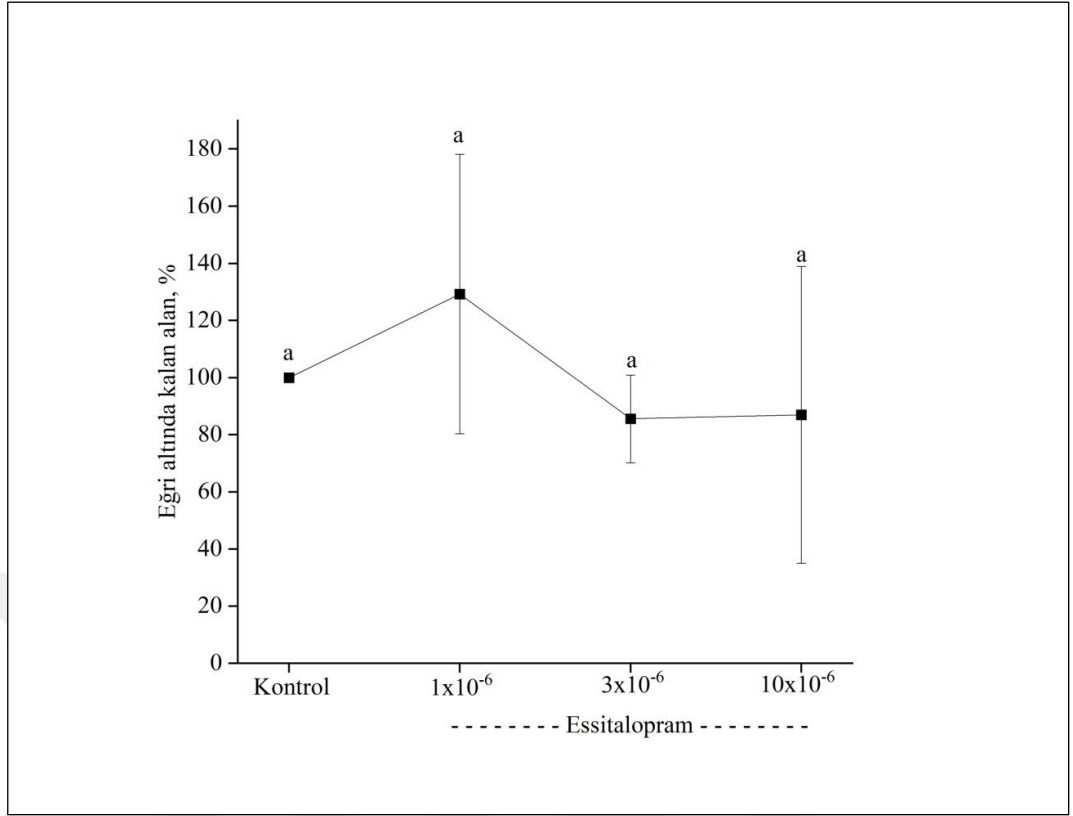
Şekil 26. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda frekansa etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olan sıçan myometriumunda spontan kasılmalara etkileri incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 26).



Şekil 27. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriyumunda spontan kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Essitalopramın gebe olan sıçan myometriyumunda spontan kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 27).

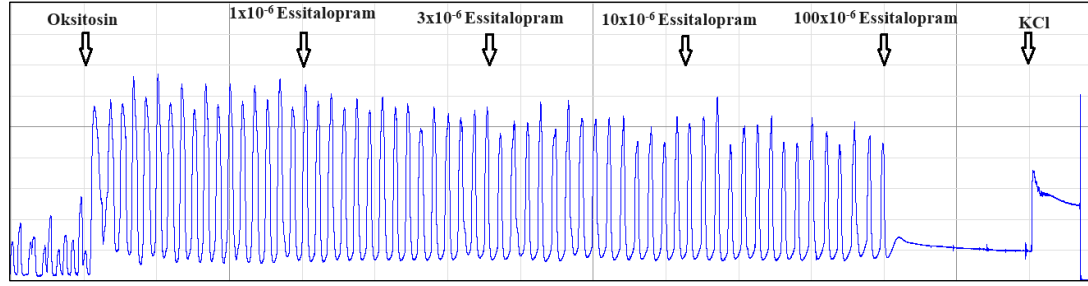


Şekil 28. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalarda EAA'a etkileri

