



SIÇAN İLEUM'U DÜZ KASI KASILMA-GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNE
AMMONİUM PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE'NİN ETKİ MEKANİZMASININ
ARAŞTIRILMASI

Merve ARAS

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Ekim -2017

SIÇAN İLEUM'U DÜZ KASI KASILMA-GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNE
AMMONİUM PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE' NİN ETKİ MEKANİZMASININ
ARAŞTIRILMASI

Merve ARAS

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Süleyman TOPAL

Ekim- 2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Merve ARAS' ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı Sıçan İleum' u Düz Kası Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate' nin Etki Mekanizmasının Araştırılması başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

26/10/2017

Üye: Yrd. Doç. Dr. Süleyman TOPAL (Danışman)

Üye: Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye: Yrd. Doç. Dr. Esengül KÖSE

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığı ve benzerlik oranının %15 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Yrd. Doç. Dr. Süleyman TOPAL

İmzası

Merve ARAS

İmzası

**SIÇAN İLEUMU DÜZ KASİ KASILMA-GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNE
AMMONİUM PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE' NİN ETKİ
MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

Merve ARAS

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2017

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Süleyman TOPAL

ÖZET

Amonyum Piroolidin Dityokarbamat (APDTC) NF-κB' nin en güçlü inhibitörüdür. Bu özelliğine ek olarak antitümöral, antioksidan, antikanserojenik, antiviral, metal şelatörü ve düz kas hücrelerindeki apoptozu inhibe edici etkileri saptanmıştır. Çalışmamızda ise APDTC' nin ileum longitudinal düz kasındaki etki mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır. Adrenerjik reseptörler, kolinerjik reseptörler, L-tipi kalsiyum kanalları ve potasyum kanalları farklı gruplarda bloke edilerek bu mekanizmada hangi kanal ve reseptörlerin ne derece etkili olduğu saptanacaktır. Bu çalışmada asetilkolin ile ön kasılmış ileum dokularında kontrol, atropin, fentolamin, propranolol, nifedipin, tetraetilamonyum (TEA) ve atropin+ fentolamin+ propranolol uygulanması sonrası APDTC' ye karşı kasılma gevşeme cevapları incelenmiştir. APDTC ileum üzerinde gevşeme cevabı oluşturmuştur. Atropin APDTC' nin gevşetici cevabını değiştirmemiştir. Fentolamin APDTC' nin gevşetici etkisini değiştirmemiştir. Ama asetilkolinle oluşturulan kasılmayı anlamlı olarak inhibe etmiştir. Propranolol APDTC' nin gevşetici etkisini değiştirmemiştir. Asetilkolinle oluşturulmuş kasılma cevabı üzerine propranolol varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Nifedipin APDTC' nin gevşetici cevabını değiştirmemiştir. TEA APDTC' nin gevşetici etkisini değiştirmemiştir. TEA asetilkolinle oluşturulmuş kasılma cevabını daha da arttırmıştır. NANK durumunu belirlemek için aynı anda yapılan adrenerjik ve kolinerjik reseptör blokajı APDTC' nin gevşetici etkisini daha da arttırmıştır. APDTC' nin NANK sistem üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak sıçan ileum düz kası üzerine uyguladığımız APDTC' nin kullandığımız reseptör antagonistleri ve kanal blokörlerinin dışında farklı reseptörler ve yolaklar aracılığıyla etkide bulunduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: APDTC, Atropin Fentolamin, İleum, Nifedipin, Propranolol, Tetraetilamonyum

**THE INVESTIGATION OF ACTION MECHANISM OF AMMONIUM PYRROLIDINE
DITHIOCARBAMATE ON RAT ILEUM SMOOTH MUSCLE CONTRACTION-
RELAXATION RESPONSES**

Merve ARAS

Biology, M. S. Thesis, 2017

Thesis Supervisor: Asst. Prof. Süleyman TOPAL

SUMMARY

Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate (APDTC) is the strongest inhibitor of NF- κ B. In addition to this property, antitumoral, antioxidant, anticancerogenic, antiviral, metal chelator and inhibitory effect on smooth muscle cells apoptosis were determined. In our study, our aim was to investigate the mechanism of action of APDTC on ileum longitudinal smooth muscle. Adrenergic receptors, cholinergic receptors, L-type calcium channels and potassium channels are blocked in different groups to determine how effective these channels and receptors are on this mechanism. In this study, contraction-relaxation responses to APDTC were investigated after administration of atropine, phentolamine, propranolol, nifedipine, tetraethylammonium (TEA) and atropine+ phentolamine+ propranolol and control in acetylcholine precontracted ileal tissue. APDTC forms relaxation responses on ileum. Atropine did not change the relaxation response of APDTC. Phentolamine did not change the relaxation responses of APDTC. However, it significantly inhibited the contraction induced by acetylcholine. Propranolol did not change the relaxation effect of APDTC. APDTC has a relaxing effect on propranolol in response to acetylcholine-induced contraction response. Nifedipine has not changed the relaxation response of the APDTC. TEA has not changed the relaxation effect of APDTC. TEA increased much more the response to acetylcholine- induced contraction. To determine the NANC status, adrenergic and cholinergic receptor blockade done at the same time further enhanced the relaxation effect of APDTC. It has been determined that APDTC is not effective on NANC system. As a result, it is thought that APDTC, which we applied on the rat ileum smooth muscle, acted by different receptors and pathways besides the receptor antagonists and channel blockers that we use in our study.

Keywords: APDTC, Atropine, Phentolamine, İleum, Nifedipine, Propranolol, Tetraethylammonium

TEŐEKKÜR

Tez alıőmam sırasında fikir ve önerileriyle bana yardımcı olan saygıdeğer hocam Yrd. Do. Dr. Süleyman TOPAL' a teőekkr eder, saygılarımı sunarım. Tez çalıőmam sırasında benimle bilgi ve deneyimlerini paylaőan, değerli fikirleri ile yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI' ya teőekkür eder, saygılarımı sunarım. Tez aőamasında önerilerini esirgemeyen sayın hocam Araştırma Görevlisi Dr. Ayhan YILMAZ' a teőekkür ederim. Laboratuvar çalıőmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Aysun ERDOğAN, Zeynep KELEş, Merve AKTAş, Emre KUNDAKCI arkadaşlarıma ayrı ayrı teőekkür ederim. En önemlisi, bugünlere gelmemi sağlayan, sonsuz destek, sabır ve anlayıőla her zaman yanımda olan sevgili aileme, niőanlım Faruk AYDOğAN' a en içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Daha Önceki Çalışmalar	2
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Düz Kas.....	11
2.1.1. Düz kasların özellikleri	12
2.1.2. Düz kas tipleri	12
2.1.3. Düz kasın kasılma mekanizması	13
2.1.4. Kalsiyuma bağlı kas kasılması	13
2.1.5. Düz kas gevşemesi	14
2.1.6. Kasılma ve gevşemenin moleküler yapısı	15
2.1.7. Mandal mekanizması	16
2.1.8. Sitozolik Ca ⁺² kaynakları	17
2.2. Gastrointestinal Fonksiyonun Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi	17
2.3. İnce Bağırsağın Fiziksel Anatomisi	18
2.4. İnce Bağırsağın Embriyolojisi.....	19
2.5. İnce Bağırsak Histolojisi	19
2.6. İnce Bağırsak Motilitesi	20
2.7. İnce Bağırsağın Sindirim ve Emilim Fonsiyonu	21
2.8. İleum	22
2.9. Nank Sistem	23
2.10. TRP Kanalları	24
2.11. Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate (APDTC)	25
2.12. Asetilkolin.....	28
2.12.1. Asetilkolinin düz kaslara etkisi	29

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.13. Atropin	29
2.13.1. Atropinin düz kaslar üzerindeki etkisi	30
2.14. Adrenerjik Reseptörler	31
2.14.1. Fentolamin	31
2.14.1.1. Fentolaminin düz kaslar üzerindeki etkisi.....	32
2.14.2. Propranolol.....	33
2.14.2.1. Propranololün düz kaslar üzerindeki etkisi	34
2.15. Nifedipin	35
2.15.1. Nifedipinin düz kaslar üzerindeki etkisi.....	35
2.16. Tetraetilamonyum (TEA).....	37
2.16.1. TEA' nın düz kaslar üzerindeki etkisi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1. Deney Hayvanları.....	39
3.2. Kullanılan Madde ve Aletler	39
3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	39
3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	39
3.3. Hayvanı Deneye Hazırlama	40
3.4. Cerrahi İşlem ve Deney Prosedürü	40
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
KAYNAKLAR DİZİNİ	51
EKLER	
1. Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Düz Kasın Yapısı	11
2.2. Düz Kas Liflerinin Kasılmış ve Gevşemiş Hali	13
2.3. Fosforilasyon ile miyozin regülasyonu.	16
2.4. İnce Bağırsağın ileum bölümü	23
2.5. Ammonium pyrrolidine dithiocarbamate' nin kimyasal yapısı	25
2.6. Atropinin kimyasal yapısı	30
2.7. Fentolaminin kimyasal yapısı	32
2.8. Propranololün kimyasal yapısı	34
2.9. Nifedipinin kimyasal yapısı	35
2.10. Tetraetilamonyumun kimyasal yapısı	37
4.1. Antagonist veya blokör varlığında ve yokluğunda APDTC' nin Ach ile ön kastırılmış ileum üzerine etkileri.....	42
4.2. İleum kasılması üzerine atropin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi	43
4.3. İleum kasılması üzerine fentolamin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi	44
4.4. İleum kasılması üzerine propranolol maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi.....	44
4.5. İleum kasılması üzerine nifedipin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi	45
4.6. İleum kasılması üzerine tetraetilamonyum maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi	46
4.7. İleum kasılması üzerine fentolamin+ propranolol+ atropin ve varlığında APDTC' nin etkisi	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
APDTC	Amonyum Pirolidin Dityokarbamat
TEA	Tetraetilamonyum
Ach	Asetilkolin
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
KCl	Potasyum klorür
NO	Nitrik Oksit
TRPA1	Geçici Reseptör Potansiyel ankyrin 1
PLC	Fosfalipaz C
IP ₃	İnozitol trifosfat
LPS	Lipopolisakkarit
TNF- α	Tümör nekroz yapıcı α faktörü
NF- κ B	Nükleer faktör kappa beta
PDTC	Pirolidin dityokarbamat
COX-2	Siklooksigenaz-2
CINC	Sitokin ile uyarılan nötrofil kimyasal çekici faktör
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekülü-1
TNBS	2,4,6 trinitrobenzensulfonik asit
HO-1	Hem oksijenaz-1
IR	İskemiyal reperfüzyon
INOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi
RA	Romatoyid artrit
NSAID	Non steroid antienflamatuvar ilaçlar
BaCl ₂	Baryum klorür

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
TTX	Tetrodoksın
IKCa ₂	Orta aralıkta iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları
BKCa ₂	Geniş iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları
SKCa ₂	Düşük iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları
NANK	Non- adrenerjik non- kolinerjik
MLCK	Miyozin hafif zincir kinaz enzimi
DG	Diaçilgliserol
PKC	Protein kinaz C
ATP	Adenozin trifosfat
ADP	Adenozin difosfat
MLCP	Miyozin hafif zincir fosfataz enzimi
MYPT1	Miyozin fosfataz tip 1
ROCK	Rho-ilişkili protein kinaz enzimi
VIP	Vazoaktif bağırsak peptidi
GABA	Gamma-aminobütirik asit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DTC	Dityokarbamat
DMSO	Dimetil sülfoksit
ERK ½	Ekstraselüler sinyalle düzenlenen protein kinaz 1 ve 2
CdCl ₂	Kadmiyum klorit
Pi	İnorganik fosfat
PP1	Protein Fosfataz 1

1. GİRİŞ

İnce bağırsağın proksimalinde duodenum, orta kısımda jejunum ve distalde ise ileum olmak üzere üç farklı bölüm mevcuttur. İnce bağırsak, sindirimin meydana geldiği, endokrin salgının oluşturulduğu ve emilimin gerçekleştirildiği gastrointestinal sistemin son bölümüdür. İnce bağırsakta emilim olayının meydana gelmesinde bu üç yapı görevlidir. Dairesel katlantılar yüzeyin üç, villuslar on ve mikrovilluslar ise yirmi kat büyümesini sağlar. Bu üç yapının tümü yüzeyi altıyüz kat büyütür ve 200 m² lik bir alan oluşturur (Akgül, 2012). İnce bağırsağın ileum kısmı, diğer barsak segmentleri gibi sempatik ve parasempatik otonomik sinirler tarafından kontrol edilir. Bu sinirler, ince bağırsağın longitüdinale ve sirküler düz kas tabakası arasında yerleşmiş olan ve yaygın dağılım gösteren Myenterik pleksus (Auerbach) ile mukozal hücrelerin salgılama ve absorpsiyon olaylarını kontrol eden Meissner pleksusunu oluştururlar. Longitüdinale düz kaslar barsağın dış yüzünde bulunurken, sirküler düz kaslar daha iç kısımda bulunurlar. Bu dokuda sempatik ve parasempatik nörotransmitterler tarafından uyarılan kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerin yanı sıra pek çok sisteme ait reseptörler de bulunmaktadır (örneğin, taşikinin, opioid, kannabinoid reseptörler ile purinerjik ve peptiderjik sisteme ait reseptörler gibi) (Büyükaşar, 2009). Ayrıca gastrointestinal sistemdeki düz kas kasılmasına aracılık ettiği bilinen muskarinik reseptörün M₃ alttipi de mevcuttur (Montgomery, vd., 2016). Dolayısıyla ileum preparatında nöronal çalışmalar, reseptör dağılımı ve fonksiyonları ile ilgili araştırmalar yapılabilir. Buna ek olarak, barsak dokusu kas olarak düz kas içerdiği için düz kas kasılma ve gevşeme mekanizmalarının araştırılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır (Büyükaşar, 2009).

İleumda oluşan bu kasılma hareketi longitudinal ve sirküler düz kasların sayesinde gerçekleşir. İleumdaki bu işleyişte bazı etkenlerle oluşan olumsuzluklar bağırsak motilitesinde bozukluklara sebep olur. Bu etkenler çoğunlukla iltihabi olup ciddi bağırsak sorunlarına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan ilaçların emiliminin ileumda gerçekleştiği bilinmektedir. Bu nedenle hem bağırsak motilitesini bozan hastalıkların hem de vücuttaki diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların emilimleri ileumda gerçekleştiğinden ileumu çok fazla etkilerler. Bundan dolayı ileum üzerinde birçok ilacın etkilerine bakılmıştır (Kökdaşgil, 2015).

Yapmış olduğumuz çalışmanın amacı Amonyum Pirolidin Dityokarbamat (APDTC)' in ileum longitudinal düz kasındaki etki mekanizmasının araştırılmasıdır. Bu amaçla adrenerjik reseptörler, kolinerjik reseptörler, L- tipi kalsiyum kanalları ve potasyum kanalları değişik

gruplarda bloke edilerek ve bu mekanizmada hangi kanal ve reseptörlerin ne derece etkili olduğu saptanacaktır.

1.1. Daha Önceki Çalışmalar

İnce ve arkadaşları (2009) yapmış olduğu çalışmada hayvan beslemede yaygın olarak kullanılan korunga bitkisinin farelerin jejunum ve ileumuna etkisini araştırmıştır. Korunga bitkisinin farenin jejunum ve ileum düz kaslarının spontan kasılmalarını, asetilkolin ve betanekol yanıtlarını önemli derecede inhibe ettiği, atropin varlığında ise etkisinin zayıfladığı ortaya çıkmıştır. Bu durum bitkinin antimuskarinik ajan olarak rol oynadığı ve bu etkisini reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkinin nedeni olarak bitki içeriğinde bulunan etkin maddelerin (7 sennamik asit türevi, 9 flavonoid glikozidin, düşük molekül ağırlıklı fenolik bileşikler) özellikle flavonoidlerin rol oynadığını ileri sürmüştür. Korunga bitkisinin fazla miktarda tüketilmesi sonucunda bağırsak hareketlerinde yavaşlama ve sindirim sistemi rahatsızlıklarını oluşturabileceği sonucuna varmıştır (İnce ve Filazi, 2009).

Göçer ve arkadaşları (2000) tarafından, 10^{-6} M asetilkolinle kastırılmış fare ileumu longitudinal düz kasında, çizgili kas gevşetici etkisi olan dantrolenin etkisi araştırılmıştır. Dantrolenin sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını ve hücre membranındaki kalsiyum kanallarını engelleyerek Ach kaynaklı kasılmaları önlediği saptanmıştır (Göçer, vd., 2000).

Karakaş ve arkadaşları (2008), yarı parazit bir bitki olan ve bağırsak kasılmalarında yaygın olarak kullanılan *Viscum album* (ökse otu) bitkisinin yapraklarından elde edilen dondurulup-kurutulma ve ısı ile muamele edilmiş sulu ekstraktların bağırsak kolik tedavisindeki yaygın kullanımını bilimsel olarak doğrulamak ve dilatasyon mekanizmasını belirlemek için ekstraktın farmakolojik özelliklerini araştırmışlardır. Ökse otu ekstraktlarının dozu ve ekstrakt hazırlama şekline bağlı olarak asetilkolinle ön kasılmış bağırsakları gevşettiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ökseotu ekstraktlarının bağırsak motilite sorunlarına karşı etkili olduğu düşünülmüş ve bağırsak kasılmalarında tedavi edici bir ilaç olabileceği bildirilmiştir (Karakaş, vd., 2008).

Kurt ve arkadaşları (2011), yapmış oldukları izole organ banyosu çalışmasında normal ve peritonit durumlarında proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H_2 reseptör blokörlerinin sıçan ileum motilitesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Her iki durumda PPI'leri ve H_2 reseptör blokörlerinin ileum motilitesi üzerinde ters etki ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Her iki durumdaki hayvan gruplarında bu maddelerin etkilerinin benzerlik gösterdiği ama karın içi

sepsis durumunda H₂ reseptör blokerlerinin motilite üzerindeki iyileştirici etkisinin PPI' lardan daha etkili olabileceği saptanmıştır (Kurt, vd., 2011).

Eralp' in (2009) yapmış olduğu izole organ banyosu çalışmasında farede duodenum, ileum ile proksimal ve distal kolon gibi bağırsak bölümlerinde melatoninin etkisi ve kullanılan agonistlerin etkili dozlarına karşı melatoninin doz bağımlı etkisini araştırmıştır. Serotoninin duodenumda daha çok ve ileumda daha az seviyede oluşturduğu kasılmaları melatoninin inhibe etmesinin nedeninin, aynı hayvanda farklı sindirim kanalı bölümlerinde serotonin reseptörlerinin alttiplerinin dağılım ve yoğunluğunun farklılığından kaynaklandığını bildirmiştir. İleum ve proksimal kolon dokularında melatonin varlığında karbakolün neden olduğu kasılmada azalma görülmesi melatoninin karbakolün antagonisti olduğunu düşündürmektedir (Eralp, 2009).

Ventura-Martinez ve arkadaşlarının (2011) *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye)' in etanol ekstraktıyla yapmış oldukları çalışmada izole edilmiş kobay ileumunda birkaç spazmojen tarafından uyarılan kontraktıl cevap üzerine olan etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda *Rosmarinus officinalis* etanol ekstraktının, muskarinik reseptörlerin ve Ca⁺² kanallarının çift blokajıyla aracılık edilen antispazmodik aktiviteye sahip olduğu, ancak nikotinik reseptörlerin, prostaglandinlerin veya nitrik oksidin katılımının olmadığı saptanmıştır (Ventura-Martinez, vd., 2011).

Moazedı ve arkadaşları' nın yapmış olduğu bu çalışmanın (2008) amacı, *Ruta chalepensis*' in hidroalkolik ekstraktının KCl ve Ach spazmojenleriyle ileum kasılmaları üzerindeki etkisini araştırmak ve olası mekanizmayı incelemektir. İleumda Ach (1µM) ile indüklenen kasılmalar üzerinde Rue yaprak özütü (1 mg /mL) kaynaklı gevşemenin beta adrenoseptör antagonisti propranolol ile değişmediği görülmüştür. Ekstraktın kümülatif konsantrasyonlarının oluşturduğu spazmolitik etkinin, propranolol ile 30 dk' lık doku inkübasyonu ile düşürüldüğü bulunmuştur. Ekstraktın kümülatif konsantrasyonları ileumda KCl (60 mM) kaynaklı kasılmaları önemli ölçüde ve doza bağımlı olarak azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca Rue özütünün sıçan ileumu üzerindeki gevşetici etkisinin β- adrenerjik reseptörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (Moazedı, vd., 2008).

Ragy ve Elbassuoni' nin (2012) yapmış oldukları çalışmada ilk olarak NO donörü sodyumnitroprusid' in tavşan ileum düz kas kontraksiyonuna cevabı ve potansiyel etki mekanizmasını ikinci olarak da hücre içi Ca⁺² seviyesindeki artış sonucu oluşan düz kas kontraksiyonuna L-tipi Ca⁺² kanal blokleri olan nifedipinin katılım derecesini açığa çıkarmayı

amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda nifedipinin spontan kasılmaların amplitüdünde önemli bir düşüş meydana getirdiğinin bulunmasıyla genel olarak tavşan ileumunun longitudinal düz kasında kalsiyum kanal blokerlerinin, spontan kasılmalarda güçlü inhibitörler olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Hem hücre içi hem de dışı Ca^{+2} un spontan kasılmalara katıldığı bildirilmiştir. Ayrıca nitrik oksitin spontan aktivite üzerinde engelleyici etkiye sahip olduğunu ve bu etkiye cGMP üretim sistemi ve Ca^{+2} bağımlı K^+ kanallarının aracılık ettiği bildirilmiştir (Ragy ve Elbassuoni, 2012).

