

SIÇAN İLEUM'U DÜZ KASI KASILMA-GEVŞEME YANITLARI ÜZERİNE AMMONİUM  
PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE, SG-BENZ, CAFFEİC ACİD PHENİL ESTER,  
ATORVASTATİN KALSİYUM'UN ETKİLERİ

Hülya KÖKDAŞGİL

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Eylül - 2015

SIÇAN İLEUM'U DÜZ KASI KASILMA-GEVŞEME YANITLARI ÜZERİNE AMMONİUM  
PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE, SG-BENZ, CAFFEİC ACİD PHENİL ESTER,  
ATORVASTATİN KALSİYUM'UN ETKİLERİ

Hülya KÖKDAŞGİL

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

Danışman : Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Eylül - 2015

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Hülya KÖKDAŞGİL'in YÜKSEK LİSANS/DOKTORA tezi olarak hazırladığı Sıçan İleum'u Düz Kası Kasılma-Gevşeme Yanıtları Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate, SG-BENZ, Caffeic Acid Phenil Ester, Atorvastatin Kalsiyum'un Etkileri başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınavı Yönetmeliğinin İlgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

02/09/2015

Üye : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye: Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Üye: Yrd. Doç. Dr. Cem TOKATLI

Fen Bilimleri Enstitüsün 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 tarandığımı ve benzerlik oranının %29 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Hülya KÖKDAŞGİL

Danışman Adı Soyadı

Öğrenci Adı Soyadı

İmzası

İmza

**SIÇAN İLEUM'U DÜZ KASI KASILMA-GEVŞEME YANITLARI ÜZERİNE  
AMMONİUM PYRROLİDİNE DİTHİOCARBAMATE, SG-BENZ, CAFFEİC ACİD  
PHENİL ESTER, ATORVASTATİN KALSİYUM'UN ETKİLERİ**

Hülya KÖKDAŞGİL

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

**ÖZET**

İleum, ince bağırsağın jejunumdan sonra gelen son kısmı olup düz kasa sahip bir organdır. İleumda meydana gelen kasılma hareketi longitudinal ve sirküler düz kasların sayesinde gerçekleşir. İntestinal kas tabakasında oluşan uyarı her yöne doğru iletilir. Enterik sinir sistemi myenterik ve submukozal pleksuslardan oluşur. Myenterik plexus (Auerbach) düz kas tabakalar arasında yer alır ve motiliteyi sağlar. İleumdaki bu işleyiş bazı etkenlerle aksamakta ve bağırsak motilitesi bozulmaktadır. Bu etkenler çoğunluk iltihabi olup ciddi bağırsak sorunlarına yol açmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kullanılan ilaçların emiliminin ileumda gerçekleştiği bilinmektedir. Bu nedenle ileum üzerinde birçok ilacın etkilerine bakılmıştır. Ancak organ banyosu sisteminde ileum düz kası üzerinde Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate (APDTC), Atorvastatin Ca, SG-BENZ maddeleri daha önce kullanılmamıştır. Bu maddeler birçok hastalık modelinde kullanıldığı için ileumda ne gibi etkilere neden olacağı araştırılacaktır.

Ach ile prekontrakte olan ileum düz kası preparatlarında APDTC önce kasılma sonrasında doza bağlı gevşeme cevapları oluştururken diğer maddeler direkt gevşeme cevabı oluşturmuştur. En yüksek gevşeme cevapları Atorvastatin Ca uygulanan preparatlarda görülmüştür. Sonrasında diğer maddelerin gevşeme yanıtları sırayla CAPE, SG-Benz, APDTC şeklindedir. Sonuç olarak sıçan ileum düz kası üzerinde uyguladığımız CAPE, Atorvastatin Ca ve SG-Benz, Ach ile prekontraksiyona karşı gevşeme cevabı oluştururken APDTC de doza bağlı gevşeme cevabı gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Acridine, Atorvastatin, Cape, Pyrrolidine, İleum, Rat, Sülfonamide.

**THE EFFECTS OF AMMONIUM PYRROLIDINE DITHIOCARBAMATE, SG-BENZ,  
CAFFEIC ACID PHENIL ESTER AND ATORVASTATIN CALCIUM ON THE  
CONTRACTION AND RELAXATION RESPONSES ON ILEUM SMOOTH MUSCLE  
OF RAT**

Hülya KÖKDAŞGİL

Department of Biology, M. S. Thesis, 2015

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Pr. D. M. Kasım ÇAYCI

**SUMMARY**

Ileum is an organ having smooth muscles and comes just after the jejunum of small intestine. The ileum contraction takes place with the aid of longitudinal and circular smooth muscles. The excitation in the intestinal muscle layer is transmitted to every direction. Enteric neural system is consist of myenteric and submucosal plexus. Myenteric plexus (Auerbach) is located between smooth muscle layers and provides motility. This process in ileum halts by some factors and the intestinal motility brokes down. These factors are mainly inflammatory and cause serious intestinal problems.

The former research states that these chemicals in our are absorbed in ileum. Therefore, the effects of manydrugs on ileum has been investigated. However, the effects of Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate (APDTC), Atorvastatin Ca and SG-BENZ chemicals on ileum smooth muscles in organ bath has not been used before. These chemicals are used in so many disease models, and so their effects on ileum are searched by us.

APDTC cause contraction first and then dosage dependent relaxation responses in ileum smooth muscle preparates precontracted with Ach. However, the other chemicals produce direct relaxation responses. The highest relaxation response is observed in Atorvastatin Ca applied preparates. After that, the relaxation responses of other chemicals are in the order of CAPE, SG-Benz and APDTC from high to low. As a result, CAPE, Atorvastatin Ca and SG-Benz applied rat ileum smooth muscle precontracted with Ach produce relaxation response but, the APDTC produce dosage dependent relaxation response.

**Keywords:** Acridine, Atorvastatine, Cape, Pyrrolidine, Rat, Sülfonamide, Ileum.

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında benimle bilgi ve tecrubesini paylaőan, geliőmem için bana fırsat veren en önemlisi yüksek lisans yapmama vesile olan değerli hocam Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI'ya teőekkür eder, saygılarımı sunarım.

Biyoloji bölümünü bana sevdiren, bize öncülük eden saygı değer Prof. Dr. Hayri DAYIOğLU hocama içtenlikle teőekkür ederim.

Laboratuvar uygulamaları sırasında bana yardımcı olan Öğr. Gör. Sinan DARCAN, Uzman Biyolog Volkan MERCAN, Sinem Deniz AKCA ve Uzman Biyolog Okan Ali İNAN arkadaşlarıma teőekkür ederim.

SG Benz'in temini hususunda bize yardımcı olan Doç. Dr. Muharrem KAYA ve Uzman Ramazan ULUS' a teőekkür ederim.

Ayrıca tüm hayatım boyunca hep yanımda olan maddi ve manevi hiçbir yardımını esirgemeyen ailemede çok teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Daha Önceki Çalışmalar .....	2
2.GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Düz Kas.....	5
2.1.1. Aktin filamenti ile miyozin filamentleri arasındaki etkileşme ve kas kasılması.....	6
2.1.2. Kas kasılmasının inhibisyonu ve gevşeme.....	7
2.1.3. Mandal fenomeni .....	7
2.1.4. Farmakomekanik kenetlenme .....	8
2.1.5. Düz kaslarda sinirsel uyarı .....	9
2.2. Enterik Sinir Sistemi .....	10
2.3. Nank Sistem .....	12
2.4. İleum .....	14
2.4.1. İleum motolitesi .....	19
2.5. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE) .....	20
2.6. Atorvastatin Kalsiyum (Atorvastatin Ca).....	23
2.7. SG-BENZ.....	24
2.8. Ammonium Pyrolidine Dithiocarbamate .....	26
2.9. DMSO .....	27
2.10. ACh (Asetilkolin).....	28
2.11. KCl (Potasyum Klorür).....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Deney Hayvanları .....	31
3.2. Kullanılan Madde Ve Aletler .....	31
3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	31



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler .....	31
3.3. Hayvanı Deneye Hazırlama .....	32
3.4. Cerrahi İşlem Ve Deney Protokolü .....	32
3.5. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. AsetilKolin İle Kastırılmış İleum Düz Kası Üzerine CAPE'nin Etkisi .....	35
4.2. AsetilKolin İle kastırılmış İleum Düz Kası Üzerine SG-Benz'in Etkisi.....	36
4.3. AsetilKolin İle Uyarılmış İleum Düz Kası Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'nin Etkisi.....	37
4.4. AsetilKolin İle Uyarılmış İleum Düz Kası Üzerine Atorvastatin Ca Etkisi.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	39
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	43
EKLER	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Enterik sinir sistemi (Katzung, 2004). .....	10
2.2. İleum payer plakları .....	14
2.3. İleumda mezenter .....	15
2.4. İleal mukoza .....	17
2.5. İleumun diğer ince bağırsak kısımlarından farkları .....	17
2.6. Villus yapısı .....	18
2.7. Kafeik Asit Fenetil Ester'in kimyasal yapısı.....	20
4.1. $10^{-3}$ M Ach ile kastırılmış ileum düz kaslarının CAPE , Atorvastatin Ca, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz'e vermiş oldukları gevşeme yanıtları.....	34
4.2. $10^{-3}$ M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında CAPE'nin farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).....	35
4.3. $10^{-3}$ M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında SG-Benz'in farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).....	36
4.4. $10^{-3}$ M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'ın farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%) .....	37
4.5. $10^{-3}$ M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında Atorvastatin Ca'un farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).....	38

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><u>Kısaltmalar</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
CAPE	Kafeik Asit Fenil Ester
SG-Benz	N-(diaminomethylene)-4-(1,8-dioxo-9-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin-10(9H)-yl)benzenesulfonamide
APDTC	Ammonyum Pyrolidin Dithiyokarbomat
AP	Aksiyon potansiyeli
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IP3	İnozitol Tri Fosfat
MHZK	Miyozin Hafif Zincir Kinazı
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
MDHZ	Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
MHZF	Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
SR	Sarkoplazmik Retikulum
PIP <sub>2</sub>	Fosfatidilinozitol 2,4-Bifosfat
DAG	Diaçilgliserol
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
CaM	Kalmodulin
PIP <sub>2</sub>	Fosfatidil İnozitol 2,4-Bifosfat
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
cGMP	Siklik Guanilaz Siklaz
L-NAME	L-Ng-Nitroarginine Methyl Ester
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismütaz
NANK	Non-Adrenarjik Non-Kolinerjik Sistem
DMSO	Dimetil Sülfoksit
MDA	Malondialdehit
LPS	Lipopolisakkarit
COX	Siklooksijenaz
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TRP	Transient Receptor Potantial

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

### Kısaltmalar

### Açıklama

NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
CAT	Katalaz
NA	Nöradrenalin
PDTC	Pyrrolidine Dithiocarbamate
GSH	Redükte Glutasyon
VİP	Vazoaktif İntestinal Peptid
PACAP	Pitüiter Adenil Siklaz Aktive dicit Peptid
H <sub>2</sub>	Histamin Reseptörü 2
H <sub>3</sub>	Histamin Reseptörü 3
NK1	Nörokinin 1
NK2	Nörokinin 2
NK3	Nörokinin 3
SMS	Somastatin
ET-1	Endotelin 1
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ox-LDL	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
SREBS	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein
ChAT	Kolin Asetil Transferaz
GABA	Gamma Aminobütirik Asit
NPY	Nöropeptid Y
BN	Bombezin
GSH	Glutasyon
BEAS-2B	İnsan Bronşiyal Epitel Hücreleri
HL-60	İnsan Promiyelositik Lösemi Hücreleri
MCF-7	Meme Kanseri hücresi
ME 308	Fare Epidermal Hücresi
Bcl-2	B- hücre lenfoma 2

## 1. GİRİŞ

İzole organ banyosu, in vitro koşullarda izole edilen dokuların canlılığını devam ettirebileceği temel koşulları içine alan bir sistem olarak tanımlanır. İzole organ banyosunda organların fonksiyonel aktiviteleri vücut dışına çıkarılarak incelenebilir. Bu şekilde bir inceleme organın fonksiyonları bakımından, tüm vücutta yapılan incelemelere göre çok daha avantajlı ve ayrıntılı bilgiler verir. Farmakoloji ve fizyolojideki pek çok ileri bilgiler ve yerleşmiş bulgular izole organ banyosu çalışmalarının sonucudur (Tamer, 2007). Hücre sel cevapları ölçmek için son yıllarda birçok moleküler araç gelişmiş olmasına rağmen organ banyosu çalışmaları mekanizmanın aydınlatılması için halen değerli bir araçtır. Ayrıca, organ banyosu araştırmaları klinik öncesi güvenlik çalışmalarında kullanılmaktadır.

Organ banyosunun en geniş kullanım alanlarından biri de gastrointestinal çalışmalarıdır. Bu çalışmalar için çoğunlukla ileum ve kolon preparatları kullanılır ama gastrikantral kas ve sfinkter kullanılabilir. İleum, ince bağırsağın duodenum ve jejunumdan sonra gelen son kısmı olup düz kasa sahip bir organdır. İleum, diğer barsak segmentleri gibi sempatik ve parasempatik otonomik sinirler tarafından inerve edilir. Bu sinirler, ince barsağın longitudinal ve sirküler düz kas tabakası arasında yerleşmiş olan ve yaygın dağılım gösteren Myenterik plexus (Auerbach) ile mukozaları inerve eden ve mukozal hücrelerin salgılama ve absorpsiyon olaylarını kontrol eden Meissner plexusunu oluştururlar. Longitudinal düz kaslar barsağın dış yüzünde bulunurken, sirküler düz kaslar daha derinde lokalize olurlar. Bu dokuda sempatik ve parasempatik nörotransmitterler tarafından uyarılan kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerin yanı sıra pek çok sisteme ait reseptörler de bulunmaktadır (örneğin, taşıkinin, opioid, kannabinoid reseptörler ile purinerjik ve peptiderjik sisteme ait reseptörler gibi). Dolayısıyla ileum preparatında sadece nöronal çalışmalar değil aynı zamanda 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. İleum ayrıca histamin için biyoassay dokusu olarak da kullanılır. Özellikle kobay ileumu histaminin yaptığı kasılma yanıtına oldukça duyarlıdır ve bu dokuda bilinmeyen histamin konsantrasyonu, doz cevap çalışmalarıyla rahatlıkla tespit edilebilir (Büyükaşar, 2009). İleumda meydana gelen kasılma hareketi longitudinal ve sirküler düz kasların sayesinde gerçekleşir (Hatemi ve Dorucalı, 2005). İleumdaki bu işleyiş bazı etkenlerle aksamakta ve bağırsak motilitesi bozulmaktadır. 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 ilaçlar emilimleri ileumda gerçekleştiğinden ileumu çok fazla etkilerler. Bundan dolayı ileum üzerinde birçok ilacın etkilerine bakılmıştır (Aviello vd, 2010; Göçer vd, 2000). Ancak organ banyosu sisteminde ileum düz kası üzerinde Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate, Atorvastin Ca ve SG-BENZ maddeleri daha önce kullanılmamıştır. Bu maddeler birçok hastalık modelinde kullanıldığı için ileumda ne gibi etkilere neden olacağı araştırılacaktır.

### 1.1. Daha Önceki Çalışmalar

Şeker (1999), sıçan ileumu üzerinde yapmış olduğu çalışmada; *Origanum onites L.* (kekik) uçucu yağ altı suyunun ileum üzerindeki etkilerini izole organ banyosunda açığa çıkarmaya çalışmıştır. *Origanum onites L.* (kekik) uçucu yağ altı suyunun doz bağlı olarak ileum üzerinde asetilkolinle stimüle edilmiş kasılmaları inhibe ettiğini gözlemlemiştir. *Origanum onites L.* (kekik) uçucu yağ altı suyu ileumun spontan aktivitesini doza bağlı olarak tamamen inhibe etmiş, aynı zamanda belirgin bir gevşeme gözlemlemiştir. Bu gözlenen etkinin uçucu yağ altı suyunda bulunan bileşiklerin %96 sını oluşturan karvakrolden ileri geldiği sonucuna varmıştır (Şeker, 1999).

Arı (2005), yapmış olduğu çalışmada karvakrol, timol, orto-krezol ve meta-krezol ün K<sup>+</sup> depolarize izole sıçan kaslarında CaCl<sub>2</sub> ile oluşturulan kasılmalar üzerindeki farmakolojik etkilerini araştırmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu karvakrol ve timolün ileum üzerinde CaCl<sub>2</sub> kasılmalarını inhibe ettiği görülmüştür. İleum üzerinde o-krezol etkili iken krezolün herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Farmakolojik etkiler üzerinde molekül yapısındaki OH grubunun orto konumda olmasının önemli rolü bulunduğu ve birden fazla etki yeriyle etkileşmenin söz konusu olduğu sonucuna varmıştır (Arı, 2005).

Baydan ve arkadaşları (2011) yapmış oldukları çalışmada; Ülkemizde halk arasında antispazmotik olarak da kullanıldığı bildirilen *Eryngium maritimum* ile endemik tür olan *Eryngium kotschyi* nin farmakolojik etkinliği, rat bağırsak kası üzerinde in vitro (izole organ banyo sistemi) testlerle farmakolojik etkinliğini belirlemeye çalışmışlardır. Ancak yapılan bu araştırmada çalışılan her iki *Eryngium* türü düz kaslarda, uygulama yapılan doku çeşidi ile uygulama doz ve dokuya bağlı olarak farklı düzeylerde kasılmalara neden olmuştur. Bu kasılmaların, özellikle endemik tür olan *Eryngium kotschyi*'de daha belirgin olduğu gözlemlemiştirler. Etki mekanizmalarının spesifik reseptörler aracılığıyla olmadığını (nonspesifik) bildirmektedirler (Baydan vd, 2011).

Göçer ve arkadaşları (2000),  $10^{-6}$  M asetilkolinle (ACh) kastırılmış izole fare ileumu longitudinal düz kası üzerine gevşetici bir ajan olan dantrolenin etkisi araştırmışlardır. Yapılan çalışmada dantrolenin hücre membranındaki kalsiyum kanallarını inhibe ederek ACh kaynaklı kasılmaları önlediği saptanmıştır (Göçer vd, 2000).

Kelle (2007), Wistar albino sıçan ileum düz kas preparatlarından muskarinik agonistik etkili betanekol ile oluşturulan kasılma yanıtları üzerine neostigmin, edrofonyum ve piridostigminin doza bağımlı etkilerini incelemiştir. Antikolinesterazların hiçbirisi ilk üç derişimlerinde betanekol kasılma yanıtlarında bir güçlenmeye yol açmamıştır. Fakat  $1000\mu\text{M}$ 'lık en yüksek derişimlerinde, neostigmin, edrofonyum ve piridostigmin, ileum düz kas preparatlarında betanekol ile uyarılan düz kas kasılmalarını zayıflatmıştır. Sonuçlar antikolinesterazların sıçan ileum preparatlarındaki kolinerjik kasılma yanıtları üzerinde dual etkili olmadıklarını düşündürmektedir. Antikolinesterazlar yüksek dozlarında, ileum düz kas kasılmaları üzerinde antimuskarinik etkilere yol açabilirler (Kelle, 2007).