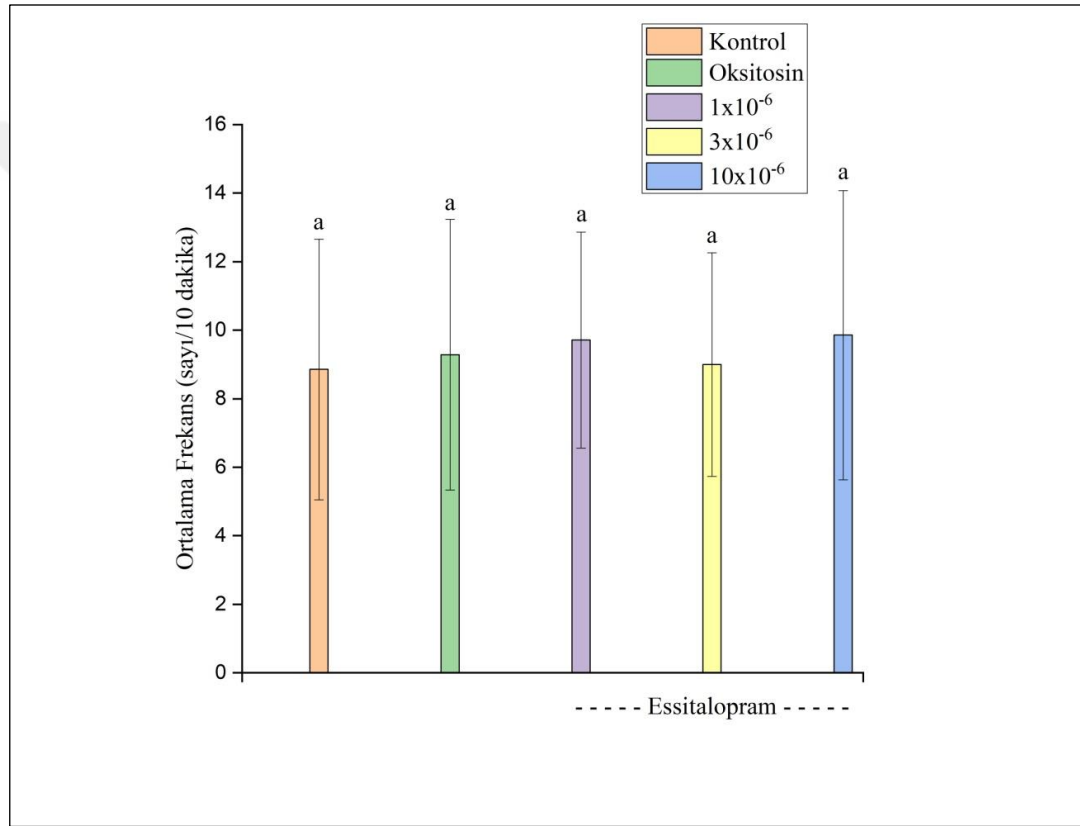
Essitalopramın kümülatif dozlarının, gebe sıçan myometriumunda spontan kasılmalar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmalar kaydedildi, kontrol kasılmalarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=5) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 28).

4.8. Gebe Sıçan Myometriumunda Oksitosin İle İndüklenen Kasılmalara Essitalopramın Etkisi

Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan gebe olan erişkin dişilerin myometrium şeritlerinde, 10^{-8} mol/L OT uygulaması ile birlikte elde edilen kasılmalara essitalopramın kümülatif dozlarının (1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6}) sırasıyla uygulanması sonucunda kasılmaların amplitüt, frekans ve EAA değerleri üzerine etkileri incelendi.

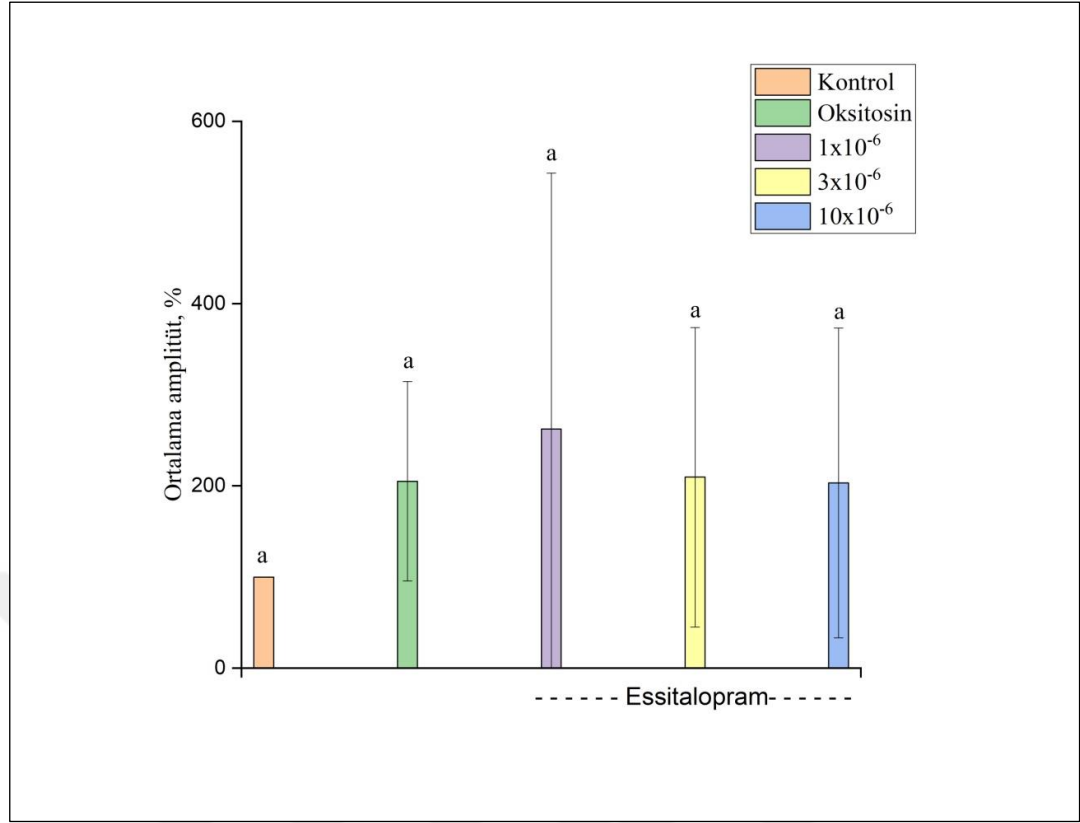


Şekil 29. Gebe Sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara essitalopramın etkisi