Dong ve arkadaşlarının (2010) yapmış oldukları bu çalışmanın amacı, TRPA1'in izole sıçan kolon preparatlarında soğuktan indüklenen kontraksiyonlara katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek ve potansiyel mekanizmalarını araştırmaktır. Çalışma sonunda, TRPA1' in, sıçan kolonu düz kasının soğuktan indüklenen kasılmalarına katkıda bulunduğu ve TRPA1' in aktivasyon mekanizması, PLC/ IP_3 / Ca^{2+} yolağını içerdiği belirlenmiştir. Muskarinik reseptör dışında L-tipi Ca^{2+} kanalı ve nörojenik mekanizma, distal kolondaki soğuktan kaynaklı kontraksiyonda kısmen rol oynayabildiği saptanmış, muhtemelen distal kolonun proksimal kolonunkine kıyasla daha fazla daralmasına neden olduğu bulunmuştur (Dong, vd., 2010).

Hernandez ve arkadaşlarının (2011), yapmış oldukları çalışmada duodenal kontraktilite değişiklikleri, ROS üretimi ve tavşan duodenumunda sitokin üretimi üzerine LPS (lipopolisakkarit) ile indüklenen etkilerde NF- κ B' nin rolünü araştırmışlardır. Sülfasalazin, APDTC ve RO 106-9920, tavşan duodenumunun longitudinal düz kasında Ach tarafından oluşturulan kasılmalar üzerinde LPS' nin engelleyici etkisini bloke ettiği saptanmıştır. LPS duodenal dokuda interlökin 6 ve TNF- α ' nın mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve bu etkinin kısmen APDTC, sülfasalazin ve RO 106-9920 ile tersine çevrildiği bulunmuştur. Sonuç olarak NF- κ B, duodenal kontraktilite bozukluklarına, ROS oluşumuna ve LPS ile indüklenen interlökin -6 ve TNF- α ekspresyonundaki artışa aracılık eder. Sülfasalazin, APDTC ve RO 106-9920 bu etkileri azaltmak için terapötik ilaçlar olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür (Hernandez, vd., 2011).

Uzun ve Demiryürek' in (2002) yapmış oldukları çalışmada büyük çaplı koyun pulmoner arterlerinin hipoksi ile uyarılan vazokonstriksiyona NF- κ B inhibitörlerini kullanarak NF- κ B'nin katkısını belirlemeyi amaçlamışlardır. Deney sonucunda hipoksi ile uyarılan kontraktıl faktörlerin endotelden salınabileceği yanıtı pyrrolidine dithiocarbamate veya pyrithione ile NF- κ B inhibisyonundan bağımsız şekilde bloke edilebileceği bulunmuştur.

Yapısal olarak birbirinden farklı bu iki bileşik izole pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı kontraksiyonları ortadan kaldırdığı saptanmıştır (Uzun ve Demiryürek, 2003).

Liu ve arkadaşları (1999) yapmış oldukları çalışmada NF- κ B aktivasyonunun bir in vivo inhibitörü olarak PDTC seçiciliğini, proenflamatuar gen ürünlerinin LPS ile indüklenen ekspresyonu ve birden fazla organda ortaya çıkan doku nötrofil tutulumu üzerine PDTC' nin etkilerini incelemiştir. Sonucunda NF- κ B aktivasyonu, in vivo olarak TNF- α , COX-2, CINC ve ICAM-1 genlerinin LPS ile indüklenen ifadesi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. PDTC, bu proenflamatuar genlerin ve ürünlerinin ekspresyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Böylece NF- κ B aktivasyonunun bloke edilmesi septik şokun tedavisinde etkili bir strateji olabileceğini düşünmüşlerdir (Liu, vd., 1999).

Kinoshita ve arkadaşlarının (2003) yapmış oldukları çalışmada TNBS' nin (2,4,6 trinitrobenzenesulfonic acid) neden olduğu kolit sonrasında sıçandan izole edilen kolon düz kasında gastrointestinal dismotilite mekanizmasını belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada, TNBS ile muamele edilmiş sıçan kolonunda uyarıcıya bağlı kontraksiyonlarda ve Ca^{2+} kanalındaki akım yoğunluğundaki azalmalara NF- κ B inhibitörlerinin etkileri araştırılmıştır. PDTC ve sülfasalazin ile yapılan ön tedavi, TNBS ile muamele edilmiş sıçan kolonunda KCl ve karbakol ile indüklenen kasılmaların inhibisyonunu kısmen fakat önemli ölçüde zayıflatmıştır. Ayrıca PDTC ve sülfasalazin in tedavinin, TNBS ile muamele edilmiş sıçan kolonunda Bay K 8644 (L-tipi Ca^{2+} kanal agonisti) ile indüklenen kasılmaların daha etkili bir şekilde iyileştirilmesine neden olduğu saptanmıştır. Özetle TNBS'nin yol açtığı kolit sonrasında sıçan kolon düz kas kontraktilesindeki azalma, L-tipi Ca^{2+} kanalının azalmış aktivitesine dayandırılmıştır. Aynı zamanda L- tipi Ca^{2+} kanalının aktivitesinin işlev bozukluğunun, Crohn hastalığı için kullanılan NF- κ B inhibitörleri tarafından tersine çevrilebileceği bulunmuştur (Kinoshita, vd., 2003).

Mallick ve arkadaşlarının (2005) yapmış oldukları çalışmada PDTC önkoşullamanın ince bağırsakta HO (heme oksijenaz) ekspresyonu oluşturup oluşturmadığı ve reperfüzyon sırasında bağırsak mikrovasküler perfüzyonuna odaklanarak inflamatuvar cevabı azaltıp azaltmadığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda bağırsak IR hasarının, doku hasarı ile birlikte hızlı mikrosirkulatuvar yıkıma neden olduğunu göstermişlerdir. PDTC uygulaması, bağırsak mikrovasküler kan akışını koruduğu ve IR hasarını belirgin şekilde zayıflattığı saptanmıştır. PDTC, ince bağırsağın IR hasarını önlemede önemli olduğu ve ince bağırsak nakli sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabildiği bulunmuştur. İnce bağırsağın IR hasarının önlenmesinde

PDTC' nin klinik etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği söylenmiştir (Mallick, vd., 2005).

Kato ve arkadaşlarının (2007) yapmış oldukları bu çalışmada, takrolimusun sıçanlarda indometazin ile indüklenen ince bağırsak ülseri üzerindeki etkisi yeniden incelenmiş ve özellikle iNOS ekspresyonunun upregülasyonu ile ilişkili olarak bu aksiyona katılan mekanizmalar araştırılmıştır. Takrolimus (FK506), organ transplantasyonu ve atopik dermatit için yaygın olarak kullanılan kuvvetli bir immünosupresif ilaçtır. Çalışma sonucunda takrolimusun, indometazin ile indüklenen ince bağırsak ülserasyonunu önlediği belirtilmiştir. Bu etkinin, NF-κB aktivasyonunun baskılanması yoluyla iNOS indüksiyonunun inhibisyonuyla sağlanabildiği bulunmuştur. Bu nedenle, takrolimusun sadece RA (romatoid artrit)' nin kendisinin tedavisi için değil aynı zamanda RA hastalarında NSAID (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ile indüklenen bağırsak toksisitesinin önlenmesi için de yararlı olduğu kabul edilmiştir (Kato, vd., 2007).

Gosgnach ve arkadaşlarının (2000) yapmış oldukları çalışmanın amacı düz kas hücrelerinde shear stresin iNOS' un ekspresyonunu düzenleyip düzenlemediğini ve redoksa duyarlı faktör NF-κB' nin bu düzenlemeye dahil olup olmadığını değerlendirmektir. Çalışma sonucunda, shear stresin düz kas hücrelerinde iNOS ekspresyonunu ve nitrit üretimini indükleyebildiği ve bu düzenlemenin muhtemelen oksidatif stres kaynaklı NF-κB aktivasyonu tarafından aracılık edildiğini ortaya çıkarmışlardır (Gosgnach, vd., 2000).

Altan ve arkadaşlarının (1989) yapmış oldukları çalışmada diyabetik gastrointestinal komplikasyonlarda insülinin önemi öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada diyabetik olmayan hayvanlardan izole edilen farklı düz kaslar üzerinde insülinin kısa süreli etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda sıçan duodenumunun insüline yanıt olarak gevşemesi, alfa ve beta adrenerjik bloke edici ajanlar, fentolamin ve propranolol tarafından inhibe edilmemiştir. İzole edilmiş kobay ileumun asetilkolin ve histamin ile kontraktıl yanıtları ve sıçan mide fundus şeritlerinin serotoninle indüklenen kasılmaları, insülin tarafından rekabetsiz bir şekilde inhibe edilmiştir. İnsülin izole sıçan duodenumu üzerinde doza bağımlı gevşemeye neden olmuştur. İnsülinin gevşetici cevabı, atropin, fentolamin, propranolol, nikotinic asit, tetrodotoksin, tetraetilamonyum, ouabain ve nifedipin varlığında değişmemiştir. İnsülinin izole sıçan duodenum üzerindeki gevşetici etkisi sodyum ortovanadat, trifluoperazin, verapamil, aspirin ve deksametazon ile rekabetsiz bir şekilde engellenmiştir. Sonuçlarda, insülinin düz kaslar üzerindeki gevşetici veya inhibe edici etkisinin prostanoid metabolizma ile yakından ilişkili

olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca insülinin düz kaslar üzerindeki bu etkisinin Ca^{2+} pompalı ATPazın aktivasyonuna bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Altan, vd., 1989).

Arakı ve arkadaşlarının (1976) yapmış oldukları çalışmanın amacı atropinin, KCl, Ach, $BaCl_2$ ile yapılmış olan kasılmalar üzerinde geri döndürülemez bir etki üretilip üretilmediğini ve atropin- Ca^{2+} iyonu arasında bir etkileşim olup olmadığını belirlemektir. Çalışma sonucunda atropinin geri döndürülemez inhibitör etkisinin Ca^{2+} un uzaklaştırılmasıyla güçlendiği saptanmıştır. Ayrıca yüksek konsantrasyonda ki atropinin Ca^{2+} un mobilizasyonunu geri dönüşümsüz olarak engelleyebildiği gösterilmiştir. Böylece atropin ile geri dönüşümsüz inhibisyon mekanizmasının kolinerjik reseptör alanlarının bloke edilmesinin aksine Ca^{2+} mobilizasyonu ile mücadelesi sayesinde sağlanabileceği sonucuna varmışlardır (Arakı, vd., 1976).

Hore ve arkadaşlarının (2000) yapmış oldukları çalışmada kobay ileum kontraktilitesinde *Ipomoea carnea* yaprak suyunun (ILJ)' un etki mekanizmalarını aydınlatmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda ilk kontraktıl faz atropin (1 μ g/ ml) tarafından engellenmiştir, ILJ' nin gevşeme fazı fenoksibenzamin ile modifiye edilmemiş, ancak propranolol ile azaltılmış ve lignokain ile yok edilmiştir. Son olarak ILJ' nin son kontraktılite evresi atropinden etkilenmemiştir. Bu sonuçlar ILJ' nin trifazik cevabının muhtemelen kolinerjik, adrenerjik ve kolinerjik olmayan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmüştür (Hore, vd., 2000).

Damabi ve arkadaşlarının (2010) yılında yapmış oldukları çalışmada sıçan ileumunda α ve β adrenerjik reseptörlerinin maydonoz tohumunun spazmolitik etkisi üzerindeki rolünü ve gastrointestinal fonksiyonel bozukluklardaki yararlarını ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Maydonozun alkol ekstratı sıçan ileum düz kasında gevşetici etkili olduğu ve selektif olmayan adrenerjik reseptör antagonistlerinin ekstratın oluşturduğu gevşemeyi engellemediği bildirilmiştir. Sonuç olarak maydonoz tohumu ekstraktının KCl kaynaklı fazik kasılmaları önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu gözlem sonucu ekstraktın L-tipi voltaja bağlı Ca^{2+} kanalları üzerinde bir inhibitör etkiye sahip olabileceğini veya kontraktıl sistemin Ca^{2+} a duyarlılığını azaltabileceğini bulmuşlardır. Ekstraktın α ve β reseptörlerine bağlanarak bağırsağın rahatlamış olup olmadığını değerlendirmek için ekstraktın rahatlatıcı etkisi fentolamin veya propranolol varlığında incelenmiştir. Her ikisinin de ekstraktın spazmolitik etkisindeki etkisizliği, α ve β adrenerjik reseptörlerinin bu etkiye karışmadığını göstermiştir (Damabi, vd., 2010).

Gagnon' un (1970) yapmış olduğu çalışmada beta-adrenerjik reseptör blokajıyla, katekolamin ile indüklenen bağırsak düz kas gevşemesini bir kasılma haline dönüştürülmesini muhtemelen alfa reseptörlerinin uyarıcı etkisini maskeleyerek yaptığını belirlemiş ve alfa adrenerjik reseptör blokörü olan fentolaminin bu etkiyi engellediğini saptamıştır. Alfa adrenerjik reseptörlerin uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği ve bağırsak segmentlerinin kasılmalarını indüklediği sonucuna varılmıştır (Gagnon, 1970).

Seiler ve arkadaşlarının (2005) ilk amaçları hangi adrenerjik reseptör alttiplerinin spontan kasılma aktivitesinin engellenmesine aracılık ettiğini belirlemek ve ikinci amaçları da adrenerjik reseptöre özgü mekanizmaların düz kas veya enterik sinir sistemi aracılığıyla olup olmadığını belirlemek istemişlerdir. Bu çalışmayla ilgili hipotezleri hem α_1 hem de β_2 adrenerjik reseptör mekanizmalarının inhibe edici mekanizmalara aracılık ettiği ve bu mekanizmaların düz kas düzeyinde doğrudan etkin olduğudur. Çalışmanın sonucunda β_1 reseptör mekanizmaları sıçan ileumunun longitudinal kasının inhibisyonunda yer almadığı, buna karşılık α_1 , β_2 ve β_3 yolları nörepinefrin tarafından indüklenen inhibisyonu kısmen çoğalttığı saptanmıştır. Kas stripindeki [10^{-6} M TTX (tetrodoksine) ile] enterik sinir aktivitesinin blokajı β_2 reseptörünün yanıtını kısmen azaltmış ve α_1 reseptör stimülasyonunun yanıtını çok az artırmıştır. Bu enterik sinirsel mekanizmaların ilişkisini akla getirmiştir. Spesifik adrenerjik α_2 , β_1 , β_3 reseptör mekanizmalarının hiçbirinin TTX' e duyarlı olmadığı görülmüştür. TTX ile sinirsel β_2 mekanizmalarının bloke edilmesi, kontraktil aktiviteden daha az bir inhibisyonla sonuçlanmıştır. Bu nöral aracılı etki, fazık aktivitede bir azalmanın aksine temel tonusundaki bir azalma yoluyla ortaya çıkmıştır (Seiler, vd., 2005).

Sedighi ve arkadaşlarının (2012) yapmış olduğu araştırmada *Allium ampeloprasum* bitkisinin hidroalkolik ekstratının hipoglisemik etkileri, wistar sıçan ileum kasılmalarına ve bunun olası mekanizmasına etkisini incelenmiştir. β -adrenerjik reseptör antagonisti, opioit reseptörler, nitrik oksit sentaz inhibitörü aracılığıyla ileumda propranololün ekstraktın potasyum klorürün neden olduğu kasılmalar üzerindeki inhibitör etkilerini artırdığı gösterilmiştir. *Allium ampeloprasum* yaprağının hidroalkolik ekstratının sıçan ileum motor aktivitesini etkileyebilmek için beta adrenerjik reseptörleri ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkilemesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Sedighi, vd., 2012).

Tsukada ve arkadaşlarının (2001) yapmış oldukları çalışmada akut engelleyici stresin sıçanlarda ince barsak motilitesini inhibe ettiğini bildirilmiştir. Bu engelleme mekanizmasını açıklığa çıkarmak için, α ve β adrenerjik reseptör antagonistlerinin engelleyici stresle

indüklenen ince bağırsak motilitesinin inhibisyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda β -adrenerjik reseptör antagonisti propranolol, bağlama stresinden dolayı oluşan ince bağırsak motilitesinin inhibisyonunu antagonize etmiştir. Bu inhibisyonun, β_3 adrenoceptör antagonisti SR59230A ile iyileştirildiği görülmüştür. Bu sonuçlar, β_3 -adrenoceptörlerinin, engelleyici stresin neden olduğu ince bağırsak motilitesinin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Tsukada, vd., 2001).

Sedighi ve arkadaşlarının (2014) yapmış oldukları çalışmada amaçları *Rosa damascena* hidroalkolik ekstraktının sıçan ileumunu kontraktıl aktivitesi üzerine olan etkisini belirlemek ve etki mekanizmasını araştırmaktır. Araştırma sonucunda ileum segmentinin opioid reseptör antagonisti naloxon ve β reseptör antagonisti propranolol ile inkübe edilmesiyle KCl ile oluşturulan ileum kontraksiyonunu azalttığı saptanmıştır (Sedighi, vd., 2014). Buradaki KCl ile depolarize düz kasta oluşturulan kasılma ortamdaki varlığına bağlı olduğu söylenmiştir (Wang, vd., 2002). *R. damascena* ekstraktının sıçan ileum hareketlerinde β adrenerjik reseptörleri, opioid reseptörleri ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını stimüle ederek etki ettiği bulunmuştur (Sedighi, vd., 2014). Başka bir araştırmada β - adrenoceptör aktivasyonu, siklik adenosin monofosfatta artma ve sarkoplazmik ağ içine kalsiyumun transportu ileumun kasılma aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır (Van der Vliet, vd., 1990).

Quing-Ri ve arkadaşlarının (2008) yapmış oldukları bir çalışmada oral olarak uygulanmış tez doz nifedipinin üç farklı zamanda farklı dokulardaki dağılımı incelenmiştir. Çalışma sonunda farelere verilen ilacın farklı zamanlarda dokulardaki dağılımına bakılmış ve diğer dokulara oranla ilaç çoğunluğunun gastrointestinal sistemde bulunduğu tespit edilmiştir (Akgül, 2012).

Gırasa ve arkadaşlarının (2004) yapmış oldukları çalışmanın amacı in vitro tavşan ince bağırsağında longitudinal ve sirküler düz kaslarının Ach ve KCl kaynaklı kasılmalarında ve spontan kasılmalarında hücre dışı ve hücre içi Ca^{2+} un rolünü belirlemektir. Verapamil ve nifedipin dahil olmak üzere hücre dışı ve hücre içi Ca^{2+} üzerinde etki gösteren voltaj bağımlı Ca^{2+} kanal blokerleri, kafein, sitoplazmik retikulum Ca –ATPaz inhibitörleri olan thapsigargin ve siklopiazonik asit gibi birçok ilaç kullanıldı. Çalışma sonucunda;

-atropin ve guanetidin yalnızca dairesel kasta kasılmaların sıklığını azaltmıştır.

-bağırsak segmentleri L-tipi voltaja bağımlı Ca^{2+} kanallarının antagonistleri olan verapamil ve nifedipin ile ön inkübe edildiğinde motilite de azalmalar meydana gelmiştir. Bu

sonuçlar hücre dışı Ca^{2+} un spontan aktiviteye katıldığını ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ile sitoplazmaya girdiğini göstermiştir.

- tavşan ince bağırsağında Ach ve KCl ile indüklenen kasılmalara hem hücre içi hemde hücre dışı Ca^{2+} un katıldığı belirlenmiştir (Gırasa, vd., 2004).

Sasaguri ve Watson' ın (1988) yapmış oldukları çalışmada voltaja duyarlı Ca^{2+} giriŐinde önemli olan yüksek K^+ ve düşük Na^+ ile indüklenen inositol fosfolipid hidroliz mekanizmasını araştırmışlardır. Karbakol tarafından indüklenen inositol fosfolipid biriminde Ca^{2+} giriŐinin rolü de tartıŐılmıştır. Bu alıŐma sonucunda kobay ileum düz kasında yüksek K^+ ile indüklenen inositol fosfolipid hidrolizinin voltaja duyarlı kalsiyum girişine dayandırıldığı açıkça gösterilmiştir (Sasaguri ve Watson, 1988).

Vogalis ve arkadaşlarının (1998) fare ilal düz kas hücrelerinde yapmış oldukları çalışmada $IKCa^{2+}$ kanallarının (orta iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları) voltaj bağımlılığını external karipdotoksi, apamin ve Ca^{2+} duyarlılığını araştırmışlardır. $BKCa^{2+}$ kanallarını (geniş iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları) bloke eden TEA ayrıca 5mM dozuyla $IKCa^{2+}$ kanal açıklıklarını tamamen inhibe ettiğini bildirilmiştir. Aynı zamanda bulgularda $IKCa^{2+}$ kanallarının visseral düz kasta Ca^{2+} bağımlı K^+ iletkenliğine önemli derecede katkıda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır (Vogalis, vd., 1998).

Vogalis ve Goyal' ın (1997) yapmış oldukları çalışma sonucunda fare ileumundaki düz kas hücrelerindeki K^+ kanallarından $IKCa^{2+}$ kanallarının TEA' ya duyarlı iken $SKCa^{2+}$ (kkk iletkenli kalsiyum tarafından aktive edilen potasyum kanalları) kanallarının TEA' ya direçli olduğu belirlenmiştir. Apamine duyarlı ancak TEA' ya direçli bu kanalların sabit dışarı doğru akımla birlikte purinerjik agonistlerin oluşturduğu membran hiperpolarizasyonuna aracılık edebileceğini de bulunmuştur (Vogalis ve Goyal, 1997).