Hekimoğlu (2001), mide fundus ve ileumda elektriksel alanda stimülasyonu ile kastırılmış ve bunun üzerine histamin ve nitrit oksidin etkisini araştırmıştır. Elde edilen veriler ışığında H3 reseptörlerinin katıldığı gevşemeye nitrik oksitin herhangi bir etkisinin bulunmadığını ayrıca H2 reseptör famotidin ve ranitidin varlığında elektriksel alan stimülasyonu ile kasılması üzerine R-( $\alpha$ )-metilhistaminin doza bağılı aşamalı bir gevşeme cevabı oluşturduğunu saptanmıştır (Hekimoğlu, 2001).

Atasever (2015), *Usnea longissima* Ach. liken türünden elde edilen total ekstraktın in vitro ortamda rat ileum motilitesi üzerine etkilerini araştırmıştır. *Usnea longissima*'nın farklı dozlarının, ACh ve KCl ile indüklenen in vitro rat ileum düz kas kontraktilitesini inhibe ettiğini tespit etmiştir. *Usnea longissima*'nın ACh cevaplarını baskılayan etkisini M3 reseptör üzerinden, KCl cevaplarını baskılayan etkisini de Voltaj duyarlı L-tipi Ca kanalları üzerinden oldubileceğini düşünmektedir (Atasever, 2015).

Çakmakçı (2010), çalışmasında 1,4-sineol, 1,8-sineol ile karvakrol'ün elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılan izole sıçan ileum, mesane, epididymal vas deferens, prostatik vas deferens ve sol atrium üzerindeki farmakolojik etkilerini incelemiş olup, testlerde nalokson ve NoARG kullanılarak, opioidlerjik ve nitreerjik sistemlerle olası etkileşimleri araştırılmıştır. 1,8-Sineol ( $10^{-6}$ - $10^{-3}$  M) tek bir dozda ( $10^{-3}$  M) ve sadece ileumu inhibe etmiştir. 1,8-Sineol'ün ileumdaki etkisinin nalokson varlığında artması ve  $5 \times 10^{-4}$  M dozunda inhibisyon olması, nalokson tarafından kullanılan yolaklar ile etkileştiğini düşündürmüştür. N-nitro-L-arjinin varlığında 1,8-sineol'ün sol atriumda inhibisyona yol açması, etki mekanizmasında nitreerjik

yolağın rol oynadığını göstermiştir. 1,4-Sineol'ün  $10^{-6}$ - $10^{-3}$  M dozları ileum, mesane ve erkek sol atrium üzerinde inhibisyona neden olmuştur. Epididymal vas deferens ve dişi sol atrium dokularında tek başına anlamlı etki göstermemiş, nalokson varlığında ise inhibisyona neden olmuştur. Organlar arasında, test edilen maddelere en fazla duyarlılık ileumda, en düşük duyarlılık prostatik vas deferensde bulunmuştur. Yapısal özellikler dikkate alındığında izopropil grubunun farmakofor özelliği taşıdığı anlaşılmıştır. Hidroksil grubunun varlığının farmakolojik etkide artışa neden olur. Molekül yapısının planar özelliğinin kaybolmasının ise farmakolojik etkide önemli bir azalmaya neden olmaktadır. Test maddelerinin moleküler yapıları ile farmakolojik etki arasında önemli ilişkileri vardır (Çakmakçı, 2010).

Tamer (2007), yapmış olduğu çalışmada, elektriksel alan stimülasyonu ile elde ettiği izole sıçan, kobay ve fare ileumu NANK yanıtlarında taşıkininlerin rolünü belirlemeyi amaçlamış ve yanıtların hayvan türüne göre değişip değişmediği ve ortaya çıkan yanıtlarda hangi taşıkinin reseptör tipinin rol oynadığını saptamaya çalışmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; sıçan, fare ve kobay ileumlarında elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen NANK yanıtlarının kasılma komponentlerine, NK1 reseptörleri 3 hayvan türünde de katkıda bulunuyorken, NK2 reseptörleri sadece sıçanda etkili, NK3 reseptörleri ise 3 hayvan türünde de etkisiz gibi görünmektedir. Taşikinin antagonistlerinin farklı hayvan türlerinde farklı etkiler göstermesinin olası nedenleri, çalışmalarda farklı elektriksel alan stimülasyonu değerleri kullanılması, hayvan türleri arasındaki farklılık, kas tipi (sirküler, longitudinal) ya da organ tipi, taşıkinin reseptörlerinin hayvan türlerinde ileumun farklı bölgelerinde lokalize olması, antagonistler arasındaki reseptör affinitesindeki tür-bağımlı farklılıklar ve farklı antagonistlerin NK1 ve NK2 reseptörlerinin farklı alt tipleri üzerine etkili olması olabilir, sonucuna varmışlardır (Tamer, 2007).



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Düz Kas

Organizmada geniş yayılma gösteren dokulardan biri de düz kaslardır (Hatemi ve Dorucalı, 2005). Vücutta otonomik çalışan yapılardaki motorik veya mekanik fonksiyonlar düz kaslar tarafından yerine getirilir. Düz kas hücresi genelde, çizgili kas hücresine veya lifine göre daha incedir. Düz kas hücresinin çapı genellikle 2-5 µm aralığındadır. Düz kas hücresinin boyu 20-500 µm aralığında bulunur (Guyton ve Hall, 2006; Kayaalp, 1993). Bulunduğu yerler arasında; sindirim sistemi, solunum sistemi, üriner ve genital sistemler, damarlar, deri ve göz sayılabilir. Düz kasları genellikle içi boşluklu organlarda görmekteyiz. Düz kaslar sinir ağı içermelerine göre sınıflandırılırlar. Zengin sinir ağı içeren düz kaslar, **multiünit (çok birimli) kaslar** olarak adlandırılır ve hızla kasılabilen hücrelerdir (Hatemi ve Dorucalı, 2005). Çok birimli düz kaslar birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşur. Her bir lif diğerlerinden tamamen bağımsız olarak çalışır. Her lif bir sinir sonlanması ile inerve edilir. Çok birimli düz kaslara örnek olarak bronş çeperindeki düz kaslar, trachealis kası, gözde iristeki konstriktör ve ciltteki pilomotor düz kaslar verilebilir (Guyton ve Hall, 2006; Kayaalp, 1993). Barsakların kas tabakasını oluşturan düz kaslar sinirden fakirdir ve daha çok hücrelerarası bağlantılarla kasılmalarını gerçekleştirirler. Bu tip düz kaslar **visseral (tek birimli) düz kaslar** olarak adlandırılırlar. Bunlar uzun ve yavaş kasılmalar yaparlar (Hatemi ve Dorucalı, 2005). Tek birimli düz kaslarda düz kas hücreleri birbirlerine birçok noktada değerek yarık bağlantılar (gap junction) oluştururlar. Bu bağlantılardan iyonlar bir hücreden diğerine kolayca geçebilir. Böylece fonksiyonel bir sinsisyum oluşur ve düz kaslar geniş alanlarda birlikte kasılırlar. Tek birimli düz kaslı yapılara örnek olarak, iç organların çeperinde tabaka halinde bulunan düz kaslar, gastrointestinal, üreter, uterus ve safra yollarının düz kasları verilebilir (Guyton ve Hall, 2006; Kayaalp, 1993).

Düz kasların kontraktıl elemanları, iskelet kaslarında ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin filamentleridir. Ancak, sarkomer ihtiva etmez. Bireysel hücrelerin örgütlenme düzeni iskelet ve kalp kas liflerinden farklıdır. (Kayaalp, 1993) Hücrelerin boyları buldukları yere göre değişmektedir. Örneğin, küçük damarlarda (arteriyol gibi) 0,02mm iken uterus duvarında 0,5mm kadar olabilirler. Hücre organellerinden mitokondrilerin sayısı azdır; sarkoplazmik retikulum tubülüsleri de iyi gelişmemiştir. Düz kas miyofilamentleri bir düzen içinde olmayıp çizgilenme yapmazlar. Miyofilamentler belirli noktalardan sarkolemanın iç yüzeyine yapışmışlardır. Kasılma olduğunda hücrenin boyu kısalmır (Hatemi ve Dorucalı, 2005).

Düz kaslarda aktin ve miyozin filamentlerinin hücre içindeki koordinasyonu iskelet ve kalp kasından farklıdır. Düz kas hücresi sitoplazmada ve membranda çok miktarda yoğun cisimler (Dense bodies ) içermektedir. Aktin filamentleri bu yoğun cisimlere tutunurlar. Yoğun cisim ile birbirine bağlanmış iki aktin filamenti arasında kalın miyozin filamentleri vardır. Yoğun cisimler özel yapısal proteinleri ile birbirlerine tutunarak buldukları yerde kalır. Birbirine yakın düz kas hücrelerinin membranlarında bulunan yoğun cisimler hücreler arası protein köprüleri ile birbirlerine bağlıdır. Bu şekilde düz kas hücrelerinin kasılma kuvvetleri birbirine eklenir (Şeker, 1999).

Aktin ve miyozin filamentlerinin fiziksel örgütlenmesi bakımından düz kas hücreleri ile iskelet kası hücreleri arasında büyük farklar vardır. İskelet kasındaki aktin filamentini saran ve onun miyozinle etkileşmesini baskılayan tropomyozin molekülleri ile onların bir ucuna bağlı olan  $Ca^{++}$  ile bağlandığı zaman kontraksiyon mekanizmasını tetikleyen troponin kompleksi (troponin I, T ve C'ler) düz kasta bulunmaz. Buna karşılık düz kasta bulunan ve kontraksiyon mekanizmasının  $Ca^{++}$ /kalmodulin kompleksi ile tetiklenmesine aracılık eden miyozin hafif zincir kinazı (myosin light chain kinase) iskelet kasında bulunur; fakat tetiklemede rol oynamaz (Çaycı, 2002).

### **2.1.1. Aktin filamenti ile miyozin filamenti arasındaki etkileşme ve kas kasılması**

Aktin ve miyozin filamentlerinin etkileşmesi düzenleyici miyozin hafif zincirinin kinaz enzimi ile fosforile edilmesi ile başlar. Miyozin hafif zincir, aktin filamentlerindeki aktif noktalar ile miyozin başlarının etkileşmesini sağlar. Bu etkileşme sırasında köprülerin kafalarının ardışık aktif noktalarla bağlanması, kafanın ve kolun menteşelerden bir yönde bükülmesi ile aktin moleküllerini miyozinin merkezi yönüne hareket ettirir. Kafanın kola doğru bükülmesi, bağlandığı aktif noktayı ve onu taşıyan aktini, bu iki aktif nokta arasındaki mesafe kadar hareket ettirir. Bu olaya güç darbesi (power stroke) denilir. Bunun için gereken enerji ATP hidrolizasyonu ile sağlanır. Miyozin başı bağlandığı aktif noktadan ayrılıp geriye kaydığı zaman ilkinin arkasındaki diğer aktif nokta hizasına gelir ve ona bağlanır. Kafanın aktif noktaya bağlanması, bükülmesi ve ayrılıp kayılması olayı, aktivasyon devam ettiği sürece peş peşe olur. Her bir güç darbesi aktin moleküllerini birbirine doğru yaklaştırır ve kasılma gerçekleşir. Kasılmanın gücü, çapraz köprü sayısı ("cycling" hızı) ile orantılıdır (Şeker, 1999; Çaycı, 2002).

### 2.1.2. Kas kasılmasının inhibisyonu ve gevşeme

Düz kas kasılmasının inhibisyonu ise hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyinin düşmesi ile miyozin hafif zincirinin defosforile olması ile gerçekleşir. Miyozin hafif zincirinden fosfor gruplarının koparılmasına hücre içinde  $Ca^{+2}$  düzeyinin düşmesiyle aktive olan miyozin fosfataz sebep olur. Böylece aktinin aktif noktaları ile çapraz köprülerin kafası birbirinden ayrılır ve gevşeme olur (Şeker, 1999; Çaycı, 2002).

Düz kasta iskelet kası gibi defosforilasyon sonucu gevşer ve bu durum gerçekte de böyle olmasına rağmen; düz kasta mandal (latch) mekanizmasının varlığı nedeniyle bu tür kaslarda defosforilasyona rağmen kasılma azalmadan devam edebilir. Defosforilasyon, MgATPaz üzerinde fosforile miyozin hafif zincirinin yaptığı stimülasyonu azaltır veya ortadan kaldırır; böylece kasta enerji için ATP yıkımı yavaşlar. Düz kasta mandal mekanizmasının varlığı nedeniyle, enerji üretiminin azalmasına rağmen kasılma azalmadan devam edebilir (Çaycı, 2002).

### 2.1.3. Mandal fenomeni

Mandal mekanizması: Düz kas bir kez tam kasıldığında, kasın aktivasyonunu sürdürme derecesi genellikle başlangıç seviyesinin çok altına düşebilir, ancak kas yine de tam kasılma gücünü sürdürebilir. Ayrıca, kasılmayı sürdürmek için tüketilen enerji genellikle çok azdır, bazen eşdeğer iskelet kas kasılmasının sürdürülmesi için gerekli olan enerjinin 1/300'ü kadardır. Buna “mandal” mekanizması denir (Guyton, 2006).

Mandal mekanizmasının önemi, düz kasta az miktarda enerji kullanarak saatlerce tonik kasılmanın sürdürülebilmesini sağlamaktır. Az miktarda sinirsel ya da hormona uyarıya gereksinim vardır (Guyton, 2006).

Fazık kasılma esnasında miyoplazmik  $Ca^{+2}$  yoğunluğu, çapraz köprü fosforilasyonu ve güç maksimuma erişir. Taban seviyesine geri dönerler. Aksine, tonik kasılma esnasında miyoplazmik  $Ca^{+2}$  yoğunluğu ve çapraz köprü fosforilasyonu baştaki zirveden sonra düşer, ancak taban seviyesine geri dönemezler. Bu evrede güç yavaşça artarak yüksek bir seviyede kalır. Çapraz köprülerin yalnızca %20-30'unun fosfat eklenmesi ile güç devam eder, böylelikle ATP kullanımı azalır. “mandal mekanizması” terimi gücün düşük enerji kullanımıyla devam ettirildiği tonik kasılma halini ifade eder.

Mandal mekanizmasının miyozin hafif zincirinin defosforilasyonunu yansıttığı düşünülmektedir. Miyozin hafif zinciri fosfat eklendiğinde miyoplazmik  $Ca^{+2}$  yoğunluğu

yüksek kaldığı sürece çapraz köprü sürekli olarak siklus yapmaya devam eder. Böylelikle, bağlı çapraz köprü miyozin fosfatazla fosfat kaybeder ise çapraz köprünün tekrar siklus yapma hızı düşer. Çapraz köprünün arka arkaya yeni siklus yapma hızının düşmesi, çapraz köprülerin daha yavaş ayrılmasından kaynaklanır ve yeni bir siklusun başlayabilmesi için miyozin hafif zinciri yeniden fosfat eklenmelidir. Miyoplazmik  $Ca^{+2}$  yoğunluğu yüksek olduğunda çapraz köprülerin birçoğu fosforile edilir (Miyozin hafif zincir kinaz/miyozin fosfataz aktivite oranı yüksektir.) ve kasılma hızları veya kuvvet gelişme hızı nispeten yüksektir. Tonik kasılmalar sırasında miyoplazmik  $Ca^{+2}$  yoğunluğu düştüğünde çapraz köprünün defosforile edilme ve bitişik, güç meydana getiren yapıda daha çok süre harcama olasılığı fazlalaşır. Böylelikle, miyozin hafif zincirlerinin düşük hızda  $Ca^{+2}$  bağımlı fosforilasyonu, kasılma için zorunludur.  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu kalmoduline bağlanmak ve miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonu için gerekenin altına düşerse kas gevşer (Berne vd., 2008).

#### 2.1.4. Farmakomekanik kenetlenme

Düz kaslarda kasılma olabilmesi için depolarizasyon olmaksızın fizyolojik etkenler tarafından (Noromediatörler, hormonlar ve otokoidler) kasılma gerçekleşebilir. Düz kasta fizyolojik etkenler veya onların etkisini taklit eden agonistler tarafından kasılma olmasına farmakomekanik kenetlenme denir (Şeker, 1999).

Farmakomekanik kenetlenme sonucu meydana gelen kas kasılması düz kasta en yaygın fosfoinozidit'in hidrolizi sonucu meydana gelir. Belirli bazı agonistlerin reseptörleri, membranda fosfolipaz C ile bir G proteini aracılığıyla kenetlenmişlerdir. Enzimin aktivasyonu membran fosfolipidlerinden fosfatidilinozitol 2,4-bifosfat (PIP<sub>2</sub>)'nin hidrolizine neden olur. Bu da inozitol 1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol (DAG) oluşur. IP<sub>3</sub> sarkoplazmik retikulumdaki reseptörlere bağlanarak sitoplazmaya  $Ca^{+2}$  akışını sağlar. DAG ise membrandaki protein kinaz C' yi aktive ederek kasılmanın geç ortaya çıkan tonik fazına katkıda bulunur (Şeker, 1999).

Protein kinaz C'nin aktivasyonu ile düz kasta  $Ca^{+2}$  dan bağımsız bir şekilde kontraksiyon meydana getirilebileceğini gösteren gözlemler vardır ve bu yanıtlar DAG benzeri etki yapan forbol esterleri ile de meydana getirilebilirler. Bu tür yanıtların; aktive edilen protein kinaz C tarafından, geç faz proteinleri denilen proteinlerin fosforile edilmesine bağlı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu proteinlerin de protein kinaz niteliğinde olması mümkün görüldüğünden, protein kinaz C'nin bir kinaz kaskadını tetiklemesi söz konusu olabilir (Çaycı, 2002).

### 2.1.5. Düz kaslarda sinirsel uyarı

Düz kasları inerve eden otonom sinirler, bir kas tabakası üzerine diffüze olarak dallanma gösterirler. Birçok kas hücresinde sinir lifleri sadece dış tabakayı inerve eder. Uyarı ise iç katlara aksiyon potansiyeli iletimi veya nörotransmitter difüzyonu ile yayılır (Guyton ve Hall, 2001). Bu nörotransmitter maddeler, düz kasları inerve eden akson terminallerin genişlemelerindeki (varikozite) veziküllerden salgılanır (Çakmakçı, 2010). Düz kasları inerve eden otonom sinirler tarafından salgılanan en önemli transmitter madde asetil kolin (ACh) ve noradrenalin (NA)' dir. Fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz (Guyton ve Hall, 2001). Bu maddelerden biri düz kası stimüle ediyorsa diğeri onu inhibe eder. Vücutta ACh, muskarinik reseptörler ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  ve  $M_5$ ) üzerinden, norepinefrin ise adrenerjik reseptörler  $\alpha_1$  ( $\alpha_1A$ ,  $\alpha_1B$  ve  $\alpha_1D$ ) ve  $\alpha_2$  ( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  ve  $\alpha_2C$ ) ve  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) üzerinden etki göstermektedir (Çakmakçı, 2010).

