



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2026; 40 (2): 159 - 163
http://www.fusabil.org

Zeynep Dila ÖZ ^{1, a}
Mehtap PERVİN ^{1, b}
Ahmed Sait BOZYİL ^{1, c}
Orhan SAYIN ^{1, d}
Hüsna BATMAZ ^{1, e}
Emine KAÇAR ^{1, f}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-3406-4657

^b ORCID: 0009-0000-3660-2909

^c ORCID: 0009-0006-2768-5224

^d ORCID: 0000-0003-1813-2311

^e ORCID: 0009-0009-7466-2967

^f ORCID: 0000-0002-1585-7248

Klomipraminin Dişi Sıçanlarda Bronş Düz Kas Kontraksiyonu Üzerindeki *in vitro* Etkilerinin Araştırılması *

Amaç: Klomipramin, psikosomatik yakınmaların ve çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresan sınıfına ait bir ajandır. İlacın muskarinik reseptörler ve çeşitli iyon kanalları üzerindeki çok yönlü farmakodinamik etkileri göz önüne alındığında, hava yolu düz kas tonusu üzerinde de modülatör bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Ancak klomipraminin solunum sistemi düz kası üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin literatürdeki veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, klomipraminin dişi sıçan bronş düz kaslarında asetilkolin ile indüklenen kasılma yanıtı ve olası gevşeme mekanizmaları üzerindeki etkileri, izole organ banyosu sistemi kullanılarak deneysel olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 10–12 haftalık, Sprague-Dawley ırkı 12 adet intakt dişi sıçan kullanılmıştır. Diöstrus döneminde dekapite edilen sıçanlardan izole edilen bronş dokuları, Krebs solüsyonu içeren organ banyosu sistemlerine yerleştirilmiştir. Her doku örneği için başlangıç gerimi 1.5 gram olarak ayarlanmış ve ardından 90 dakikalık bir dengeleme periyodu uygulanmıştır. Takiben, dokulara 10^{-5} M asetilkolin uygulanarak maksimum kasılma yanıtı (Emax) elde edilmiştir. Sonrasında, ön çalışmayla belirlenen etkin doz olan 10^{-5} M klomipramin uygulanarak yeniden Emax değeri ölçülmüştür. Elde edilen veriler normalize edilmiş ve istatistiksel analizde eşleştirilmiş t-testi kullanılmıştır, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Klomipramin uygulaması, asetilkolin ile indüklenen bronş kontraksiyonlarının Emax değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur ($p = 0.0089$).

Sonuç: Mevcut çalışma, klomipraminin bronş düz kas kontraktilesi üzerinde anlamlı bir inhibitör etki ortaya koyduğunu göstermektedir. Bu bulgu, klomipraminin yalnızca merkezi sinir sistemi aracılığıyla değil, aynı zamanda periferik düzeyde de solunum sistemi fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Klomipraminin gevşetici etkisi, kolinerjik reseptör blokajı veya hücre içi kalsiyum homeostazının düzenlenmesi gibi farklı farmakodinamik mekanizmalar üzerinden gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, klomipraminin bronş düz kasları üzerindeki etkilerinin mekanistik düzeyde daha ayrıntılı araştırılması, ilacın solunumsal etki profilinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Klomipramin, bronş, izometrik kontraksiyon, izole organ banyosu, sıçan

Investigation of *in vitro* Effects of Clomipramine on Bronchial Smooth Muscle Contraction in Female Rats

Objective: Clomipramine is a tricyclic antidepressant widely used in the treatment of psychosomatic complaints and various anxiety disorders. Considering its multifaceted pharmacodynamic profile, including interactions with muscarinic receptors and various ion channels, it may exert a modulatory role on airway smooth muscle tone. However, available data regarding the direct effects of clomipramine on respiratory smooth muscle remain limited. In this study, the effects of clomipramine on acetylcholine-induced contractile responses and potential relaxation mechanisms in female rat bronchial smooth muscle were investigated experimentally using an isolated organ bath system.