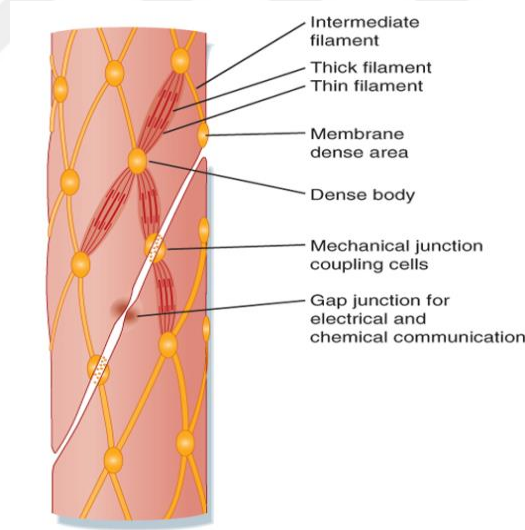
Gastrointestinal sistemdeki NANK nörotransmisyonunda inhibitör rol oynadığını ne sürülen NO ve NO-R (nitrik oksite benzer bir madde) ile ilgili De Man ve arkadaşlarının (1994) yapmış oldukları çalışmada α_2 adrenoseptör aktivasyonunun ve K^+ kanal blokajının, NO-R' nin salınımına olan etkisini araŐtırmayı amaçlamışlardır. Köpek ileokolonik kavşak' da yapılan bu çalışma sonucunda, α_2 adrenoseptör aktivasyonu NANK sinir stimülasyonuna yanıt olarak NO-R salınımını azaltırken, K^+ kanallarının 4-AP, TEA ve charybdotoxin ile blokajı NO-R salınımını arttırdığını bulunmuştur (De Man, vd., 1994).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Düz Kas

Bütün düz kas hücreleri iğ (mekik) şeklindedir. Her bir hücrenin çapı 2-10 μm , uzunluğu ise 50-400 μm arasında değişiklik gösterir. Bunlar genişlikleri 100 μm olan iskelet kas liflerine oranla daha küçüktürler. Düz kas hücreleri tek çekirdekli bir yapıya sahiptir ve bireyin hayatı boyunca bölünme yeteneğine sahiptir. Çoğunlukla doku hasarına cevap olarak düz kas hücrelerini bölünmeleri için uyaran çeşitli parakrin faktörler de mevcuttur (Widmaier, 2014).

Düz kas hücreleri miyozin içeren kalın filamanlar ve aktin içeren ince filamanlardan oluşur. İnce filamanlarda düzenleyici protein olarak troponin yerine kaldesmon adlı bir protein bulunur. İnce filamanlar ya plazma zarına ya da iskelet kas liflerindeki Z çizgilerine görev olarak benzeyen dens body (yoğun cisimcik) denen sitoplazmik yapılara bağlanır (Widmaier, 2014).



Şekil 2.1. Düz kasın yapısı (<http://fizyoloji.info/fi/duz-kaslar/>).

Düz kas hücrelerinin tabakaları, kan damarları, mide, bağırsak, mesane, hava yolları, rahim gibi vücudun çeşitli organlarının ve tüplerinin duvarlarında bulunur. Kasılma olduğunda, düz kas hücreleri kısalırlar, böylece organın lümen içeriğini ilerletirler, içeriğin akışını düzenlemek için tüpün çapını değiştirir. Deri kıllarına, iris ve göz merceğine bağlı düz kas hücrelerinin demetleri de vardır (Webb, 2003).

Düz kas hücreleri, kalp ve iskelet kasında bulunan çizgili bantlama düzeninden yoksundurlar ve otonom sinir sisteminden sinirsel innervasyon alırlar. Ek olarak, düz kasının kontraktıl hali hormonlar, otokrin/ parakrin ajanlar ve diğer yerel kimyasal sinyaller tarafından kontrol edilir. Uyarıcıdan bağımsız olarak, düz kas hücreleri kuvvet oluşturmak için aktin ve miyozin arasında çapraz köprü etkileşimini kullanır ve kalsiyum iyonları (Ca^{2+}), kasılmayı başlatır (Webb, 2003).

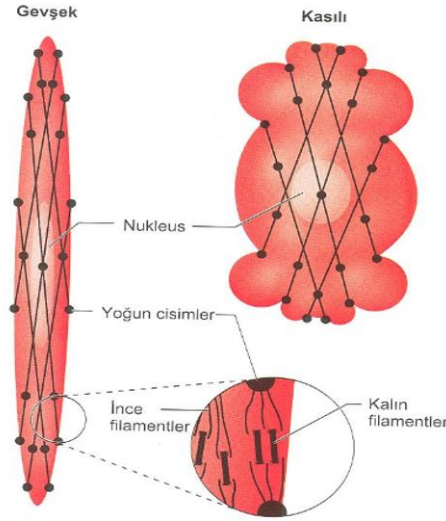
2.1.1. Düz kasların özellikleri

Düz kasın gerilmesi sonucu boyu uzadığında meydana gelen tension değişkindir. Bir iç organ kası gerilip boyu uzar ve bu şekilde kalırsa gerilim yavaşça azalır; bazen uzatılmadan önceki tensionun altına düşer. Yani iç organ düz kasının boyu ile gerilimi arasında ilişki kurulamaz. Düz kasın boyu uzadığı halde geriliminin artmaması özelliğine plastisite (uyum gösterme yeteneği) denir. Bu özellik iç organların fonksiyonu için önemlidir (Noyan, 1998).

Hücre içi depolardan kalsiyumun hızlıca salınımı düz kasların fazik kasılmalarını başlatabilir. Hücre dışı ortamdaki hücre içine kalsiyum iyonlarının girmesiyle tonik kasılmalar oluşabilir (Büyükokuroğlu, 1998).

2.1.2. Düz kas tipleri

Düz kaslar tek birimli düz kaslar (single unit, visseral düz kaslar) ve çok birimli düz kaslar (multiunit düz kaslar) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tek birimli düz kaslarda düz kas hücreleri birbirlerine birçok noktada değer gap junction' ları oluştururlar. Bu bağlantılardan iyonlar bir hücreden diğer hücreye bu bağlantılar aracılığıyla geçebilir. Böylece fonksiyonel bir sinsisyum oluşur ve düz kaslar geniş alanlarda birlikte kasılırlar. Çok birimli düz kaslar birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşur. Her bir lif diğerlerinden tamamen bağımsız olarak çalışır. Her lif bir sinir sonlanması ile innerve edilir (Çaycı, 2002).



Şekil 2.2. Düz kas liflerinin kasılmış ve gevşemiş hali (<http://fizioloji.info/fi/duz-kaslar/>).

2.1.3. Düz kasın kasılma mekanizması

Sağlıklı vücutta düz kas hücresi kasılması esas olarak, kasılma proteinleri olan miyozin ve aktinin reseptör ve mekanik aktivasyonu ile düzenlenir. Aksiyon potansiyellerindeki değişiklik veya plazma membranında gerilime bağlı iyon kanallarının aktivasyonu ile ortaya çıkan zar potansiyelindeki bir değişiklik de kasılmayı tetikleyebilir. Kasılmanın meydana gelmesi için, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK kinaz) miyozinin 20-kDa hafif zincirini fosforile etmeli ve miyozinin aktin ile moleküler etkileşiminin gerçekleşmesi gerekir. ATP' den miyozin ATPaz aktivitesi ile salınan enerji, miyozin çapraz köprülerinin aktin ile kasılmaya dönüşmesine neden olur. Dolayısıyla düz kastaki kasılma aktivitesi esas olarak miyozin hafif zincirinin fosforilasyon durumu ile belirlenir. Bazı düz kas hücrelerinde, miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu, dış uyaranlar olmadan (yani reseptör veya mekanik aktivasyon olmadan) düşük bir seviyede tutulur. Düz kas tonu ve yoğunluğu olarak bilinen bu etkinlik sonuçları değiştirilebilir (Webb, 2003).

2.1.4. Kalsiyuma bağlı kas kasılması

Düz kasın kontraksiyonu kalın filamanlarda Ca^{2+} aracılı bir değişiklik ile başlar. Düz kasda spesifik uyarılara yanıt olarak, Ca^{2+} nın hücre içi konsantrasyonu artar ve bu aktivatör Ca^{2+} , asidik protein kalmodulin ile birleştirilir. Bu kompleks myosin hafif zincirini fosforile

etmek için MLC kinazı aktive eder. Sitosolik Ca^{2+} , hücre içi depolardan (sarkoplazmik retikulum) Ca^{2+} salımının yanı sıra Ca^{2+} kanalları yoluyla ekstraselüler alandan girmesiyle artar. Serpantin reseptörlerine bağlanan agonistler (norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin, vb.), heterotrimerik bir G proteine bağlanır ve fosfolipaz C aktivitesini uyarır. Bu enzim membran için spesifik lipid fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat iki güçlü mesajcı gönderilmesini katalize eder: inositol trisfosfat (IP_3) ve diasilgliserol (DG). IP_3 'ün sarkoplazmik retikulum üzerindeki reseptörlere bağlanması, Ca^{2+} 'nin sitosol içine salınmasına neden olur. DG, Ca^{2+} ile birlikte spesifik hedef proteinleri fosforile eden protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. Düz kasda PKC'nin birkaç izozimi vardır ve bunların her biri dokuya spesifik bir role sahiptir (örn. Vasküler, uterin, bağırsak vb.). Birçok durumda PKC, L-tipi Ca^{2+} kanallarının veya çapraz köprü etkileşimini düzenleyen diğer proteinlerin fosforilasyonu gibi kontraksiyonu teşvik edici etkilere sahiptir. PKC'yi aktive ettiği bilinen bir grup sentetik bileşik olan phorbol esterler, DG'nin etkisini taklit eder ve düz kasın kasılmasına neden olur. Son olarak, membrandaki L-tipi Ca^{2+} kanalları (voltaj ile çalışan Ca^{2+} kanalları) düz kas hücrelerinin gerilmesiyle ortaya çıkan membran depolarizasyonuna yanıt olarak açılır (Webb, 2003).

2.1.5. Düz kas gevşemesi

Düz kas gevşemesi, ya kontraktıl uyarı kaldırılmasının bir sonucu olarak ya da kasılma mekanizmasının engellenmesini uyarı bir maddenin doğrudan etkisi ile oluşur (örneğin, atriyal natriüretik faktör bir vasodilatatördür). Gevşeme olayı, azalmış hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu ve artmış MLC fosfataz aktivitesi gerektirir. Hücre içi Ca^{2+} 'yı saptayan veya ortadan kaldıran mekanizmalar ve/veya MLC fosfataz aktivite aktivitesini arttıran mekanizmalar, anormal düz kas tepkimesine katkıda bulunarak değişebilirler. Aktivatör Ca^{2+} 'nin hücre içi konsantrasyonunda bir azalma düz kası hücre gevşemesine neden olur. Sitosolik Ca^{2+} 'nin uzaklaştırılmasında birkaç mekanizma söz konusudur ve sarkoplazmik retikulum ve plazma zarı gereklidir. Sarkoplazmik retikulum içine Ca^{2+} alımı ATP hidrolizine bağlıdır. Bu sarkoplazmik retiküler Ca^{2+} , Mg-ATPaz, fosforile edildiğinde, iki Ca^{2+} iyonunu bağlar ve daha sonra sarkoplazmik retikulumun luminal tarafına translokasyon yapılır ve serbest bırakılır. Mg enzim aktivitesi için gereklidir; reaksiyona aracılık etmek için ATPaz'ın katalitik alanına bağlanır (Webb, 2003).

Sarkoplazmik retiküler Ca^{2+} , Mg-ATPaz, birkaç farklı farmakolojik ajan tarafından engellenmektedir: vanadat, tapsigargin ve siklopiazonik asit. Sarkoplazmik retiküler Ca^{2+} bağlayıcı proteinler ayrıca hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin azalmasına katkıda bulunur. Son yıllarda

yapılan çalışmalar, düz kasta sarkoplazmik retiküler Ca^{2+} bağlayıcı protein olarak calsequestrin ve calreticulin' i tanımlamıştır (Webb, 2003).

Plazma zarında ayrıca Ca^{2+} , Mg-ATPazlar bulunur ve hücre içindeki aktivatör Ca^{2+} konsantrasyonunu azaltmak için ek bir mekanizma sağlar. Bu enzim, sarkoplazmik retiküler proteinden farklıdır, çünkü kalmodulin ile bağlanabilen, plazma membran Ca^{2+} pompasının uyarılmasına neden olan bir oto-inhibitör alana sahiptir. Na^+ / Ca^{2+} değiştiricileri plazma zarında bulunur ve hücre içi Ca^{2+} nın azaltılmasına yardımcı olurlar. Bu düşük affiniteli antiporter, hücre içi Ca^{2+} seviyelerine yakından bağlıdır ve amilorid ve kinidin tarafından inhibe edilebilir. Plazma membranında yer alan reseptör bağımlı ve voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları, daha önce belirtildiği gibi Ca^{2+} akışı ve düz kas kasılmasında önemlidir. Bu kanalların engellenmesi gevşemeye neden olabilir. Dihidropiridin, fenilalkilaminler ve benzotiazepinler gibi kanal antagonistleri kanal proteini üzerindeki farklı reseptörlere bağlanır ve düz kasta Ca^{2+} girişini engeller (Webb, 2003).

2.1.6. Kasılma ve gevşemenin moleküler yapısı

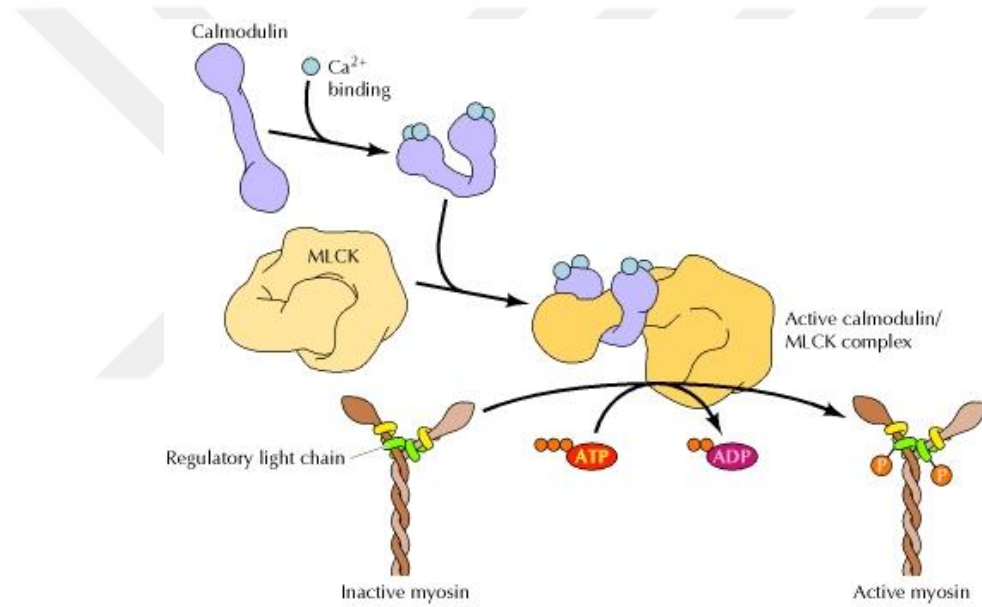
Düz kas hücrelerinin kasılmalarının genel prensibi ATP/ ADP değişimlerine dayanır. Her miyozin proteini başı ATPaz aktivitesine sahiptir ve ATP bağlanmasını ve onun hidrolizi ADP' ye ve inorganik fosfatın içine miyozin başındaki konformasyonel değişikliğe çift dönüşümlü olarak aktinle bağlanmasını kontrol eder. ATP yokluğunda, miyozin ağır zincirlerinin başı aktinle sıkı bir şekilde bağlanır. Kısaca, ATP' yi bağladıktan sonra, miyozin başı aktin' den ayrılabilirken, ATP hidrolitik olarak ADP ve Pi ' ye bölünebilir (Ardestani, 2015).

Düz kas hücresi tonusunun düzenlenmesi esas olarak kalsiyum konsantrasyonuna ve Ca^{2+} sensitizasyonuna ve duyarsızlaşmaya bağlıdır, bu da çeşitli agonistler tarafından spesifik reseptörlere bağlanır ve ardından düz kas hücrelerinin kasılma mekanizması aktivasyonunda düzenlenir. Geniş hücre dışı sinyallere yanıt olarak hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda bir artış, Ca^{2+} -kalmodulin' e bağlı olan miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder ve sonradan serin 19' da miyozinin (MLC20) düzenleyici hafif zincirinin fosforilasyonu düz kas hücresi kasılmasını aktive etmede ana düzenleyici mekanizmadır (Ardestani, 2015).

Kasılmanın aksine, gevşeme, MLC20' nin miyozin hafif zincir fosfatları (MLCP) tarafından defosforilasyonu ile başlatılır. MLCP Hidrolazların ailesine ait ve üç alt birimlerinin bir heterotrimerdir: bir PPlc katalitik altbirimi, bilinmeyen bir fonksiyonda 20 kDa' luk bir

altbirim ve MLCP' yi miyozini hedefleyen bir düzenleyici altbirim olan miyozin fosfataz tip 1 (MYPT1) dir (Ardestani, 2015).

Buna ek olarak, G proteinleri, MLCP' nin inhibisyonu nedeniyle düz kas hücrelerinde Ca^{2+} duyarlılığını ve dolayısıyla kontraktiletiyi artırır. Daha ileri çalışmalar, bu inhibisyonun MYPT1' in fosforilasyon durumu tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Dahası, çeşitli gruplar, GTPaz ile indüklenen Ca^{2+} -sensitivitesinin ve dolayısıyla düz kas hücrelerinin kasılmasının, ROCK' un MLCP' yi fosforilasyon ile inhibe ettiği Rho ve Rho-ilişkili protein kinaz (ROCK) sinyal yollarının aktivasyonuna dayandığını bildirmiştir (Ardestani, 2015).



Şekil 2.3. Fosforilasyon ile miyozin regülasyonu (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9961/>).

2.1.7. Mandal mekanizması

Bazı düz kaslarda uyarının sürüp gitmesi ve sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonunun yüksek kalması durumunda çapraz köprüler ile ATP'nin hidroliz edilme hızı, izometrik gerimin devam etmesi halinde dahi azalır. Bu olaya mandallı durum adı verilir ve bu haldeki bir düz kas, herhangi bir hareket olmaksızın, hemen hemen katılaşmış bir halde gerimi devam ettirebilir. Çapraz köprülerin aktinden ayrılması mandallı durum esnasında görülürse de olayın hızı çok daha düşüktür. Bu olayın sonucu gerimi, çok az ATP tüketerek çok uzun zaman

sürdürebilmektir. Örnek olarak sindirim kanalının sfinkter kaslarında görülmektedir. Buradaki düz kas, kasılma işlevini uzun süre devam ettirmesi gerekmektedir (Widmaier, 2014).

Genel olarak mandal mekanizmasının önemi, düz kasta az miktarda enerji kullanarak tonik kasılmanın uzun süre sürdürülmesini sağlamaktır. Az miktarda sinirsel ya da hormonal uyarıya ihtiyaç vardır (Guyton ve Hall, 2007).

2.1.8. Sitozolik Ca^{+2} kaynakları

Düz kas kasılmasını başlatmak üzere sitozolik Ca^{+2} daki artış iki kaynaktan gelen Ca^{+2} katkıda bulunur: Bunlar sarkoplazmik retikulumda depolanan Ca^{+2} ve plazma zarındaki Ca^{+2} kanalları üzerinden hücreye giren hücre dışı Ca^{+2} dur. Bu iki kaynaktan sağlanan Ca^{+2} miktarı düz kas çeşitlerinde farklılık gösterir. Düz kasta sarkoplazmik retikulumun toplam niceliği iskelet kasına göre daha küçüktür ve aktin-miyozinle özel bir şekilde düzenlenmemiştir (Widmaier, 2014).

Üstelik düz kasta, plazma zarı ile devam eden T- tübüller yoktur (Widmaier, 2014). Bunun yerine kaveola denilen sarkolemanın yaptığı invaginasyonlar bulunur (<http://www.oytunerbas.com.tr/tip-fizyoloji-ders-notu/12/>).

Düz kasın eksitasyon-kasılma kenetlenmesi birbiri ile ilgili iki mekanizma ile meydana getirilmektedir. Bu mekanizmalar elektromekanik kenetlenme ve farmakomekanik kenetlenmedir. Elektromekanik kenetlenme esnasında, hücre içi kalsiyum artışı ve dolayısıyla membran depolarizasyonu sonucu voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarının açılması ile kas kasılması meydana gelmektedir. Membran potansiyeli değişiminin görüldüğü fazık düz kaslarda elektromekanik kenetlenme daha sık görülür. Farmakomekanik kenetlenme ise membran potansiyelinde değişime neden olmadan reseptör aktivasyonu sonucu voltaja bağımlı olmayan kanallar (reseptör-aracılı kalsiyum kanalları ve depo-aracılı kalsiyum kanalları) ile hücreye kalsiyum girişi ve hücre içi depolardan kalsiyum salınmasına bağlı kalsiyum artışı ile meydana gelmektedir. Bu duruma genellikle tonik düz kaslarda rastlanır. Fosfolipaz C/ inozitoltrifosfat sinyal transdüksiyon yolağı ile G proteinlerinin rolü olan diğer yollar farmakomekanik kenetlenmeye katkıda bulunurlar (Durlu, 2007).

2.2. Gastrointestinal Fonksiyonun Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi

Gastrointestinal kanalda enterik sinir sistemi denilen bir sinir sistemi bulunur. Bu sistemin tamamı organ duvarında bulunur, özafagusta başlar ve anüse kadar devam eder.

Enterik sinir sistemindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyondur. Bu sayı tüm medulla spinalisteki nöron sayısı ile hemen hemen aynıdır. Bu durum enterik sinir sistemi gastrointestinal fonksiyonların kontrolü için önemlidir. Enterik sinir sistemi temel olarak 2 pleksustan meydana gelir: Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında bulunan myenterik veya Auerbach pleksusu denilen dış pleksus, submukozada bulunan submukozal veya Meissner pleksusu denilen iç pleksus. Myenterik pleksus temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, submukozal pleksus başlıca gastrointestinal sekresyonları ve lokal kan akımını denetler (Guyton ve Hall, 2001).