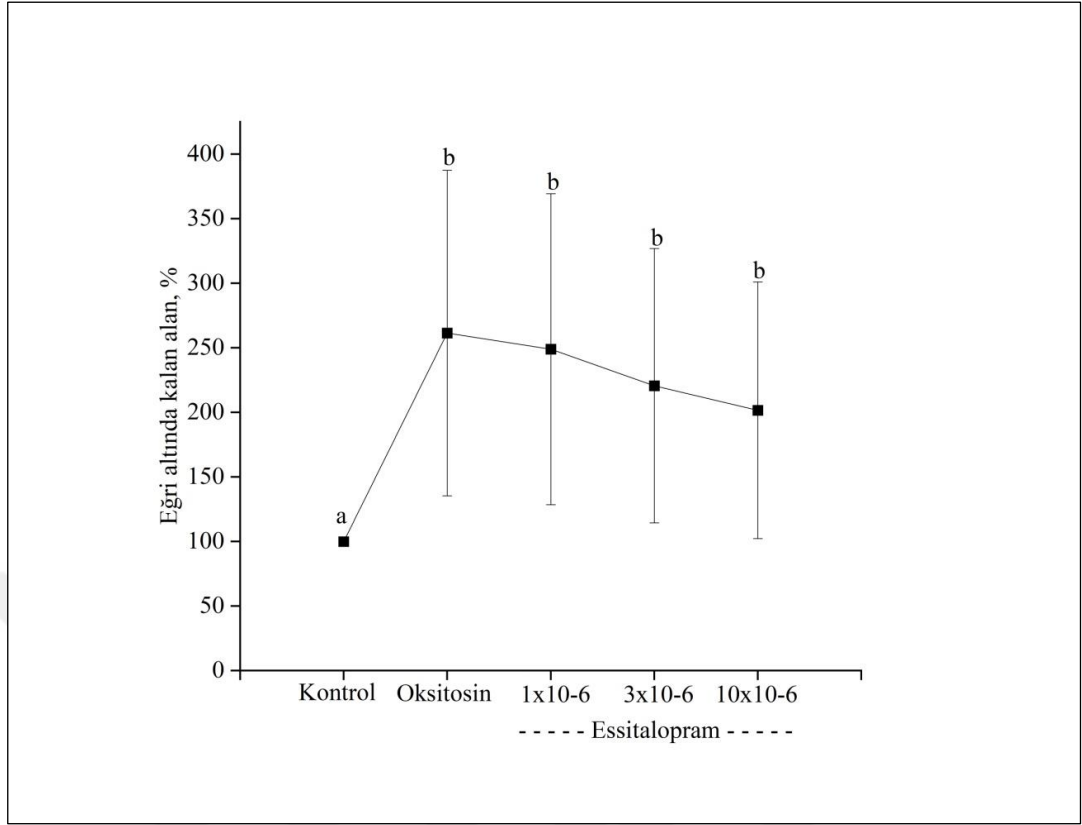
Şekil 30. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlarda frekansa etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe olan sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlara etkileri incelendi. 10'ar dakikalık ortalama frekanslar kaydedildi ve tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ardından Tukey testi uygulandı. Şekildeki barlar 10'ar dakikalık periyotlarda gerçekleşen kasılmanın ortalama frekansını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 30).



Şekil 31. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda amplitüt değerlerine etkileri

Essitalopramın, gebe olan sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların amplitüdü üzerine etkileri incelendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasılmaların ortalama amplitüdü kaydedildi, kontrol kasılmalarının ortalama amplitüdü %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde barlar 10 dakikada gerçekleşen kasılmanın ortalama amplitüdünü temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 31).



Şekil 32. Essitalopramın kümülatif dozlarının gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasımlarda EAA'a etkileri

Essitalopramın kümülatif dozlarının, gebe sıçan myometriumunda oksitosin ile indüklenen kasımlar sonucu oluşan eğri altında kalan alana etkisi incelendi. Eğri altında kalan alan integral analizi ile belirlendi. 10'ar dakikalık sürelerle gerçekleşen kasımlar kaydedildi, kontrol kasımlarının eğri altındaki alanı %100 olarak değerlendirildi. Diğer 10'ar dakikalık kasılma periyotları kontrole göre ayarlanarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve ardından Tukey testi uygulandı. Şekilde değerler 10'ar dakikada gerçekleşen kasılmanın eğri altındaki alanlarını temsil etmektedir (n=7) ve ortak harfi paylaşmayan barlar arasında anlamlı derecede farklılık vardır (anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi) (Şekil 32).

5. TARTIŞMA

Hamile kadınlarda depresyon oranı orta ve az gelirli ülkelerde daha fazla olmak üzere % 10 civarındadır (19) ve hamilelik sürecinde antidepresan kullanımı anne sağlığı açısından ve doğumdan öncesinde ve sonrasında bebeğe bakım vermesi açısından gerekli olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda hamilelerde depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan antidepresan tedavilerin spontan abortus, postpartum hemoraji ve preterm eylem gibi doğumla ilgili komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (53, 54). Ancak, bu ilaç tedavileri sonrası gelişen gebelik komplikasyonlarının mekanizması, özellikle uterus kası kasılabilirliği üzerine etkisi bilinmemektedir. Dolayısı ile yaygın kullanılan antidepresanların uterus kası kasılması üzerine etkileri hakkında bilgiye ihtiyaç vardır. Bu bağlamda mevcut tez çalışmasında sertralin ve essitalopramın gebe ve gebe olmayan sıçan uterus kas dokularında kasılma (*in vitro* koşullarda kasılma, frekans ve amplitüd parametreleri üzerinden değerlendirilerek) üzerine etkileri incelendi. Klinikte rutin kullanılan dozlarda essitalopram ve sertralinin bu çalışmada incelenen, frekans, EAA ve amplitüd parametrelerine bir etkisi gözlenmemekle birlikte klinik kullanımına oranla daha yüksek dozlarda oksitosin ile indüklenen ve spontan kasılmalara sertralinin ve spontan kasılmalara essitalopramın etkisi gözlemlendi.