Materials and Methods Twelve intact female Sprague–Dawley rats aged 10–12 weeks were included in the study. Bronchial tissues isolated from rats sacrificed during the diestrus phase were mounted in organ bath systems containing Krebs solution. An initial resting tension of 1.5 g was applied, followed by a 90-minute equilibration period. Maximal contractile responses (Emax) were obtained using acetylcholine (10^{-5} M). Subsequently, clomipramine at an effective concentration determined by preliminary experiments (10^{-5} M) was administered, and Emax values were re-evaluated. Data were normalized, and statistical analysis was performed using a paired t-test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: Clomipramine administration resulted in a statistically significant reduction in the Emax values of acetylcholine-induced bronchial contractions ($p = 0.0089$).

Conclusion: The findings demonstrate that clomipramine exerts a significant inhibitory effect on bronchial smooth muscle contractility. This suggests that clomipramine may influence respiratory system function not only through central nervous system mechanisms but also via peripheral pathways. Further mechanistic studies are required to better elucidate the respiratory effects of clomipramine.

Key Words: Clomipramine, bronchus, isometric contraction, tissue bath, rat

* 50. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 12 - 16 Kasım 2025, Antalya/TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 25.12.2025
Kabul Tarihi : 05.03.2026

Yazışma Adresi

Zeynep Dila ÖZ
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

zdoz@firat.edu.tr

Giriş

Klomipramin (klomipramin hidroklorür), trisiklik antidepresanlar (TCA) sınıfına ait olup çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır (1). Temel etki mekanizması, serotoninin geri alımını güçlü biçimde, noradrenalinin geri alımını ise daha düşük düzeyde inhibe etmesi üzerine kuruludur (2). Bu etki, anksiyete, panik bozukluk ve depresif semptomların hafifletilmesinde fayda sağlamaktadır (3-6). Ayrıca klomipraminin farmakolojik etkileri yalnızca serotonin geri alımı ile sınırlı değildir; muskarinik, histaminik ve alfa-adrenerjik reseptörlerle de etkileşim halindedir (7). Bu reseptör düzeyindeki çok yönlü etkileşimler, hem terapötik etkisini çeşitlendirmekte hem de geniş çaplı bir yan etki profiline yol açmaktadır (8-11).

Klomipraminin, yalnızca santral monoaminerjik sistemler üzerinde değil, periferik düz kas dokularında da farmakolojik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Özellikle mesane (detrusor) ve ileum düz kasında yapılan deneysel çalışmalar, klomipraminin kontraksiyon yanıtlarını anlamlı ölçüde baskıladığını ortaya koymuştur (12). Bu da yaygın görülen yan etkilerin mekanizmasını kısmen açıklamaktadır. Klomipraminin diğer sistemlerdeki etkileri kapsamlı şekilde incelenmiş olsa da solunum sistemi üzerindeki etkileri yeterince aydınlatılamamıştır.

Bilindiği üzere bronşiyal düz kas tonusu büyük ölçüde kolinerjik mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin, özellikle M3 muskarinik reseptörler üzerinden fosfolipaz C aktivasyonu, inositol trifosfat (IP₃) oluşumu ve hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa yol açarak kontraksiyon oluşturur (13, 14). Bu nedenle klomipramin gibi muskarinik reseptörleri etkileyen farmakolojik ajanların bronşiyal düz kas kontraktilesi üzerinde anlamlı etkiler meydana getirmesi beklenmektedir.

Bu bağlamda, klomipraminin solunum sistemi düz kasları üzerindeki olası etkilerinin ortaya konması, özellikle solunum yolu hastalıklarının eşlik ettiği durumlarda (astım, KOAH vb.) ilacın güvenli kullanımı açısından bir bakış açısı kazandıracağı için de önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, klomipraminin solunum sistemi üzerindeki direkt etkilerini deneysel düzeyde inceleyerek, mevcut bilgi boşluğunun giderilmesine katkı sağlamak ve bu alanda yapılacak ileri araştırmalar için veriler sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Ünitesinde, laboratuvar hayvanlarının etik kullanımı ile ilgili kılavuzlara uygun olarak yürütülmüş ve Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 06/08/2025 tarihli ve 2025/13-04 sayılı protokol ile onaylanmıştır.