Myenterik pleksustan birçok akson çıkmakta ve submukozal pleksustaki nöronlarla kavşak kurmakta olup (bunun tam tersi de aynen geçerlidir) böylece bir pleksustaki nöral etkinlik diğerinin etkinliğini etkilemektedir. Üstelik pleksusun bir noktadan uyarılması uyarıyı kanal boyunca hem yukarıya hem aşağıya doğru iletebilmektedir. Genel olarak, myenterik pleksus düz kas etkinliğini etkilerken submukozal pleksus salgı etkinliğini etkiler. Enterik sinir sistemi, adrenerjik ve kolinerjik nöronlar ile keza, nitrik oksit, çeşitli nöropeptidler ve ATP gibi diğer nörotransmitterleri salan nöronlarda içerir (Widmaier, 2014).

Gastrointestinal epitel veya bağırsak duvarından köken alan duysal sinir uçları bulunur. Bunlar daha sonra enterik sinir sisteminin her iki pleksusuna ve ayrıca sempatik sinir sisteminin prevertebral ganglionlarına, medulla spinalise ve vakum sinirleri içinde beyin sapına afferent lifler iletilir. Bu duysal sinirler bağırsağın içinde lokal refleksler meydana getirebilir ve diğer refleksler merkezi sinir sisteminin bazal bölgelerinden veya prevertebral ganglionlardan bağırsağa doğru geriye yayılım meydana getirebilirler (Guyton ve Hall, 2001).

2.3. İnce Bağırsağın Fiziksel Anatomisi

Bağırsağın herhangi bir yerinden enine kesit alındığında dıştan içe doğru, seroza, kas tabakası, submukozal ve mukozal tabakaları görülür. Seroza kan ve lenf damarları, fibröz doku ve mesentelium' dan oluşur. Kas tabakasında ise dışta uzunlamasına, içte dairesel düz kaslar bulunur. Bunların arasında kan ve lenf damarları ayrıca Auerbach sinir ağı bulunur (Noyan, 1998).

İnce bağırsak düz kası sinirsel ve hormonal uyarım yokluğunda ritmik olarak kasılır; bu kasılmalar fazik olarak adlandırılır. Fazik kasılmalar düz kas hücresinden farklı olan cajal interstisyel hücresinin aktivitesi ile başlatılır (Montgomery, vd., 2016).

Kesin olarak sınırları belli olmayan ince bağırsağın duodenumun altındaki %40' lık üst bölümü jejunum, daha alttaki %60' lık bölüm ise ileumdur. İleumun kolonda sonlandığı yerde ileoçekal valvül bulunur (Ganong, 1996).

2.4. İnce Bağırsağın Embriyolojisi

Bağırsaklar embriyonik gelişim sürecinin 4. haftasının başında embriyonun baş-kuyruk ve lateral yönde katlanmasıyla embriyonun içinde kalan vitellüs kesesinin bir bölümü tüp şekilli ilkel bağırsak kanalını oluşturur. İlkel bağırsağın kranial kısmı ön, ara kısmı orta ve kaudal kısmı ise arka bağırsak olarak adlandırılır. Bağırsak kanalı epiteli endodermden, bağırsakların bağ ve kas dokuları ayrıca peritoneal yapıları da splanknik mezodermden gelişir. Gelişimin ilerleyen evrelerinde ön bağırsaktan; özafagus, mide, duodenumun belli bir kısmı, karaciğer, safra kesesi ve pankreas oluşur. Bağırsak ve mezenterinin hızlı uzamasıyla orta bağırsak gelişir. Karaciğer, böbrek gibi organların hacminin artmasıyla karın boşluğu bağırsakları barındıramaz hale gelir. Bağırsaklar 6. haftada göbek kordunu içindeki ekstraembriyonik kölom boşluğuna geçiş yaparlar. Gerçekleşen bu olaya fizyolojik göbek fitiği denir. Gelişimin 10. haftasından itibaren karaciğer ve böbreğin büyüme hızı yavaşlar ve bağırsak halkaları karın boşluğu içine geri döner. Jejunumun proksimal kısmı karın boşluğu içine dönen ilk bölümdür. İleumun proksimal kısmı ve distal kısmı orta bağırsak halkasından gelişir. Duodenum ise ön bağırsağın distal kısmı ile orta bağırsağın başlangıç kısımlarından oluşur. Jejunum ve ileum lümenindeki hücreler gelişimin 2. ayında hızla bölünür ve lümeni kapatır. Daha sonra bu hücreler apoptozis ile ortadan kalkar ve lümen tekrar oluşur. Son bağırsaktan ise transvers kolonun bir kısmı ve inen kolon gelişir (Doğan, 2008).

2.5. İnce Bağırsak Histolojisi

İnce bağırsaklardan dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur;

1) Tunika seroza (peritoneum ve submukoza): Visseral peritondan oluşur. Mezotelyum adı verilen tek katlı yassı epitel ile döşelidir. Jejunum ve ileum kıvrımları seroza yapraklarının birleşerek oluşturduğu mezenter adı verilen yapı ile karın arka duvarına tutunurlar. Mezenter ile seroza arasındaki yağ doku içinde; bağırsakların damar, lenfatikler, sinir ve ganglionları bulunur. Subseroza ise gevşek bağ dokusundan oluşmuştur (Hatem, 2012).

2) Tunika muskularis: İki tabakadan oluşmuştur. Dış tabakada longitudinal, iç tabakada ise sirküler kas lifleri vardır. Longitudinal liflerin kasılması ile ince bağırsaklarda kılma ve genişleme görülür. Sirküler liflerin kasılması ile ince bağırsaklar uzama ve daralma görülür. Bu

iki kas kasılması arasında myenterik (auerbach) sinir pleksusu ile kan ve lenf damarlarını içeren bağ dokusu bulunur (Hatem, 2012).

3) Tunika submukoza: Çok sayıda kan ve lenf damarları, sinir pleksusları (meissner pleksus) bulduran gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Muskuler tabakanın mukoza üzerinde kolayca hareket etmesini sağlar (Hatem, 2012).

4) Tunika mukoza: Üç tabakadan meydana gelir.

-Lamina epitelyalis: Tek katlı silindirik epitel hücrelerinden meydana gelir. Absorbsiyonu sağlayan bu epitel hücrelerin arasında mukus salgılayan goblet hücreleri vardır (Hatem, 2012).

-Lamina propria: Bu tabakada kan damarları, lenfatik kapiller, sinir lifleri, salgı bezleri olan lieberkühn kriptaları ve lenf folikülleri yer alır. Lenf folikülleri, bağırsak duvarının mezenterin yapışmadığı serbest kenarında bağırsak eksenine paralel olarak bulunur. Kümeler oluşturduklarında peyer plakları adını alır. Peyer plaklarının bulunduğu alanlarda plika sirkularisler bulunmaz (Hatem, 2012).

-Lamina muskularis mukoza: Mukozanın en dış kısmında düz kas liflerinden oluşan muskuler tabaka vardır. İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan oluşur. Bu kasların kasılmasıyla mukoza hareket eder. Muskularis mukoza tabakasının sirküler lifleri Kerckring pilileri içine girerler (Hatem, 2012).

2.6. İnce Bağırsak Motilitesi

Sindirim, salgılama ve emilim gerçekleşirken mide-bağırsak kanalının düz kas hücrelerinin kasılması iki işleve hizmet eder. Bu kasılmalar lümen içeriğini çeşitli salgılarla karıştırır ve bu içeriği kanal boyunca ağızdan anüse doğru iterler. Bu kasımalara mide bağırsak kanalının motilitesi denir (Widmaier, 2014).

Bağırsaklardaki sindirim olaylarının oluşması için gerekli olan bağırsak hareketleri bağırsak yapısındaki longitudinal ve sirküler düz kaslar ile sağlanır. Bu hareketler sindirilmiş ürünlerin emiliminin sağlanması için bağırsak mukozasıyla ve epitel hücrelerin fırça kenarlarıyla temas etmesini sağlar (Sevimli, 2010).

Peristaltik Kasılmalar: İnce bağırsak yavaş dalgaları, ince bağırsak kasılmalarını düzenler. Düz kas depolarizasyonları olan bu dalgalar duodenum sirküler düz kaslarından başlar

ve kaudale doğru hareket eder (Ganong, 1996). Kas hareketleri, kanalın bir bölümü boyunca sadece bir yönde ve dalga şeklinde ilerler ve bu olaya peristaltizm denir (Widmaier, 2014). Peristaltik dalgalar çok yoğun olduğunda peristaltik hamle adını alır. Bu durum bağırsak tıkanmalarında oluşur (Ganong, 1996). Bu hareket bağırsak boyunca görülür. Longitudinal ve sirküler kasların birlikte ve ritmik olarak kasılması sonucu meydana gelen hareketlerdir. Peristaltik hareketlerin amacı kimusun ileoçekal valvüle doğru itilmesini ve kimusun bağırsak mukozasında yayılmasını sağlamaktır (Sevimli, 2010).

Peristaltizmde myenterik pleksusun fonksiyonu; gastrointestinal kanalda myenterik pleksus doğuştan gelişmemiş ise kanalda peristaltizm zayıflar. Myenterik pleksusun kolinerjik sinir uçlarının inhisyonu için atropin uygulandığında peristaltizm azalır veya tam olarak bloke olur. Böylece etkin peristaltizm için aktif myenterik pleksus gerektiği sonucuna ulaşılır (Guyton ve Hall, 2001).

Segmenter Kasılmalar: Mideyi boydan boya süpüren peristaltik dalgaların aksine, bir yemeğin sindirilmesi sırasında ince bağırsakta en sık görülen hareket bağırsak segmentlerinin geçici olarak kasılıp gevşemeleri ve kalın bağırsak yönünde net bir hareketin görünürde pek az olmasıdır. Her kasılan segment sadece birkaç santimetre uzunluktadır ve kasılma birkaç saniye sürer. Kasılan segmentin lümenindeki kimüs bağırsakta hem yukarıya hem aşağıya doğru itilir. Segmentasyon adı verilen bağırsağın bu ritmik kasılıp gevşemesi bağırsak içeriğinin sürekli lokma ve lokmacıklara ayrılmasına neden olur ve lümendeki kimüsü iyice karıştırıp bağırsak duvarı ile temas ettirir. Bu segmentleştirici hareketler, dairesel düz kas katmanındaki önderodak hücreleri (Cajal'ın intersitisyel hücreleri) tarafından üretilen elektriksel etkinlik ile başlatılır (Widmaier, 2014). Bu hareket duodenumda 12 dakikada bir, ileumda ise 8 dakika da bir meydana gelir. Bu hareketin amacı besin maddelerini karıştırmak ve emilim için bağırsak mukozasına temasını sağlamaktır (Sevimli, 2010).

Segmentasyon kasılması ve peristaltik dalgalar adı verilen iki tip hareket ekstrinsik innervasyon yokluğunda oluşabilir, fakat bozulmamış myenterik sinir ağı gerektirir (Ganong, 1996).

2.7. İnce Bağırsağın Sindirim ve Emilim Fonsiyonu

Sindirim kanalının görevi gıdaları, su ve elektrolitleri sürekli bir şekilde vücuda sağlamaktır. Bunun için; gıdaların bu kanalda hareketi, sindirim salgılarının salgılanması ve besinlerin sindirimi, su ve elektrolitlerin emilimi, emilen maddeleri uzaklaştırmak için

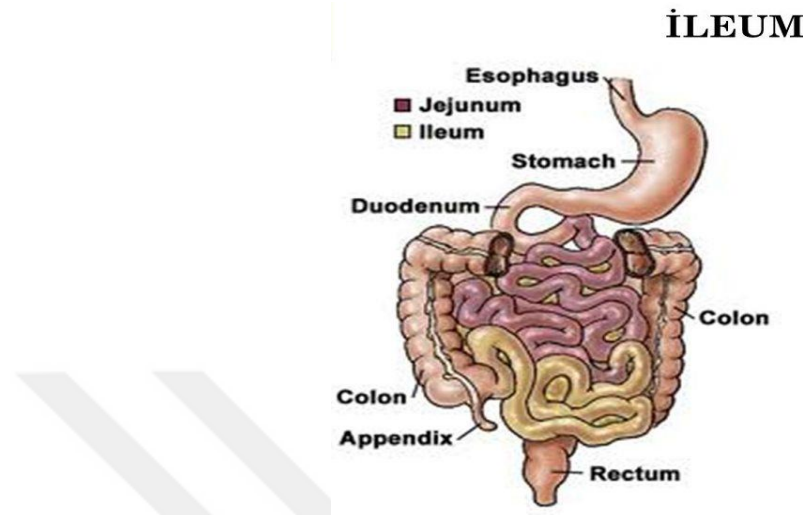
organlardaki kan dolaşımı ve sinirsel ve hormonal mekanizmalarla tüm bu fonksiyonların kontrolü gereklidir. Temel besin maddelerinin sindirimi için mukoza ve submukoza bulunan bezlerde sürekli sekresyon gerçekleşmektedir. Bağırsak villuslarının ve Lieberkühn kriptalarının yüzeyini örten epitel tabakası goblet hücreleri ve enterositlerden oluşur. Goblet hücreleri bağırsak yüzeyini kayganlaştıran mukus salgırlar. Enterositler ise elektrolit salgırlar. Ayrıca su ve elektrolitlerin villus yüzeyinden reabsorbsiyonunu sağrlar. İnce bağırsaklardan günde yaklaşık olarak 1800 ml sekresyon yapılır. Enterositler içinde absorbe edilen çeşitli besin maddelerine özel sindirim enzimleri bulunur. İnce bağırsaklardan günde yaklaşık olarak 300-400 gr karbonhidrat, 100 gr yağ, 50-100 gr aminoasit, 50-100 gr iyon ve 7-8 litre su absorbe olur. Bu absorbsiyon; difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve endositoz yoluyla gerçekleştirilir. Ayrıca ince bağırsağın bölümlerinin farklı emilim fonksiyonları vardır. Kalsiyum ve demir duodenumdan; karbonhidratlar, yağlar, aminoasitler jejunumdan; B12 vitamini ve safra tuzları ise terminal ileumdan emilirler (Hatem, 2012). Ayrıca yapılan çalışma sonuçlarında kullanılan ilaçların emiliminin ileumda gerçekleştiği bilinmektedir (Kökdaşgil, 2015).

2.8. İleum

İnce bağırsağın jejunumdan sonraki distal bölümüdür. İleumun tanınması için en belirgin özellik peyer plaklarının (lenfatik nodüller) bulunmasıdır. Peyer plakları, mukozada ve kısmen submukozada yer alır. Mide bağırsak sistemi ile ilgili lenfoid dokuyu bunlar oluşturur. Villusları jejunumdakilere kıyasla daha kısadır (Akgül, 2012).

İleum, jejunum' dan daha küçük çaplı (3,5 cm), daha ince duvarlı ve daha az damarlıdır. Plica circularis' ler jejunum' unkilere oranla daha küçüktürler. Bunlar üst bölümünde sayıca azdır, sonlara doğru tamamen kaybolurlar. İleum' da kümeler oluşturan lenf follikülleri görülür. Folliculi lymphatici agregati (peyer plakları= tonsilla intestinalis) denilen bu kümeler, mesenterium' un tutunduğu kenarın tam karşısında bulunur ve uzunlukları da 2 ila 12 cm arasında değişebilir. İleumun büyük bölümü regio publica (hypogastrium) ve pelvis boşluğunda bulunur. Pelvis boşluğunda olan kısım ileumun son bölümüdür. Daha sonra bu boşluktan yukarı çıkarak sağ muscle psoas majör ve sağ arteria ve vena iliaca communis' leri ön taraflarından çaprazlar. Son olarak caecum ile colon ascendens' in birleşme yerinin medial duvarındaki ostium valvae ilealis' de sonlanır. Jejunum ve ileum, mesenterium denilen periton yaprağı ile karın arka duvarına asılı oldukları için, serbestçe hareket edebilirler. Mesenterium' un karın arka duvarına yapışan kısmına radix mesenterii denilir. Yaklaşık 15 cm uzunluğunda olan radix

mesenterii, 2.lumbal omurun sol tarafından başlar, sağ sakroiliak eklem’ de sonlanır (Arıncı ve Elhan, 2001).



Şekil 2. 4. İnce bağırsağın ileum bölümü (<http://slideplayer.com/slide/8431824/>).

2.9. Nank Sistem

Bazı organların, sempatik ve/veya parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna verdikleri yanıtın, bu iki sistemin farmakolojik blokajından sonra ortadan kalkmaması ve rezidüel yanıt kalmasıyla, söz konusu sinirler içinde adrenerjik veya kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu tür sinir lifleri ve onların nöronları otonom sinir sisteminin nörokimyasal sınıflandırmadaki üçüncü sistemi olan non-adrenerjik non-kolinerjik sinir sistemini (NANK) oluşturur (Tamer, 2007).

NANK sistemi ile ilgili ilk ipuçları, Langley ve arkadaşlarının çalışmaları sonucu ortaya çıkmıştır. 1960’ ların başlarında bağırsak ve mesanede NANK sinirlerin olduğuna ilişkin izler bulunmuştur. Atropin ve adrenerjik nöron blokörü bretilyum varlığında barsak düz kas hücrelerinin intrinsek sinirlerinin uyarımı ile büyük hiperpolarizasyonlar olduğu bildirilmiştir. Bu hiperpolarizasyonlar, tetrodotoksin tarafından önlenmektedir. Bunların, NANK sinirlerinin uyarılmasına cevap olarak oluşan inhibitör kavşak potansiyelleri olduğu öne sürülmüştür. 1960’ ların sonlarında NANK sinirlerin, insan da dahil bütün omurgalıların sadece gastrointestinal sisteminde değil, ayrıca ürogenital, solunum ve kardiyovasküler sistemlerinde de bulunduğu ortaya çıkmıştır. NANK sistemi üçüncü sinir sistemi olarak tanımlanmıştır. Sistemik elektron mikroskopik çalışmalarda enterik pleksuslarda morfolojik yönden dokuz farklı tip nöron bulunmuştur. Ayrıca bazı sinir liflerinin birden çok transmitter içeren kompleks veziküllere

sahip olduğu öne sürülmüştür. NANK sinirlerin gastrointestinal düz kas hücresine otonomik girdi (input) sağladığı ortaya çıkmıştır. ATP, VIP, taşıkininler, GABA ve nitrik oksit NANK sistemindeki transmitterlerdir (Tamer, 2007). Bağırsakta en önemli NANK inhibitör nörotransmitteri NO cGMP oluşumunu uyararak çözünür guanilat siklazın aktive edilmesiyle düz kası gevşetir (De Man, vd., 2007).

2.10. TRP Kanalları

Transient receptor potential (Geçici Reseptör Potansiyeli=TRP) kanalları ilk olarak 1998 yılında *Drosophila* türü sirke sineklerinin göz hücrelerinde bulunmuştur. 6 alt tipinin varlığı ispatlanmıştır. Bu alt tipleri; TRP cononcial (TRPC) 7 farklı alt kanal grubu; TRP vanilloid (TRPV) 6 farklı alt kanal; TRP polycystein (TRPP) 3 farklı alt kanal; TRP mucolipin (ML) 3 farklı alt kanal; TRP ankyrin (TRPA) 1 farklı alt kanal; TRP melastatin (TRPM) 8 farklı alt kanal grubu vardır. Bu iyon kanallarının çoğunluğu Na⁺ ve Ca⁺² a aynı anda geçirgen yani tek bir iyon kanalına seçici olmayan iyon kanallarıdır (Saygın ve Nazıroğlu, 2010).

TRPA1, duyu nöronlarda eksprese edilen geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanal ailesinin bir üyesidir. Bu çalışma, jejunum, ileum ve proksimal ve distal kolon dahil olmak üzere TRPA1' in fare bağırsağında mevcut olup olmadığını ve TRPA1 agonistleri gastrointestinal motiliteyi etkileyip etkilemediğini araştırmak için tasarlanmıştır. Çalışma sonucunda TRPM8' in değil, TRPA1' in enterik duyu nöronlarında fonksiyonel olarak eksprese edildiği ve bunun da fare bağırsak sistemi boyunca TRPV1 ile birlikte sentezlenebileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, TRPA1 aktivasyonuna karşı kontraktıl yanıtlar, fare bağırsağının bölümlerine göre değişir. TRPA1 ile aktive olan yanıt, distal kolonda asetilkolin aracılı iken proksimal kolondaki atropine duyarsız bir yol izlendiği belirlenmiştir (Penuelas, vd., 2007).

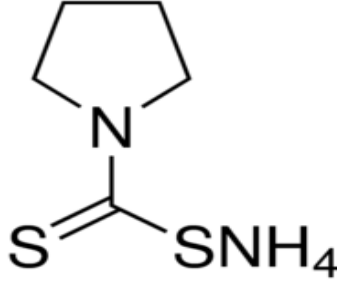
TRPA1' in, sıçan kolonu düz kasının soğuktan indüklenen kasılmalarına katkıda bulunduğu ve TRPA1' in aktivasyon mekanizması, PLC/ IP₃/ Ca²⁺ yolağını içerdiği belirlenmiştir. Muskarinik reseptör dışında L-tipi Ca²⁺ kanalı ve nörojenik mekanizma, distal kolondaki soğuktan kaynaklı kontraksiyonda kısmen rol oynayabildiği saptanmış, muhtemelen distal kolonun proksimal kolonunkine kıyasla daha fazla daralmasına neden olduğu bulunmuştur (Dong, vd., 2010).

2.11. Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate (APDTC)

Amonyum pirolidin dityokarbamat, pirolidin dityokarbamat' ın amonyum tuzudur.