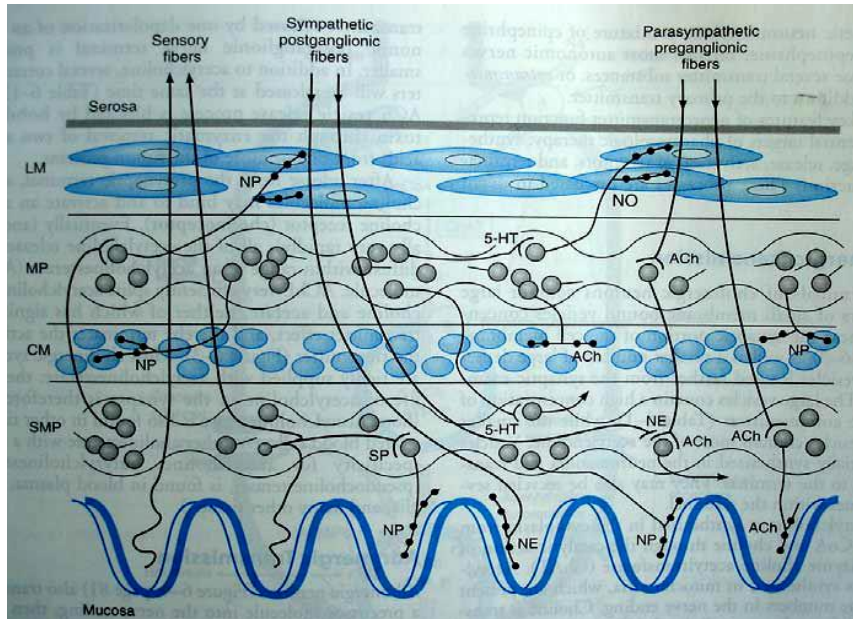
Her iki grup reseptör de yedi transmembranal segmentli reseptör olup (G proteini; guanozin trifosfat bağlayan düzenleyici protein) iki kenetli reseptör sınıfına girerler (Kayaalp,2005). Muskarinik ACh reseptörleri, birtakım santral ve periferik fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde eksitasyon ve inhibisyon gibi yanıtlara yol açarlar.  $M_1$  reseptörü parasempatik gangliyon ve sinir dokusunda,  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörleri periferik dokularda (kalpte  $M_2$  ve mesanede  $M_3$ ),  $M_4$  reseptörü akciğerde,  $M_5$  reseptörü santral sinir sisteminde bulunmaktadır (Çakmakçı, 2010).

Mide-barsak kanalının fonksiyonları, kolinerjik ve adrenerjik sinirler yanında, intirinsik sinirler tarafından da kontrol edilir. İntirinsik sinirlerden en yaygın olanı longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunan myenterik pleksusu ile mide-barsak kanalının salgı bezlerini etkileyen ve submukozaya yerleşmiş olan submukoz pleksusu' dur (Çakmakçı, 2010).

İntirinsik sinirlerin diğeri bölümünü, kısa duyuşsal sinirler ve ara sinirler oluşturmaktadır. Bunlardan kısa duyuşsal sinirler, bağırsak lümenine gelen kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt olarak enterokromafin hücrelerden taşikinin ve serotonin gibi hormonlar salgılar. Ara sinirler ise kolinerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirlerden oluşur. NANK sinirlerin büyük kısmını, P maddesi, taşikinin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), enkefalin ve somatostatin (SMS) salgılayan ara sinirler oluşturur. Kalan diğeri bölümünü; adenosin ve ATP salgılayan purinerjik ara sinirler ile nitrit oksid salgılayan nitrenerjik ara sinirler oluşturur (Çakmakçı,2010).

## 2.2. Enterik Sinir Sistemi

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistem duvarında lokalize olmuş nöronlardan meydana gelmiştir (Şekil 2.1) (Katzung, 2004). Sindirim sisteminde meydana gelen fonksiyonların düzenlenmesini sağlayan sinirler, enterik sinir sistemi içerisindeki intrinsik ve ekstrinsik sinirlerdir (Şeker, 1999; Costa, 2000).



Şekil 2.1. Enterik sinir sistemi (Katzung, 2004).

Ekstrinsik sinirler; i.nervus vagus ve pelvik sinir içinde gelen pregangliyonik parasempatik lifler; ii.prevertebral gangliyonlardan arterler çevresinde gelen postgangliyonik sempatik lifler ve nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler ile iii.mide barsak kanalından otonomik gangliyonlara ve santral sinir sistemine kadar giden afferent sinirlerdir(Şeker,1999). Pregangliyonik sempatik lifler myenterik ve submukoza pleksuslarında bulunan kolinerjik nöronlarla sinaps yaparlar (Guyton, 1986).

İntrinsik sinirler, dalları ve gövdesi ile mide barsak çeperinin içinde bulunan kısa ve ara nöronlardır. Bu nöronlar mide barsak kanalının sirküler ve longitudinal kas tabakası içine ağ şeklinde yayılmış olan myenterik sinir pleksusu ve submukoza tabakasındaki submukoza pleksusunu oluşturan kolinerjik ganglion hücreleridir (Guyton, 1986).

Fonksiyonel olarak enterik motor nöronların 5 ana tipi ve birçok alt tipi vardır. Bu 5 nöron:

- sindirim sistemi kasındaki eksitatör nöronlar,
- sindirim sistemi kasındaki inhibitör nöronlar,
- sekretomotor/vazodilatör nöronlar,
- vazodilatör olmayan sekretomotor nöronlar ve
- entero-endokrin hücreleri inerve eden nöronlar (midenin gastrin sekrete eden endokrin hücrelerini inerve edenler gibi) (Tamer, 2007).

Ekstrinsik motor nöronların 3 tipi doğrudan sindirim sisteminde efektörlerin inervasyonunu sağlar. Bunlar; özefagusun çizgili kasını inerve eden vagal motor nöronlar, özellikle sfinkterlerin kaslarını olmak üzere sindirim sistemi kasını inerve eden noradrenerjik (sempatik) nöronlar ve sindirim sistemi duvarındaki arterlerin inervasyonu sağlayan non-adrenerjik vazokonstriktör nöronlardır. Ayrıca mukozada, az sayıda noradrenerjik aksonlar bulunmaktadır (Tamer, 2007).

Sindirim sisteminde her bölge ve kas tabakalarının her biri eksitatör inervasyon almaktadır. Araştırmacıların çoğu, etkili ve spesifik muskarinik reseptör antagonistlerini kullanarak eksitatör iletinin belirgin muskarinik komponentinin olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda muskarinik bloğa dirençli rezidüel bir eksitasyon vardır. Bu eksitasyon ise ağırlıklı olarak taşikininlerin salınımı nedeniyle olmaktadır. Bununla uyumlu olarak motor nöronlar asetilkolin ve taşikininleri sentezleyen enzimler yönünden immunoreaktiftir. Çoğu antisera taşikininleri birbirinden pek ayırt edemese de sorumlu transmitterin genellikle P maddesi olduğu kabul edilir. Asetilkolin ve taşikininlerin rolleri aynı nitelikte değildir; muskarinik antagonistler in vivo olarak gastrointestinal motiliteyi inhibe ettiği halde insanlarda olası antinositif ilaçlar olarak test edilen taşikinin reseptör antagonistleri az etkilidir. Buna göre, asetilkolin kasların eksitatör motor nöronlarının primer transmitteridir (Tamer, 2007).

Enterik inhibitör nöronlardaki birincil transmitter NO' dur. Rezidüel iletiden ise; ATP, VIP, Pitüiter adenil siklaz aktive edici peptid (PACAP) ve CO değişik şekillerde sorumludur. Bu iletide rol alan farklı transmitterlerin aynı nöronlardan geldiği bellidir. Çünkü terminaller ve hücre gövdeleri ile yapılan elektron ve ışık mikroskopik çalışmalarda inhibitör nöronların tek bir popülasyonunun NOS, VIP ve PACAP için immunoreaktif olduğu saptanmıştır. Bu nöronlara kobay ince barsağında kodlanmış ve kısa anal projeksiyonları olan nöronlar aynı zamanda GABA ve nöropeptid Y (NPY)' yi içeriyorken, uzun nöronlar bombesin (BN) için immunoreaktivite içermektedirler. GABA, NPY ve BN bu nöronlar için postsinaptik transmitter rolüne sahip değildir (Tamer, 2007; Costa, 2000).

Bağırsakta ekstrinsik sinirler kesilip sonlanmalarının dejenarasyona uğraması için zaman tanınıp yapılan bir takım çalışmalarda izole bağırsakta refleksler tanımlanmıştır. Bu da bağırsakta, intrinsik birincil duyuşal nöronlar olduğunu gösterir. Buna direkt kanıt sadece kobay ince barsağında bulunmuş olan Dogiel tip II nöronlarıdır. Benzer elektrofizyolojik, kimyasal özellikler ve projeksiyonlar gösteren Dogiel tip II nöronları kobay kalın barsağında ve sıçan ince barsağında bulunmuştur. Bu bulgu bu nöronların diğere bölgelerde ve türlerde intrinsik duyuşal nöronlar olduğunu destekler. Kobay ileumunda Dogiel tip II nöronları karakteristik elektrofizyolojik özellikleri ile internöronlar ve motornöronlardan ayrılmıştır. İntestinal sekretomotor nöronların kolinerjik ve non-kolinerjik olmak üzere 2 tipi tanımlanmıştır ve ek olarak mukozadaki intrinsik birincil duyuşal nöronların sonlanımlarından salınanlar, sekretomotor etkilere sahip olabilirler. Non-kolinerjik nöronlar, VIP ya da ilişkili bir peptidi primer transmitteri olarak kullanırlar ve lokal refleks yanıtların büyük bir kısmına aracılık ediyor gibi görünmektedirler. Fakat vazodilatör nöronlardan submukozal arteriyollere olan iletinin farmakolojik olarak in vitro analizinde iletinin kolinerjik olduğu ileri sürülüyorken, histokimyasal olarak inervasyonun non-kolinerjik olduğu tanımlanmıştır. Bu çelişkinin uygun açıklaması ya da in vivo ve in vitro incelemeler arasında farklılık bulunamamıştır (Vanner,1996).

Kobay ince barsağında 2 tip kolinerjik sekretomotor nöron (ayrıca NPY veya kalretinin içerenler) ve VIP için immunoreaktif olan non-kolinerjik sekretomotor nöronlar bulunmaktadır(Tamer, 2007). ACh/kalretinin nöronları ilk olarak mukozanın tabanındaki bezleri inerve eder. Submukozal arteriyollere kollateraller içerirler. Fakat ACh/NPY nöronları arteriyolleri inerve ediyor gibi görünmemektedir. 3 sınıf sekretomotor nöron varlığında 2 sınıfı vazodilatör kollateralleri sağlar, sindirim sırasında sekresyonu dengede tutar. Vazodilatasyonu sağlar. İnterinsik duyuşal nöronlar taşikinler ve ChAT için immunoreaktiftir (Tamer, 2007).

### **2.3. Nank Sistem**

Bazı organların, sempatik ve/veya parasempatik sinirlerin elektriksel stimülasyonuna verdikleri yanıtın, bu iki sistemin farmakolojik blokajından sonra ortadan kalkmaması ve rezidüel yanıt kalması, söz konusu sinirler içinde adrenerjik veya kolinerjik olmayan sinir liflerinin bulunduğunu göstermiştir (Şeker, 1999; Kayaalp, 1993). Bu tür sinir lifleri ve onların nöronları otonom sinir sisteminin nörokimyasal sınıflandırmaki üçüncü sistemini oluşturur ve non-adrenerjik non-kolinerjik sinir sistemi (NANK) olarak adlandırılır (Kayaalp, 2005).

NANK sistemi ile ilgili ilk bulgular, Langley ve Anderson çalışmasından gelmektedir. Pelvik sinir stimülasyonuna yanıt olarak mesanede atropine dirençli eksitasyon oluştuğu



bildirilmiştir (Langley ve Anderson, 1895). Sonraki 60 yıl boyunca; eksitasyonun atropin ile bloklanmasından sonra gangliyon stimulan nikotinin bağırsak gevşemesi oluşturduğunu gösteren Mc Swiney ve Robson (1929), Paton ve Vane (1963) ve Ambache (1951) tarafından dikkate değer ipuçları rapor edilmiştir (Tamer, 2007).

1960'lı yılların başlarında bağırsak ve mesanede NANK sinirlerin varlığına ilişkin kanıtlar bulunmuştur. Atropin ve adrenerjik nöron blokörü bretilyum varlığında bağırsak düz kas hücrelerinin intrinsik sinirlerinin stimülasyonu ile büyük hiperpolarizasyonlar oluşmuş; ancak, bu hiperpolarizasyonlar, tetrodotoksin tarafından bloke edildiği görülmüştür. Bunların, NANK sinirlerinin stimülasyonuna yanıt olarak ortaya çıkan inhibitör kavşak potansiyelleri olduğuna dair fikirler öne sürülmüştür. Kedilerde yapılan çalışmada, atropin varlığında, midede vagal sinir uyarımı ile ortaya çıkan gevşeme üzerinde adrenerjik sinir bloke edici ajanlar etkisiz olduğu gözlenmiştir (Burnstock, 1997).

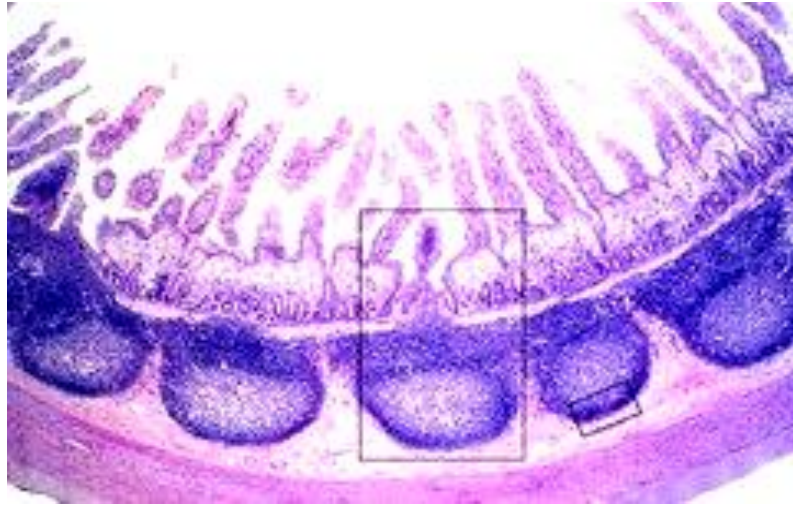
1960'ların sonlarında NANK sinirlerin, insan da dahil bütün omurgalıların sadece gastrointestinal sisteminde bulunmayıp, ayrıca ürogenital, solunum ve kardiyovasküler sistemlerinde de bulunduğu gösterilmiş, NANK sistemi bu zaman süresince üçüncü sinir sistemi olarak tanımlanmıştır. Sistemik elektron mikroskopik çalışmalarda enterik pleksuslarda morfolojik yönden dokuz farklı tip nöron tanımlanmıştır. Ayrıca bazı sinir liflerinin birden çok transmitter içeren kompleks veziküllere sahip olduğu öne sürülmüştür (Burnstock 1969). NANK sinirlerin gastrointestinal düz kas hücresine otonomik girdi (input) sağladığı bulunmuştur. ATP, VIP, taşikininler, GABA ve nitrik oksit NANK sistemi için olası transmitterlerdir (Tamer, 2007).

Gevşeme ve kasılma olaylarında NANK transmitterlerin rolü ve farklı NANK mekanizmaları arasındaki etkileşim ile ilgili olarak birtakım çalışmalar yapılmıştır. Nitreerjik ve kolinerjik sistem arasında mide düzeyinde etkileşim olabilir. Fonksiyonel deneylerden elde edilen kanıtlara göre NO; sıçan, köpek ve tavşan gastrik fundusunda intrinsik kolinerjik sinir sonlanmalarından asetilkolin salınımını inhibe edebilir (Leclere, 2002). İlaçlara farklı şekilde duyarlı olan çok sayıda NANK mekanizması, kobay kolonunda gevşemeyi düzenler. Köpek ileokolonik bileşkesinden çok sayıda NANK inhibitör transmitterleri salgınır. Kolinerjik, adrenerjik ve NANK innervasyonu olan kobay ileumunun kasılmasında, NANK sisteminin rolü hakkında tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Elektriksel uyarı (stimulus) longitudinal ve sirküler düz kas tabakasında gevşeme ya da kasılmayı indükleyebilir. Bu da ileum NANK transmisyonunun hem inhibitör, hem de eksitator etki gösterdiğini düşündürmektedir. NANK yanıtlarının kalıbı, NANK gevşeme ya da kasılmasında hangi transmitterlerin rol oynadığı konusu tartışmalıdır (Tamer, 2007)

#### 2.4. İleum

İleum, ince bağırsağın duodenum ve jejunumdan sonra gelen son kısmıdır. Duodenumun bitip jejunumun başladığı yer belirgin iken, jejunumun biterek ileumun başladığı yer için belirgin bir anatomik ayırım mevcut değildir (Civak,2008; Cenker,2008; Altuna, 2008). İnce bağırsakların 2/5 proksimal bölümü jejunum 3/5 distal bölümü ileum olarak değerlendirilir. Jejunumdan sonra gelen ileum, büyük oranda hipogastrik bölgede karnın sağ alt yarısında yer alır, distal bölümü pelvis içindedir. Terminal ileum sağa, yukarı doğru giderek çekumda sonlanır (Cenker, 2008).

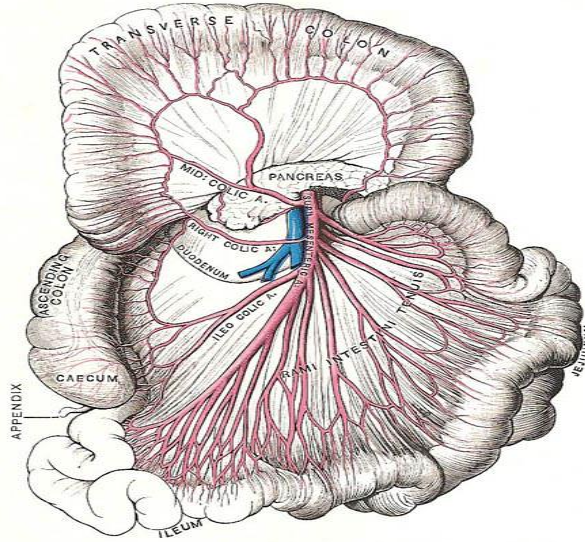
İleum genişliği 3,75cm olup jejunuma göre daha dardır. Jejunuma göre duvarı daha ince ve vaskülarizasyonu daha azdır. Mukozal sirküler katlantılar daha az sayı ve boyutta olup distale doğru tamamen kaybolur. Lenf nodu grupları (Payer plakları) daha büyük ve daha fazla sayıdadır. Jejunum çoğunlukla umblikal ve sol iliak bölgelerde, ileum ise temel olarak umblikal, hipogastrik, sağ iliak ve pelvik bölgelerde lokalizedir. Terminal ileum genellikle pelviste yer alır. Sağ psoas ve sağ iliak damarların anteriorunda yukarı doğru seyir göstererek çekum medial duvarına açılarak sağ iliak fossada sonlanır (Altuna, 2008).



**Şekil 2.2.** İleum payer plakları.

İleum, kendine belirgin hareket imkanı sağlayan mezenter ile posterior abdominal duvara yapışır. Mezenter yelpaze şeklinde olup posterior sınırı 15 cm uzunluğundadır. L2 vertebra korpus sol yarısından sağ sakroiliak eklem düzeyi arasında posterior abdominal duvara yapışmıştır. Duodenum horizontal parçasını, aortayı, inferior vena kavayı, üreteri ve sağ psoas kasını çaprazlar. Vertebral ve intestinal sınır arasında genişliği ortalama 20 cm olup orta

kesimde daha geniştir. İki tabakası arasında vasküler yapılar, sinirler, lakteal kanallar, lenf nodları ve değişik miktarda yağ bulunur (Altuna, 2008).