Mevcut çalışmada, toplam 12 adet sağlıklı Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan (10–12 haftalık, 200–220 g ağırlığında) kullanılmıştır. Hayvanlar Fırat

Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar, 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne sahip, düzenli olarak havalandırılan 21±2 °C sıcaklığındaki odada, plastik kafeslerde barındırılmıştır. Çeşme suyu ve pelet formundaki rat yemleri ad-libitum olarak verilmiştir.

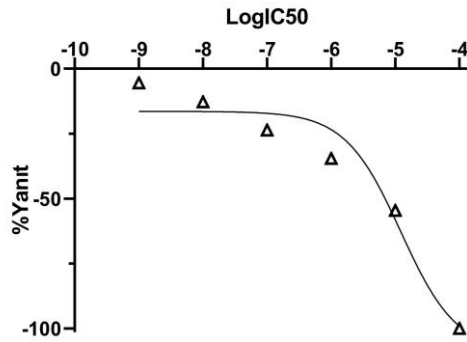
Sıçanların östrus döngüleri 15 gün boyunca her sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında vajinal smear örnekleri alınıp ışık mikroskobu altında incelenerek takip edilmiştir. Sıçanların deneysel işlemin yapılacağı sabah saat 09.00'da pastör pipetleri ile yapılan vajinal smear sonucu östrus siklusunun hangi evresinde olduğu tespit edilmiştir. Sürecin hormonal değişimlerden etkilenmemesi amacıyla smear sonucu diöstrus fazında olduğu tespit edilen hayvanlar sakrifiye edilmiş ve sağ ana bronş dokuları lümen yapıları korunacak şekilde hızlıca eksize edilmiştir. Elde edilen bronş dokuları Krebs solüsyonu içeren petri kaplarına alınmıştır.

Deney süresince düzeneğin sıcaklığı 37 °C'de tutulmuştur. Banyo sıvısı %95 O₂, %5 CO₂ olacak şekilde oksijenize edilmiştir. Sağ ve sol ana bronşların her birinden birer tane olmak üzere 3'er mm genişliğinde sirküler kesitler alınmıştır. Hazırlanan stripler, Krebs çözeltisi (118 mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 15.8 mM NaHCO₃, 1.18 mM KH₂PO₄, 11.5 mM glukoz ve 2.4 mM CaCl₂, 0.016 mM EDTA) içeren organ banyolarına lümeninden karşılıklı 2 çengel geçecek şekilde asıldı ve 1,5 gram gerim uygulanmıştır. Dokuların deney ortamına adaptasyonunun sağlanması amacıyla, dengeleme periyodu 90 dakikalık süreyle uygulanmıştır. Dengeleme periyodu boyunca bronş dokuları her 15 dakikada bir krebs solüsyonu ile yıkanmıştır (15). Dengeleme sürecini takiben, dokulara 10⁻⁵ M konsantrasyonunda asetilkolin uygulanarak maksimum kasılma yanıtı (Emax) elde edilmiştir. Daha sonra, izole bronşiyal düz kas dokularına klomipramin artan konsantrasyonlarda; 10⁻⁹M'dan başlanarak 5 dakika aralıklarla 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ ve son olarak 10⁻⁴ M'ye kadar uygulanmıştır. Bu kümülatif doz protokolü kullanılarak, 2 hayvandan elde edilen yanıtlar doğrultusunda klomipraminin etkin konsantrasyonu saptanmış ve yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) hesaplanmıştır. IC₅₀ hesaplaması, ana analiz amacıyla değil, yalnızca etkin konsantrasyon aralığının belirlenmesine yönelik doz optimizasyonu için yapılmıştır. Belirlenen doz olan 10⁻⁵ M klomipramin asetilkolin ile indüklenen bronş segmentlerine uygulanmıştır. Uygulamanın ardından dokular 5 dakika bekletilmiş ve ardından doku canlılığını teyit etme amacıyla 80 mM KCl uygulanmış ve deney sonlandırılmıştır.