Dityokarbamatlar (DTC) geniş etkili bir antioksidanlar olarak temsil edilir. Endotoksik şok, metal zehirlenmesi, diyabetik retinopati ve AIDS tedavisinde DTC' nin dietil türevleri tercih edilmiştir. Dityokarbamatlar tiol bileşiklerinin bir alt grubu olan sülfidril bileşiklerinde (thiourea, thiouracil, thiozoline, sulfoxide, sulfon vd.) yer alır. Bu özelliklerine ek olarak DTC' ler etkili NF-κB inhibitörüdür. NF-κB' nin en güçlü inhibitörü pirolidin türevi olan pirolidin dityokarbamat (PDTC) dır. PDTC' nin NF-κB inhibitör özelliği antioksidan özelliğinden bağımsızdır. Kolorektal kanserin hayvan modellerinde kemoterapötik ajan olan 5-fluorourasil' in sitotoksitesini PDTC' nin arttırdığı gösterilmiştir ancak bu çalışmada NF-κB' nin rolü incelenmemiştir (Morais, vd., 2006; Kelle, 2008).

PDTC aynı zamanda prostat kanseri, T-hücre lösemi, lenfoma, miyelojen lösemi ve gastrik kanser hücrelerinde proapoptotik ve antiproliferatif etkilere sebep olur (Morais, vd., 2006; Kelle, 2008).



Şekil 2.5. Amonyum pirolidin dityokarbamat' ın kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p8765?lang=en®ion=TR>).

PDTC' nin, NF-κB' nin inhibisyonuna neden olmasını açıklayan başka bir mekanizma ise onun NF-κB yolağında bir proteozom inhibitörü olarak davrandığının gösterilmiş olmasıdır. Günümüzde proteozom inhibitörleri apoptoza karşı koruyucu etkileriyle kanser tedavisi için ümit verici hedef haline gelmişlerdir. Diğer taraftan karaciğer hastalıkları da dahil olmak üzere immün ya da enflamatuar pek çok hastalığın patogenezinde rolü olduğu bilinen NF-κB aktivasyonu ile iNOS transkripsiyonu ilişkisini gösteren araştırmalar PDTC' nin başka bir

özelliğine de dikkat çekmektedir. Bu, PDTC' nin patolojik süreçlerde aşırı artan NO üretimini iNOS ekspresyonunu engelleyerek azaltmasıdır (Öz, 2012).

Metal şelatör olan PDTC asidik ortamlarda çok ağır metal iyonlarının çökmesine neden olur. PDTC 164,29 dalton molekül ağırlığındadır ve molekül formülü $C_5H_9NS_2.NH_3$ ' dür. PDTC suda çözünür aynı zamanda 100 mM DMSO içinde de çözünür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PDTC' nin tümör hücresi büyümesini ve üremesini engellediği görülmüştür. Klinik uygulamalar gösteriyor ki PDTC' nin gastrointestinal tümörlerde antitümör etkileri vardır (Gao, vd., 2015).

Bir özelliği de enzim inhibisyonudur. PDTC serbest radikallerin toksik etkilerine karşı koyar ve proinflatuar sitokinlerin üretimine müdahale eder. PDTC, NF- κ B' nin etkisiyle ilgili olmayan ve endojen antioksidanların gen ekspresyonunu aktiveleştirici bir etkiye sahiptir. PDTC heme oksijenaz-1 (HO-1)' in en etkili uyarıcılarından biridir ayrıca oksidatif strese karşı sitoproteksiyonunu sağlar (Kabay, vd., 2014).

Oksidanlar ile aktive edilen NF- κ B, PDTC antioksidan özelliği sayesinde inaktive edilerek sıçan böbreklerinde iskemi/ reperfüzyonla oluşan fonksiyon bozukluğu, akut pankreatitteki doku hasarını önlediği ve AIDS' in ortaya çıkışını geciktirdiğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Usanmaz, 2008).

Amonyum pirolidin dityokarbamat' ın antikanserojenik etkisine ek olarak antiviral etkileri de ispatlanmıştır. Yapılan deney serisi ile PDTC' nin coxsackievirüs B3 (CVB3)' ün güçlü bir inhibitörü olduğunu ilk kez göstermişlerdir. PDTC tarafından CVB3' ün bu blokajı protein yıkımının seçici inhibisyonu yoluyla muhtemeldir (Si, vd., 2005).

Sülfasalazin, APDTC ve RO 106-9920, tavşan duodenumunun longitudinal düz kasında ach tarafından oluşturulan kasılmalar üzerinde LPS' nin engelleyici etkisini bloke ettiği saptanmıştır. NF- κ B, duodenal kontraktilite bozukluklarına, ROS oluşumuna ve LPS ile indüklenen interlökin-6 ve TNF- α ekspresyonundaki artışa aracılık etmiştir. Bu nedenle sülfasalazin, APDTC ve RO 106-9920 bu etkileri azaltmak için terapötik ilaçlar olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Hernandez, vd., 2011).

Yapısal olarak birbirinden farklı olan pyrrolidine dithiocarbamate veya pyrithione bileşikleri izole pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı kontraksiyonları NF- κ B inhibisyonundan bağımsız şekilde ortadan kaldırdığı saptanmıştır (Uzun ve Demiryürek, 2003).

NF-κB aktivasyonu, in vivo olarak TNF-α, COX-2, CINC ve ICAM-1 genlerinin LPS ile indüklenen ifadesi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. PDTC, bu proenflamatuvar genlerin ve ürünlerinin ekspresyonunu ve NF-κB aktivasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Böylece NF-κB aktivasyonunun bloke edilmesi septik şokun tedavisinde etkili bir strateji olabileceğini düşünmüşlerdir (Liu, vd., 1999).

TNBS (2,4,6 trinitrobenzenesulfonic acid)' nin yol açtığı kolit sonrasında sıçan kolon düz kas kontraktilitesindeki azalma, L-tipi Ca²⁺ kanalının azalmış aktivitesine dayandırılmıştır. Aynı zamanda L- tipi Ca²⁺ kanalının aktivitesinin işlev bozukluğunun, NF-κB inhibitörleri olan PDTC ve sülfasalazin tarafından tersine çevrilebileceği bulunmuştur (Kinoshita, vd., 2003).

PDTC uygulaması, bağırsak mikrovasküler kan akışını koruduğu ve IR (iskemi reperfüzyon) hasarını belirgin şekilde zayıflatığı saptanmıştır. PDTC, ince bağırsağın IR hasarını önlemede önemli olduğu ve ince bağırsak nakli sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabildiği bulunmuştur (Mallick, vd., 2005).

Takrolimus (FK506), organ transplantasyonu ve atopik dermatit için yaygın olarak kullanılan kuvvetli bir immünosupresif ilaçtır. Takrolimusun, indometazin ile indüklenen ince bağırsak ülserasyonunu önlediği belirtilmiştir. Bu etkinin, NF-κB aktivasyonunun baskılanması yoluyla iNOS indüksiyonunun inhibisyonuyla sağlanabildiği bulunmuştur. Bu nedenle, takrolimusun sadece RA (romatoid artrit)' nın kendisinin tedavisi için değil aynı zamanda RA hastalarında NSAID (Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar) ile indüklenen bağırsak toksisitesinin önlenmesi için de yararlı olduğu kabul edilmiştir (Kato, vd., 2007).

Shear stresin düz kas hücrelerinde iNOS ekspresyonunu ve nitrit üretimini indükleyebildiği ve bu düzenlemenin muhtemelen oksidatif stres kaynaklı NF-κB aktivasyonu tarafından aracılık edildiği ortaya çıkarılmıştır (Gosgnach, vd., 2000).

Gastrointestinal bölgede opioid reseptörlerinin varlığı, sinir ve düz kasta ve midede, ince ve kalın bağırsaklarda kanıtlanmıştır. Gastrointestinal sistemde mu-opioid reseptörlerinin bir aktivasyonunun bağırsak motilitesinin inhibisyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Nalokson (opioid reseptör antagonisti) voltaja bağlı L- tipi kalsiyum kanallarında bir agonist etkiyle kalsiyum kullanımını modüle edebildiği söylenmiştir. Çalışma sonucunda, mu opioid reseptörünün tavşan jejunumunda eksprese edildiğini ve bu reseptörün hem opioid agonistinin hem de antagonistin jejunum kasılmaları üzerindeki etkilerine aracılık etmede rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Cosola, vd., 2006).

K opioid reseptörlerinin, kobay proksimal kolonunun dairesel kasında asetilkolin salınımı üzerinde güçlü bir modülatör etki yaptığı gösterilmiştir. Özellikle nalokson duyarlı opioid reseptörleri, NANK inhibitör transmitterlerinin salınımını modüle ederek dolaylı olarak asetilkolin salınımının kontrolünde rol oynayabildiği saptanmıştır (Giuliani, vd., 1996).

Kobay ileumunda, nöronlarda opioid reseptörünün μ ve K alt tiplerinin aktivasyonu hem dairesel kasın ve longitudinal kasın sinir aracılı kasılmasını engeller ve in vitro peristaltikleri inhibe eder (Waterman, vd., 1992).

İzole edilmiş kobay ileumun asetilkolin ve histamin ile kontraktıl yanıtları ve sıçan mide fundus şeritlerinin serotoninle indüklenen kasılmaları, insülin tarafından rekabetsiz bir şekilde inhibe edildiği saptanmıştır. Ayrıca insülin izole sıçan duodenumu üzerinde doza bağımlı gevşemeye neden olmuştur. İnsülinin gevşetici cevabı, atropin, fentolamin, propranolol, nikotinic asit, tetrodotoksin, tetraetilamonyum, ouabain ve nifedipin varlığında değişmemiştir. İnsülinin izole sıçan duodenum üzerindeki gevşetici etkisi sodyum ortovanadat, trifluoperazin, verapamil, aspirin ve deksametazon ile rekabetsiz bir şekilde engellenmiştir. Sonuçlarda, insülinin düz kaslar üzerindeki gevşetici veya inhibe edici etkisinin prostanooid metabolizma ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür. Ayrıca insülinin düz kaslar üzerindeki bu etkisinin Ca^{2+} pompalı ATPazın aktivasyonuna bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Altan, vd., 1989).

2.12. Asetilkolin

Nörotransmitterler deyince akla ilk gelen asetilkolindir. Asetilkolin bakteriler, algler, protozolar ve en ilkel bitkilerde bulunmaktadır. Kolin asetil transferaz enzimi, kolin ile asetilkoenzim A' yı bir araya getirerek asetilkolini oluşturur. Asetilkolinesteraz ise asetilkolini parçalamaktadır. Asetilkolin nikotinic veya muskarinic reseptörler üzerinden etkisini göstermektedir. Nikotinic reseptörler nonspesifik katyon kanallarıdır. Aktif hale geldiklerinde pozitif yüklü iyonların hücre içine girmesine yani depolarizasyona neden olurlar. Nikotinic reseptör alt ünitesine (alfa, beta, gamma, epsilon) göre reseptörün etkisi de değişmektedir (Efeoğlu Gönügür ve Gönügür, 2007).

Muskarinic reseptörler 5 tip (M1, M2, M3, M4 ve M5) olup membranla bağlantılı G proteinleriyle ilişkilidirler. M1 reseptörleri, nöronlarda potasyum kanallarını kapatarak depolarizasyonu tetiklerler ve çapı 2 mm' den küçük havayollarında yoğunlaşmışlardır. M2 reseptörleri gangliyondan çıkan sinirin terminal ucunda bulunmaktadır. Asetilkolin salgısı fazla olursa bu otoresptörler aktive olmakta ve nörondan asetilkolin salgısı azaltılmaktadır. M2

reseptörleri nöronun asetilkolin salgısını negatif feed-back mekanizmayla kontrol etmektedirler. M3 reseptörüne bağlı G proteini, fosfolipaz C' yi aktifleyince inozitol trifosfat ve diaçil gliserol açığa çıkar. İnozitol trifosfat, hücre içindeki depolardan kalsiyumun boşalmasını tetikler. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı kalmodulin üzerinden miyozin hafif zincirinin kinaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasına neden olmaktadır (Efeoğlu Gönlügür ve Gönlügür, 2007).

2.12.1. Asetilkolinin düz kaslara etkisi

Asetilkolin düz kas tonik ve ritmik kasılmalarını artırır. Bu artma etkisi hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artıran fosfolipaz-C ve inozitoltrifosfat aracılığıyla gerçekleşir. Hayvanlarda kolinerjik sinirlerin uyarılması asetilkolin salınımını gerçekleştirdiğinden uyarıcı potansiyellerin oluşumuna ve bağırsak kasılmalarının artmasına neden olurlar (Büyükokuroğlu, 1998).

Asetikolin ve buna benzer kolinerjik ajanlar, ileum ve diğer organların düz kaslarında voltaja bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum influksunu ve hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırarak hücre içi serbest kalsiyum seviyelerinde artışa neden olur. Bunun sonucunda düz kas kasılması meydana gelir (Göçer, vd., 2000).

Kolinerjik reseptör antagonisti olan atropinin uygulanmasıyla Ach' nin kasılma etkisini inhibe ettiği ispatlanmıştır. Ach' nin bağırsak düz kasındaki uyarıcı etkisi kolinerjik reseptörün muskarinik tipinin vasıtasıyla sağlanır. Aynı zamanda Ach bağırsak düz kası üzerinde parasempatik sinirlerin eksitator etkilerine aracılık eder (Montgomery, vd., 2016).

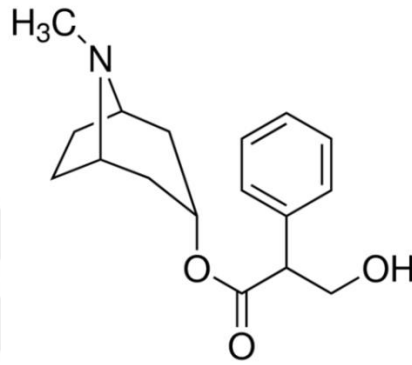
Ach' nin tavşan ince bağırsağındaki spontan kasılmaların genliğini arttırdığı ve bu kasılmaların sıklığı sirküler kaslarda gösterilmiştir fakat longitudinal kaslarda gösterilmemiştir. Gastrointestinal sistemdeki düz kas kasılmasına doğrudan aracılık eden alttip muskarinik reseptörün M₃ alttipidir (Montgomery, vd., 2016).

İskelet kası gevşeticisi olan dantrolenin sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını ve kalsiyum kanallarını engelleyerek Ach uyarıcılı kasılmaları önlemiştir (Göçer, vd., 2000).

2.13. Atropin

Muskarinik reseptör antagonistleri atropin, pirenzepin, metoktramin, 4-DAMP, himbasin, AF-DX 384, tripitramin, darifenasin, guanilpirenzepin, PD 102807, MT3,MT7 dir. Bu antagonistler içerisinde olan atropin seçici olmayan muskarinik reseptör antagonistidir

(Caulfield ve Birdsall, 1998; Cabadak,2006). Muskarinik reseptörlere yüksek çekim gösteren belladonna alkaloidi olan atropin, asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasını kompetitif olarak engeller. Bu antimuskarinik drog hem santral hem de periferik etkilidir. Bu ilacın etkileri yaklaşık dört saat sürer. Atropin gastrointestinal sistemde motilite de azalma etkisi oluşturduğu için antispazmodiktir bir ilaçtır. Mide motilitesinde azalma etkisi göstermesine rağmen hidroklorit asit sentezinde önemli bir etki göstermez. Bu sebeple peptik ülserin tedavisinde etkili değildir (Mycek-Harvey-Champe, 1998).



Şekil 2.6. Atropinin kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/atropine289375155811?lang=en®ion=TR>).

2.13.1. Atropinin düz kaslar üzerindeki etkisi

Parasempatolitik etkili bir alkaloid olan atropin, parasempatik sinir stimülasyonunun gastrointestinal kanalın motor aktivitesinde oluşturduğu arttırıcı etkiyi kısmen antagonize eder. İnjekte edilerek peristaltizmi artıran parasempatomimetik veya antikolinesteraz ilaçların etkiside tamamen ortadan kaldırabilir. Sfinkterlerin gevşemesini zorlaştırır. Atropin bu etkilere göre mide boşalmasını ve bağırsak içeriğinin geçiş hızını yavaşlatır. Ayrıca bağırsaktaki transit süresini uzatır. Bunun sonucunda konstipasyon meydana gelebilir. Diğer sfinkterlerden farklı olarak özofagus alt sfinkterinde antikolinergik ilaçlar gevşemeye neden olabilir. Gastrointestinal kanalda spazm var ise atropinin etkisi spazm olan bölgede daha bellidir (Hekimoğlu, 2001).

Muskarinik reseptör blokerleri olan atropin sülfat ve skopolamin gibi bileşikler muskarinik reseptörleri bloke ederek tüm muskarinik fonksiyonları inhibe etmiş olurlar. Antikolinergik bileşikler gastrointestinal parasempatik aktivitenin arttığı kusma, karın krampı, ishal gibi durumlarda ve idrar kesesi spazmlarında antispazmodik ilaç olarak kullanılır. Ayrıca

sekresyondaki yapmış oldukları azaltma nedeniyle soğuk algınlığında kullanılan ilaçların içerisinde de bunlara rastlanır. Bu bileşikler nikotinik reseptörleri bloke edemezler (Usanmaz, 2008).

Atropinin geri döndürülemez inhibitör etkisinin Ca^{2+} un uzaklaştırılmasıyla güçlendiği saptanmıştır. Ayrıca yüksek konsantrasyondaki atropinin Ca^{2+} un mobilizasyonunu geri dönüşümsüz olarak engelleyebildiği gösterilmiştir. Böylece atropinin inhibisyon mekanizmasının kolinerjik reseptör alanlarının bloke edilmesinin aksine Ca^{2+} mobilizasyonu ile mücadelesi sayesinde sağlanabileceği ileri sürülmüştür (Arakı, vd., 1976).

ILJ (*Ipomoea carnea* yaprak suyu)' nin gevşeme fazı fenoksibenzamin ile modifiye edilmemiş, ancak propranolol ile azaltılmış ve lignokain ile yok edilmiştir. ILJ' nin son kontraktilite evresi atropinden etkilenmemiştir. Böylece ILJ' nin trifazik cevabının muhtemelen kolinerjik, adrenerjik ve kolinerjik olmayan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmüştür (Hore, vd., 2000).

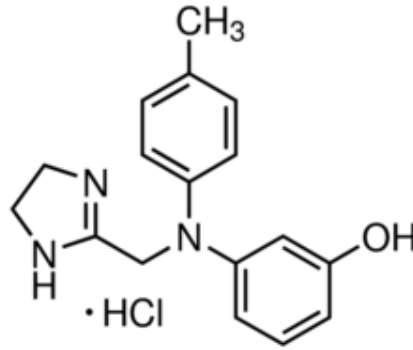
2.14. Adrenerjik Reseptörler

Sempatik sinir sistemi parasempatik sinir sisteminin tersi yönde etki gösterir. Sempatik sinir sisteminin uyarılması gastrointestinal kanalda inhibe edici etkiler oluşturur. Ayrıca gastrointestinal kanal çeperindeki düz kasların gevşemesini sağlar. Bu gevşeme etkisinde hem α hem de β_2 adrenerjik reseptörlerin rolü vardır. α reseptörler Auerbach pleksusundaki kolinerjik nöronların kavşak yapan kısımlarında mevcuttur; alfa reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin salıverilmesi azalır ve düz kas gevşemesi meydana gelir. β_2 reseptörler ise düz kas hücrelerinde mevcuttur. Gastrointestinal düz kasında tonus ve motilite de azalma, sfinkterlerde kontraksiyon oluşumu β_2 reseptörlerinin stimülasyonu sonucu meydana gelir (Hekimoğlu, 2001).

2.14.1. Fentolamin

Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri; yohimbin, fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin, ergo alkaloidleri, fenotiyasinler, dibenamid, dapiprazol' dür (Bülbul ve Bekir, 1992). İmidazolin türevi olan fentolaminin hem α_1 hem de α_2 reseptörleri üzerinde eşit bağlanma bölgesi mevcuttur. Etkileri nonselektiftir (Bökesoy, vd., 2000). Fentolamin alfa-adrenerjik reseptör antagonisti, direkt düz kas gevşeticisi, kolinomimetik, histaminik ve semptomimetik etkinliğe sahiptir (Dipalma, 1989).

Fentolamin ve diğer alfa adrenerjik reseptör antagonistleri etkilerini çok fazla ilgili olduklarını alfa adrenerjik reseptör seviyesinde yarışma yolu ile gösterirler ama hafif intrinsek aktiviteye sahiptirler. Böylece ilaç-reseptör beraberliği semptomimetik aminlerin etkisi için serbestliğini azaltır ve bu nedenle içeriden ve dışarıdan aminlerin uygulanmasıyla ortaya çıkacak olan cevapların fazlalığı azaltılır. Fentolamin gibi antagonistler kompetitif bloke edici maddeler olarak sınıflandırılır (Dipalma, 1989).



Şekil 2.7. Fentolaminin kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p7547?lang=en®ion=TR>).

2.14.1.1. Fentolaminin düz kaslar üzerindeki etkisi

Fentolaminin direkt veya kolinomimetik etkiyle bağırsak hareketlerini artırması alfa adrenerjik blokajla alakalı değildir. Fentolamin vasküler düz kaslarda direkt gevşetici (muskolotropik, spazmolitik) etkiye sahiptir (Dipalma, 1989).

Alfa adrenerjik reseptör bloke edilmesinin yanı sıra 5-HT' nin de etkilerini engellerler. Fentolamin muskarinik reseptöre, histamin H1 ve H2 reseptörleri üzerinde agonistik bir etki oluşturabilir. Mide-barsak kanalının tonüsü ve motilitesi α_2 reseptörün bloke edilmesiyle artış gösterir. Ayrıca fentolamin histamine benzer bir etki göstererek gastrik sekresyonu da stimüle eder (Bökesoy, vd., 2000).