Sertralinin gebe sıçan myometriumuna etkilerini incelemeyebilmek için organ banyosuna asılan myometrium şeritlerinde oksitosin ile indüklenen kasılmalara kümülatif dozlarda sertralinin etkisi incelendi. Sertralin, gebe sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde oksitosin ile indüklenen kasılmalar üzerine doz bağımlı baskılayıcı bir etki gösterdi (Şekil 22-23). Bu etki, EAA bağlamında 1×10^{-6} ve 3×10^{-6} dozları için anlamlı değil iken, 10×10^{-6} dozu için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaştı.

Sertralin gebe olmayan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde oksitosin ile indüklenen kasılmalar üzerine doz bağımlı bir etki gösterdi. Bu etki, EAA bağlamında 1×10^{-6} ve 3×10^{-6} dozları için anlamlı değil iken, 10×10^{-6} dozu için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaştı. Sertralinin gebe olmayan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde oksitosin ile indüklenen kasılmaların frekansı üzerine etkisi 1×10^{-6} ve 3×10^{-6} dozları için anlamlı değil iken 10×10^{-6} dozu için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaştı (Şekil 9). Ayrıca sertralin gebe olmayan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde spontan kasılmalar üzerine doz bağımlı bir etki gösterdi. Bu etki, EAA bağlamında 1×10^{-6} dozu için anlamlı değil iken, 3×10^{-6} ve 10×10^{-6} dozu için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaştı (Şekil 8).

Oksitosin laktasyon ve kadın davranışında olan etkilerinin yanı sıra klasik olarak myometriyal kasılma üzerine uyarıcı etkiye ve doğum sürecinde kilit bir role sahiptir. Oksitosin uterusu özel reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu reseptörler G-proteini kenetli reseptörler ailesine aittir. Bu reseptör oksitosin ile bağlandığında $G_{\alpha_{q/11}}$ ile fosfolipaz C- β ile bağlanarak fosfoinositid-bi-fosfatın, inositol-tri-fosfata ve diaçilgliserola hidrolizini sağlar. Bu mekanizma da sırasıyla sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan Ca^{2+} mobilizasyonunu ve protein kinaz tip C'nin aktivasyonunu kontrol eder. Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınması, Ca^{2+} - kalmodulin kompleksi oluşması sonucu miyozin hafif zincir kinazı aktive eder ve düz kas kasılmasını sağlar. Bu mekanizma oksitosinin temel etki mekanizması olarak görülse de aslında oksitosinin etki mekanizmasının daha karmaşık olduğu düşünülmektedir. Örneğin oksitosin etkisi ile myometriyal hücrelerde L-tipi Ca^{2+} kanalları kanallarından hücreye hızlı Ca^{2+} girişi de gerçekleşir. Oksitosin ayrıca Ca-ATPaz'ı inhibe eder ve Ca^{2+} 'un hücrenin dışına çıkmasını da inhibe ederek hücre içi serbest Ca^{2+} artışına birden fazla mekanizma ile yol açarak güçlü kasılmaları tetikler (55). Oksitosinin Ca^{2+} girişini depoyla çalışan Ca^{2+} girişi (SOCE) olarak bilinen farklı bir mekanizma yoluyla da artırdığı hipotezini destekleyen önemli kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda oksitosinin sarkoplazmik retikulumda kalsiyum azalmasına neden olabileceği ve sitozolde kalsiyumu artırabileceği de gösterilmiştir (56). Bu tez çalışmasında, *in vitro* olarak gerçekleşmesine rağmen *in vivo* koşulları azami taklit edebilmek için oksitosin uygulaması ile kasılmalar tetiklenmiş ve test ajanları olarak sertralin ve essitalopramın etkisi bu kasılmalar üzerinde incelenmiştir. Bu protokollerde, fizyolojik ilintili konsantrasyonda oksitosin uygulaması kasılmaları şiddetli şekilde uyardı (Şekil 29-22). Bu uyarı kasılma sıklığı ve hesaplanan diğer değerler bakımından çok belirgin idi. Test edilen ajanların kasılma parametreleri üzerine etkileri (etkili dozlar için), oksitosinin kasılma uyarıcı etki mekanizmaları ile etkileşime dayandığını akla getirmektedir.

Literatüre bakıldığında myometriyumun longitudinal ve sirküler düz kaslarının spontan kasılmaları Ca^{2+} içermeyen solüsyonda veya verapamil uygulamasında baskılanmıştır, bu da her iki myometriyal kas katmanı için L-tipi Ca^{2+} kanallarının spontan kasılmanın oluşması için gerekli olduğunu düşündürmektedir (57).

Yapılan çalışmalar sertralinin sıçan ventriküler myositlerinde potasyum, sodyum (IC_{50} değeri 6.1 μM) ve kalsiyum kanallarını (IC_{50} değeri 2.6 μM) (58), arteriyel düz kas Kv

kanallarını (serotonin gerilim inhibisyonundan bağımsız olarak) (59) ve presinaptik sodyum kanallarını (60) inhibe ettiği gösterilmiştir.

İyi belirlenmemiş olsa da sertralinin terapötik konsantrasyon aralığı 10-150 ng/mL olarak önerilmiştir (61). Bu tez çalışmasında sertralinin klinik dozların üzerinde bir konsantrasyonda myometriyal kasılmaları inhibe etmesi klinik olarak anlamlılık ifade etmediğini düşündürmekle birlikte insan myometriumunun farklı doğası gereği ve organ banyosunun gerçek fizyolojik şartları karşılamadaki yetersizliği göz önüne alındığında insan myometriumu üzerinde bulguların tekrar test edilmesi gerekmektedir.