Elde edilen veriler klomipramin uygulaması öncesine göre yüzde olarak standardize edilmiştir. Verilerin normal dağıldığı Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağıldığı tespit edilmiştir ($p>0.0679$). Graphpad 10.5 programında eşleştirilmiş t-testi kullanılarak analiz gerçekleştirilmiş, tüm sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiş ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

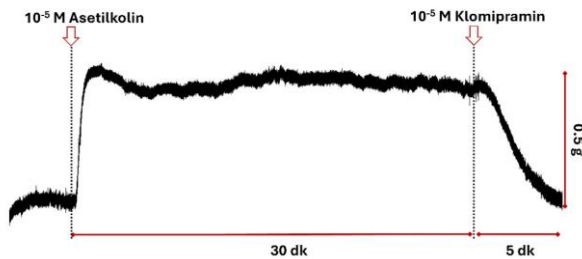
Bulgular

İzole bronş düz kasında klomipramin uygulaması, asetilkolin ile indüklenen kontraktıl yanıt üzerinde belirgin ve konsantrasyon-bağımlı bir inhibisyona yol açmış; artan klomipramin konsantrasyonlarıyla birlikte yanıt amplitüdünde kademeli ve anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu doğrultuda, klomipraminin inhibitör etkinliğini nicel olarak tanımlamak amacıyla IC₅₀ değeri hesaplanmıştır (Şekil 1).



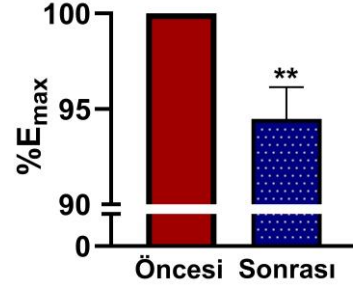
Şekil 1. Klomipraminin bronş düz kasında oluşturduğu konsantrasyon-bağımlı inhibitör etkiyi gösteren LogIC₅₀ eğrisi. İzole bronş dokusunda, artan klomipramin konsantrasyonlarına bağlı olarak asetilkolin ile indüklenen kontraktıl yanıtın yüzdesel değişimi (% Yanıt) değerlendirilmiştir.

Bronş dokusunda gerçekleştirilen in vitro deneylerde, asetilkolin uygulamasını takiben bronş düz kasında konsantrasyona bağımlı, düzenli kontraktıl yanıtlar elde edilmiştir. Orijinal kontraksiyon traseleri incelendiğinde, dokunun bazal tonusunun stabil olduğu ve uyarı sonrası hızlı başlangıçlı, plato fazı belirgin kontraksiyon yanıtları sergilediği gözlenmiştir. Deney süresince dokuların canlılığını ve fonksiyonel bütünlüğünü koruduğu izlenmiştir. Klomipramin uygulamasının ardından, asetilkolin ile indüklenen bronş düz kas kontraksiyonlarının maksimum yanıt düzeyinde (E_{max}) kontrol koşullarına kıyasla belirgin bir azalma meydana gelmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Bronş dokusunun orijinal kontraksiyon traseleri

Konsantrasyon-yanıt eğrilerinin analizi, klomipramin varlığında maksimum kontraktıl yanıtın istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskılandığını göstermiştir ($p=0.0089$)(Tablo 1)(Şekil 3).



Şekil 3. Klomipramin uygulaması, asetilkolin ile indüklenen bronş kontraksiyonlarının E_{max} değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur ($p=0.0089$).