Maydonoz tohumu ekstraktının KCl kaynaklı fazik kasılmaları önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Ekstraktın voltaja bağlı L-tipi Ca^{+2} kanalları üzerinde bir inhibitör etkiye sahip olabileceğini veya kontraktıl sistemin Ca^{+2} a duyarlılığını azaltabileceği ileri sürülmüştür. Ekstraktın α ve β reseptörlerine bağlanarak bağırsağın rahatlamış olup olmadığını değerlendirmek için ekstraktın rahatlatıcı etkisi fentolamin veya propranolol varlığında

incelenmiştir. Her ikisinin de ekstraktın spazmolitik etkisindeki etkisizliği, α ve β adrenoseptörlerinin bu etkiye karışmadığını göstermiştir (Damabi, vd., 2010).

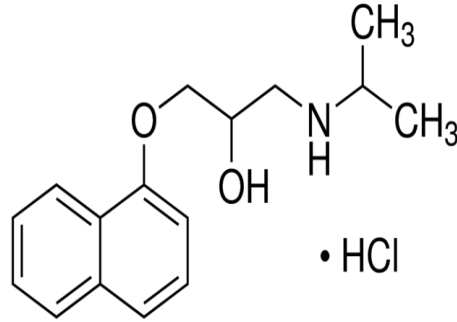
Beta-adrenerjik reseptör blokajıyla, katekolamin ile indüklenen bağırsak düz kas gevşemesini bir kasılma haline dönüştürülmesini muhtemelen alfa reseptörlerinin uyarıcı etkisini ortaya çıkararak yaptığı belirlenmiş ve alfa adrenerjik reseptör blokörü olan fentolaminin bu kasılmayı engellediği saptanmıştır. Alfa adrenerjik reseptörlerin uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği ve bağırsak segmentlerinin kasılmalarını indüklediği sonucuna varılmıştır (Gagnon, 1970).

β_1 reseptör mekanizmalarının sıçan ileumunun longitudinal kasının inhibisyonunda yer almadığı, buna karşılık α_1 , β_2 ve β_3 yolakları nörepinefrin tarafından indüklenen inhibisyonu kısmen çoğalttığı saptanmıştır. Ayrıca kas stripindeki [10^{-6} M TTX (tetrodoksine) ile] enterik sinir aktivitesinin blokajı β_2 reseptörünün yanıtını kısmen azaltmış ve α_1 reseptör stimülasyonunun yanıtını çok az arttırmıştır. Bu enterik sinirsel mekanizmaların ilişkisini akla getirmiştir. Spesifik adrenerjik α_2 , β_1 , β_3 reseptör mekanizmalarının hiçbirinin TTX' e duyarlı olmadığı görülmüştür. TTX ile sinirsel β_2 mekanizmalarının bloke edilmesi, kontraktil aktiviteden daha az bir inhibisyonla sonuçlanmıştır. Bu nöral aracılı etki, fazik aktivitede bir azalmanın aksine temel tonusundaki bir azalma yoluyla ortaya çıkmıştır (Seiler, vd., 2005).

2.14.2. Propranolol

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri atenolol, metoprolol, bataxolol, bisoprolol, esmolol, asebutolol, carteolol, penbutolol, pindolol, nadolol, propranolol, sotatol, timolol, labetolol, karvedilol' dür (Frishman, 2003). Propranolol, selektif olmayan bir beta-adrenerjik reseptör blokörüdür. Beta-1, beta-2 ve beta-3 adrenoseptörler üzerinde bloke edici etkisi vardır (Çekiç, 2011). İntrinsik agonistik özellikler göstermez. Tüm β adrenerjik etkileri bloke ederken α adrenerjik reseptörleri bloke etmez. Bu ilaçla elde edilecek sonuç sempatik tonüs veya sirküle eden katekolaminlerin seviyesine bağlıdır (Bökesoy, vd., 2000).

Propranolol aynı zamanda adrenoseptörler ile β -adrenoseptörün antagonizması dışındaki başka yollarla da etkileşime girebilir. Örneğin; propranolol merkezi α adrenoseptör (öncelikle α_1 adrenoseptörü) aktivitesini, nörepinefrin salınımı ve/ veya nörepinefrin geri alınımı inhibisyonu yoluyla yükseltebilir (Young ve Glennon, 2009). Lokal anestetik ilaçlar gibi eksitabl hücrelerin membranlarında Na^+ kanallarını bloke ederek membranı depolarizasyona karşı stabilize eder (Hekimoğlu, 2001).



Şekil 2.8. Propranololün kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/propranololhydrochloride2958031898911?lang=en®ion=TR>).

2.14.2.1. Propranololün düz kaslar üzerindeki etkisi

β -adrenerjik reseptör antagonisti propranolol, opioid reseptörler, nitrik oksit sentaz inhibitörü aracılığıyla ileumda *Allium ampeloprasum* yaprağının hidroalkolik ekstraktının potasyum klorürün neden olduğu kasılmalar üzerindeki inhibitör etkilerini artırdığı saptanmıştır (Sedighi, vd., 2012).

Propranolol, shear stressten dolayı oluşan ince bağırsak motilitesinin inhibisyonunu antagonize etmiştir. Bu inhibisyonun, β_3 adrenoceptör antagonisti SR59230A ile iyileştirildiği görülmüştür (Tsukada, vd., 2001).

İleum segmentinin opioid reseptör antagonisti naloxon ve β reseptör antagonisti propranolol ile inkübe edilmesiyle KCl ile oluşturulan ileum kontraksiyonunu azalttığı saptanmıştır. *R. damascena* ekstraktının sıçan ileum hareketlerinde β adrenerjik reseptörleri, opioid reseptörleri ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını stimüle ederek etki ettiği bulunmuştur (Ragy ve Elbassuoni, 2012).

β -adrenoseptör aktivasyonu ise, siklik adenosin monofosfatta artma ve sarkoplazmik ağ içine kalsiyumun transportu ileumun kasılma aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır (Van der Vliet, vd., 1990).

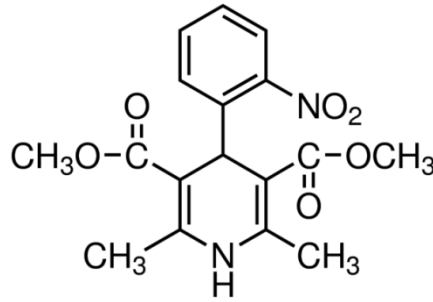
Bir çalışmada adenilat siklazın uyarılmasında agonist olarak görev yapan propranolol, aynı zamanda ERK $\frac{1}{2}$ (ekstraselüler sinyalle düzenlenen protein kinaz 1 ve 2) aktivasyonunda antagonist olarak görev yaptığı bildirilmiştir (Gerhardt, vd., 1999).

2.15. Nifedipin

Kalsiyum kanal blokerleri üç grupta sınıflandırılabilir. Bunlar; dihidropridin türevleri (nifedipin, amlodipin, nikardipin, felodipine, nitrendipin, isradipin, nizoldipin, lasidipin, nimodipin), fenilalkilamin türevleri (verapamil, gallopamil), benzotiazepin türevleri (diltiazem) dir. Bir dihidropridin türevi olan nifedipin klinik alanda ilk kullanılan kalsiyum kanal blokeridir (Striessnig, vd., 2015; Süleyman, 2010).

Kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca farmakolojik etkisi, uyarılabilir membranlarda kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyumun hücre içine akışının bloke edilmesidir. Nifedipin ve benzeri dihidropridin türevlerinin kalsiyum kanalının açılma ve kapanma kinetiğini bozmadıkları, sadece açık kanal sayısını azaltarak etki yaptıkları saptanmıştır. Nifedipinin kalsiyum blokajında ki iki önemli özelliği tersinir olması ve ilaç bırakılınca sona ermesidir (Akgül, 2012).

Klinik olarak, Ca^{+2} kanal blokerlerinin gastrointestinal sistemdeki kullanımı daha sınırlıdır fakat kardiyovasküler sistem hastalıkları için yaygın olarak kullanılır. Ca^{+2} kanallarının daha iyi anlaşılması gastrointestinal sistem için selektif Ca^{+2} kanal blokerleri geliştirilmesine öncülük edebilir (Yu ve Bose, 1991).



Şekil 2.9. Nifedipinin kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/nifedipine346332182925411?lang=en®ion=TR>).

2.15.1. Nifedipinin düz kaslar üzerindeki etkisi

Nifedipin, alt özofagus sfinkter kası striplerinin kendiliğinden veya Ach uyarıcılı aktivitesinde azalmaya sebep olmuştur. Nifedipin özofagus düz kasının tonusunda belirgin bir değişiklik göstermez ancak özofagus hastalığı durumunda ağrıları ortadan kaldırdığı bilinmektedir ama bunun mekanizması halen bilinmemektedir. Normal gönüllü kişilerde yapılan

çalışmada sublingual olarak verilen nifedipin alt özofagus sfinkter basıncını belli bir şekilde düşürmüştür. Aynı çalışmada plazma nifedipin seviyesi ile alt özofagus sfinkter basıncı arasındaki ilişki önemlidir (Büyükokuroğlu, 1998).

Kolera toksini uyarıcı intestinal sekresyonlar nifedipin ve R-felodipin tarafından azaltılmıştır. Ayrıca intravenöz nifedipin ve verapamilin dışarı çıkarılmış intestinal traktüse etkileri incelenmiş olup her iki ajan da gevşetici etki göstermiştir ama nifedipinin etkisi 3-4 kat daha güçlü bulunmuştur. İrritabl kolon sendromlu hastalarda 20 mg sublingual nifedipin yemekle oluşan kolonik aktiviteyi inhibe etmiştir (Büyükokuroğlu, 1998).

Basınç ve kasılma genliğini azaltmada nifedipinin verapamil ve diltiazemden daha etkili olduğu bulunmuştur. Sublingual nifedipin akalazya hastalarında da iyi klinik sonuçlar gözlemlenmiştir. Yaygın özofagus spazmın tedavisinde nifedipinin kullanımı ile ilgili raporlar bulunmaktadır (Yu ve Bose, 1991).

Farelere verilmiş nifedipinin farklı zamanlarda dokulardaki dağılımına bakılmış ve diğer dokulara oranla ilaç çoğunluğunun gastrointestinal sistemde bulunduğu tespit edilmiştir (Akgül, 2012).

Bağırsak segmentleri voltaja bağımlı L-tipi Ca^{2+} kanallarının antagonistleri olan verapamil ve nifedipin ile ön inkübe edildiğinde motilite de azalmalar meydana gelmiştir. Bu sonuçlar hücre dışı Ca^{2+} un spontan aktiviteye katıldığını ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ile sitoplazmaya girdiğini göstermiştir. Ayrıca tavşan ince bağırsağında Ach ve KCl ile indüklenen kasılmalara hem hücre içi hemde hücre dışı Ca^{2+} un katıldığı belirlenmiştir (Grasa, vd., 2004).

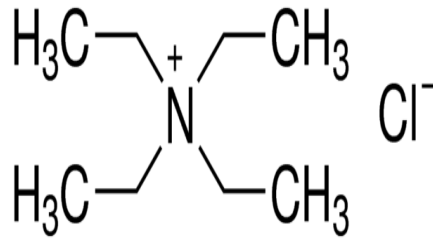
Kobay ileum düz kasında yüksek K^+ ile indüklenen inositol fosfolipid hidrolizinin voltaja duyarlı kalsiyum girişine dayandırıldığı açıkça gösterilmiştir. Eş molar K^+ ve Na^+ değişimi içeren deneylerde, InsPs (inositol fosfataz) oluşumu kısmen nifedipin ve $CdCl_2$ tarafından ihibe edilmiştir. Aksine Na^+ konsantrasyonunu düşürmeden K^+ konsantrasyonu yükseltildiğinde yanıt nifedipin tarafından neredeyse tamamen engellenmiş ve $CdCl_2$ ile tamamen bloke edilmiştir. Karbakol ile indüklenen InsPs oluşumu üzerinde kalsiyum kanal blokerleri olan nifedipin ve $CdCl_2$ ' nin belirgin bir etkisi olmadığı bulunmuştur (Sasaguri ve Watson, 1988).

2.16. Tetraetilamonyum (TEA)

Potasyum kanal blokerlerinin en önemlileri şunlardır: tetraetilamonyum, 4-aminopiridin (4AP), alfa-dentrotoksin (α -DTX), dentrotoksin-I (DTX-I), dentrotoksin K (DTX-K), tityustoxin, apamin, noksiustoksin ve karibdotoksin' dir (Bal ve Açar, 2002).

TEA voltaja duyarlı K^+ kanallarını seçici olarak bloke eden bir kuarterner amonyum bileşimidir (<http://vlab.amrita.edu/?sub=3&brch=212&sim=1310&cnt=1>).

Etki mekanizması halen araştırılmakta olan TEA' nın otonomik gangliyonlar, kalsiyum ve voltajla aktifleştirilmiş potasyum kanalları ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ettiği bilinmektedir. Otonomik gangliyonda inhibe edici etkileri nedeniyle, TEA' nın potansiyel bir terapötik vazodilatör olduğu düşünülmüştür, ancak ciddi toksik etkiler bulunmuştur. TEA' nın en yaygın kullanımı, potasyum kanallarını bloke eden bir farmakolojik araştırma ajanıdır (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5413#section=Top>).



Şekil 2.10. Tetraetilamonyumun kimyasal yapısı (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/tetraethylammoniumchloride165705634811?lang=en®ion=TR>).

2.16.1. TEA' nın düz kaslar üzerindeki etkisi

Potasyum kanallarının aktif hale gelmesi hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonuyla ilgilidir. Damar düz kasında meydana gelen hiperpolarizasyon, K^+ kanallarının aktivasyonu ile ilişkili olup hiperpolarizasyon ve gevşeme olayları yüksek K^+ veya nonselektif K^+ kanal blokörü olan TEA ve TBA ile ortadan kalkar (Emre, vd., 2004).

TEA' nın bağırsaktaki sinaptik iletimi engellediği ve dolayısıyla peristaltik refleksi engellediği bulunmuştur. Rakıcı ve Beleslin yaptığı çalışmada TEA' nın yüksek konsantrasyonları, kobay ileumunun longitudinal düz kasının kasılmasına neden olmakla

kalmayıp aynı zamanda izole kobay ileumunda uzun süre gerilmiş olan lümende peristaltik aktiviteyi de uyardığı bulunmuştur (Beleslin ve Rakic, 1969).

TEA' nın düşük konsantrasyonları, maxi K⁺ kanalını (asıl Ca²⁺ ile aktive edilen K⁺ kanalını) nispeten selektif olarak bloke eder. Köpek ve kobay gastrik kas hücrelerinde geçici K⁺ akımı, TEA' ya duyarlılığı klasik maxi K⁺ kanalından daha düşüktür. Bir çalışmada 5 mM TEA perfüzyonu maksimal kasılma kuvveti, minimal gevşeme kuvveti ve kasılmanın amplitüdünü arttırdığı bulunmuştur (Dong, vd., 2005).

BK kanallarını bloke eden TEA ayrıca 5mM dozuyla IK kanal açıklıklarını tamamen inhibe ettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda IK kanallarının visseral düz kasta Ca²⁺ bağımlı K⁺ iletkenliğine önemli derecede katkıda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır (Vogalis, vd., 1998).

Fare ileumundaki düz kas hücrelerindeki K⁺ kanallarından IKCa²⁺ kanallarının TEA' ya duyarlı iken SKCa²⁺ kanallarının TEA' ya direçli olduğunu belirlenmiştir. Apamine duyarlı ancak TEA' ya direçli bu kanalların sabit dışarı doğru akımla birlikte purinerjik agonistlerin oluşturduğu membran hiperpolarizasyonuna aracılık edebileceğini de ileri sürmüşlerdir (Vogalis ve Goyal, 1997).

Köpek ileokolonik kavşak' da, α_2 adreseptör aktivasyonu NANK sinir stimülasyonuna yanıt olarak NO-R (nitrik oksite benzer bir madde) salınımını azaltırken, K⁺ kanallarının 4-AP, TEA ve charybdotoxin ile blokajı NO-R salınımını arttırdığı bulunmuştur (De Man, vd., 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim Laboratuvarında üretilen erkek Wistar albino cinsi (250-300 g) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz siklusunda), standart sanayi yemleri ve çeşme suyu ile ad libitum beslendi. Çalışmalar Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun izni alındıktan sonra gerçekleştirildi (DPÜ HADYEK 23.12.2015 tarih ve 2015.12.03 karar no).

3.2. Kullanılan Madde ve Aletler

3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

- a) NaCl (Merck)
- b) KCl (Merck)
- c) MgSO₄.7H₂O (Merck)
- d) KH₂PO₄ (Merck)
- e) NaHCO₃ (Merck)
- f) Glukoz (Alfa Aesar)
- g) CaCl₂.2H₂O (Merck)
- h) Asetilkolin Chloride (Alfa Aesar)
- i) Phentolamine hydrochloride (Santa Cruz)
- j) (±)Propranolol hydrochloride (Alfa Aesar)
- k) Atropine (TCI)
- l) Nifedipine (TCI)
- m) Tetraetilamonyum Chloride (TEA) (TCI)
- n) 1-Pyrrolidine carbodithioic acid ammonium salt (APDTC) (Alfa Aesar)

3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler

A. Cerrahi malzeme

- a. Genel amaçlı cerrahi makas
- b. Bisturi
- c. Eğri uçlu doku makası
- d. Hemostatik pensler
- e. Pensler

B. Diğer gereçler

- a) Data Acquisition analiz sistemi (MP36, USA)
- b) İzometrik transduserleri (Biopac, USA)
- c) İzole organ banyosu (Commat, Türkiye)
- d) Su banyosu (WBC3044V3, May, Türkiye)
- e) Cam tüpler (10 ml)
- f) Enjektörler (1 ml)
- g) Polietilen ip (5/0)
- h) Otomatik pipet (Medispec-plus)

3.3. Hayvanı Deneye Hazırlama

Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında barındırılan 70 adet 6 aylık 250-300 gr ağırlığındaki Wistar albino erkek sıçanlar aşağıdaki gibi gruplara ayrılarak kafeslere yerleştirildi.

Grup 1: Amonyum pirolidin dityokarbamat grubu,

Grup 2: α adreno reseptör antagonisti (fentolamin) + APDTC,

Grup 3: β adreno reseptör antagonisti (propranolol) + APDTC,

Grup 4: Kolinerjik reseptör antagonisti (atropin) + APDTC,

Grup 5: L- tipi Ca^{+2} kanal blokörü (nifedipin) + APDTC,

Grup 6: K^{+} kanal blokörü (tetraetilamonyum) + APDTC,

Grup 7: Hem adrenerjik hem kolinerjik reseptör antagonisti (fentolamin+ propranolol+ atropin) + APDTC

3.4. Cerrahi İşlem ve Deney Prosedürü

Hayvanlar servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi yapıldıktan sonra abdominal median laparotomi yapılarak ileum, ileoçekal valvülden 20 cm uzaklıktaki segmentten izole edildi. Hemen Krebs-Henseleit solüsyonunun içerisine konulup (Krebs-Henseleit solüsyonu: NaCl 118 mM/L; KCl 5,4 mM/L; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1,2 mM/L; KH_2PO_4 1,2 mM/L; $NaHCO_3$ 25 mM/L; Glikoz 11,7 mM/L; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 2,5 mM/L), çevre dokulardan temizlendikten sonra strip olarak disseksiyonu yapıldı. Her bir organın ağırlığı hassas terazi ile saptandı. Organlar izole organ

banyosuna monte edildi. İzole organ banyosunun ısısı 37 °C' de sabitlendi ve banyoya %95 O₂ - % CO₂ gaz karışımı verilerek dokuların oksijenlenmesi sağlandı. Her çalışmada 2 cm boyunda ve 0,5 cm eninde strip alınmasına özen gösterildi. İzole organ banyosunda 1 gr gerim altında doku örnekleri 45 dk boyunca 15 dk' da bir Krebs-Henseleit solüsyonuyla yıkamak suretiyle dengeye getirildi. 6×10⁻² M KCl ile organların canlılığı test edildi. KCl' yi ortamdan uzaklaştırmak için 3 kez Krebs-Henseleit solüsyonuyla doldurulup boşaltılarak organ yıkandı. Prekontraksiyon için 10⁻⁶ M Ach verildi. 10 dk beklendikten sonra gruplara göre antagonist veya blokör madde banyoya eklendi. 1. grup kontrol grubu olduğu için sadece 5×10⁻⁶ M APDTC uygulandı. Uygulanan 5×10⁻⁶ M dozu Kökdaşgil, (2015) tarafından yapılan yüksek lisans tezi çalışmasında elde edilen EC50 dozudur. Bu doz tüm gruplarda kullanıldı. 2. grupta 10⁻⁶ M atropin, 3. grupta 10⁻⁵ M fentolamin, 4. grupta 10⁻⁶ M propranolol, 5. grupta 10⁻⁶ M nifedipin, 6. grupta 10⁻³ M tetraetilamonyum ve son olarak 7. grupta ise 10⁻⁵ M fentolamin+ 10⁻⁶ M propranolol+ 10⁻⁶ M atropin kullanıldı. 1. grup hariç diğer gruplara uygulanan antagonistten 15 dk sonra amonyum pirolidin dityokarbamat uygulandı. Organın uygulanan kimyasallara gevşeme cevapları izometrik transdüser (Biopac, USA) aracılığıyla data acquisition analiz sistemi (MP36, Biopac, USA)' nde kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

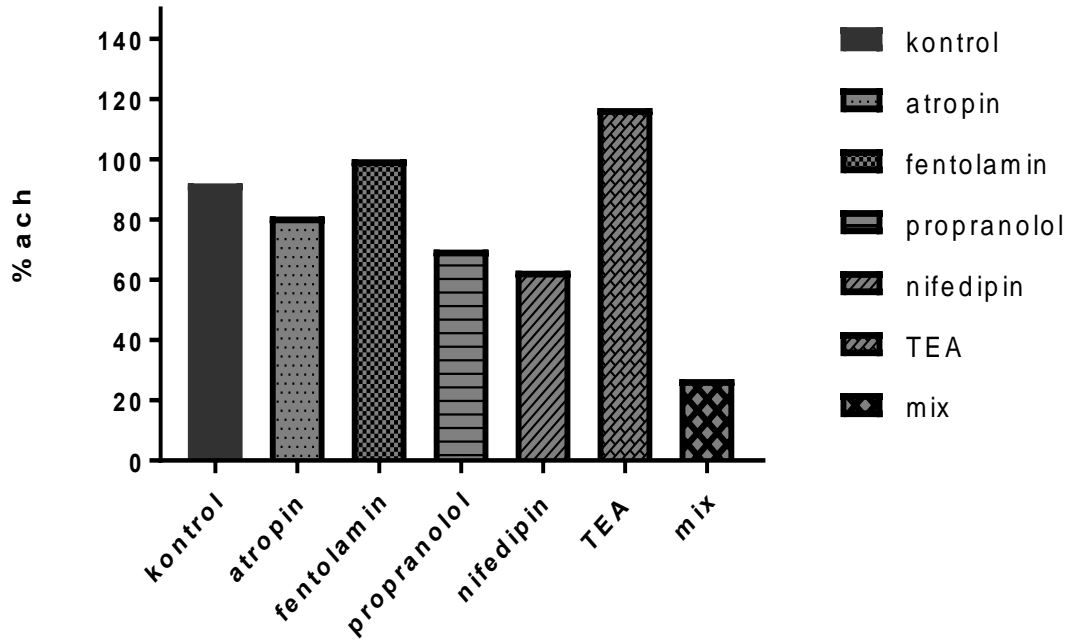
Sonuçlar Kruskal Wallis ve ardından Mann-Whitney U testleri uygulanarak değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneylerimiz kontrol, atropin, fentolamin, propranolol, nifedipin, tetraetil amonyum ve fentolamin+ propranolol+ atropin uygulanan 7 farklı grupta ileum için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Ach ile ön kastırılmış ileum dokusuna farklı antagonist veya kanal blokörlerinin uygulanması sonrası ilgili dokunun amonyum pirolidin dityokarbamat' a karşı kasılma-gevşeme cevapları incelenmiştir.