Serotoninin de uterus kasılmasına etki ettiği bilinmektedir. Serotoninin (0.05-1 µmol/l), organ banyosunda doza bağımlı olarak myometriyal kasılmaları uyardığı gösterilmiştir (62). Serotonin fizyolojik işlevlerini, altı G proteinine kenetli reseptör sınıfından (5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 ve 5-HT7 reseptörleri, toplam 13 alt tip) ve bir katyon seçici ligand kapılı iyon kanalı sınıfı olan 5-HT3 reseptöründen oluşan çeşitli 5-HT reseptörlerini hedefleyerek gerçekleştirir (63). Myometriumda serotonin 5-HT2 reseptörleri üzerinden kasılmayı uyarırken (64), 5-HT7 reseptörleri üzerinden myometriumu gevşetmektedir (57). SSGI olan fluoksetin ve fluvoksamin ile yapılan bir çalışmada klinikte kullanılan dozlardan yüksek dozlarda fluoksetinin ve fluvoksaminin serotoninin ve potasyum iyonunun myometriumu kasıcı etkisini azalttığı bulunmuştur (65). Organ banyosunda serotonin kaynağı olan mast hücreleri ve trombosit gibi yapıların eksikliği serotonin muhtemel kasıcı etkisini göstermemesini sağlamış olabilir. Dolayısıyla mevcut araştırmadaki deney koşullarında elde edilen veriler üzerine serotoninin direk etkisi düşünülmemektedir.

Yapılan çalışmalarda SSGI kullananlarda postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem riskini artırdığını ileri süren/bildiren çalışmalar vardır (53, 54). Bazı çalışmalarda tedavi edilmemiş depresyon grubuyla karşılaştırıldığında, antidepresan maruziyetini doğumda olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilse de tedavi edilmeyen grupta depresyonun şiddetinin az olması nedeniyle bu etkinin kullanılan ilaçtan mı yoksa hastalık tablosundan mı olduğu konusunda net bir sonuca varılmamıştır (66). Yine yapılan bir çalışma antidepresan maruziyetinin, preeklampsi ve PPH (persistan pulmoner hipertansiyon) için, antidepresanlarla tedavi edilmeyen depresyondan veya tedavi edilmemiş depresyonla ilişkili faktörlerden daha kötü olmadığını öne sürmüştür (67). Mevcut çalışmada sertralinin reçete edilen dozları ile uterusun maruz kaldığı ilaç düzeyleri dikkate alındığında myometrial

kasılmalarda inhibisyon yapan dozların klinik kullanım aralığındaki doz aralığından yüksek olduğu ve postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem gibi yan etkilerin aslında SSGI'lerinin kullanılmasına neden olan hastalıklara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sertralinin ve essitalopramın insan myometriumuna dolaylı bir etkisi de uteroplental veya fetoplental kan akımının engellenmesi yoluyla olabilir. Serotonin, koryonik plak ve umbilikal arterlerin güçlü bir daraltıcısıdır (68). Doğuma yakın uterus ve fetusta artan hacim ve besin ihtiyacına karşın uteroplental veya fetoplental kan akımının engellenmesi, artan oksidatif stress ve hipoksi gibi etkenler SSGI ilaçların tedavi dozlarında direk olarak myometriumu etkisi olmadan postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem gibi yan etkiler göstermesini açıklayabilir.

Bu çalışmada essitalopram gebe olmayan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde oksitosin ile indüklenen ve spontan kasılmalar üzerine 1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6} dozlarında frekans ve amplitüd değerlerinde anlamlı bir değişiklik yapmadı. Essitalopramın EAA bağlamında gebe olmayan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde spontan kasılmaların üzerine etkisi 1×10^{-6} ve 3×10^{-6} dozları için anlamlı değil iken 10×10^{-6} dozu için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaştı (Şekil 9). Yine essitalopram gebe olan sıçanlardan izole edilen myometrium kesitlerinde oksitosin ile indüklenen ve spontan kasılmalar üzerine 1×10^{-6} , 3×10^{-6} ve 10×10^{-6} dozlarında EAA, frekans ve amplitüd değerlerinde anlamlı bir değişiklik yapmadı. Fakat essitalopram etkisini görmek amacıyla belirlenen dozların üzerine çıkıldığında gebe sıçanlarda oksitosinle indüklenen myometrial kasılmalarda gözle görülür bir inhibisyon yaptı (Şekil 29). Yine essitalopram belirlenen dozların üzerine çıkıldığında gebe olmayan sıçanlarda spontan myometrial kasılmalarda da gözle görülür bir inhibisyon yaptı (Şekil 12). Gözlenen bu inhibisyon her ne kadar istatistiksel olarak test edilmese de klinik kullanım dozlarının üstünde essitalopram dozlarının da sertralinde olduğu gibi organ banyosunda myometriyal kasılmaları inhibe ettiğini düşündürmüştür.

20mg essitalopram için maksimum plazma konsantrasyonu 18.8 ± 4.5 ng/mL olarak ölçülmüştür (37). Essitalopramın insan embriyonik böbrek hücrelerinde hERG kanallarındaki akımı klinikte etkinliği gösterilmiş plazma düzeylerinin üzerinde bir seviyede doza bağımlı olarak (IC_{50} değeri $3.2 \mu M$) blokladığı bulunmuştur (69). Essitalopramın tavşan arterial düz kaslardaki Kv kanallarının akımını klinikte etkinliği gösterilmiş plazma düzeylerinin üzerinde bir seviyede (IC_{50} değeri $9.54 \mu M$) doza bağımlı olarak inhibe ettiği bulunmuştur (2).