Tartışma

Bu çalışma, trisiklik antidepresan (TCA) sınıfının prototip ajanlarından biri olan klomipraminin, dişi sıçanlardan izole edilen bronş düz kası kontraktıl aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk in vitro çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda elde edilen temel bulgu, klomipramin uygulamasının asetilkolin (ACh) ile indüklenen bronş düz kası kontraksiyonlarının maksimum yanıt düzeyini (E_{max}) istatistiksel olarak anlamlı biçimde inhibe etmesidir. Bu sonuç, klomipraminin bronş düz kası üzerinde belirgin bir gevşetici etki oluşturduğunu ortaya koymakta ve ilacın farmakolojik etki spektrumunun santral sinir sistemi ile sınırlı olmadığını, periferik solunum sistemi düz kaslarını da kapsayacak şekilde genişleyebileceğini düşündürmektedir.

Klomipramin, klinik kullanımda esas olarak serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek santral sinir sistemi üzerinde antidepresan ve anksiyolitik etkiler gösteren bir ajan olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, farmakodinamik özellikleri incelendiğinde, ilacın yalnızca monoaminerjik sistemlerle sınırlı kalmadığı; muskarinik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörler başta olmak üzere çeşitli reseptör sistemleri ile etkileşime girdiği görülmektedir (16, 17). Çok yönlü reseptör etkileşimi, klomipraminin ana endikasyonu dışında farklı organ ve sistemlerde gözlenen etkilerini açıklayabilecek önemli bir temel oluşturmaktadır. Literatürde, TCA'ların farklı düz kas dokuları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu ajanların ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem, üriner sistem ve üreme sistemi düz kasları üzerindeki etkilerine yoğunlaşmıştır (12, 18-20). Bulgular, TCA'ların düz kas hücrelerinin kontraktıl

Tablo 1. Klomipramin uygulaması öncesi ve sonrası ortalama $\pm$ standart hata değerleri

Ach ile İndüklenmiş Bronş Segmentlerinde Maksimal Yanıt (%E _{max})	Ortalama $\pm$ sh	p Değeri
Klomipramin Öncesi	100 $\pm$ 0	
Klomipramin Sonrası	94.48 $\pm$ 1.659	0.0089

yanıtını düzenleyen temel hücrel ve moleküler mekanizmalara müdahale edebildiğini göstermektedir. Bu bağlamda, mevcut çalışmada bronş düz kası üzerinde ortaya konulan inhibitör etki, literatürde daha önce ele alınmamış olup klomipraminin solunum sistemi üzerindeki periferik etkilerinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Çalışmada elde edilen bronş düz kasında gevşetici etki, klomipraminin Ach ile indüklenmiş kasılmayı azaltmasıyla ilişkilidir. Bu durum, ilacın farmakodinamik mekanizmalarının, bronş düz kasında iki temel yol üzerinden gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Bunlardan ilki, ilacın periferik antikolinerjik etkisidir. Klomipraminin kolinerjik reseptörler üzerindeki antagonistik etkisi iyi bilinmektedir ve bronş düz kası kontraksiyonunun büyük ölçüde ACh'nin muskarinik reseptörler (özellikle M3 alt tipi) aracılığıyla gerçekleştiği göz önüne alındığında, bu reseptörlerin antagonizması ACh'ye bağlı maksimum yanıtın (Emax) azalmasına ve dolayısıyla gevşemeye yol açabilir (21). İkinci olası mekanizma ise, hücre içi serbest kalsiyum (Ca^{2+}) konsantrasyonunun azalmasıdır. Düz kas kasılması, büyük ölçüde sitozolik Ca^{2+} düzeylerindeki artışa bağlıdır. Voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanalları, reseptör aracılı kalsiyum giriş yolları ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımı, bu sürecin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Hücre içi Ca^{2+} düzeylerinin azalması ya da Ca^{2+} 'a duyarlılığın düşmesi, miyozin hafif zincir kinaz aktivitesinin baskılanmasına ve sonuç olarak kontraktıl yanıtın zayıflamasına yol açmaktadır (22, 23). Klomipraminin iyon kanalları, özellikle kalsiyum kanalları üzerindeki olası doğrudan veya dolaylı etkilerine ilişkin literatürde yer alan bulgular göz önüne alındığında, çalışmamızda saptanan gevşetici etkinin kalsiyum aracılı sinyal yollarının modülasyonu yoluyla da gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir (24, 25). Bununla birlikte, tavşan koroner arter düz kas hücrelerinde yapılan bir çalışmada, klomipraminin voltaj bağımlı potasyum akımlarını konsantrasyon bağımlı olarak bloke ettiği bildirilmiştir (26). Membran potansiyelinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bu kanalların inhibisyonu, düz kas hücrelerinin elektriksel stabilitesini ve buna bağlı olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivitesini dolaylı biçimde etkileyebilir. Bir başka çalışmada kültür ortamında klomipraminin, hava yolu düz kas hücrelerinde serotonin taşıyıcısını inhibe ettiği