Antagonist veya Blokör Varlığında ve Yokluğunda APDTC' nin Asetilkolinle Oluşturulan Kasılma Üzerine Etkileri

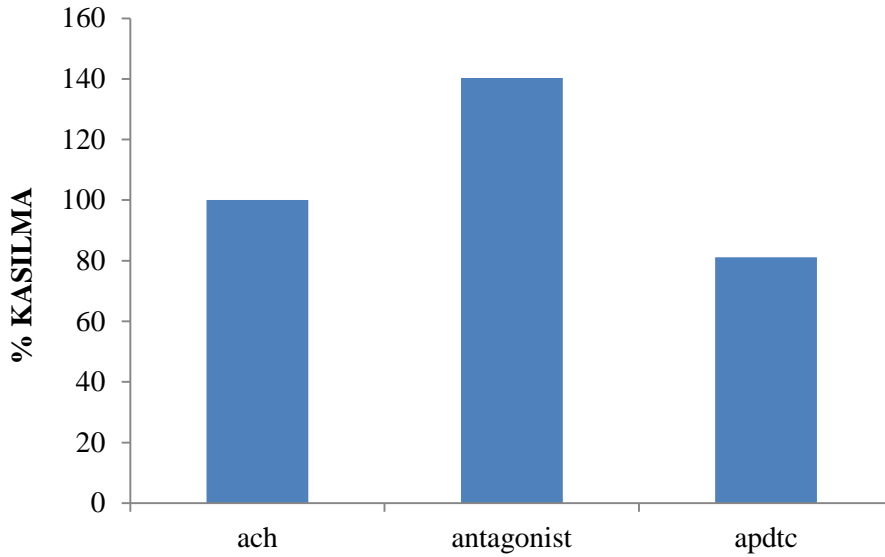
TEA uygulanmış grup ile propranolol, nifedipin, mix grupları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Fentolamin+ propranolol+ atropin uygulanmış mix grup ile kontrol, atropin, fentolamin, propranolol ve TEA arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Antagonist veya blokör varlığında ve yokluğunda APDTC' nin Ach ile ön kastırılmış ileum üzerine etkileri

İleum Kasılması Üzerine Kolinerjik Reseptör Antagonisti Atropinin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

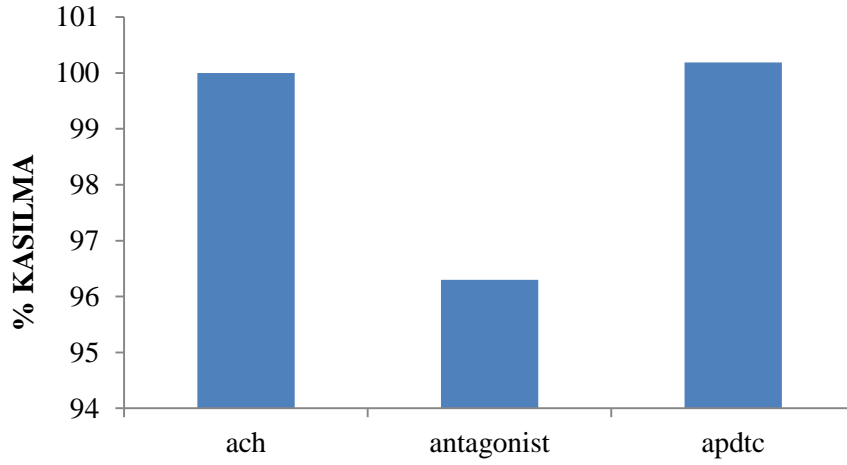
İleum düz kasında asetikolinle ön kasılma cevapları ile atropin varlığında APDTC cevapları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Ach ile ileum dokusunda oluşturulan kasılma üzerinde atropin varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Ancak kontrol grubu ile atropin uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. APDTC' nin Ach ile ön kastırılmış ileum düz kası gevşeme cevaplarını nonselektif muskarinik reseptör antagonisti atropin değiştirmedir ($p>0,05$).



Şekil 4.2. İleum kasılması üzerine atropin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi

İleum Kasılması Üzerine α Adrenoseptör Antagonisti Fentolaminin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

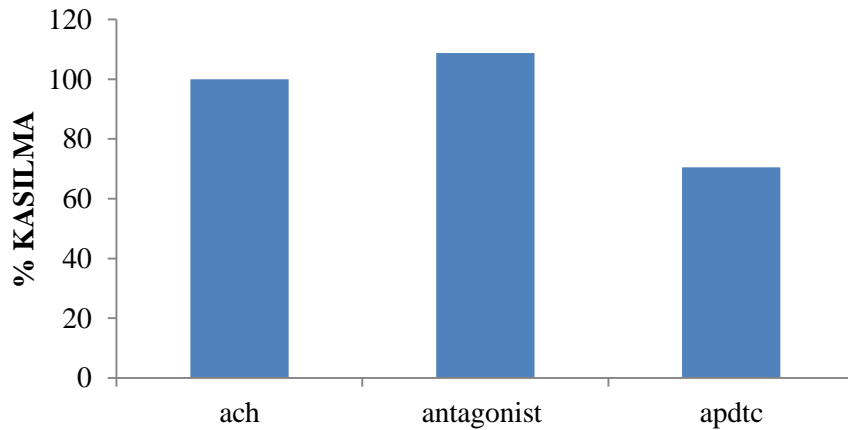
İleum düz kasında asetikolinle ön kasılma cevapları ile α adrenoseptör antagonisti fentolamin arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Ancak kontrol grubu ile fentolamin uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. APDTC' nin Ach ile ön kastırılmış ileum düz kası gevşeme cevaplarını α -adrenerjik reseptör antagonisti fentolamin değiştirmedir ($p>0,05$).



Şekil 4.3. İleum kasılması üzerine fentolamin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi

İleum Kasılması Üzerine β Adrenoseptör Antagonisti Propranololün ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

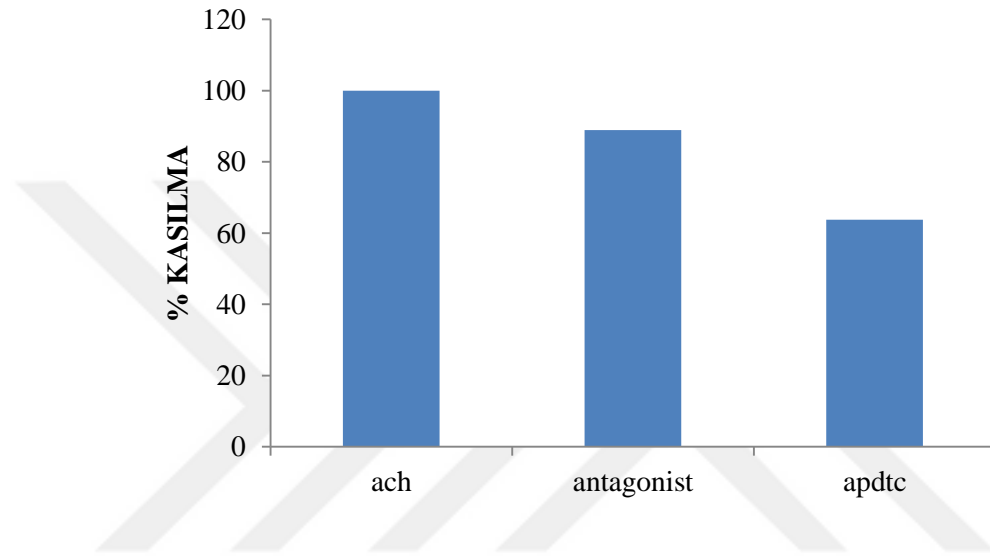
İleum düz kasında asetilkolinle ön kasılma cevapları ile propranolol varlığında APDTC cevapları arasında anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Ach ile ileum dokusunda oluşturulan kasılma üzerinde propranolol varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Aynı zamanda β adrenoseptör antagonisti propranololün oluşturduğu kastırıcı etki APDTC' nin uygulanmasıyla gevşetici bir etkiye dönüşmüştür ($p < 0,05$). Ancak kontrol grubu ile propranolol uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).



Şekil 4.4. İleum kasılması üzerine propranolol maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi

İleum Kasılması Üzerine Kalsiyum Kanal Blokörü Nifedipinin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

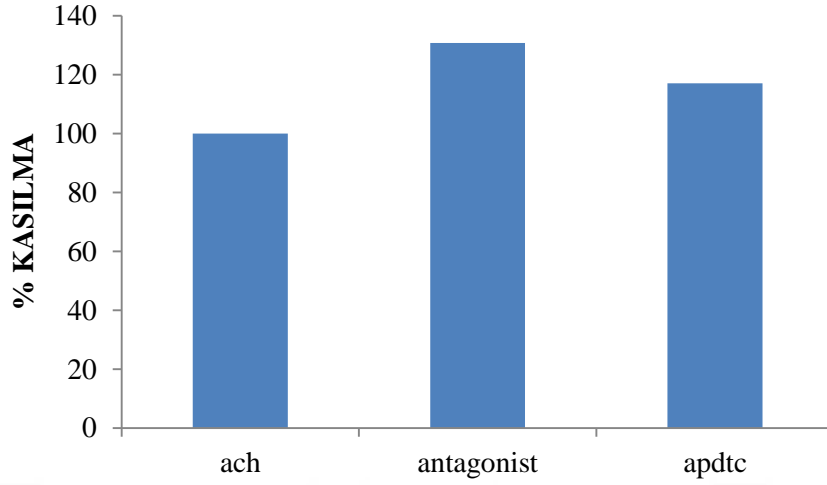
İleum düz kasında kalsiyum kanal blokörü nifedipin varlığında APDTC etkisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile nifedipin uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



Şekil 4.5. İleum kasılması üzerine nifedipin maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi

İleum Kasılması Üzerine Potasyum Kanal Blokörü Tetraetilamonyumun ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

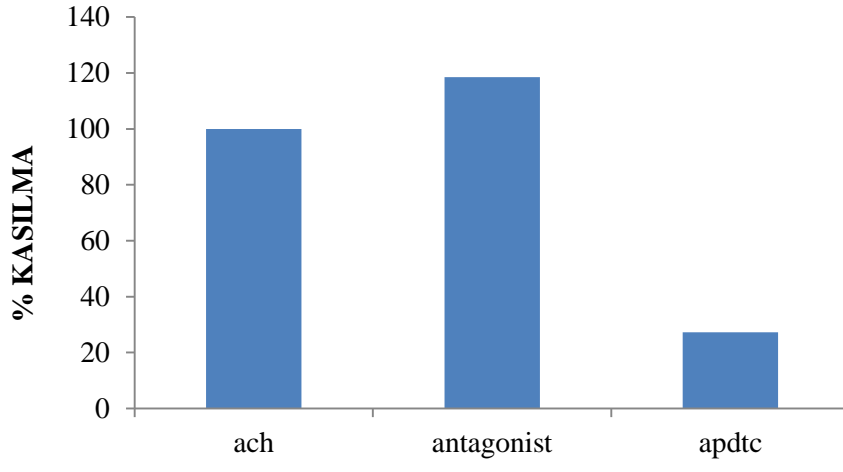
İleum düz kasında asetilkolinle ön kasılma cevapları ile potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). İleum dokusunda Ach ile oluşturulan ön kasılmayı potasyum kanal blokörü olan tetraetilamonyum daha da arttırmıştır. Ancak kontrol grubu ile tetraetilamonyum uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



Şekil 4.6. İleum kasılması üzerine tetraetilamonyum maddesi ve varlığında APDTC' nin etkisi

İleum Kasılması Üzerine Adrenerjik ve Kolinerjik Reseptör Antagonistleri Fentolamin+ Propranolol+ Atropin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi

İleum düz kasında Ach ile ön kasılma cevapları ile fentolamin+ propranolol+ atropin varlığındaki APDTC cevapları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Asetilkolinle oluşturulmuş ileum dokusundaki kasılma üzerinde adrenerjik ve kolinerjik reseptör antagonistleri fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Ayrıca adrenerjik ve kolinerjik reseptör antagonistleri olan fentolamin+ propranolol+ atropin oluşturduğu kastırıcı etki APDTC' nin uygulanmasıyla gevşetici bir etkiye dönüşmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubu ile mix grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır. APDTC' nin Ach ile ön kastırılmış ileum düz kası gevşeme cevaplarını fentolamin+ propranolol+ atropin değiştirdi ($p<0,05$).



Şekil 4.7. İleum kasılması üzerine fentolamin+ propranolol+ atropin ve varlığında APDTC' nin etkisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

NF-κB' nin neden olduğu zararı önlemek için NF-κB inhibitörleri olan antioksidanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu antioksidanlara örnek olarak yeşil çay, gingseng, vitamin C, vitamin E, taurin, PDTC verilebilir (Aras, vd., 2010). Alkil sülfonatlar, nitrosoüreler, vinka alkaloidler, aktinomisinler gibi PDTC' de antikanserojenik bir ilaçtır (Ülkü, 2014). Ayrıca antiviral etkiside ispatlanmış olan (Si, vd., 2005) APDTC' nin organ banyo sisteminde ileum düz kası üzerinde daha önce kullanılmadığını saptayan Kökdaşgil (2015), ileum düz kası üzerinde yapmış olduğu çalışma sonucunda APDTC doza bağlı gevşeme cevabı oluşturmuştur. İleum'da gevşetici etkisi olduğu bilinen APDTC' nin düz kas kasılma- gevşeme cevapları üzerine etki mekanizmasının araştırılmaması bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir. APDTC' nin ileum longitudinal düz kasındaki etki mekanizması in vitro ortamda tarafımızca incelenip araştırılmıştır.

Çalışmamızda kontrol, atropin, fentolamin, propranolol, nifedipin, tetraetilamonyum ve fentolamin+ propranolol+ atropin uygulanan gruplar olmak üzere 7 farklı grup ileum üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ach ile ön kasılma gerçekleşen ileum dokusunda farklı antagonist yada kanal blokörleri' nin uygulanması sonrası ileum dokusunun amonyum pirolidin dityokarbamat' ın karşı kasılma gevşeme cevapları incelenmiştir.

APDTC ileum dokusunda gevşeme cevabı oluşturmuştur.

İleum kasılabilirliği üzerine atropin varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Önceki çalışmalarda kolinerjik reseptör antagonisti olan atropin uygulaması asetilkolinin kasılma etkisini inhibe ettiği bulunmuştur (Montgomery, vd., 2016). Atropin uygulanan grupta, APDTC' nin ileum üzerindeki gevşeme cevabı olduğu yerde saymıştır. İleum' un atropin uygulanmasına rağmen APDTC ile gevşeme cevabının değişmemesinin sebebinin kolinerjik olmayan sistemden kaynaklandığını, APDTC' nin ileum' da gevşeme cevapları için belli bir oranda muskarinik reseptörleri kullanmadığını teorize edebiliriz.

Fentolamin uygulanan grupta APDTC' nin gevşeme cevabı değişmemiştir. Fentolamin, seçici olmayan α adrenerjik reseptör antagonistedir (Dipalma, 1989). Gagnon, α adrenerjik reseptörlerin uyarıcı bir etkiye sahip olabileceğini ve bağırsaklarda kasılmayı uyardığını, fentolaminin ise bu etkiyi engellediğini ileri sürmüştür (Gagnon, 1970). Bu çalışma da fentolamin Ach uyarıcılı kasılmalar üzerinde gevşetici bir etki göstererek bağırsakta kasılmayı inhibe edici etkisi doğrulanmıştır. Çalışmamızda fentolamin uygulanan grupta ileum' un

APDTC' ye vermiş olduğu cevabın değişmemiş olması APDTC' nin etki mekanizmasının adrenerjik olmayan yollar üzerinden gerçekleştiğini gösterir.

İleum kasılabilirliği üzerine propranololün oluşturduğu kasılma etkisi APDTC uygulanmasıyla gevşetici bir etkiye dönüşmüştür. Bunun sonucunda APDTC' nin propranolol üzerinde antagonistik bir etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Propranolol β_1 , β_2 , β_3 reseptörlerini bloke eden nonselektif β adrenerjik reseptör blokörüdür (Çekiç, 2011). β_1 adrenoreseptör agonistlerinin ileum' un kasılma mekanizmasında yer almadığı bildirilmiştir (Seiler, vd., 2005). β adrenoreseptör aktivasyonu, siklik adenosin monofosfatta artma ve sitoplazmik ağ içine kalsiyum transportu ileumun kasılma aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır (Van der Vliet, vd., 1990). Çalışmamızda Ach ile oluşturulan kasılmaları β adrenoreseptör antagonisti propranolol varlığında uygulanan APDTC gevşetici bir etkiye dönüştürmüştür. Ancak propranolol APDTC' nin gevşetici etkisi üzerinde herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Böylece APDTC' nin etki mekanizmasının adrenerjik olmayan yollar üzerinden etkide bulunduğu gerçeğini tartışmamız gerekiyor.

Nifedipin ileum' da APDTC' nin gevşetici etkisini değiştirmemiştir. Nifedipin, düz kas hücre membranlarında kalsiyum kanallarından kendine ait elementin hücre içine girişini engeller (Akgül, 2012). Bu engelleme düz kaslarda gevşemeyi sağlar. Kobay üzerinde yapılmış olan çalışma da APDTC gibi NF- κ B inhibitörü olan sodyum salisilatın nifedipin potansi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir. Sodyum salisilatın Ca^{2+} ile uyarılan kasılmalar üzerinde çok az etkisi olduğu saptanmıştır (Spedding, 1984). Bizim çalışmamızda nifedipin varlığında ileum' un asetilkoline karşı APDTC' nin gevşetici etkisinin değişmemiş olması nifedipin varlığında APDTC' nin bu kanal üzerinden etkide bulunmadığını göstermektedir. Farklı katyonlara geçici bir potansiyelle geçirgen olan TRP kanallarını kullanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

TEA uygulaması, ileum' da gevşeme cevaplarını değiştirmemiştir. TEA' nın yüksek konsantrasyonları kobay ileumunda kas kasılmasına neden olmuştur (Beleslin ve Rakic, 1969). Çalışmamızda ise 10^{-3} M TEA, Ach aracılı kasılmaları daha da arttırmıştır. K^+ kanallarının aktive edilmesiyle oluşan aşırı kutuplanma ve gevşeme, yüksek K^+ ve seçici olmayan K^+ kanal blokörü olan TEA ile ortadan kalkmaktadır (Emre, vd., 2004). Çalışmamızda propranolol, nifedipin ve mix gruplarında APDTC' nin etkisi TEA uygulanmış gruptaki APDTC' nin kastırıcı etkisine göre gevşetici dir. TEA varlığında, ileum' da APDTC' nin gevşeme cevabının

değişmemesi bu yolağı kullanmadığına işaret etmektedir. APDTC' nin potasyum kanalları dışında farklı katyonlara geçirgen olan TRP kanallarını kullanmış olma olasılığı açıktır.

Mix grubu APDTC' nin NANK sistemi üzerindeki etkisini belirlemek için oluşturulmuştur. Çalışmamızda fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında ileum' da APDTC' nin gevşeme cevabını daha da arttırmıştır. Adrenerjik reseptör antagonistleri ve kolinerjik reseptör antagonisti Ach' in oluşturduğu kasılmaları daha da arttırmıştır. Fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında oluşan kasılma APDTC uygulanmasıyla gevşemeye dönüştüğü için APDTC' nin adrenerjik ve kolinerjik reseptör antagonistleri üzerinde antagonistik bir etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Ayrıca mix grubundaki APDTC' nin gevşetici etkisi kontrol, atropin, fentolamin, propranolol ve TEA gruplarındaki APDTC' nin etkisine göre gevşeticidir. Kontrol grubunda gözlenen gevşeme cevabı fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında anlamlı bir fark gösterdiği için APDTC' nin adrenerjik ve kolinerjik olmayan sistemler üzerinde etkili olmadığı göze batmaktadır. Bu sonuç, APDTC' nin NANK sistem üzerinden etkide bulunmadığı fikrini vermektedir.