Essitalopramın doza bağımlı olarak Nav1.2 voltaj kapılı sodyum kanallarındaki (VGSCs) akımı azalttığı bulunmuştur (70). Essitalopramın TREK-1 (TWIK-related potassium channel, type 1) kanallarındaki akımı doza bağımlı olarak inhibe ettiği bulunmuştur (71). Essitalopramın L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ettiği bulunmuştur (72). Yapılan çalışmaların da gösterdiği üzere essitalopram klinikte kullanılan dozların üzerine çıkıldığında çeşitli iyon kanallarını inhibe etmektedir fakat klinik dozlarda bu inhibitör etkiyi göstermemektedir. Bu tez çalışmasında verilen essitalopram dozlarının gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalar üzerine 10×10^{-6} dozu için yaptığı inhibisyon dışında organ banyosundaki myometrium şeritlerinde kasılmaya direkt olarak anlamlı bir etkisi olmasa da denenen dozlardan daha yüksek dozların myometrium kasılmalarını inhibe edici etkisi olduğunu düşündürmüştür ve bu daha önce yapılan çalışmalarla da uyumludur.

Daha önce de belirtildiği gibi SSGI kullananlarda postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem riskini artırdığını ileri süren/bildiren çalışmalar vardır (53, 54). Bazı çalışmalar tedavi edilmemiş depresyon grubuyla karşılaştırıldığında, antidepresan maruziyetini doğumda daha fazla olumsuz sonuçla ilişkilendirse de tedavi edilmeyen grupta depresyonun şiddetinin az olması bu etkinin kullanılan ilaçtan mı yoksa hastalık tablosundan mı olduğunun ayrımını güçleştirmektedir (66). Yine yapılan bir çalışma antidepresan maruziyetinin, preeklampsi ve PPH için, antidepresanlarla tedavi edilmeyen depresyondan veya tedavi edilmemiş depresyondan daha kötü olmadığını öne sürmüştür (67).

Bu çalışmada essitalopramın myometriyal kasılmalar üzerine klinik ilintili dozlarda etkisiz oluşu aslında postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem riski açısından essitalopramın risk faktörü olmadığını fakat kullanılmasına neden olan hastalıklara bağlı bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka açıklama da yine tartışmada bahsettiğimiz gibi essitalopramın indirekt olarak serotonin aracılığıyla uteroplental veya fetoplental kan akımının engellenmesi, artan oksidatif stress ve hipoksi gibi etkenler vasıtasıyla tedavi dozlarında direk olarak myometriuma etkisi olmadan postpartum hemoraji, spontan abortus ve preterm eylem gibi yan etkiler göstermesini olabilir.

Sonuç olarak sertralin gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA bağlamında anlamlı değişiklik oluşturmuşken frekans ve amplitüd değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır, spontan kasılmalarda ise sertralin amplitüd, frekans ve EAA bağlamında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Sertralin gebe olmayan sıçanlarda ise oksitosinle indüklenen kasılmalarda frekans ve EAA bağlamında

anlamli değişiklik oluşturmuşken amplitüd bağlamında anlamli bir değişiklik oluşturmamıştır. Yine sertralin gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalarda ise EAA bağlamında anlamli değişiklik oluşturmuştur. Essitalopram ise gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalarda EAA bağlamında yaptığı anlamli değişiklik dışında deneyde kullanılan dozlarda gebe ve gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan ve oksitosinle indüklenen kasılmaların frekans ve amplitüt değerlerinde anlamli bir değişiklik oluşturmamıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Sertralin gebe sıçan myometriumunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda EAA bağlamında doza bağımlı bir anlamı değişiklik oluşturdu.
- Sertralin gebe olmayan sıçanlarda ise oksitosinle indüklenen kasılmalarda frekans ve EAA bağlamında anlamlı değişiklik oluşturdu.
- Sertralin gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalarda EAA bağlamında anlamlı değişiklik oluşturdu.
- Sertralinin belirtilen parametrelerde anlamlı değişiklik yaptığı dozlar klinik dozların üzerinde olan dozlardır.
- Essitalopram ise gebe olmayan sıçanlarda spontan kasılmalarda EAA bağlamında yaptığı anlamlı değişiklik dışında deneyde kullanılan dozlarda gebe ve gebe olmayan sıçan myometriumunda spontan ve oksitosinle indüklenen kasılmalar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı.
- Essitalopramın belirtilen parametrelerde anlamlı değişiklik yaptığı dozlar klinik dozların üzerinde olan dozlardır.

Sonuç olarak bu bulgular sertralin ve essitalopramın terapötik doz aralığında myometriumu etkilerinin olmadığını düşündürmekle birlikte bu sonuçlar insan myometriumunda tekrarlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Van Melle JP, Buikema H, Van Den Berg MP, Van Buiten A, Van Veldhuisen DJ, Boonstra PW, Van Gilst WH (2004). Sertraline causes strong coronary vasodilation: Possible relevance for cardioprotection by selective serotonin reuptake inhibitors. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 18.
2. Kim HS, Li H, Kim HW, Shin SE, Seo MS, An JR, Ha K-S, Han E-T, Hong S-H, Choi I-W, et al. (2017). Escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, inhibits voltage-dependent K(+) channels in coronary arterial smooth muscle cells. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 21: 415–421.
3. Yaris E, Kesim M, Kadioglu M, Kalyoncu NI, Ulku C, Ozyavuz R (2003). The effects of paroxetine on rat isolated vas deferens. *Pharmacological research* 48: 335–345.
4. 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: 580–584.
5. Fava M, Davidson KG (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *The Psychiatric clinics of North America* 19: 179–200.
6. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 184: 386–392.
7. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M (2008). The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleveland Clinic journal of medicine* 75: 57–66.
8. Keller MB (2005). Issues in treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry* 66 Suppl 8: 5–12.
9. Schildkraut JJ, Kety SS (1967). Biogenic amines and emotion. *Science (New York, NY)* 156: 21–37.
10. Opel N, Redlich R, Dohm K, Zaremba D, Goltermann J, Reppe J, Kaehler C, Grotegerd D, Leehr EJ, Böhnlein J, et al. (2019). Mediation of the influence of childhood

maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. *The lancet Psychiatry* 6: 318–326.