gösterilmiştir (27). Serotonin bazı düz kas dokularında kontraktıl yanıt oluşturabildiği göz önüne alındığında, klomipraminin yaptığı bu serotonerjik modülasyon bronşiyal düz kas tonusu üzerinde dolaylı etkiler yaratabilir. Ayrıca seminal vezikül düz kasında yapılan çalışmalarda, klomipraminin cAMP aracılı bir inhibisyon yaptığı bildirilmiştir (28). cAMP artışı, miyozin hafif zincir kinaz aktivitesinin baskılanması ve Ca^{2+} duyarlılığının azalması yoluyla düz kas gevşemesi ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizma, çalışmamızda gözlenen bronşiyal gevşemenin, ikinci haberci sistemlerin modülasyonu yoluyla da gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada dişi sıçanların kullanılması ve deneylerin östrus döngüsünün diöstrus fazında gerçekleştirilmesi, elde edilen bulguların yorumlanabilirliği açısından önemli bir metodolojik avantaj sağlamıştır. Östrojen ve progesteron gibi seks steroidlerinin bronş düz kası reaktivitesi ve kolinerjik yanıtlar üzerinde modülatör etkiler gösterebildiği bilinmektedir (29, 30). Bu nedenle hormonal dalgalanmaların minimal olduğu diöstrus fazının tercih edilmesi, deneysel sonuçlar üzerindeki olası karıştırıcı değişken etkileri azaltmış ve bulguların daha güvenilir biçimde değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Bu yaklaşım, çalışmanın iç geçerliliğini güçlendiren önemli bir metodolojik unsur olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. En önemli sınırlılık, klomipraminin bronş düz kası üzerindeki inhibitör etkisinin altında yatan spesifik hücrel ve moleküler mekanizmaların mevcut deneysel modelde ayrıntılı olarak sorgulanamamış olmasıdır. Elde edilen sonuçlar, ilacın bronş düz kası üzerindeki genel inhibitör etkisini ortaya koymakla birlikte, bu etkinin hangi reseptör alt tipleri, iyon kanalları veya hücre içi sinyal yolları üzerinden gerçekleştiğine dair doğrudan kanıt sunmamaktadır. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalarda selektif muskarinik reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri ve hücre içi sinyal yollarını hedefleyen farmakolojik ajanların kullanıldığı daha ayrıntılı deneysel tasarımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece, klomipraminin solunum sistemi düz kasları üzerindeki etki profilinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılması mümkün olacak ve ilacın solunum sistemi üzerindeki etki profilinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanacaktır.

Kaynaklar

- Greist JH, McNally RJ, Katzelnick DJ, et al. Clomipramine dose-response in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):329-336.
- Tiihonen J, Leinonen EV, Salo R, et al. Effect of clomipramine and citalopram on serotonin and norepinephrine transporters in the human brain: A PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173(2-3):277-285.
- Ostacher MJ, Nierenberg AA, Briscoe RJ, et al. A randomized comparison of clomipramine versus venlafaxine in depression with comorbid anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5):496-501.
- Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(8):1173-1191.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Clomipramine in neuropathic pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2005;117(1-2):135-143.
- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(2):145-152.