Flavanoid bileşikler olan antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip genistein ve quersetinin prekontrakte olmuş bağırsak düz kaslarını gevşettiği saptamıştır. Bu inhibitör etkileri genistein Ca^{+2} ve K^{+} kanalları aracılığıyla, quersetin ise cAMP ve protein kinaz A yolları aracılığıyla gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Santos-Fagundes, vd., 2015). Bizde antioksidan özelliklere sahip APDTC' nin asetilkolin üzerindeki gevşetici etkisinde quersetin bileşiminde olduğu gibi cAMP ve protein kinaz A yollarını kullanmış olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, APDTC' nin ileum düz kasında kolinerjik ve adrenerjik, adrenerjik ve kolinerjik olmayan yolları, TRP kanallarını kullandığı düşüncesi çalışmalarımızı terk etmemiştir. TRP antagonistleri ve NANK inhibitörleri kullanılarak yapılacak çalışmaların bu mekanizmaları daha da aydınlatacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akgül, C., (2012) Nifedipinin Karaciğer ve İnce Bağırsak Üzerindeki Etkilerinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, s. 96.
- Altan, V.M., Öztürk, Y., Yıldızoğlu, N., Nebigil, C., Lafçı, D., Özçelikay, A.T., (1989), Insulin action on different smooth muscle preparations, *Gen. Pharmac.*, 20(4):529-535.
- Arakı, H., Cheng, J.T., Ogino, K., Taniyama, K., Matsumoto, H., (1976), Irreversible Inhibitory Effect of Atropine on Contractile Responses to Drugs in Isolated Rabbit Ileum, *J. Pharmacol.*, 737-742.
- Aras, B., Tuğcu, V., Eren, G., Mutlu, B., Uhri, M., Özbek, E., Taşçı, A.İ., (2010), Protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate on kidney tissue in streptozotocin- induced diabetic rats, *Türk Üroloji Dergisi*, 36(2):167-175.
- Ardestani M.A., (2015), Characterization of Synaptopodin 2 Subcellular Trafficking during Phenotype Modulation of Vascular Smooth Muscle Cells and Beyond, Inaugural- Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln, s. 159.
- Arıncı K., Elhan A., (2001), Anatomi, (1.cilt 3.baskı), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, s. 248.
- Bal, R., Açar, E., (2002), Sinir Hücrelerinin Voltaja Duyarlı Potasyum Membran Kanalları ve Fonksiyonları, *O.M.Ü Tıp Dergisi*, 19(3): 229-234.
- Beleslin, D.B., Rakıcı, M.M., (1969), Stimulant action of tetraethylammonium on the peristaltic reflex of the guinea- pig isolated ileum, *Br.J.Pharmac.*, 37:245-250.
- Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ, Melli, M., (2000), Farmakoloji Ders Kitabı, Ankara: Gazi Kitabevi Yayınları, s. 166, 173.
- Bülbül, M., Bekir, N.A., (1992), Glokom Tedavisinde Adrenerjik Reseptör Blokerlerinin Yeri, *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:114-118.
- Büyükaşar, K., (2009), Gastrointestinal Sistem: İn Vitro Çalışmalar, XVI. Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın, Türkiye, 18 Mayıs, s. 35.
- Büyükokuroğlu M.E., (1998), Kalsiyum Antagonistlerinin Fare İleumunun Asetilkolin Uyarıcı Kasılmaları Üzerine İn Vitro Etkileri, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, s. 72.
- Cabadak, H., (2006), Muskarinik Asetilkolin Reseptörlerinin Dağılımı ve İlişkili Sinyal İletim Yolları , *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(3):141-150.
- Caulfield, M.P., Birdsall, N.J.M., (1998), International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors, *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutic* 50(2):279-288.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cosola, C., Albrizio, M., Guaricci, A.C., De Salvia, M.A., Zarrilli, A., Sciorsci, R.L., Minoia, R., (2006), Opioid agonist/antagonist effect of naloxone in modulating rabbit jejunum contractility in vitro, *Journal of Physiology and Pharmacology* 57.3:439-449.

Çaycı, M.K., (2002), Sıçan Trekeası Düz Kası Kolinerjik ve Adrenerjik Yanıtları Üzerine Estrus Siklusu Fazlarının Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, s. 61.

Çekiç, E.G., (2011), Propranololün Sıçan Baziler Arteri Üzerindeki Gevşetici Etkisinin Araştırılması, Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, s. 61.

Damabi, N.M., Moazedi, A.A., Seyyednejad S.M., (2010), The role of α - and β - adrenergic receptors in the spasmolytic effects on rat ileum of *Petroselinum crispum* Latifolium (persley), *Asian Pasific Journal of Tropical Medicine*, 866-870.

De Man, J.G., Boeckxstaens, G.E., Herman, A.G., Pelckmans, P.A., (1994), Effect of potassium channel blockade and uradrenoceptor activation on the release of nitric oxide from non-adrenergic non-cholinergic nerves, *J. Pharmacol*, 112:341-345.

De Man, J.G., De Winter, B.Y., Herman, A.G., Pelckmans, P.A., (2007), Study on the cyclic GMP-dependency of relaxations to endogenous and exogenous nitric oxide in the mouse gastrointestinal tract, *British Journal of Pharmacology*, 150:88-96.

Dipalma J.R., (1989), Temel Tıp Farmakolojisi (çev. Akcasu, A., Özüner, Z., Eşkazan, E.), 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s. 279.

Doğan, S.S., (2008), İnce Bağırsakta Yaşa Bağlı Değişiklikler, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s.123.

Dong, D.L., Wang, Q.H., Chen, W., Fan, J.J., Mu, J.W., Ke, J., Yang, B.F., (2005), Contrasting effects of tetraethylammonium and 4-aminopyridine on the gastrointestinal function of mice, *European Journal of Pharmacology*, 509: 179-185.

Dong, Y., Shi, H.L., Shi, J.R., Wu, D.Z., (2010), Transient receptor potential A1 is involved in cold-induced contraction in the isolated rat colon smooth muscle, *Acta Physiologica Sinica*, 62(4):349-356.

Durlu N.T., (2007), Permeabilize düz kaslarda miyograf kullanılarak kasılma yanıtlarının hücre içi mekanizmalarının incelenmesi. XIV. Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye, 18 Mayıs, s. 59.

Efeoğlu Gönlgür T., Gönlgür U., (2007), Havayollarında Kolinerjik Mekanizmalar, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27:610-614.

Emre, M., Özcal, I., Şan, M., (2004), Endoteldeki İyon Kanalları ve İşlevleri, *Erciyes Tıp Dergisi*, 26(4): 186-193.

Eralp, Z.E., (2009), Melatoninin Fare İnce ve Kalın Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s. 67.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Widmaier, E., (2014), Vander İnsan Fizyolojisi: Vücut Fonksiyon Mekanizmaları (çev. Özgünen, T.), Güneş Tıp Kitabevleri, s. 286-288,535,546,559-560.
- Frishman, W.H., (2003), Beta-Adrenergic Blockers, *Circulation*, 107:117-119.
- Gagnon, D.J., (1970), Intestinal smooth muscle : Demonstration of catecholamines-induced contraction mediated through alpha-adrenergic receptors, *European Journal of Pharmacology*, 10:297-300.
- Ganong, W.F., (1996), Tıbbi Fizyoloji (çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), 2.cilt 17.basım, İstanbul: Barış Kitabevi.
- Gao, P., Gao, Y-J., Liang H-L., (2015), Effect of NF-KB inhibitör PDTC on VEGF and endostatin expression of mice with Lewis lung cancer, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(3): 220-224.
- Gerhardt, C.C., Gros, J., Strosberg, A.D., Issad, T., (1999), Stimulation of the Extracellular Signal-Regulated Kinase ½ Pathway by Human Beta-3 Adrenergic Receptor: New Pharmacological Profile and Mechanism of Activation, *Molecular Pharmacology*, 55:255-262.
- Giuliani, S., Lecci, A., Tramontana M., Maggi, C.A., (1996), Role of K opioid receptors in modulating cholinergic twitches in the circular muscle of guinea-pig colon, *British Journal of Phymacology*, 119:985-989.
- Gosgnach, W., Messika-Zeitoun, D., Gonzalez, W., Philipe M., Michel, J.B., (2000), Shear stress induces iNOS expression in cultured smooth muscle cells: role of oxidative stress, *Am J. Physiol Cell Physiol*, 279:1880-1888.
- Göçer, F., Büyükokuroğlu, M.E., Doğan, N.,Banoğlu, Z.N., Geptiremen, A., (2000), Dantrolenin izole fare ileumunun asetilkolin uyarıcı kasılmaları üzerine etkileri, *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*, 32(1): 25-28.
- Grasa, L., Rebollar, E., Arruebo, M.P., Plaza, M.A., Murillo, M.D., (2004), The role of Ca⁺² in the contractility of rabbit small intestine in vitro, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55.3:639-650.
- Guyton A.C, Hall J.E., (2001), Textbook of Medical Physilogy (çev.Çavuşoğlu H.), 10. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 720, 723.
- Guyton A.C., Hall, J.E., (2007), Tıbbi Fizyoloji (çev. Çavuşoğlu H., Yeğen B., 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 94.
- Hatem, Ö., (2012), Acil Servise Başvuran Hastalarda BT'de Saptanan Terminal İleum Duvar Kalınlaşmasının Radyolojik Değerlendirilmesi, *Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İzmir*, s. 83.
- Hekimoğlu, A., (2001), Elektiksel Olarak Stimüle Edilmiş Sıçan Mide Fundus ve İleumunda Histamin ve Nitrik Oksidin Etkileri, *Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır*, s. 72.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Hernandez, L.V., Gonzalo, S., Castro M., Arruebo, M.P., Plaza, M.A., Murillo, M.D., Grasa L., (2011), Nuclear factor KB is a key transcription factor in the duodenal contractility alterations induced by lipopolysaccharide, *Exp. Physiol.*, 96:1151-1162.

Hore, S.K., Ottalwar, R., Koley, K.M., Pathak, A.K., (2000), Possible involvement of cholinergic and adrenergic mechanisms in changing contractility of guinea pig ileum by *Ipomoea carnea*, *Journal of Ethnopharmacology*, 71:253-259.

<http://fizyoloji.info/fi/duz-kaslar/>

http://images.slideplayer.biz.tr/26/8874621/slides/slide_17.jpg

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5413#section=Top>

<http://vlab.amrita.edu/?sub=3&brch=212&sim=1310&cnt=1>

<http://www.oytunerbas.com.tr/tip-fizyoloji-ders-notu/12>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p7547?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p8765?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/atropine289375155811?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/nifedipine346332182925411?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/propranololhydrochloride2958031898911?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/tetraethylammoniumchloride165705634811?lang=en®ion=TR>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9961/>

İnce, S., Filazi, A., (2009) Farelerde Korunga Bitkisinin (*Onobrychis viciifolia*) Bağırsaklara Etkisi, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(3):401-406.

Kabay, S., Ozden, H., Guven, G., Burukoglu, D., Ustuner, M.C., Topal, F., Gunes, H.V., Ustuner, D., Ozbayer, C., (2014), Protective effects of the nuclear factor kappa b inhibitör pyrrolidine dithiocarbamate on experimental testicular torsion and detorsion injury, *Korean J Physiol Pharmacol*, 18:321-326.

Karakaş, A., Serin, E., Gündüz, B., Uçar Türker, A., (2008), The effect of Mistletoe (*Viscum album* L. subsp. *album*) extracts on isolated intestinal contraction, *Turk J. Biol.*, 32: 237-242.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kato, S., Nishio, H., Ogura, M., Takeuchi, K., (2007), Tacrolimus (FK506), an immunosuppressive agent, prevents indomethacin-induced small intestinal ulceration in the rat: Inhibition of inducible nitric oxide synthase expression, *Journal of Pharmacological Sciences*, 103:40-47.

Kelle, İ., (2008), Radyoprotektif Etkili Ajanlar, *Dicle Tıp Dergisi*, 35(1): 69-76.

Kinoshita, K., Sato, K., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H., (2003), Decrease in activity of smooth muscle L-type Ca^{+2} channels and its reversal by NF-KB inhibitors in Crohn's colitis model, *Am J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol*, 285:483-493.

Kökdaşgil, H., (2015), Sıçan İleum'u Düz Kası Kasılma-Gevşeme Yanıtları Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate, SG-Benz, Caffeic Acid Phenil Ester, Atorvastatin Kalsiyum'un Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, s. 63.

Kurt, A., Altun, A., Bağcivan, İ., Koyuncu A., Topcu, O., Aydın, C., Kaya, T., (2011), Effects of proton pump inhibitors and H_2 receptor antagonists on the ileum motility, *Gastroenterology Research and Practice*, 2011: 1-7.

Liu, S.F., Ye, X., Malik, A.B., (1999), Inhibition of NF-Kb activation by pyrrolidine dithiocarbamate prevents in vivo expression of proinflammatory genes, *Circulation*, 100:1330-1337.

Mallick, I.H., Yang, W.X., Winslet, M.C., Seifalian, A.M., (2005), Pyrrolidine dithiocarbamate reduces ischemia-reperfusion injury of the small intestine, *World J. Gastroenterol*, 11(46):7308-7313.

Moazedi A.A., Dabir, N., Gharib Naseri, M.K., Zadkarami, M.R., (2008), The role of β -adrenoceptors at inhibitory effect of hydroalcoholic extract of *Ruta chalepensis* Leaf in male rat's ileum, *Journal of Biological Sciences*, 8(1): 88-94.

Montgomery, L.E.A., Tansey E.A., Johnson C.D., Roe, S.M., Quinn J.G., (2016), Autonomic modification of intestinal smooth muscle contractility, *Adv. Physiol. Educ.*, 40:104-109.

Morais, C., Pat, B., Gobe, G., Johnson, D.W., Healy, H., (2006), Pyrrolidine dithiocarbamate exerts anti-proliferative and anti pro-apoptotic effects in renal cell carcinoma cell lines, *Nephrol Dial Transplant*, 21:3377-3388.

Mycek-Harvey-Champe, (1998), *Farmakoloji* (çev. Atagündüz, P.), 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 45-46.

Noyan, A., (1998), *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 10. Baskı, s.417-418.

Öz, S., (2012), Nefrektomili Ratlarda, Melatonin ve Piroolidin Uygulamasının İskemi/ Reperfüzyon'da Antioksidant Sistem ve Histolojik Yapı Üzerine Etkileri, Doktora tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, s. 102.

Penuelas, A., Tashima, K., Tsuchiya, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Horie, S., Yano, S., (2007), Contractile effect of TRPA1 receptor agonists in the isolated mouse intestine, *European Journal of Pharmacology*, 576:143-150.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Ragy, M., (2012), The role of nitric oxide and L-type calcium channel blocker in the contractility of rabbit ileum in vitro, *J. Physiol. Biochem.*, 68:521-528.

Santos-Fagundes, D., Grasa, L., Gonzalo, S., Valero, M.S., Castro, M., Arruebo, M.P., Plaza, M.A., Murillo, M.D., (2015), Different mechanisms of actions of genistein and quercetin on spontaneous contractions of rabbit duodenum, *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 107(7):413-416.

Sasaguri, T., Watson, S.P., (1988), Lowering of the extracellular Na⁺ concentration enhances high-K⁺-induced formation of inositol phosphates in the guinea-pig ileum, *Biochem J.*, 252:883-888.

Saygın, M., Nazıroğlu, M., (2010), TRPM2 katyon kanallarının aktivasyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalardaki son gelişmeler, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 27(2):42-45.

Sedighi M., Rafieian-Kopaei, M., Noori-Ahmadabadi M., (2012), Effect of *Allium ampeloprasum* on ileum function: Involvement of beta adrenergic receptors and voltage dependent calcium channels, *Life Science Journal*, 9(4):1660-1667.

Sedighi, M., Rafieian-Kopaei, M., Noori-Ahmadabadi, M., Godarzi, I., Baradaran, A., (2014), In Vitro Impact of Hydro-Alcoholic Extract of *Rosa Damascena* Mill on Rat İleum Contractions and the Mechanisms Involved, *Int J. Prey. Med.*, 5(6):767-775.

Seiler, R., Rickenbacher, A., Shaw, S., Balsiger, B.M., (2005), α - and β - Adrenergic Receptor Mechanisms in Spontaneous Contractile Activity of Rat Ileal Longitudinal Smooth Muscle, *J. Gastrointest. Surg.*, 9:227-235.

Sevimli, S., (2010), 17 β Östradiol Uygulanmış Overioktomize Sıçanlarda İnce Bağırsak Kasılımları Üzerine Nitrik Oksitin Etkisinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, s. 63.

Si, X., McManus, B.M., Zhang, J., Yuan, J., Cheung, C., Esfandiarei, M., Suarez, A., Morgan, A., Luo, H., (2005), Pyrrolidine dithiocarbamate reduces coxsackievirus B3 replication through inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway, *Journal of Virology*, 79(13):8014-8023.

Spedding, M., (1984), Changing surface charge with salicylate differentiates between subgroups of calcium-antagonists, *Br. J. Pharmac.*, 83:211-220.

Striessnig, J., Ortner, N.J., Pinggera, A., (2015), Pharmacology of L- type Calcium Channels : Novel Drugs for Old Targets?, *Current Molecular Pharmacology*, 8:110-122.

Süleyman, B., (2010), Lasidipinin Sıçanlarda İndometazinle Oluşturulan Ülserlere Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, s. 71.

Tamer, M., (2007), Fare, Sıçan ve Kobay İleumlarının Non-Adrenerjik Non-kolinerjik Yanıtlarda Taşikininlerin Rolü, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, s. 83.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tsukada, F., Sugawara, M., Sawamura, K., Ohuchi, Y., Kohno, H., Ohkubo, Y., (2001), β_3 -Adrenoceptor is involved in the inhibition of small intestinal motility due to restraint stress in rats, *Biol. Pharm.Bull.*, 24(9): 995-997.
- Usanmaz, F.A., (2008), Bazı Yeni N,N-disübstitüe Ditiyokarbamat Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s. 128.
- Uzun, Ö., Demiryürek, A.T., (2003), Nuclear factor-Nb inhibitors abolish hypoxic vasoconstriction in sheep-isolated pulmonary arteries, *European Journal of Pharmacology*, 458:171-174.
- Ülkü,S., (2014), K562 Hücrelerinde Doksorubisine Karşı Gelişen Dirence Nitrik Oksitin Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, s. 66.
- Van der Vliet, A., Rademaker, B., Bast, A.A., (1990), beta adrenoceptor with atypical characteristics is involved in the relaxation of the rat small intestine, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 255:218-26.
- Ventura- Martinez, R., Rivero-Osorno, O., Gomez, C., Gonzalez-Trujano, M.E., (2011), Spazmolytic activity of *Rosmarinus officinalis* L. Involves calcium channels in the guinea pig ileum, *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3): 1528-1532.
- Vogalis F., Zhang, Y., Goyal, R.K., (1998), An intermediate conductance K^+ channelin the cell membrane of Mouse intestinal smooth muscle, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1371(2): 309-316.
- Vogalis, F., Goyal, R.K., (1997), Activation of small conductance Ca^{+2} - dependent K^+ channels by purinergic agonists in smooth muscle cells of the mouse ileum, *Journal of Physiology*, 502.3:497-508.
- Wang, G.J., Wu, X.C., Lin, Y.L., Ren, J., Shum, A.Y., Wu, Y.Y., (2002), Ca^{+2} channel blocking effect of iso-S-petasin in rat aortic smooth muscle cells.,*Eur J. Pharmacol.*, 445:239-45.
- Waterman, S.A., Costa, M., Tonini, M., (1992), Modulation of peristalsis in the guinea-pig isolated small intestine by exogenous and endogenous opioids, *Br. J. Pharmacol.*, 106:1004-1010.
- Webb, R.C., (2003), Smooth Muscle Contraction and Relaxation, *Adv. Physiol. Educ.*, 27:201-206.
- Young, R., Glennon R.A., (2009), S(-)Propranolol as a discriminative stimulus and its comparison to the stimulus effects of cocaine in rats, *Psychopharmacology*, 203:369-382.
- Yu, J., Bose, R., (1991), Calcium channels in smooth muscle, *Gastroenterology*, 100(5):1448-1460.

EKLER

Ek. 1. Deneysel Hayvanlar Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi

T.C.
DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Süçan ileumu düz kası kasılma gevşeme cevapları üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'nin etki mekanizmasının araştırılması	
	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji ABD	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji ABD	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI Yls.Öğr.Merve ARAS Yls.Öğr.Aysun ERDOĞAN	Yls. Öğr.Zeynep KELEŞ Yls.Öğr.Merve AKTAŞ
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	12 Ay	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Wistar Albino (E) – 70 Adet	
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	DPÜBAP	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarhi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	16.12.2015

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2015.12.03	Tarih : 23.12.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletmesine OY BİRLİĞİ ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deneysel hayvanları üzerinde yapılacak girişim başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Doç.Dr. Aynur GÜLCAN Başkan	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK Üye	Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Sezer AKÇER Üye	Anatomi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ceylan AYADA Üye	Fizyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç. Dr. Hasan METİNEREN Üye	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. M.Kasım ÇAYCI Üye	Biyoloji Anabilim Dalı	Fen-Edebiyat Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Muhammed OYLUMLU Üye	Kardiyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Zulfı BAYHAN Üye	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. HEKİM Aydın AKCILAR Üye	Veteriner HEKİM	Tıp Fakültesi DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Ahmet Haris Selçuk ÖZEN Üye	Zooloji Anabilim Dalı	Fen-Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Erkan ERKOL Üye			<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile ilişkisi