11. Swaab DF, Bao A-M, Lucassen PJ (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews* 4: 141–194.
12. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 157: 1552–1562.
13. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet (London, England)* 367: 153–167.
14. Azadmarzabadi E, Haghighatfard A, Mohammadi A (2018). Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 18: 190–201.
15. Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, Galea S, Wildman DE, Uddin M (2018). FKBP5 DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study. *Journal of psychiatric research* 96: 39–48.
16. Lewinsohn PM, Roberts RE, Seeley JR, Rohde P, Gotlib IH, Hops H (1994). Adolescent psychopathology: II. Psychosocial risk factors for depression. *Journal of abnormal psychology* 103: 302–315.
17. Saveanu R V, Nemeroff CB (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric clinics of North America* 35: 51–71.
18. Stewart D (2005, August). Depression during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 51.
19. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and gynecology* 106: 1071–1083.
20. Ko JY, Farr SL, Dietz PM, Robbins CL (2012). Depression and treatment among U.S. pregnant and nonpregnant women of reproductive age, 2005-2009. *Journal of women's health (2002)* 21: 830–836.

21. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Willy ME, et al. (2008). Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *American journal of obstetrics and gynecology* 198: 194.e1–5.
22. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C (2009). The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *General hospital psychiatry* 31: 403–413.
23. Karaçam Z, Ançel G (2009). Depression, anxiety and influencing factors in pregnancy: a study in a Turkish population. *Midwifery* 25: 344–356.
24. Gelaye B, Rondon MB, Araya R, Williams MA (2016). Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *The lancet Psychiatry* 3: 973–982.
25. Barrios Y V, Gelaye B, Zhong Q, Nicolaidis C, Rondon MB, Garcia PJ, Sanchez PAM, Sanchez SE, Williams MA (2015). Association of childhood physical and sexual abuse with intimate partner violence, poor general health and depressive symptoms among pregnant women. *PloS one* 10: e0116609.
26. Breiding MJ, Smith SG, Basile KC, Walters ML, Chen J, Merrick MT (2014). Prevalence and characteristics of sexual violence, stalking, and intimate partner violence victimization--national intimate partner and sexual violence survey, United States, 2011. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* (Washington, DC : 2002) 63: 1–18.
27. Vigod SN, Wilson CA, Howard LM (2016). Depression in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)* 352: i1547.
28. Stuart S, Koleva H (2014). Psychological treatments for perinatal depression. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 28: 61–70.
29. Kirby N, Kilsby A, Walker R (2019). Assessing low mood during pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)* 366: l4584.
30. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M, McLay JS (2020). In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica* 141: 21–33.

31. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, Linde VJ, Knudsen HED, Skaarup L, Videbech P (2015). Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1–28. doi:10.1111/acps.12479.
32. LaRusso EM, Freeman MP (2013). Antidepressants in Pregnancy. In: Mattison DRBT-CPDP, editor. *Clinical Pharmacology During Pregnancy* Academic Press, pp 295–305. doi:10.1016/B978-0-12-386007-1.00018-0.
33. Ray S, Stowe ZN (2014). The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 28: 71–83.
34. Chaudron LH (2013). Complex challenges in treating depression during pregnancy. *The American journal of psychiatry* 170: 12–20.
35. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka SI, Minabe Y (1996). Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of σ receptors in rat brain. *European Journal of Pharmacology* 307.
36. Goodnick PJ, Goldstein BJ (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England) 12: S5-20.
37. Rao N (2007). The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical pharmacokinetics* 46: 281–290.
38. Wray S, Prendergast C (2019). The Myometrium: From Excitation to Contractions and Labour. *Advances in experimental medicine and biology* 1124: 233–263.
39. Wray S, Arrowsmith S (2012). Uterine Smooth Muscle. *Muscle* 2: 1207–1216.
40. Gam CMBF, Larsen LH, Mortensen OH, Engelbrechtsen L, Poulsen SS, Qvortrup K, Mathiesen ER, Damm P, Quistorff B (2017). Unchanged mitochondrial phenotype, but accumulation of lipids in the myometrium in obese pregnant women. *The Journal of physiology* 595: 7109–7122.
41. Sanborn BM (2000). Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 7: 4–11.