**Şekil 2.3.** İleumda mezenter.

İleum superior mezenterik arter ile beslenir. Arterler seröz ve musküler tabaka arasında mezenterik kenardan serbest kenara uzanım gösterir ve karşı duvarı besleyen arterler ile anastomoz oluşturur. Musküler tabakayı delip besleyen ve submukozada plexus oluşturan sayısız dallar verir. Bu plexustan çıkan küçük terminal dallar mukozal membranın bezlerini ve villusları besler. İnce bağırsak venleri arterleri ile paralel seyredir. İnce bağırsak lenfatikleri (laktealler) mukozal membran ve musküler tabakalara ait iki grup şeklindedir. Villuslardan çıkan lenfatikler mukoza ve submukozada plexus oluştururlar ve mezenterik kenardaki daha büyük damarlara drene olurlar. Musküler tabakaya ait lenfatikler çoğunlukla iki musküler lif tabakası arasında yerleşmiştir. Traseleri boyunca mukozal lenfatikler ile serbestçe ilişkilenecek benzer şekilde drene olurlar. Sinirleri ise superior mezenterik arter çevresindeki sempatik plexustan köken alır. Musküler tabakanın sirküler ve longitudinal lifleri arasında yer alan myenterik plexus (*Auerbach's plexus*) sinir ve ganglionlarına girerler. Buradan ikincil plexus olan submukozal plexusu (*Meissner plexus*) oluştururlar. Submukozal plexustaki ganglionlardan muskularis mukoza ve mukus membrana giden sinirler çıkar. Submukozal sinir demetleri myenterik plexustakilerden daha düzenlidir (Altuna, 2008).

İleumun kalın bağırsağa açıldığı yerde karakteristik bir daralma görülür. İleoçekal valvül veya Bachin valvülü adını alan bu daralma ince bağırsak duvarının içe doğru daralma yapmasından oluşmuştur (Şeker, 1999).

İnce bağırsaklar dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur:

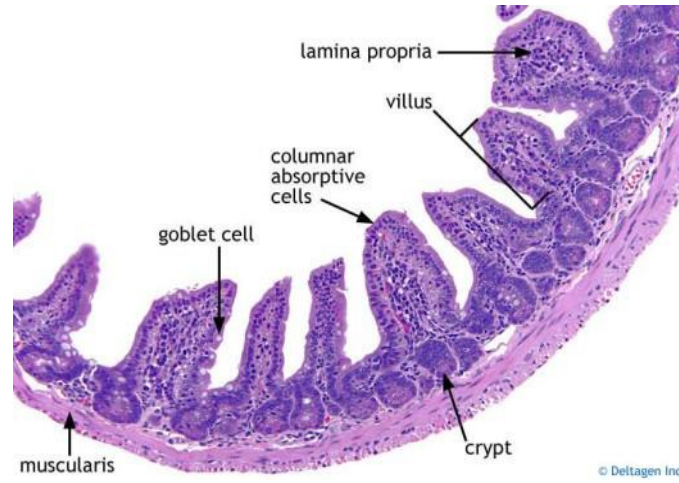
- Tunika seroza
- Tunika muskularis
- Tunika submukoza
- Tunika mukoza

**Tunika Seroza:** Peritondan yapılmıştır. Duodenumun retroperitoneal bölümü haricinde ince bağırsaklar periton yaprakları çevreler. Mezenter jejunum ve ileum kurvelerini karın arka duvarına asan periton plikasıdır. Solda L2 vertebra seviyesinden başlayıp cekumun iç yanına kadar uzanır. Bu seroza yaprakları arasında ince bağırsakların damar ve sinirleri, lenf damarları, ganglionları ve değişik miktarda yağ bulunur. Subseroza ise gevşek bağ dokusundan oluşmuştur (Cenker, 2008).

**Tunika Muskularis:** Bu tabaka düz kas liflerinden yapılmıştır. Dışta longitudinal, içte sirküler kaslar bulunur. Longitudinal liflerin kasılması ile ince bağırsaklar kısalır ve genişler. Sirküler liflerin kasılması ile uzar ve daralır (Cenker, 2008).

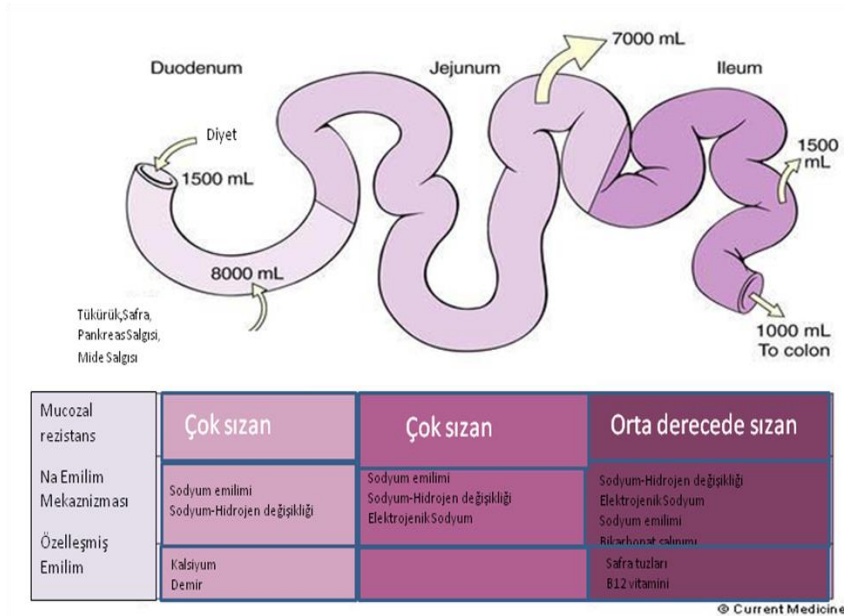
**Tunika Submukoza:** Gevşek bağ dokusundan yapılmış bu tabakada damar ve sinir pleksusları, ganglion hücreleri bulunur. Musküler tabakanın mukoza üzerinde kolayca hareketine imkan verir (Cenker, 2008).

**Tunika Mukoza:** En içteki epitelyal tabakadır. Emilim burada gerçekleşir. Tek sıralı silindirik epitel hücrelerinden oluşur. Absorpsiyonu sağlayan bu hücrelerin arasında mukus salgılayan goblet hücreleri bulunur. Mukozanın ikinci tabakasını gevşek bağ dokusundan oluşmuş lamina propria yapar. Bu tabaka içerisinde kan damarları, lenfatik kapillerler, sinir lifleri, Lieberkühn bezleri, lenf folikülleri vardır. Lenf folikülleri bağırsak eksenine paralel olarak ve bağırsak cidarına mezenterin yapışmadığı serbest kenarında bulunur (Cenker, 2008).



Şekil 2.4. İleal mukoza.

İleumun esas fonksiyonu emilim olayıdır. İleum, jejunumla duodenuma göre daha az besin ve daha fazla iyon ile vitamin emilimi gerçekleştirir (Pekel, 2008). Terminal ileumda safra tuzları absorbe olmaya devam eder ve aynı zamanda yağda eriyen vitaminlerin (A vitamini, D, E ve K) emilimi için de burası çok önemlidir. Yağda çözünen vitaminlerin emilmesi için, safra asitleri mevcut olmalıdır (Human Physiology/The gastrointestinal system). İleumun diğer ince bağırsak kısımlarından farkları kısmen şekilde görüldüğü gibidir.



Şekil 2.5. İleumun diğer ince bağırsak kısımlarından farkları.

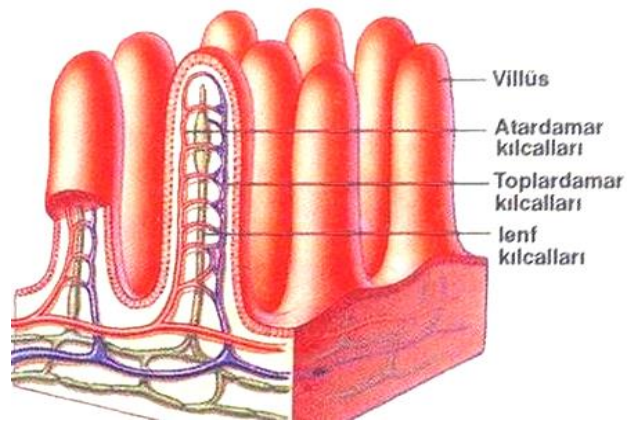
İleumdan emilimde üç yapı işlev görür. Bunlar:

**Plika sirkülaris:** (Kerckring's valves) Submukozal içyapı ile birlikte mukozanın oluşturduğu, bağırsak lümenine dek uzanan ve süreklilik gösteren spiral şekilli katlantılar ya da yükseltilerdir. Bu yapılar ince bağırsağın emilimin en çok olduğu proksimal kısımda daha belirgindir ve ileuma doğru belirginlikleri azalır (Civak, 2008).

**Villuslar:** Mukozanın epitel ve lamina propria tabakasının oluşturduğu, aynı zamanda lümeneye doğru çıkıntılar yapan ve süreklilik gösteren parmakı uzantılardır. Bu yapılar tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir ve ince bağırsağın proksimalinde daha belirgindir. Her bir villusun iç bağ dokusu yapısı lakteal olarak adlandırılan lenf kapilleri, kan kapillerleri ve düz kas demetleri içermektedir. İnsan jejunal villusu yaklaşık 0,5-1 mm yükseklikindedir ve mukoza yüzeyinin her mm<sup>2</sup>'sine 10-40 villus düşer. Her villusun muskularis mukozasında kontraktilesini sağlayan düz kas lifleri bulunur (Civak, 2008).

**Mikrovilluslar:** İnce bağırsağın apikal bölgelerini kaplayan sitoplazmik uzantılardır. Bu yapılar ışık mikroskobunda çizgili (firçamsı) kenar olarak izlenir (Civak, 2008).

Plikalar intestinal yüzeyi 3 kat, villuslar 10 kat ve mikrovilluslar 20 kat artırır. Böylece bu oluşumların hepsi birlikte intestinal yüzeyde 600 kat artış sağlar. Bu da 200m<sup>2</sup>'lik bir alanı kapsar (Civak, 2008).



Şekil 2.6.Villus yapısı.

### 2.4.1. İleum motolitesi

İleumda meydana gelen kasılma hareketi longitudinal ve sirküler düz kasların sayesinde gerçekleşir. İntestinal kas tabakasının herhangi bir yerinde aksiyon potansiyeli oluştuğunda, bu uyarı kas tabakasında her yöne doğru iletilir. Uyarının iletilmesi düz kas liflerini birbirlerine elektriksel olarak bağlayan gap junctionlar ile sağlanır. Gap junction bölgeleri hücreler arası iyon akışını sağlarlar. Enterik sinir sistemi myenterik ve submukozal pleksuslardan oluşur. Myenterik pleksus (Auerbach) düz kas tabakaları arasında yer alır ve motiliteyi sağlar. Submukozal pleksusun (Meissner) lokal kan akışını ve epitelyal sekresyonu düzenlediği düşünülmektedir. Enterik sinir sistemi otonomik fonksiyon gösterir, ancak parasempatik ve sempatik sinir sisteminin de gastrointestinal sistem fonksiyonu üstüne etkisi vardır. Parasempatik sinir sistemi genel olarak enterik sinir sistemi üstünde uyarıcı etkiye sahipken, sempatik sinir sistemi inhibisyon yapıcı etki gösterir (Hatemi ve Dorucalı, 2005).

İncebağırsakta görülen hareket şekilleri segmentasyon, peristaltizm ve migrasyon olarak sınıflanabilir:

**Segmentasyon:** İncebağırsağın en sık görülen hareket tarzıdır. Yaklaşık 1-2cm'lik bir bağırsak segmentinde kasılma meydana gelmesi ile kimus hem ileri hem de geriye doğru hareket eder. Kasılma sonlandığında kimus yine eski yerine döner, bu hareket sayesinde kimus pankreas sıvıları ve safra ile karışır ve emilim yüzeyi ile temas etmiş olur. Segmentasyon hareketi duodenumda yaklaşık 12 dakikada 1, ileumda ise yaklaşık 8 dakikada 1 meydana gelir. Kasılmanın süresi 5-6 saniyedir. Segmentasyon hareketi ince bağırsağın karıştırıcı hareketi olarak düşünülebilir.

**Peristaltik kasılmalar:** Peristaltizm tüm incebağırsakta görülen bir harekettir ancak kısa segmentlerde meydana gelen bu hareketin kimusun taşınmasındaki rolü kısıtlıdır. Peristaltik hareketlerin meydana gelmesi incebağırsak lumeninin gerilmesine bağlıdır, incebağırsağa gelen besin maddeleri bağırsak duvarının gerilmesine ve myenterik pleksusun uyarılmasına neden olur.

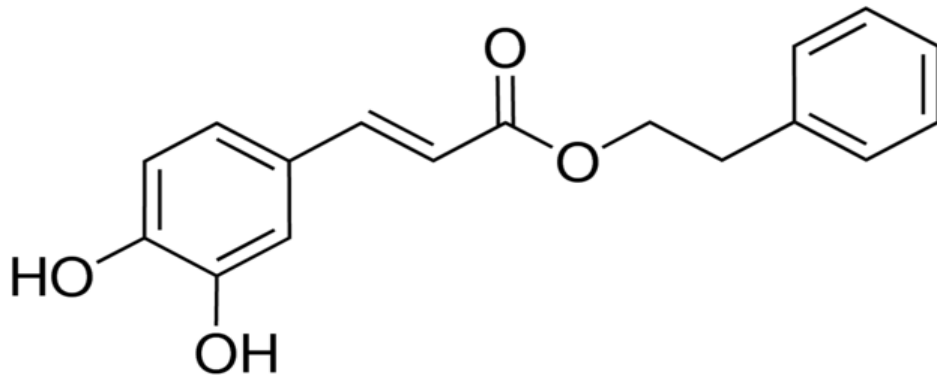
**Migrasyon:** Migratuar motor kompleks emilimin olmadığı interdigestif periyotta meydana gelir. Bağırsağın emilimden geriye kalan kimustan temizlenmesini sağlayan, 84-112 dakikada bir meydana gelen ve 10 dakika kadar sürebilen bir harekettir. Bu hareket mideden başlayarak kolona kadar devam ederek artıkların temizlenmesini sağlar ve incebağırsakta bakteri çoğalmasını da kısmen engellemiş olur. Migratuar motor kompleks 3 değişik fazdan oluşur, 1.faz durağan ve en uzun süren fazdır. 2. faz aralıklı rastgele kasılmaların meydana

geldiği dönemdir. 3.faz ise kuvvetli ritmik kasılmaların olduğu 10-20 cm'lik bağırsak segmentlerinin kasıldığı, yukarıda ifade edilen incebağırsak temizliğinin meydana geldiği fazdır. Faz 3'ün motilin tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (Hatemi ve Dobrucalı, 2005).

## 2.5. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

Kafeik asit fenetil ester (CAPE); propolis içeriğinde bulunan ve izole edilen çok geniş spektrumlu etkileri bulunan bir maddedir. Fenolik bir bileşik olan CAPE, propolisin biyolojik olarak aktif bileşenlerinden biri olmakla birlikte, antiinflamatuvar (Biray vd., 2006; Durgun ve Durmuş, 2004; Kumbul, 2007), antioksidan (Seraslan vd., 2009; Pekmez vd., 2004), immünmodülatör (Dimov vd.,1991), anti mikrobik, antimutajenik (Pekmez vd., 2004) antiviral, immün uyarıcı ve karsinostatik, hasar önleyici reperfüzyon, antikanser özellikleri bulunan bir bileşiktir. Farklı kaynaklardan elde edilen propolis örneklerinin benzer kalitatif kompozisyonlara sahip olmasının aksine, CAPE örnekleri büyük oranda farklılıklar içermektedir. En önemli özelliklerinden biri tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisidir (Biray vd, 2006).

CAPE kimyasal olarak iki halkasal yapıdan oluşur. Halkalardan bir tanesinde molekülün hemen hemen bütün kimyasal özelliklerini gösteren ve fonksiyonel olan iki '-OH' grubu vardır. Hidroksil grupları, aktif bir şekilde elektron alıp vererek oksitleyici ve redükleyici özellik gösterirler. Çok uzun aromatik ve alifatik yapıda karbon grupları taşıdığı için aynı zamanda lipofilik özelliğindedir (Kumbul, 2007). Böylece molekülün hücre membran yapılarından geçmesi ve etki edeceği bölgeye ulaşması kolaylaşır.



Şekil 2.7. Kafeik Asit Fenetil Ester'in kimyasal yapısı.

CAPE ile ilgili çok çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar bulunmaktadır. CAPE, düşük glutatyon (GSH) düzeyiyle ilişkili olan korneal neovaskülerizasyonda ve lens epitel hücrelerinin



trans formasyonunun baskılanmasında koruyucu bir etki sergilemektedir. CAPE, insan koroner arter endotel hücrelerinde NF- $\kappa$ B üzerine etki ederek, ox-LDL aracılı degradasyonunu inhibe eder (Biray vd, 2006) ve iskemiye bağlı hasarı önler (Özyurt vd, 2001). Kemoterapide, CAPE'nin intestinal karsinogenezi baskıladığı (Mahmoud vd, 2000), CAPE türevli bileşiklerin oral kansere karşı potansiyel ajanlar oldukları gösterilmiştir (Lee vd, 2000). İnsan HeLa, BEAS-2B, HL-60, MCF-7 ve sıçan ME 308 hücre hatları üzerinde çeşitli hücre kültürü çalışmaları çeşitli kimyasal karsinojenler ile yapılmıştır. Bu deneylerde kullanılan CAPE'nin oksidatif stresi azaltarak kanser önleyici bir madde olduğu ortaya konmuştur. CAPE, bir insan lösemik hücre hattı olan HL-60 hücreleri üzerinde apoptozise ve bununla ilişkili su atılımı, glutasyon tüketimi, mitokondriyal disfonksiyonu, Bcl-2 "down-regülasyonu", Bax "up-regülasyonu" ve Kaspaz-3 aktivasyonuna neden olmaktadır (Biray vd, 2006).

CAPE'nin antiinflamatuvar etkinliği yapılan çalışmalarda Diklofenak ve Hidrokortizon ile eşdeğer bulunmuştur. Nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), rel mutagen ailesine bağlı bir transkripsiyon faktörüdür ve immünite ve inflamasyon döngüsünde rol oynayan pek çok geni aktive etmektedir. NF- $\kappa$ B'nin regülasyonunda bozulma graft versus host hastalığı, toksik şok, kanser ve akut inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojide rol oynar. Ayrıca apoptozisde önemli bir ajandır. NF- $\kappa$ B proteinleri stoplazmada inaktif olarak bulunmaktadır. Aktivasyon bakteriyel yapı taşları, oksidatif stres ve protein sentez inhibitörleri ile olmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, NF- $\kappa$ B için ikincil haberci rolü oynamaktadır. CAPE, özgül olarak NF- $\kappa$ B'yi bloke ederek ve oksijen radikallerini bloke ederek başta TNF- $\alpha$  olmak üzere birçok inflamatuvar ajanları bloke etmektedir. CAPE'nin glukokortikoid reseptörlerinden bağımsız olarak inflamatuvar hücrelerde apoptozisi önlediği de gösterilmiştir. Ayrıca CAPE; ornitin karboksilaz, 5-alfa redüktaz, proteaz, lipoksijenaz, HIV-1 integraz gibi bazı enzimlerin potansiyel engelleyicisidir (Kumbul, 2007).