7. Feng J, Yao S, Zhang X, et al. Clomipramine binding to cardiac ion channels: A possible mechanism of cardiotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333(3):856-863.
8. Rubio G, Vallejo-Curto N, Martín-Santos R, et al. Side effects of clomipramine: A systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218(3):561-569.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Clomipramine augmentation in partial responders to SSRI treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(7):1171-1177.
10. Ferguson JM. Side effects of antidepressants: an overview. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(Suppl 1):5-9.
11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Tricyclic antidepressant use and the risk of sudden cardiac death. *Pediatr Drugs* 2004;6(4):325-331.
12. Kagota S, Futokoro R, Maruyama-Fumoto K, et al. Functional anticholinergic activity of drugs classified as strong and moderate on the anticholinergic burden scale on bladder and ileum. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2024;135(4):451-463.
13. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci*. 1993;52(5-6):521-527.
14. Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2006;26(3):219-233
15. Himmam HM, Ethemoglu MS, Yalcin M, Sahin S, Akca H. Investigation of effects of fluoxetine on the bronchial smooth muscles by the isolated organ bath system. *Biologia Futura* 2022;73(3):309-314.
16. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151(6):737-748.
17. Seo KK, Kim SC, Lee MY. Comparison of peripheral inhibitory effects of clomipramine with selective serotonin re-uptake inhibitors on contraction of vas deferens: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Urol* 2001;165(6):2110-2114.
18. Jeong B, Sung TS, Jeon D, et al. Inhibition of TRPC4 channel activity in colonic myocytes by tricyclic antidepressants disrupts colonic motility causing constipation. *J Cell Mol Med* 2022;26(19):4911-4923.
19. Gormus ZIS, Vidin T, Koca RO, et al. The effects of agomelatine, fluoxetine, and sertraline on rat bladder contraction *in vitro*. *Dusunen Adam* 2023;36(3):148-156.
20. Pietra C, Poggesi E, Angelico P, et al. Effects of some antidepressants on the volume-induced reflex contractions of the rat urinary bladder: lack of correlation with muscarinic receptors affinity. *Pharmacol Res* 1990;22(4):421-432.
21. Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 1983;58(1):40-46.
22. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ* 2003;27(4):201-206.
23. Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol* 2008;586(21):5047-5061.
24. Mousavizadeh K, Ghafourifar P, Sadeghi-Nejad H. Calcium channel blocking activity of thioridazine, clomipramine and fluoxetine in isolated rat vas deferens: A relative potency measurement study. *J Urol* 2002;168(6):2716-2719.
25. Kozhevnikova LM, Mironova GY, Sukhanova IF. The inhibitors of the 5-HT transporter fluoxetine and clomipramine attenuate serotonin-induced constriction of the aorta and the calcium signal in smooth muscle cells of the rat. *Biol Bull* 2016;43(1):52-61.
26. Li H, Shin SE, An JR, et al. Blockade of voltage-dependent K⁺ current in rabbit coronary arterial smooth muscle cells by the tricyclic antidepressant clomipramine. *J Pharmacol Sci*. 2018;137(1):61-66.
27. Dodson AM, Anderson GM, Rhoden KJ. Serotonin uptake and metabolism by cultured guinea pig airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(1):19-25.
28. Birowo P, Uckert S, Kedia GT, et al. Evaluating the role of the serotonergic system in the control of human seminal vesicle smooth muscle—an *in vitro* approach. *J Sex Med* 2009;6(10):2672-2679.
29. Perusquía M, Hernández R, Montaña LM, Villalón CM, Campos MG. Inhibitory effect of sex steroids on guinea-pig airway smooth muscle contractions. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997;118(1):5-10.
30. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164(1-2):213-221.