42. Shmigel A V, Eisner DA, Wray S (1998). Properties of voltage-activated $[Ca^{2+}]_i$ transients in single smooth muscle cells isolated from pregnant rat uterus. *The Journal of physiology* 511 (Pt 3: 803–811.
43. Berkefeld H, Fakler B, Schulte U (2010). Ca^{2+} -activated K^+ channels: from protein complexes to function. *Physiological reviews* 90: 1437–1459.
44. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H (2008). The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the $KATP$ channel. *Circulation research* 102: 164–176.
45. Buxton ILO, Singer CA, Tichenor JN (2010). Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor. *PloS one* 5: e12372–e12372.
46. Parkington HC, Stevenson J, Tonta MA, Paul J, Butler T, Maiti K, Chan E-C, Sheehan PM, Brennecke SP, Coleman HA, et al. (2014). Diminished hERG K^+ channel activity facilitates strong human labour contractions but is dysregulated in obese women. *Nature communications* 5: 4108.
47. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ, Quenby S, Shmygol A V (2003). Calcium signaling and uterine contractility. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 10: 252–264.
48. Matthew A, Shmygol A, Wray S (2004). Ca^{2+} entry, efflux and release in smooth muscle. *Biological research* 37: 617–624.
49. Longbottom ER, Luckas MJ, Kupittayanant S, Badrick E, Shmigel T, Wray S (2000). The effects of inhibiting myosin light chain kinase on contraction and calcium signalling in human and rat myometrium. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 440: 315–321.
50. Wang L, Hu D, Xu J, Hu J, Wang Y (2024). Complex in vitro model: A transformative model in drug development and precision medicine. *Clinical and Translational Science* 17.
51. Upchurch WJ, Iaizzo PA (2022). In vitro contractile studies within isolated tissue baths: Translational research from Visible Heart® Laboratories. *Experimental Biology and Medicine* 247.

52. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, Rice ASC (2020). General Principles of Preclinical Study Design. Handbook of Experimental Pharmacology (Vol. 257).
53. Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F (2012). Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacology & therapeutics* 135: 71–7.
54. Jiang H-Y, Xu L-L, Li Y-C, Deng M, Peng C-T, Ruan B (2016). Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research* 83: 160–167.
55. Ruttner Z, Ivanics T, Slaaf DW, Reneman RS, Toth A, Ligeti L (2002). In vivo monitoring of intracellular free calcium changes during uterine activation by prostaglandin f2 α and oxytocin. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 9.
56. Arrowsmith S, Wray S (2014). Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *Journal of Neuroendocrinology* 26: 356–369.
57. Kitazawa T, Kubo O, Satoh M, Taneike T (1998). Involvement of 5-hydroxytryptamine₇ receptors in inhibition of porcine myometrial contractility by 5-hydroxytryptamine. *British journal of pharmacology* 123: 173–182.
58. Lee H-A, Kim K-S, Hyun S-A, Park S-G, Kim SJ (2012). Wide spectrum of inhibitory effects of sertraline on cardiac ion channels. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 16: 327–332.
59. Kim HS, Li H, Kim HW, Shin SE, Choi I-W, Firth AL, Bang H, Bae YM, Park WS (2016). Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits voltage-dependent K⁺ channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Journal of biosciences* 41: 659–666.
60. Aldana BI, Sitges M (2012). Sertraline inhibits pre-synaptic Na⁺ channel-mediated responses in hippocampus-isolated nerve endings. *Journal of neurochemistry* 121: 197–205.
61. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, et al. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44.

62. Rudolph MI, Reinicke K, Cruz MA, Gallardo V, Gonzalez C, Bardisa L (1993). Distribution of mast cells and the effect of their mediators on contractility in human myometrium. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 100.
63. Göthert M, Bönisch H, Malinowska B, Schlicker E (2020). Serotonin discovery and stepwise disclosure of 5-HT receptor complexity over four decades. Part II. Some contributions of Manfred Göthert. *Pharmacological reports* : PR 72: 271–284.
64. Cohen ML, Schenck KW, Colbert W, Wittenauer L (1985). Role of 5-HT₂ receptors in serotonin-induced contractions of nonvascular smooth muscle. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 232: 770–4.
65. Velasco A, Alamo C, Hervás 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.
66. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, Beyene J, Wang Y, McDonald SD (2016). Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73.
67. Lebin LG, Novick AM (2022). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Pregnancy: An Updated Review on Risks to Mother, Fetus, and Child. *Current Psychiatry Reports* 24.
68. Zhang L, Hu XQ (1995). Serotonin stimulates rapid increase of inositol 1,4,5-trisphosphate in ovine uterine artery: Correlation with contractile state. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 275.
69. Chae YJ, Jeon JH, Lee HJ, Kim I-B, Choi J-S, Sung K-W, Hahn SJ (2014). Escitalopram block of hERG potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 387: 23–32.
70. Nakatani Y, Amano T (2018). Functional modulation of Nav1.2 voltage-gated sodium channels induced by escitalopram. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 41.
71. Lin D-H, Zhang X-R, Ye D-Q, Xi G-J, Hui J-J, Liu S-S, Li L-J, Zhang Z-J (2015). The Role of the Two-Pore Domain Potassium Channel TREK-1 in the Therapeutic Effects of

Escitalopram in a Rat Model of Poststroke Depression. *CNS neuroscience & therapeutics* 21: 504–512.

72. Normann C, Frase S, Haug V, von Wolff G, Clark K, Münzer P, Dorner A, Scholliers J, Horn M, Vo Van T, et al. (2018). Antidepressants Rescue Stress-Induced Disruption of Synaptic Plasticity via Serotonin Transporter–Independent Inhibition of L-Type Calcium Channels. *Biological Psychiatry* 84.





sport branches during the pandemic: A web-based cross-sectional survey from Türkiye. Annals of Medical Research, 30(4): 525–529

BİLDİRİLER

1. Salihoğlu A. K., Öksüz S., İmamoğlu M., Kurt A., Ayar A.(2018). Investigation of Impact of 24-Hour Shift Working Style on Sleep Quality Among Physicians. 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Almanya, 7 - 11 Temmuz 2018
2. Salihoğlu A. K., Öksüz S., İmamoğlu M., Kurt A., Ayar A. (2018). Hekimlerde Fiziksel Aktivite Düzeyinin Uyku Kalitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. 6. Ulusal Sinirbilim Kongresi, İstanbul, Türkiye, 20 - 23 Mayıs 2018, ss.159.

HOBİLER

1. Aşçılık
2. Doğa Yürüyüşü