Yılmaz ve arkadaşları streptozosinle diabetik olan ratların karaciğerinde MDA seviyeleri, SOD ve CAT aktivitelerini araştırmışlar, diyabetik ratların karaciğerinde MDA seviyelerinin kontrol grubu ratlara kıyasla artmış olduğu ve MDA seviyelerinin CAPE grubunda kontrol grubunun düzeyinde kaldığını bildirmişler. CAPE tedavisi verilen diabetik rat karaciğerinde SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığını saptamışlardır. CAPE serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisinden dolayı diyabetik rat karaciğerinde SOD ve CAT aktivitelerinde artışı engellediği öne sürülmüştür (Yılmaz vd, 2004).

NF- $\kappa$ B 'nin inflamatuvar olayda ve oksidan strese önemli yeri olduğu gösterilmiştir. CAPE, özgül olarak NF- $\kappa$ B'yi, oksijen radikallerini ve TNF- $\alpha$  olmak üzere birçok inflamatuvar sitokinleri bloke etmektedir.

Maffia ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, CAPE'nin NF- $\kappa$ B/DNA bağlantısını bloke ettiğini gözlemlenmişlerdir (Maffia vd., 2002). Nitrik oksit ile süperoksit radikalının ilk biyokimyasal ürünü, özellikle DNA'yı okside eden kısa ömürlü bir serbest radikal olan peroksinitrittir. CAPE, nitrik oksit sentetaz enzim aktivitesini bloke ederek ve süperoksit dismutaz enziminin kullanımını engelleyerek etkin olmaktadır. CAPE'nin inducible Nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktivitesini, iNOS üzerindeki NF- $\kappa$ B bağlantı noktalarını bloke ederek inhibe ettiği gösterilmiştir (Hoşnuter vd., 2003). Yani CAPE antioksidan etkisini, lipid peroksidasyonunu suprese ederek, ortamdaki reaktif oksijen türlerini süpürerek, ksantin oksidaz ve nitrik oksit sentetaz aktivitesini inhibe ederek ve SOD aktivitesini koruyarak göstermektedir (Koksel vd., 2005).

Serarslan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, deride insizyonel olarak yara oluşturulan ratlarda CAPE' nin antioksidan aktivitesini göstermek için süperoksit dismutaz (SOD) ve redükte glutatyon (GSH), lipid peroksidasyonunu saptamak için malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyesi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda lipid peroksidasyonundaki artışın işaret ettiği gibi, doku hasarının serbest radikallerde artışa neden olduğunu, CAPE' nin ise antioksidan etki gösterdiğini, lipid peroksidasyonunu baskıladığını saptamışlardır. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinen NO seviyesinde artışa neden olmuştur. Sonuç olarak CAPE' nin bu özellikleri nedeni ile yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlemlenmiştir (Serarslan vd.,2007).

Cicala ve arkadaşları CAPE'nin rat torasik aortunun PE ile pre-kontraksiyonu üzerine konsantrasyona bağlı gevşeme etkisi olduğunu saptanmışlardır. Endotel kaldırılması ve L-NAME uygulamaları sayesinde pre-kontraksiyonun azaldığını görmüşlerdir. Bu çalışma CAPE'nin vasküler aktivitesinin, kısmen nitrik oksite bağlı olduğunu göstermiştir. Muhtemelen kalsiyum kanalı inhibisyonundan dolayı vazorelaksan etki endotel yokluğunda da ortaya çıkmıştır (Cicala vd., 2003).

Long ve arkadaşları koroner arterler üzerine CAPE'nin etkisini araştırdıkları çalışmada CAPE'nin bazı dozlarda koroner arterler üzerine gevşetici etkisinin olduğunu gözlemlenmiştir (Long vd., 2009).

## 2.6. Atorvastatin Kalsiyum (Atorvastatin Ca)

Moleküler ağırlığı; 604,69 g/mol olan tam beyaz olmayan toz yapısında olup, statinler grubunun bir üyesidir. Atorvastatin, statin grubu bir antihiperlipidemik ilaç olup, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim a (HMG-KoA) redüktaz enziminin selektif kompetitif inhibitörüdür. Bu gruptaki ilaçlardan farklı olarak hiperkolesterolemisi olan hastalarda yükselmiş LDL kolestrolü ve trigliserit düzeylerinin her ikisini birden düşürme endikasyonuna sahip tek ilaçtır (Temir vd., 2013). Lipit düşürücü ilaçlar grubu olan statinler (veya HMG KoA redüktaz inhibitörleri) yüksek kan kolesterol düzeylerinden dolayı kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişilerde kolesterolü düşürmek için kullanılırlar. Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metil-3-glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enziminin inhibitörleridir. Statinlerin kardiyovasküler olay sıklığı ve mortaliteyi azalttığı pek çok büyük klinik çalışmada gösterilmiştir. Öte yandan, kardiyovasküler sistem için sağlanan olumlu sonuçlar lipid düşürücü etki ile sınırlı değildir. “Pleiotropik etki” olarak da adlandırılan antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri ile statinler kardiyovasküler sistemin yanı sıra diğer organ sistemleri ve pek çok hastalık için geniş spektrumda bir etki profiline sahiptir (Pepedil ve Güven., 2009).

Pleiotropik etkileri ile statinler, son yıllarda pek çok klinik ve prelinik araştırmaya konu olmuştur ve çeşitli organ sistemlerini ilgilendiren çalışma sonuçlarının açıklanması ile statinlerin etki yelpazesi giderek genişlemektedir. Ancak pleiotropinin her zaman olumlu sonuçlarla birlikte olmadığı akılda tutulmalıdır: bazı yan etkilerin ortaya çıkışı da benzer mekanizmalarla ilişkilidir (Pepedil ve Güven., 2009).

Dislipidemi tedavisinde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri vazgeçilmezdir, ancak hedeflenen lipid değerlerine ulaşmada yetersiz kalabilirler ve tedaviye farmakolojik ajanların eklenmesi gerekebilir. Statinler kolesterol düşürücü etkilerini HMG-KoA redüktaz enzimi üzerinde HMG-KoA'nın bağlanma bölgesini işgal ederek gösterir. Böylece substratın enzimin aktif bölgesine bağlanmasını kompetitif olarak engeller ve hücre içi kolesterol sentezi azalır. Hücre içi kolesterol sentezindeki azalmanın aktifleştirdiği proteaz ile sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler- (SREBPs)” endoplazmik retikulumdan ayrılarak çekirdeğe gider ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör gen ekspresyonunu artırır. Bu sayede karaciğerde reseptör aracılı LDL endositozu artar ve serum LDL seviyeleri düşer. LDL'yi en çok düşüren ilaçlar statinlerdir. Tedavi ile LDL için beklenen düşüş %20-50 iken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde de %10 kadar artış sağlanabilir. Trigliserid değerlerinde beklenen düşüş

doz bağımlı olarak %10-40 oranındadır. Statinler dislipidemi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ajanlardır ve klinik pratiğimizde sıklıkla tercih edilmektedir (Pepedil ve Güven., 2009).

Statinler LDL-kolesterolü düşürücü etkilerinin yanı sıra şilomikron ve VLDL kalıntılarını azaltarak, endotel fonksiyonlarını düzelterek, antiinflamatuvar etkileri ile ayrıca trombozu azaltıp düz kas hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkileri yoluyla akut koroner sendromlarda da kullanıma girmiştir (Müderrişoğlu, 2002).

Hiperlipidemik hastalarda plazma LDL aferezi ile endotel bağımlı vazodilatasyonun arttığı gösterilmiştir, yani LDL kolesterol düşüşü endotel fonksiyonu üzerinde olumlu etkiler sağlar. Ancak statinlerin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri sadece LDL düşüşü ile sınırlı değildir. Tedavi başladıktan kısa bir süre sonra henüz belirgin lipid düşürücü etkiler ortaya çıkmadan endotel fonksiyonlarında düzelme olabileceği gösterilmiştir. Bugün statin tedavisi ile kardiyovasküler hastalıkların prognozunda sağlanan olumlu sonuçların kolesterol düşüşünün yanı sıra endotel fonksiyonundaki iyileşme ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Konuyla ilgili moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda pleiotropik etkiler ile aterojenik yolağın birden fazla basamakta inhibe edildiği gösterilmiştir (Pepedil ve Güven., 2009).

Atorvastatinin izole sıçan aorta halkalarında spazmojen ajanlara karşı reaktivitesi üzerindeki inhibitör etkisinin olup olmadığını araştıran (Alp., 2002), konsantrasyona bağımlı olarak Nöradrenalin (NA), Endotelin-1 (ET-1) ve KCl gibi spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Bu inhibitör etkininde NA ve ET-1 kasılmaları için mevalonat yolağı inhibisyonu üzerinden olduğu ; K<sup>+</sup> kasılması için ise voltaj bağımlı kanallardan hücre içine kalsiyum girişinin engellenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu sayede atorvastatinin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bir mekanizma ile, vasküler reaktivite üzerinde akut bir etkisi olduğu gözlenmiştir (Alp, 2002).

## 2.7. SG-BENZ

SG-BENZ(N-(diaminomethylene)-4-(1,8-dioxo-9-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8 octahydro-acridin-10(9H)-yl)benzenesulfonamide) bir akrinin sülfonamid türevidir.

Akridinler hücrelerde var olan , Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) yapısına benzeyen ve ilginç biyolojik özelliklere sahip olan bileşiklerdir. Akridinler ilaç kimyasında önemli paya sahip molekül grubudur. Günümüze kadar gelen çalışmalarda akrinin türevleri interkalatör ajan, antikanser, antimalaryal, antiviral, antiglukom özellik gösterdikleri belirtilmiştir (Ulus, 2012).

Akridinler;  $\beta$ - kanal açıcılar olarak, hipertansiyon tedavisinde ve en önemlisi kanser tedavisinde kullanılan çok önemli biyolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. (Ulus, 2012).

Akridin molekülleri 1940 yıllarda günümüze kadar kliniklerde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bunlardan en çok göze çarpanlardan birisi m-amsakrin bileşiğidir. Bu bileşik ilk kez 1976 yılında kliniklerde anti kanser ajan olarak kullanılmıştır (Ulus,2012). İlerleyen çalışmalarda günümüzde halen lösemi tedavisinde kullanılan bu molekülün farklı türde lösemiler üzerindeki etkileri incelenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Harousseau, 1997; Brown, 1997). Bunlarla birlikte bu bileşiğin katı tümörler üzerinde zayıf etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Ulus, 2012).

2001 yılında Sourdon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bis ve tetra akridin türevleri sentezlenmişlerdir (Sourdon vd., 2001). Yine aynı grubun yapmış olduğu bir başka çalışmada sentezlenen bu bileşiklerin anti kanser özellikleri incelenmiş fakat önemli sonuçlar kaydedilememiştir (Vispè vd., 2007).

Bunun yanı sıra alzaymır tedavisinde iyi bilinen ilk akridin ilaç takrindir. Takrin ilk olarak 1945 yılında Adrien Albert tarafından sentezlenmiştir. Klinik araştırmalarda kullanılan takrin 1953 yılında alzaymır tedavisi için kolinesteraz inhibitörü olarak kaydedilmiş olup ilerleyen süre zarfında klinik testleri tamamlanan ilaç 1993 yılında FAD tarafından alzaymır tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmüştür. Alzaymır tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda asetilkolinesteraz inhibitörlerinin bu hastalığın tedavisinde kullanılabileceği keşfedilmiş ve bu keşfin ardından çalışmaların bir bölümü asetil kolinesteraz enziminin inhibisyonu üzerine gelişmiştir (Ulus, 2012).

Sülfanamitler, esas itibariyle para-aminobenzensülfanamit (diğer adıyla sülfanilamid) maddesinin türevleridir. Bu maddenin sülfonamid (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubundaki azot atomunda hidrojen atomlarından birinin yerine uygun gruplar bağlanarak çeşitli sülfanamit türevleri sentezlenmiştir (Kayaalp, 2002). Sülfamid bileşikleri 1900'lü yıllarda penisinin keşfine değin bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Sülfanamit bileşiğinin ilaç olarak kullanıma girmesinin başlangıcı prontosil adlı kırmızı boyanın kan zehirlenmesine karşı denenmesine dayanmaktadır. Bundan bir sene sonra Ernest Fourneau bu boyanın insan metabolizmasında parçalanarak sülfanilamid bileşiğine dönüştüğünü ispatlanmış ve bu olayın ardından çalışmalar sülfanilamid bileşiğinin ve türevlerinin oluşturulmasına yönelik olmuştur (Ulus, 2012).

Bu güne kadar devam eden çalışmalarla 5000'den fazla sülfanamid türevi sentezlenmiş ve etki mekanizmaları incelemiştir. Sulfonamidler ilk çıktıkları zaman genişçe bir spektruma sahip olmalarına rağmen altmış yılı aşkın kullanım süreleri içinde birçok bakteri türü bu ilaçlara karşı rezistans (direnç) kazanmıştır (Dökmeci, 1992). Bakterilerin kazandığı bu direnç neticesinde sülfonamidlerin enfeksiyon tedavisindeki kullanımları azalmıştır. Ancak 1970'li yıllarda trimetoprim, tetoksoprim ya da pirimetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle sülfametoksazolün kombinasyonu ile sülfanamidler spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler günümüzde özellikle üriner kanal ve solunum yolu enfeksiyonlarında, hayvan hastalıklarının tedavisinde ve hastalıklara karşı korunmada yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Ulus, 2012).

Bir sulfonamid türevi olan sulfasalazin; ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ve romatid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (Stöhrer vd.,2006).

## **2.8. Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate**

Ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (APDTC) cAMP tarafından üretilen mRNA NO-sentazın oluşumunu etkilemeden interlökin-1 sayesinde mRNA NO-sentazının artmasını önleyen nükleer faktör  $\kappa$ B'nin (NF- $\kappa$ B) inhibitörüdür. ([http://www.tocris.com/disprod.php?ItemId=1161#.U4za-Pl\\_sXF](http://www.tocris.com/disprod.php?ItemId=1161#.U4za-Pl_sXF))

NF- $\kappa$ B'nin inhibitörü olan pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC), hem metal selatörü, hem de antioksidan özelliklere sahiptir ve stabil bir ditiyokarbamattır. PDTC, hücrelere kolaylıkla penetre olduğundan hücre kültürü çalışmalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. PDTC'nin inhibe edici etkinliğinin metal selatörü olmasından kaynaklandığını söyleyen gözlemler de bulunmaktadır. Günümüzde PDTC, NF- $\kappa$ B için spesifik bir inhibitör olarak kabul edilmektedir (Schreck vd., 1992). Antioksidanların, NF- $\kappa$ B inhibitörü olarak potansiyel terapötik değeri, deney hayvanlarında oluşturulan enflamatuvar hastalık modellerinde gösterilmiştir. Örneğin güçlü bir antioksidan olan PDTC'nin, sıçanlarda omurilikte NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ederek deneysel alerjik ensefalomyelit klinik semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (Macit., 2009).

Ammonium pyrrolidine dithiocarbamate tavşanların duodenumunda yapılan bir çalışmada ACh tarafından oluşturulan kasılmada lipopolisakkaritlerin etkisini engellemiş ve I $\kappa$ B $\alpha$  inhibitörünün (I $\kappa$ B $\alpha$  inhibitörü bozularak Hodgkin lenfomasını meydana getirebilir) bozulmasını önlemiştir (Hernandez vd., 2011).

Macit (2009), yapmış olduğu çalışmada, NF-κB'nin inhibitörü olan pyrrolidine dithiocarbamate' nin pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Bu amaçla, öncelikle, PDTC'nin etkinliği doku düzeyinde, lipit peroksidasyonu ve toplam antioksidan durum açısından değerlendirilmiştir. İkinci asamada ise PDTC tedavisinin akciğer dokusunda PH'ye bağlı patolojiyi etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Sonuçlarımız monokrotalinle oluşturulmuş deneysel PH modelinde PDTC tedavisinin;

1. Hematokrit değerlerini normallestirdiğini ve sağ ventrikül hipertrofisini önlediğini,
2. Lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği,
3. Akciğerlerde hemoraji ve konjesyonu azalttığı,
4. Enflamasyonu azalttığı,
5. Kollajen depolanmasını engellediği sonucuna varmışlardır (Macit., 2009).

## 2.9. DMSO

Dimetilsülfoksit (DMSO) suda çözünemeyen birçok kimyasal maddenin çözücüsü olarak kullanılan bir ajandır. DMSO (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>S<sub>0</sub>) ilk kez 1866 da sentezlenmiştir.1963 yılından itibaren ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Merkezde sülfür ve apeksde iki metil grubu ve bir oksijen atomu bir bağlanmamış elektron çifti ile piramidal bir yapıya sahiptir. Bu yapısından dolayı, DMSO fevkalade polar bir çözücüdür. DMSO kimya ve tıp alanında geniş bir şekilde çalışılmıştır (Tuna, 2005). DMSO'nun bileşikleri ciltten biyolojik sisteme zararsız olarak taşındığından ilaç olarak ağırlıkla lokal ağrı kesici olarak kullanılmaya başlandı (Tuna, 2005).

Dimetil sülfoksitin histolojik ve farmakolojik özelliklerinin çoğu birbirine benzer biyokimyasal ve biyomekanik mekanizmalar gösterir. Bu mekanizmalar; Absorbsiyon / penetrasyon, translokasyon / penetran taşıyıcı aktivite, serbest radikalleri toplayan çöpçü özelliği, enzimlerin inhibisyonu veya aktivasyonu. Bu dört özellik büyük ölçüde DMSO'nun hidrojen bağları kurması ile ilgilidir: Organik moleküllerle onların organik yapısını tamamen değiştirmeden onlarla reaksiyona girebilmesi, su moleküllerine olan yüksek afinitesi, su moleküllerinin kafes şeklindeki yapısını bozması ve biyolojik sistemlerden su moleküllerinin yerine geçebilmesi bu sonuçları getirmektedir (Denizli., 2009).

DMSO hücre membranlarını ve organellerini intakt deri kadar rahatça geçebilen 78 moleküler ağırlıklı küçük bir moleküldür. DMSO membranları hızlıca geçer ve hidrofilik bağları etkileyerek protein subünitelerinin birleşmesini önler ve enzimlerin diğer substratlarla

bağlantısını keser. DMSO' daki serbest elektron çifti elektronların transferine katılmasına izin verir ve onu hidroksil radikalleri için yüksek bir spesifitesi olan nonenzimatik serbest radikal temizleyicisi yapar. Bunun yanında DMSO' nun invitro olarak Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz' ı inhibe ettiği bilinmektedir. DMSO'nun hidroksil radikalının yanında süperoksid radikaline de süpresif etkisinin olduğu düşünülmekte ve bu şekilde damar endotel hücrelerinde oluşan hasarı da önlediği kabul edilmektedir. DMSO' nun antienflamatuar etkisi olduğu ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. DMSO' nun hücre poliferasyonunu azaltan etkisinden yola çıkarak çeşitli malign hastalıkların tedavisinde de denenmektedir. DMSO aynı zamanda analjezik, antienflamatuar, antibakteriyel, antiviral, sitoprotektif ve antisklerotik özellikleri de olan bir maddedir (Küçük, 1999).

## 2.10. ACh (Asetilkolin)

Formülü  $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  olan asetilkolin, asetik asit ile kolin'in esteridir. İlk kez 1914 yılında İngiliz bilim adamı Henry Hallet Dale tarafından tanımlanmış, 1921 yılında ise Avustralyalı bilim adamı Otto Lewi tarafından, kurbağa kalpleri üzerinde yaptığı deneyler sonucu bir nörotransmitter olarak doğrulanmıştır. Asetilkolin, kolinerjik nöronların gövdesinde kolin ile asetilkoenzim A'dan gelen asetil'in kolinasetil transferaz (ChAT) tarafından birleştirilmesi yoluyla oluşmaktadır. Oluşan asetilkolin, aksonal transport yoluyla sinir uçlarına taşınır ve sinaptik aralığa salınır. ChAT-pozitif nöronlara kolinerjik (asetilkolin üreten) nöron, kolinesteraz-pozitif nörona ise kolinoseptif (kolinerjik lif alan) nöron denilmektedir. Normal kolinerjik ileti, sinaptik aralıktaki asetilkolinin, kolinesteraz enzimleri tarafından hızlı katalitik hidrolizi yolu ile sonlandırılmasına bağlıdır. Bu hidroliz sonucu sinaptik aralıkta oluşan kolin tekrar presinaptik nörona alınır ve asetilkolin sentezinde kullanılır. Asetilkolin molekülündeki kolin'in, besinler ve hücre membranındaki fosfolipidler dışındaki en önemli kaynağı, bu geri alınan kolin'dir. Kolinesterazların ortamda bulunmaması, hem asetilkolin sentezi için gereken hücre içi kolinin azalmasına hem de sinaptik aralıktaki asetilkolin etkisinin uzamasına yol açmaktadır (Şahin, 2002).

Asetilkolin reseptörleri, tarihsel olarak farmakolojik özellikleri esas alınarak 2 ana tipe ayrılırlar. Toksik bir mantar alkaloidi olan muskarin, otonom gangliyonlardaki reseptörler üzerinde az bir etkiye sahip olmasına rağmen düz kaslar ve salgı bezlerinde asetilkolinin uyarıcı etkisini taklit eder. Bu nedenle, asetilkolinin bu etkilerine müskarinik etkiler ve bu olayda rol alan reseptörlere müskarinik reseptörler adı verilir. Atropin asetilkolinin bu etkilerini bloke eder. Sempatik gangliyonlarda az miktarda asetilkolin postgangliyonik nöronları uyarırken fazla



miktarda asetilkolin pregangliyonik nöronlarda postgangliyonik nöronlara implus iletimini bloke eder. Atropinden etkilenmeyen bu etkiler nikotin tarafından taklit edilir (Ganong., 2011).

Solunum yolu düz kasındaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu kasılmaya neden olur. Bu, hücre içi depolardan kalsiyum iyonlarının serbestleşmesiyle sonuçlanan zar fosfoinositidlerinin yıkılmasıyla oluşur. Muskarinik reseptör aktivasyonu ve fosfoinositid turn over'ı arasında yakın bir ilişki vardır. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu aynı zamanda adenilat siklazı inhibe eder, en önemlisi cAMP konsantrasyonunu azaltır (Barnes, 1987; Zhong, 1996).

Hücre içi serbest  $Ca^{+2}$  konsantrasyonundaki ( $[Ca^{+2}]_i$ ) artmanın, düz kas kasılmasının bir uyararı olduğu uzun zamandan beri biliniyor.  $[Ca^{+2}]_i$ 'yi artırmak ve kasılmayı başlatmak için,  $Ca^{+2}$  'nin tesirini arttıran çok sayıda kontraktıl agonist bulundu.  $Ca^{+2}$  duyarlılığı düzenlenmesinde sinyal iletim yolları kompleks ve düz kas tipine spesifiktir. Birçok düz kas preparatlarında, agonist teşvikli  $Ca^{+2}$  duyarlılığı artmasında veya  $Ca^{+2}$  teşvikli kasılmaların etkisinin artmasında G-proteininin aracılık ettiği miyozin hafif zincir fosfatazının inhibisyonuyla sonuçlanan şelale (kaskat) reaksiyonları etkilidir. Bu miyozin hafif zincir fosforilasyonunun oranındaki artışla birlikte birleşmiş çapraz köprülerin sayısının artmasına ve bu da kuvvetin artmasına öncülük eder. Bu olayda tirozin kinazlar, protein kinaz C ve kalpenin gibi ince filamentler de görev alır (Hirshman vd., 1999).

M3 muskarinik reseptör solunum yolu düz kasının kasılmasına aracılık eden ana muskarinik reseptör olarak görev yapar. Ach, solunum yollarının kasılmasını indükler ve parasempatik sinirleri uyaran M3 muskarinik reseptörlerden salınır. Parasempatik sinirlerden salınan Ach'in miktarı, nöronal M2 muskarinik reseptörleri tarafından yerlerine göre sınırlandırılır. Astımdaki M2 muskarinik reseptörlerin fonksiyon bozukluğu Ach'in salınımını artırır ve solunum yolu hiperaktivitesini başlatır (Long, 2009).

### **2.11. KCl (Potasyum Klorür)**

Düz kasa sahip yapılarda  $Ca^{++}$  iyonunun depolarizasyondan sorumlu temel katyon olduğu ve bu yapılarda kasılma oluşturan ajanların intraselüler depolardan  $Ca^{++}$  iyonu salınması ve/veya ekstraselüler ortamdan  $Ca^{++}$  iyonu girişini arttırmak suretiyle hücre içinde bu iyonun konsantrasyonunu yükselttikleri bilinmektedir (Şahin vd., 2000). Ekstraselüler ortamdan hücre içine  $Ca^{++}$  iyonu girişi voltaja bağımlı veya reseptöre bağımlı kanallar aracılığı ile olmaktadır (Bolton, 1979). Bu kanallara ilaveten, bazı vasküler düz kas hücrelerinde  $Na^{+}$  bağımlı  $Ca^{++}$  giriş ve çıkışının olduğu gösterilmiş ve membranda  $Na^{+}$  geçirgenliğini değiştiren

maddelerin bu düz kaslı yapıların tonusunu ve kasıcı ajanlara verdikleri cevabı etkilediği de öne sürülmüştür (Nielsen ve Clausen, 1997; Rembold vd., 1992).

Ay ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada; Organ banyosu ile ileumun elektriksel uyarı, potasyum klorür (KCl) ve karbakole verdiği kasılma yanıtını incelemişlerdir. Gastrointestinal düz kaslara, düşük frekansta elektriksel uyarı verilmesi, otonom sinirleri uyararak kolinerjik yolak üzerinden kasılmayı sağlamaktadır (Ay vd.,2008). Organ banyosu deneylerinde kullanılan KCL ise düz kas hücrelerinde voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarını açarak hücre içine  $Ca^{+2}$  akımını artırdığı ve kasılmayı da uyardığı bilinmektedir (Ay vd.,2008). Bu nedenle de KCL organ banyosu çalışmalarında kastırıcı ajan olarak kullanılmaktadır (Atasever, 2015; Toprak, 2014; Ay vd.,2008).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde 40 adet *Wistar albino* cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece ve gündüz siklusunda ), standart sanayi yemleri ve çeşme suyu ile ad libitum olarak beslendi. Çalışmalar Hayvan Etik Kurulu'nun izni (DPÜ HADYEK 14.05.2014 tarih ve 2014.05.02 karar no) alındıktan sonra gerçekleştirildi.

#### 3.2. Kullanılan Madde Ve Aletler

##### 3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

- a) NaCl (Merck)
- b) KCl (Merck)
- c) MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O (Merck)
- d) KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Merck)
- e) NaHCO<sub>3</sub> (Merck)
- f) Glukoz (Merck)
- g) CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (Merck)
- h) ACh (A-6625,Sigma)
- i) Atorvastatin Ca
- j) SG-Benz(N-(diaminomethylene)-4-(1,8-dioxo-9-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin -10(9H)-yl) benzene sulfonamide) (Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü)
- k) Phenylethyl 3,4-dihydroxycinnamate (Cafeik Asit Fenil Ester) (Alfa Aesar)
- l) 1- Pyrrolidinecarbodithioic acid ammonium salt (Alfa Aesar)
- m) Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Merck)

##### 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 Biopac, USA)
- b) İzometriktransduserleri (Biopac, USA)
- c) Vorteks (VelpScientifica, Türkiye)
- d) İzole organ banyosu (Commat, Türkiye)
- e) Su banyosu (WBC3044V3, May, Türkiye)
- f) Manyetik karıştırıcı (MK-318, Nuve, Türkiye)
- g) Cam tüpler (10ml)
- h) Enjektörler (1; 2,5ml)
- i) Polietilen ip (5/0)
- j) Otomatik pipet (Medispec-plus)

### **3.3. Hayvanı Deneye Hazırlama**

Saki Yenilli Deney Hayvanı Üretim Tesisinden tahsis edilen 6-7 aylık 200-250 gr ağırlığındaki *Wistar albino* erkek sıçanlar kullanılan maddelere göre gruplara ayrılarak kafeslere yerleştirildi.

### **3.4. Cerrahi İşlem Ve Deney Protokolü**

Deneyde kullanılacak olan *Wistar albino* sıçan, tartıldıktan sonra servikal dislokasyonla feda edilip abdominal median laparotomi yapılarak ileoçekal valvülden 20 cm uzaklıktaki segmentten ileum izole edildi. Hemen Krebs-Henseleit solüsyonunun içerisine konulup (Krebs-Henseleit solüsyonu: NaCl 118 mM/L, KCl 5.4mM/L, MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O 1.2 mM/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM/L, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM/L, Glikoz 11.7 mM/L, CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 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 O<sub>2</sub> - %5CO<sub>2</sub> gaz karışımı verilerek dokuların oksijenlenmesi sağlandı. Her çalışmada 2cm boyunda ve 0,5 eninde strip alınmasına özen gösterildi. İzole organ banyosunda 1gr. gerim altında doku örnekleri 1 saat boyunca 15 dk'da bir Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkamak suretiyle dengeye getirildi. KCl ile organların canlılığı test edildi. Prekontraksiyon için Ach verildi. Ardından organın CAPE, SG-Benz, Ammonum Pyyrolidine Dithiocarbamate, Atorvastatin Ca'a kasılma veya gevşeme cevapları izometrik transduser (Biopac,USA) aracılığıyla data acquisition analiz sistemi (MP100 Biopac,USA)' nde kaydedildi. Belirtilen maddeler kendi grubunda kümülatif olarak uygulandı. Her doz arasında 5 dakika beklenildi. Maddeler için kümülatif dozlar ise organ banyosunda ; 10<sup>-9</sup>, 3x10<sup>-9</sup>, 10<sup>-8</sup>, 3x10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup>, 3x10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 3x10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 3x10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup>, 3x10<sup>-4</sup>, 10<sup>-3</sup> olacak şekilde kullanıldı.

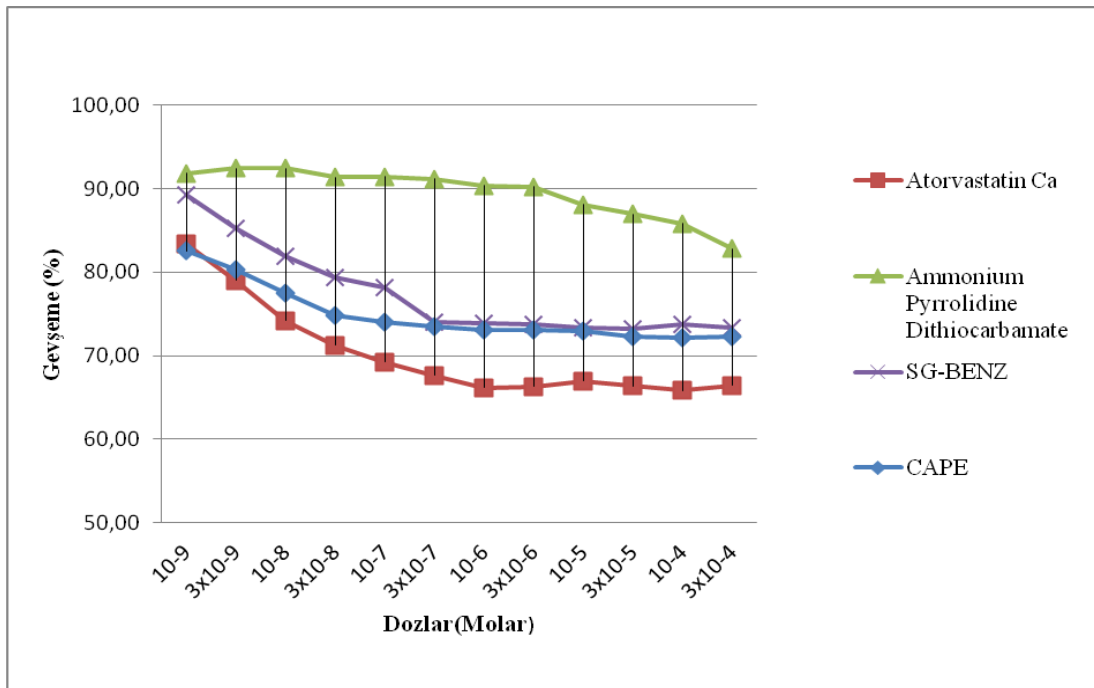
### 3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulanarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Deneylemiz CAPE, Atorvastatin Kalsiyum, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz uygulanan 4 farklı grupta gerçekleşmiştir.

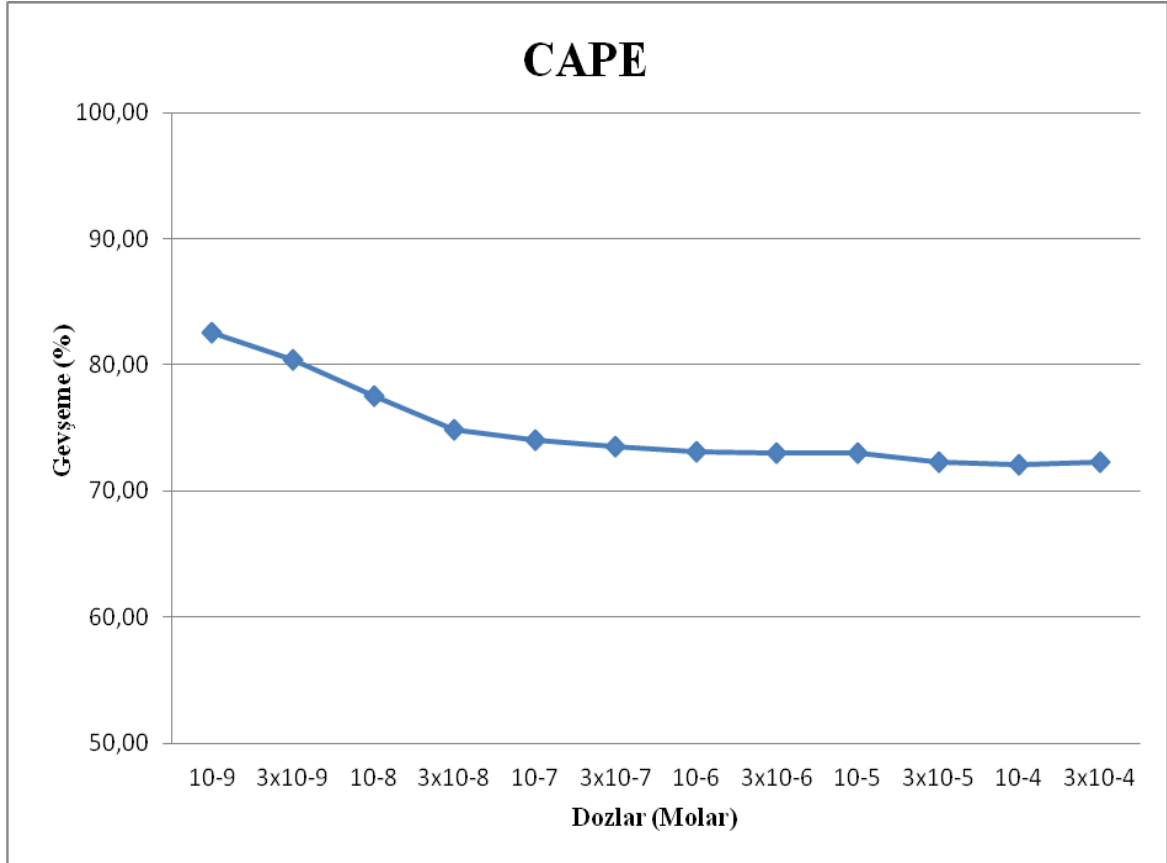
$10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış ileum düz kaslarının CAPE, Atorvastatin Kalsiyum, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz'e vermiş oldukları kasılma veya gevşeme cevapları şekil 4.1. de gösterilmiştir. Ach ile prekontrakte olan ileum düz kası preparatlarında Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate önce kasılma sonrasında doza bağlı gevşeme cevapları oluştururken diğer maddeler direkt gevşeme cevabı oluşturmuştur. En yüksek gevşeme cevapları Atorvastatin Ca uygulanan preparatlarda görülmüştür. Sonrasında diğer maddelerin gevşeme yanıtları sırayla CAPE, SG-Benz Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate şeklindedir .CAPE ile Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate arasında göre  $10^{-4}$  ve  $3 \times 10^{-4}$  dozları hariç diğer tüm dozlarda anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır ( $P < 0,05$ ). Atorvastatin Ca ile Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate arasında  $10^{-9}$ ,  $3 \times 10^{-9}$  ve  $3 \times 10^{-4}$  dozlarında anlamlı farklılık yok iken ( $P > 0,05$ ), diğer dozlarda anlamlı farklılık görülmüştür ( $P < 0,05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $P > 0,05$ ).



**Şekil 4.1.**  $10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış ileum düz kaslarının CAPE , Atorvastatin Ca, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz'e vermiş oldukları gevşeme yanıtları.

#### 4.1. AsetilKolin İle Kastırılmış İleum Düz Kası Üzerine CAPE'nin Etkisi

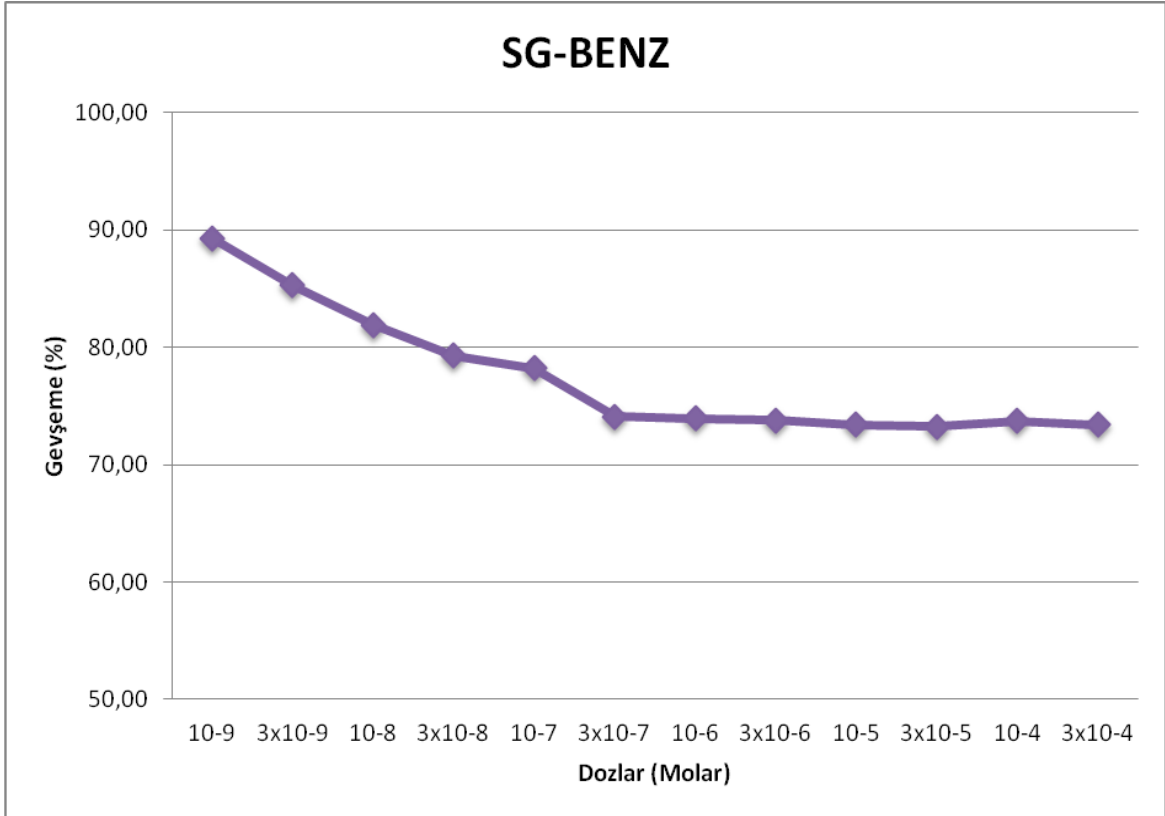
CAPE  $10^{-9}$ ,  $3 \times 10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-8}$  ve  $10^{-5}$  M dozlarında Ach prekontraksiyonunun üzerine artan bir gevşeme cevabı oluştururken,  $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  dozlarda belirli bir gevşeme cevabı oluşmamıştır.



**Şekil 4.2.**  $10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında CAPE'nin farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).

#### 4.2. AsetilKolin ile kastırılmış İleum Düz Kası Üzerine SG-Benz'in Etkisi

SG-Benz;  $10^{-9}$ ,  $3 \times 10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$  M dozlarında Ach prekontraksiyonunun üzerine artan bir gevşeme cevabı oluştururken geri kalan dozlarda gevşeme cevabı oluşmamıştır.

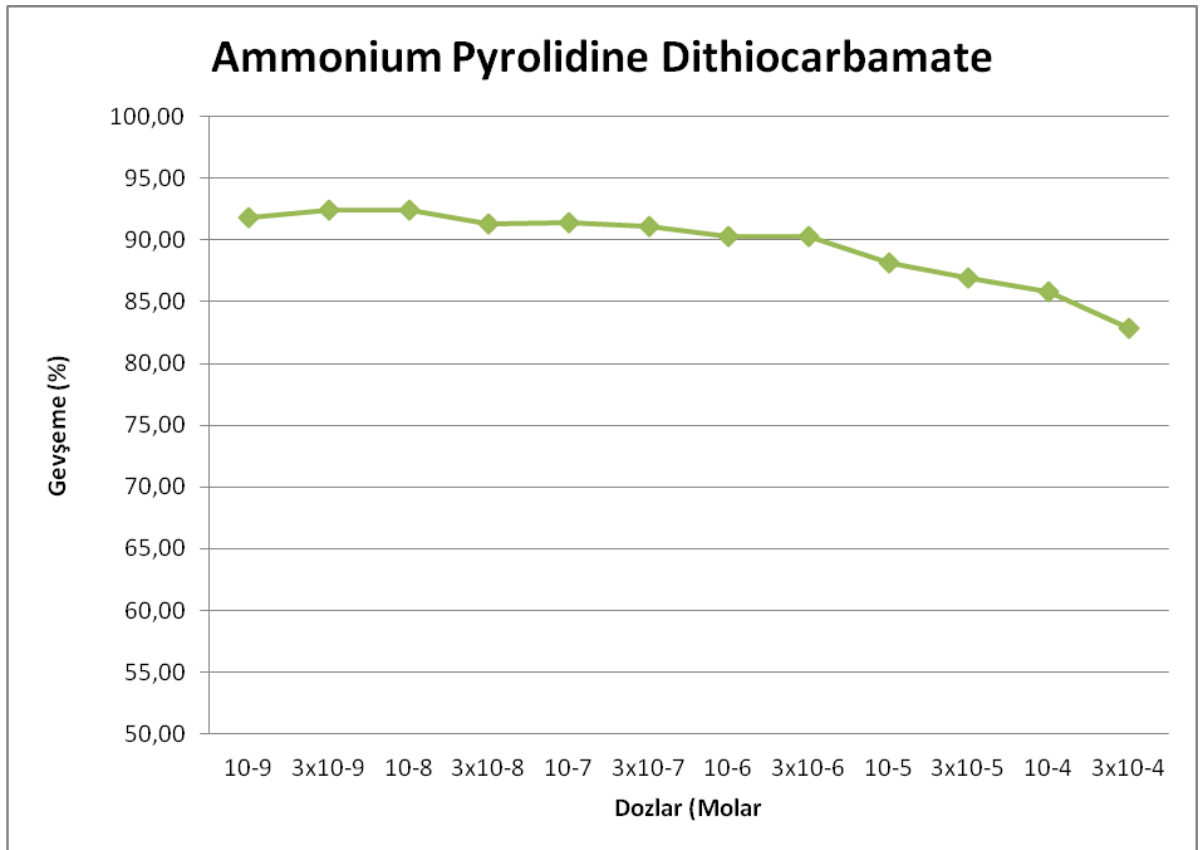


**Şekil 4.3.**  $10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında SG-Benz'in farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).



#### 4.3. Asetilkolin ile Uyarılmış İleum Düz Kası Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'nin Etkisi

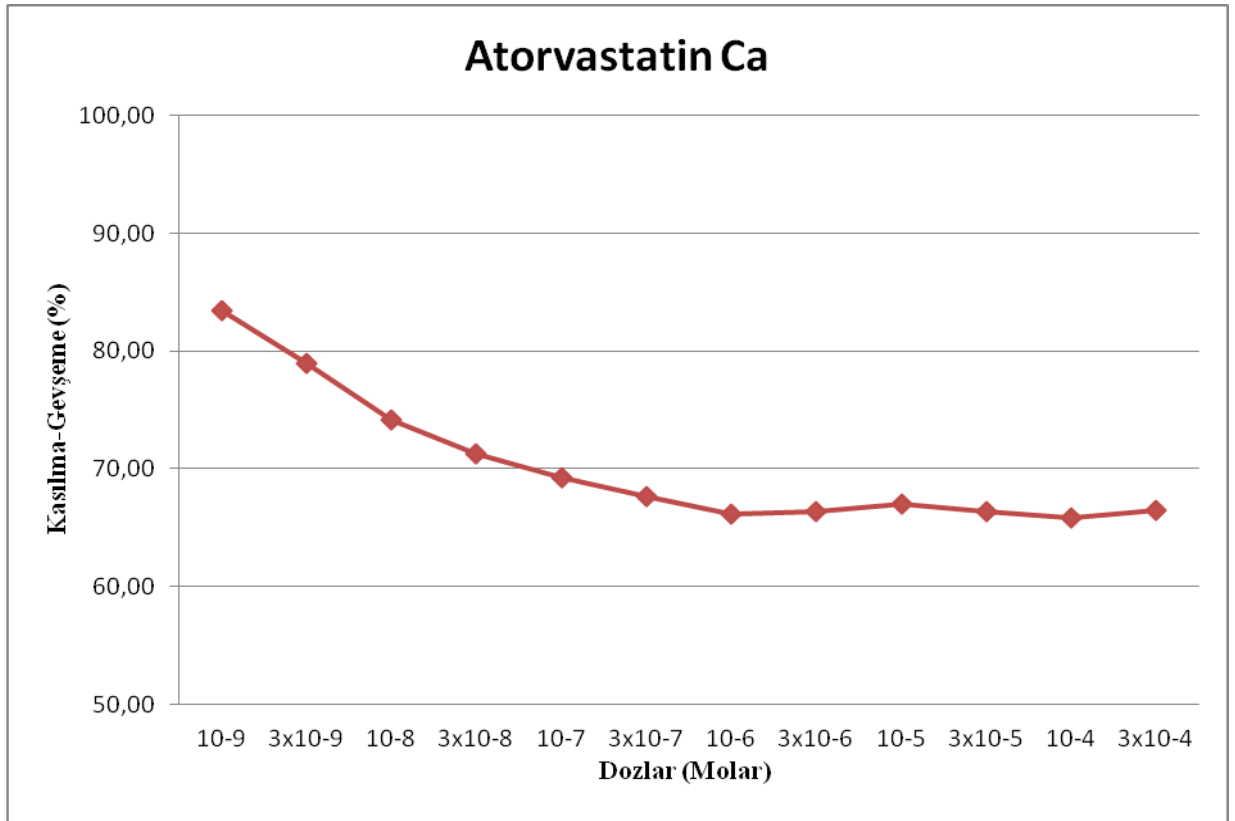
Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ;  $10^{-9}$ ,  $3 \times 10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  dozlarında herhangi bir cevap gözlenmemiş olup,  $3 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  ve  $3 \times 10^{-4}$  M dozlarında ise bir önceki dozaja göre artan bir gevşeme cevabı gözlenmiştir.



**Şekil 4.4.**  $10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'ın farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).

#### 4.4. AsetilKolin ile Uyarılmış İleum Düz Kası Üzerine Atorvastatin Ca Etkisi

Atorvastatin Ca;  $10^{-9}$ ,  $3 \times 10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  dozlarında artan bir gevşeme cevabı gözlenmemiş olup, diğer dozlarında ise gevşeme cevabı gözlenmemiştir.



**Şekil 4.5.**  $10^{-3}$  M Ach ile kastırılmış sıçan ileum düz kasında Atorvastatin Ca'un farklı dozlarına ait gevşeme yanıtları (%).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda sıçanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildikten sonra, abdominal median laparotomi yapılarak ileoçekal valvülden 20 cm uzaklıktaki segmentten ileum izole edilmiş, çevre dokulardan temizlendikten sonra strip olarak diseksiyonu yapılmıştır. Prekontraksiyon için Ach verilerek, organın CAPE, Atorvastatin Kalsiyum, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz maddelerine verdiği kasılma veya gevşeme cevapları incelenmiştir.

Ach ile prekontrakte olan ileum düz kası preparatlarında Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate önce kasılma sonrasında doza bağlı gevşeme cevapları oluşturmuştur. En yüksek gevşeme cevapları Atorvastatin Ca uygulanan preparatlarda görülmüştür. Sonra sırasıyla; CAPE, SG-Benz, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate'de doza bağlı gevşeme cevapları oluşmuştur. Maddelerin ortak olarak organı gevşettiği bir doz miktarı ise bulunmamaktadır.

Uzun yıllar düz kasların kasılmasında başlıca etkinin M3 muskarinik reseptör tarafından gerçekleştirildiği düşünülmekteydi. Ancak düz kasların kasılmasında M2 reseptörü M3 reseptörleri ile etkileşime girdiği ve M3 aracılı kasılmaları güçlendirdiği bildirilmektedir. (Eglen, 1996a; Eglen, 1996b). Bir düz kasın muskarinik stimülasyonu Ca bağımlı K kanallarından K akışına neden olur (Carl, 1993; Cole, 1989; Heppner 1997; Kume 1992; Vande Sinus, 1993). Bu etki M3 reseptörü stimülasyonu ile ortaya çıkan Ca artışı ile düzenlenir (Cole, 1989; Kume 1992; Wade ve Sims, 1993). Düz kaslardaki muskarinik reseptör aktivasyonları bazen araşidonik asit metabolitlerinin üretimini uyarır ve kası gevşetir (Takade; 1994) Düz kaslarda M2 reseptörü Adenilat siklazın inhibisyonunu düzenlediği bilinir (Gandel, 1990; Yang, 1991; Zang, 1991). Bu eylem ganstrointestinal sistemde beta adreno reseptörler aracılığı ile ortaya çıkan cAMP azalışı ile sonuçlanır (Griffin ve Eherlet 1992; Ostrom ve Eherlet 1993; Thomas, 1993). Bu etkide M2 reseptörü aracılı gevşemeye M3 reseptörlerinin katkıda bulunduğu bildirilmektedir.

Kafeik asit fenetil ester (CAPE); propolis içeriğinde bulunan ve izole edilen çok geniş spektrumlu etkileri bulunan bir maddedir. Fenolik bir bileşik olan CAPE, propolisin biyolojik olarak aktif bileşenlerinden biri olmakla birlikte, antiinflamatuvar (Biray vd., 2006; Durgun ve Durmuş, 2004; Kumbul, 2007), antioksidan (Seraslan vd., 2009; Pekmez vd., 2004), immünmodülatör (Dimov vd.,1991), antimikrobik, antimutajenik (Pekmez vd., 2004) antiviral, immun uyarıcı ve karsinostatik, hasar önleyici reperfüzyon, antikanser özellikleri bulunan bir bileşiktir.

Maffia ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, ratlarda vasküler yaralanmalara CAPE'in etkilerini araştırmışlar ve CAPE'nin NF-kB/DNA bağlantısını bloke ettiğini gözlemlemişlerdir (Maffia vd., 2002).

Serarslan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, deride insizyonel olarak yara oluşturulan ratlarda CAPE' nin antioksidan durum üzerine olan etkisini göstermek için süperoksid dismutaz (SOD) ve redükte glutatyon (GSH), lipid peroksidasyonunu saptamak için malondialdehid (MDA) ve yara iyileşmesinde rolü olan nitrik oksit (NO) seviyesi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, doku hasarının serbest radikallerde artışa neden olduğunu, CAPE' nin antioksidan etki gösterdiğini, lipid peroksidasyonunu baskıladığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca CAPE' nin yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinen NO seviyesinde artışa neden olduğunu ve bu özellikleri nedeni ile yara iyileşmesini hızlandırdığını saptamışlardır (Serarslan vd., 2007).

Cicala ve arkadaşları torasik aorttun fenilefrin ile pre-kontraksiyonuna CAPE'nin konsantrasyona bağlı gevşeme etkisi olduğunu saptamışlardır. Endotel kaldırılması ve L-NAME uygulamalarının pre-kontraksiyonu azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışma CAPE'nin vasküler aktivitesinin, kısmen nitrik oksite bağlı olduğunu göstermiştir. Vazorelaksan etkinin endotel yokluğunda ortaya çıkmasının muhtemelen kalsiyum üzerindeki inhibitör etkisinden dolayı olduğunu bildirmişlerdir (Cicala vd., 2003).

Long ve arkadaşları koroner arterler üzerine CAPE'nin etkisini araştırmışlar ve bazı dozlarda gevşetici etkisinin olduğunu gözlemlemişlerdir (Long vd.,2009).

Ara ve arkadaşları CAPE'nin mekanik intestinal obstruksiyonda oluşan bakteriyel translokasyona ve ileumda oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceğini saptamışlardır (Ara vd., 2010).

Aviello ve arkadaşları CAPE'nin doğrudan L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarına etki ederek ileum kasılmasını önlediğini söylemişlerdir (Aviello vd., 2010). Çalışmamızın sonuçları Aviello ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

İleum üzerinde koruyucu etkisi olan CAPE'nin Ach ile indüklenmiş ileumdaki kasılmayı L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarını etkileyerek, böylelikle hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyini düşürdüğünü ve kasılmada etkili olan M3 reseptör yolağının bloke olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra CAPE'nin antioksidan özelliğinin de organın gevşemesine olumlu etki ettiğini düşünmekteyiz.

Atorvastatinin voltaj kapılı kalsiyum kanallarında hücre içine kalsiyum girişini inhibe ettiğii ve sarkoplazmik retikulumda kalsiyum salınımını engelleyerek hücre içi kalsiyum

konstrasyonu düşürdüğü bilinmektedir (Alp, 2002). İleumda gözlenen gevşeme yanıtının da bu yol üzerinden olduğunu düşünmekteyiz. Ancak Atorvastatin CAPE' den daha fazla gevşemiştir. Bunun gevşemenin nedeninin statinlerin NO miktarını arttırması sonucu ya da hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu düşürmesinden kaynaklandığı fikrindeyiz.

SG-Benz, bir akrinin sülfonamid türevidir. Akrininler (1,4-dihidro piridin türevleri) hücrelerde bulunan ve önemli bir koenzim olan Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) yapısına benzeyen ve ilginç biyolojik özelliklere sahip olan bileşiklerdir. Akrinin bileşikleri; kalp rahatsızlıklarında  $\beta$ -kanal açıcılar olarak, hipertansiyon rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan çok önemli biyolojik özelliklere sahip bileşiklerdir (Ulus, 2012). Bu nedenle, SG-Benz'in  $\beta$  kanal açıcı olarak etkileyip  $\beta$  adrenoreseptör üzerinden ileumu gevşettiğini düşünmekteyiz.

NF- $\kappa$ B'nin inhibitörü olan pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC), hem metal şelatörü, hem de antioksidan özelliklere sahiptir ve stabil bir ditiyokarbamattır

PDTC, NF- $\kappa$ B için spesifik bir inhibitör olarak kabul edilmektedir. PDTC'nin inhibe edici etkinliğinin metal şelatörü olmasından kaynaklandığını söyleyen gözlemler de bulunmaktadır (Schreck ve ark., 1992). Antioksidanların, NF- $\kappa$ B inhibitörü olarak potansiyel terapötik değeri, deney hayvanlarında oluşturulan enflamatuvar hastalık modellerinde gösterilmiştir. Örneğin güçlü bir antioksidan olan PDTC'nin, sıçanlarda omurilikte NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ederek deneysel alerjik ensefalomyelitinin klinik semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (Macit., 2009).

Shi ve arkadaşlarına göre, sağlam köpeklerde enflamasyon cevabından önce ve sırasında PDTC verilmesi kolonda Ach'a cevapta inflamasyonun uyardığı halkasal kas kasılabilirliğinin baskılanmasını geri çevirir. Bu kolon hareketlerinin inflamasyonla uyarılan düzenlenmesinde NF $\kappa$ B ile aktivasyonun rolü olduğu fikrini uyandırır (Shi vd., 2003). Birkaç çalışma enflamasyon sırasında kasılabilirliğin baskılanmasının G proteinleri, L-tipi Ca kanalları Alfa 1C alt ünitesi, protein kinaz C ve İNOS gibi sinyal moleküllerinin ekspresyonun değişmesinden kaynaklandığını rapor etmişlerdir. Shi ye göre her ne kadar NF $\kappa$ B antagonisti uygulaması kasılabilirliğin baskılanmasının geri çevirse de bazı inflamasyon cevapları halen bulunmaktadır (Shi vd., 2003). Bu durumun (kasılabilirliğin baskılanmasının geri çevrilmesi) kısmen azalmış inflamasyondan kısmen de direkt NF $\kappa$ B nin inhibisyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir (Ali ve Sarna, 2002; Liu vd., 2001; Shi ve Sarna, 2000; Shi ve Sarna, 1999). Ammonium pyrrolidine dithiocarbamate tavşanların duodenumunda yapılan bir çalışmada ACh tarafından oluşturulan kasılmada, lipopolisakkaritlerin etkisini engellemiştir (Hernandez vd.,

2011). Çalışmamızın sonuçlarına göre A-PDTC düşük dozlarda diğer araştırmacılarında rapor ettiği ve Hernandez ve ark yapmış olduğu çalışmada gözlemlendiği gibi düz kasların kasılmasına neden olmaktadır. Lakin yüksek dozlarda bu etki tersine dönmektedir. Bu durum bir soru işareti olarak beklemektedir.

NFkB inhibitörlerinin Ca kanallarını düzenlediği bildirilmektedir(Kinoshita ve ark.). Çalışmamızda kullanılan iki NFkB inhibitörünün (CAPE, APDTC) birbirinden farklı etki göstermesi mekanizmaya NFkB haricinde başka yolların da katıldığı fikrini uyandırmaktadır.

Sonuç olarak sıçan ileum düz kası üzerinde uyguladığımız CAPE, Atorvastatin Ca ve SG-Benz, Ach ile prekontraksiyona karşı gevşeme cevabı oluşturmaktadır. Maddelerin reseptör yoğunluğunu ve ikincil haberci sistemlerini etkilemesi, iyon geçirgenliğini değiştirmesi, metabolizmayı etkileyerek çeşitli gevşetici etki gösteren metabolitleri ortaya çıkarması gibi etkileri göz önüne alınarak çeşitli klinik uygulamaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu maddelerin fizyolojik mekanizmaların modülasyonu üzerindeki etkileri moleküler düzeyde birçok araştırmayı gerektirmektedir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

Ali I., Sarna SK., (2002), Selective modulation of PKC isozymes by inflammation in canine colonic circular muscle cells. *Gastroenterology*,122:483–494

Alp, İ., (2002), 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim A (HMG KoA) Redüktaz İnhibitörü Atorvastatinin Varlığında Çeşitli Spazmojen Ajanlara Karşı Damar Düz Kas Reaktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Altuna, Ç., (2008), İnce Barsak Hastalıklarının Tanısında Bt Enterografi: Etkinliği ve Fizibilitesi, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Radyoloji Kliniği, İstanbul.

Ara, C., Dirican, A., Erdoğan, S., Ateş, B., Özgör, D., Tatlı, F., Tekerekoğlu M.S., Kırmıoğlu, V., (2010), The effect of caffeic acid phenethyl ester on bacterial translocation and intestinal damage after intestinal obstruction, *Turk J Med Sci*, 40 (6): 897-903

Arı, S., (2005), Karvakrol, Timol, Orto- ve Meta-Krezol'un İzole Sıçan Mide-Fundus, İleum ve Aorta Üzerinde CaCl<sub>2</sub> Kasılmalarına Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

Atasever, A., (2015), *Usnea longissima* Ach. Liken Türünden Elde Edilen Total Ekstraktın İn Vitro Ortamda Rat İleum Motilitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.

Aviello, G., Scalisi, S., Fileccia, R., Capasso R., Romano, B., Izzo, A.A., Borrelli, F., (2010), Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester, a plant-derived polyphenolic compound, on rat intestinal contractility, *European Journal of Pharmacology* 640: s. 163–167.

Barnes, P.J., (1987), Cholinergic Control of Airway Smooth Muscle, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: S42-S45.

Baydan, E., (2011), Türkiye'de Yetişen *Eryngium Kotschyi* Ve *Eryngium Maritimum* Bitki Türlerinin Rat Bağırsak Ve İdrar Kesesi Düz Kası Üzerine Etkilerinin İzole Organ Banyosunda Araştırılması, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Raporu, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ankara.

Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A., (2008), Fizyoloji, Güneş Tıp Kitabevi, s.443-535.

Biray, Ç., Gündüz, B., Yılmaz, B., Sahin, F., Topçuoğlu, N., (2006), Propolis ve Etken Maddeleri Olan Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE) ve Sinamik asitin, insan T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücre Dizisi (CCRF-CEM)' de Sitotoksik VE Apoptotik Etkinliğinin Değerlendirilmesi, *Ege Tıp Dergisi* 45 (2) : 83 - 92, İzmir

Brown, P.D., Hoffmann, T., Hansen, O.P., Boesen, A.M., Gronbaek, K., Hippe, E., Jensen, M.K., Thorling, K., Storm, H.H. ve Pedersen-Bjergaard, J., (1997), Long-Term Survival And Development Of Secondary Malignancies In Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Aclarubicin Or Daunorubicin Plus Cytosine Arabinoside Followed By Intensive Consolidation Chemotherapy In A Danish National Phase III Trial, *Leukemia*, s.11, 37- 41.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Burnstock, G., (1986), The Non-Adrenergic Non-Cholinergic Nervous System. Arch. Int. Pharmacodyn., 280, s. 1-15.
- Çenker, M.M., (2008), İnce Barsak Hastalıkları Tanısında Kullanılan Yöntemler, Bt Enterografi İle Mr Enterografi Görüntü Kalitelerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Radyoloji Kliniği, İstanbul.
- Cicala, C., Morello, S., Iorio, C., Capasso, R., Borrelli, F., Mascolo, N., (2003), Vascular Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Isolated Rat Thoracic Aorta, Life Sciences 73-80.
- Civak, T., (2008), Sıçanlarda Oluşturulan Kısa Barsak Sendromunda Probiotiklerin Proliferatif Etkileri, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 4.Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Costa, M., Furness, J.B., Pullin, C.O., (1985), Bornstein J. Substance P enteric neurons mediate non-cholinergic transmission to the circular of the guinea-pig intestine, Nauyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
- Çakmakçı, Y., (2010), Elektriksel Alan Stimülasyonu ile Oluşturulan İzole Sıçan İleum, Mesane, Vas Deferens ve Sol Atrium Kasılmaları Üzerinde 1,4-Sineol, 1,8-Sineol ve Karvakrol'un Etkileri, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Carl, A., Bayguinov, O., Shuttleworth, C.W., Ward, S.M., Sanders, K.M., (1995), Role of Ca<sup>+2</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in electrical activity of longitudinal and circular muscle layers of canine colon. Amer. J. Physiol. 268, C619-C627.
- Çaycı, M.K., Aydın, Y., Uzuner, K., (2010), Adrenergic and Cholinergic Responses of the Tracheal Smooth Muscle is Enhanced During Estrus Phase in Rat, Turk J MedSci; 40 (5): 729-734.
- Cole, W.C., Carl, A., Sanders, K.M., (1989), Muscarinic suppression of Ca<sup>+2</sup>-dependent K current in colonic smooth muscle, Amer. J. Physiol. 257, s. C481-C487.
- Denizli, B., (2009), Radyasyona Bağlı Akut Pulmoner Toksikitede Dimetil Sülfoksit'in Koruyucu Etkisinin 99mTc-Dietilentriaminpentaasetik Asit Transalveoler Klirens Sintigrafisi Ve Histopatoloji İle Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne.
- Dimov, V., Ivanovska, N., Malonova, N., Bankov, V., Nikolov, N., Popov, S., (1991), Apidologie, 22, s.155-162.
- Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoğlu, N. ve Berkarda, Ş., (1992, Farmakoloji, Nobel Tıp Kitap., İstanbul, 705-785.
- Durgun, T., Durmuş, S.S., (2004), Köpeklerde Anal kese Yangılarının Sağaltımında Propolis Ekstratının Kullanımı, Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları, s.159.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Eglen, R.M., Hegde, S.S., Watson, N., (1996a), Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol. Rev.* 48, s. 531–565.
- Eglen, R.M., Peelle, B., Pulido-Rios, M.T., Leung, E., (1996b), Functional interactions between muscarinic M2 receptors and 5- hydroxytryptamine (5-HT)<sub>4</sub> and h<sub>3</sub>-adrenoceptors in isolated oesophageal muscularis mucosae of the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 119, s. 595–601.
- Ehlert, F., (2003), Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of California, Irvine, Irvine, CA 92697-4625, *Science Direkt Life Sciences* 74, s. 355-366, USA
- Ganong, W.F., (2011) Tıbbi Fizyoloji, (çev. Türk Fizyolojik Bilimleri Derneği), Barış Kitabevi, İstanbul, s.120,846.
- Göçer, F., Büyükkuroğlu, M.E., Doğan, N., Banoğlu, Z.N., Geptiremen, A., (2000), Dantrolenin, İzole Fare İleumunun Asetilkolin Uyarıcılı Kasılmaları Üzerine Etkileri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalları, Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi; 32:25-28,Erzurum
- Griffin, M.T., Ehlert, F.J., (1992), Specific inhibition of isoproterenol-stimulated cyclic AMP accumulation by M2 muscarinic receptors in rat intestinal smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263,s. 221–225.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., (2006), Tıbbi Fizyoloji, (Çev. Çavuşoğlu, H., Çağlayan Yeğen, B.), Nobel Yayıncılık, Ankara, s.94.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., (1996), Textbook of Medical Physiology, 9. Ed., W.B. Saunders Company.
- Harousseau, J.L., Cahn, J.Y., Pignon, B., Witz, F., Milpied, N., Delain, M., Lioure, B., Lamy, T., Desablens, B., Guilhot, F., Caillot, D., Abgrall, J.F., Francois, S., Briere, J., Guyotat, D., Casassus, P., Audhuy, B., Tellier, Z., Hurteloup, P. ve Herve, P., (1997), Comparison of Autologous Bone Marrow Transplantation and Intensive Chemotherapy as Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia, *Blood*, 90, 2978-2986.
- Hatemi, İ., Dobrucalı, A., (2005), İncebağırsak Fizyolojisi Ve Motilite Bozuklukları, Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. *J.Sung Med. Sci*; s. 1(8):3,11.
- Hekimoğlu, A., (2001), Elektriksel olarak Stümüle Edilmiş Sıçan Mide Fundus ve İleumunda Histamin ve Nitrik Oksidin Etkileri, Doktora Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Heppner, T.J., Bonev, A.D., Nelson, M.T., (1997), Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> Channels Regulate Action Potential Repolarization İn Urinary Bladder Smooth Muscle. *Am. J. Physiol.* 273, C110–C117.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Hernandez, L.V., Gonzalo, S., Castro, M., Arruebo, M.P., Plaza, M.A., Murillo, M.D., Grasa, L., (2013), Nuclear Factor  $\kappa$ B is a Key Transcription Factor in the Duodenal Contractility Alterations Induced by Lipopolysaccharide, *ExpPhysiol* 96-11, S 1151-1162.

Hirshman, C.A., Lande, B., Croxton, T.L., (1999), Role of M<sub>2</sub> Muscarinic Receptors in Airway Smooth Muscle Contraction, *Life Sci.*, 64(6/7): 443-448.

Hoşnuter, M., Gürel, A., Babuçcu, O., Armutcu, F., Kargı E, Işıkdemir, A., (2004), The Effect Of CAPE On Lipid Peroxidation And Nitric Oxide Levels İn The Plasma Of Rats Following Thermal İnjury, *Burns* 30; 121–125.

<http://w2.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1219/unite08.pdf>

Katzung, B.G., (2004), Introduction to Autonomic Pharmacology. In: Katzung BG (Ed.). *Basic/Clinical Pharmacology*, 9th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, s.76-85.

Kayaalp, S.O., (1988), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 4. Baskı, Cilt 2, Feryal Matbaacılık, Ankara.

Kayaalp, S.O., (1993), Düz Kas Fizyolojisi ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri, *Türk Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Dizisi II*, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara.

Kayaalp, S.O., Ulus İS. (2005), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Otonom Sinir Sistemi İle İlişkili İlaçlar, s.924-939, Ankara.

Kelle, İ., (2007), Antikolinesteraz İlaçların Sıçan İleum Düz Kasında Betanekol İle Uyarılan Kasılma Yanıtlarına Etkisi, *Dicle Tıp Dergisi*, Cilt: 34, Sayı: 3, s. 155-163.

Koksel, O., Ozdulgera, A., Tamer, L., Cinel, L., Ercil, M., Degirmenci, U., Unluc, S., Kanik, A., (2006), Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On Lipopolysaccharide-Induced Lung İnjury İn Rats, *Pulmonary Pharmacology And Therapeutics* 19;90–95.

Kumbul, K., (2007), Deneysel İntestinal İskemi Ve Reperfüzyon Modelinde Caffeic Acid Phenethyl Ester in Akciğer Hasarını Önlemedeki Etkinliği, *Uzmanlık Tezi*, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta.

Kume, H., Graziano, M.P., Kotlikoff, M.I., (1992), Stimulatory and inhibitory regulation of calcium-activated potassium channels by guanine nucleotide-binding proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 11051–11055.

Küçük, C., (1999), Deneysel Tıkanma Sarılığında Dimetilsülfoksit'in Etkisi, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, Erciyes.

Langley, J.N., Anderson, H.K., (1895), On The Innervation Of The Pelvic And Adjoining Viscera. Part I. The Lower Portion of the Intestine, *Fellow of Trinity College and Caius College, Cambridge*.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Leclere, P.G., Lefebvre, R.A., (2002), Presynaptic modulation of cholinergic neurotransmission in the human proximal stomach, *Br. J. Pharmacol.*, s.135:135-142.
- Lee, Y-J., Liao, P-H., Chen, W-K., Yang, C-C., (2000), Preferential Cytotoxicity of Caffeic Acid Phenethyl Ester Analogues on Oral Cancer Cells, *Cancer Letters* 153, s. 51-56.
- Liu X, Rusch NJ, Striessnig J, Sarna SK., (2001), Down-regulation of L-type calcium channels in inflamed circular smooth muscle cells of the canine colon. *Gastroenterology*;120:480–489.
- Long, J., Yang, X., Cao, L., Lu, S., Cao, Y., (2009), Alteration of Airway Responsiveness Mediated by Receptors in Ovalbumin-Induced Asthmatic E3 Rats, *Acta Pharmacologica Sinica* 30: 965–972.
- Macit, A., (2009), Nükleer Faktör Kappa B İnhibitörü Piroldin Ditiyokarbamat'ın Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Düzce.
- Maffia, P., Ianaro, A., Pisano, B., Borrelli, F., Capasso, F., Pinto, A., Ialenti, A., (2002), Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury, *British Journal of Pharmacology*, 136, s. 353-360.
- Mahmoud, N.N., Carothers, A.M., Grunberger, D., Bilinski, R.T., Churchill, M.R., Martucci, C., Newmark, H.L., Bertagnolli, M.M., (2000), Plant Phenolics Decrease Intestinal Tumors in an Animal Model of Familial Adenomatous Polyposis, *Carcinogenesis* vol.21, no.5, s.921-927.
- Müderrişoğlu, H., (2002), Antihiperlipidemik Tedavi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Nielsen, O.B., Clausen, T., (1997), Regulation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump activity in contracting rat muscle. *J Physiol*; 503.3: s. 571-81.
- Ostrom, R.S., Ehlert, F.J., (1998), M2 muscarinic receptors inhibit forskolin- but not isoproterenol-mediated relaxation in bovine tracheal smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 234–242.
- Özyurt, H., Irmak, M.K., Akyol, Ö., Söğüt, S., (2001), Caffeic Asid Phenethyl Ester Changes the Indices of Oxidative Stress in Serum of Rats With Renal İschæmi-Reperfusion İnjury, *Cell Biochemistry and Function Cell Biochem Funct*; 19, s.259-263.
- Pekel, Ö., (2008), Kontrollü İnce Barsak Perforasyonlarının Spontan Regenerasyon Potansiyeli, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Pekmez, H., Kuş, İ., Çolakoğlu, N., Zararsız, İ., Ögetürk, M., Sarsılmaz, M., (2004), Sıçanlarda Sigara İnhalasyonu Sonucu Prefrontal Kortekste Oluşan Yapısal Değişiklikler Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester (Cape)'ın Etkisi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences)* 13(3) 18-25.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Pepedil, F., Güven, S.G., (2009), Statinler Her Derde Deva mı, Hacettepe Tıp Dergisi, 40, s.169-175.
- Rembold, C.M., Richard, H., Chen, X.L., (1992), Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> exchange, myoplasmic Ca<sup>++</sup> concentration and contraction of arterial smooth muscle, Hypertension; 19: s. 308-13.
- Schreck, R., Meier, B., Mannel, D.N., Droge, W., Baeuerle, P.A., (1992), Dithiocarbamates as potent inhibitors of nuclear factor kappa B activation in intact cells. J Exp Med ;175: s.1181–1194.
- Serarslan, G., Altuğ, E.M., Konaş, T., (2007), Kafeik Asid Fenetil Ester'in İnsizyonel Yara Modelinde Plazma Lipid Peroksidasyonu Antioksidan Durum ve Nitrik Oksit Seviyesi Üzerine Etkisi, Türkderm, 41, s.11-14.
- Sourdon, V., Mazoyer, S., Pique, V. ve Galy, J.P., 2001, Synthesis Of New Bis- And Tetra-Acridines, Molecules, 6, 673–682.
- Shi, X.Z., Lindhom, P.F., Sarna, S.K., (2003), NF- κB Activation By Oxidative Stress And Inflammation Suppresses Contractility İn Colonic Circular Smooth Muscle Cells, Gastroenterology, 124, 1369-1380.
- Shi, X.Z., Sarna, S.K., (1999), Molecular Modification Of M2 And M3 Receptor Function İn Canine İleal İnflammation. Neurogastroenterol Motil, 11,261.
- Shi, X.Z., Sarna, S.K., (2000), TNF-Α And IL-1β Suppress Circular Muscle Contractility Of Canine Colon By Activation Of Transcription Factor NF- κB And Expression Of İnos, Gastroenterology, 118, A1059.
- Stöhrer, M., Castro-Diaz, D., Mattiasson, A., Wyndaele, J.J., (2006), Chartier-Kastler, E., Kramer, G., Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Klavuzu, European Association of Urology.
- Şahin, A.S., Atalık, K.E., Ulusoy, H.B., Doğan, N., (2000), Dana Koroner Arterinde 5-HT, Karbakol, KCl ve CaCl<sub>2</sub> ile Oluşan Kasılmalar Üzerine Membranın Na<sup>+</sup> İyonuna Geçirgenliğini Değiştiren Maddelerin Etkisi, T Klin Tıp Bilimleri, 20.
- Şahin, H., Asetilkolin., (2002), Kolinesterazlar ve Alzheimer Hastalığı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Demans Dergisi;2: 69-73, Samsun.
- Şeker, E., (1999), Origanum onites L. Uçucu yağ Altı Suyunun Şan Mide, Fundus, Duodenum, İleum Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Tachado, S.D., Virdee, K., Akhtar, R.A., Abdel-Latif, A.A., (1994), M3 Muscarinic Receptors Mediate An Increase İn Both İnositol Trisphosphate Production And Cyclic AMP Formation İn Dog İris Sphincter Smooth Muscle. J. Ocular Pharmacol. 10, 137–147.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Tamer, M., (2007), Fare, Sıçan ve Kobay İleumlarının Nonadrenerjik Non-Kolinergik Yanıtlarında Taşikininlerin Rolü, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, s. 1-10, Edirne.

Temir Ş.H., Koçyiğit Kaymakçioğlu B., (2013), Atorvastatin Kalsiyumun Valide Edilmiş HPLC Metodu ile Tablet Formundan Analizi, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul.

Thomas, E.A., Baker, S.A., Ehlert, F.J., (1993), Functional role for the M2 muscarinic receptor in smooth muscle of guinea pig ileum. *Mol. Pharmacol.* 44, 102–110.

Toprak, Ç., (2014), Alegebrium (Alt-711) Un İzole Karotis Arter Preparatlarında Fonksiyonel Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

Tuna, S., (2005), Gemcitabine, Vinorelbine, Vioxx (Rofecoxib) ve DMSO'nun C6 Glial Tümör Hücre Kültürlerinde Hücre Büyümesi Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Tuştaş, A.B., Avlan, D., Polat, A., Tamer, L., Büyükaşar, K., Aksöyek, S., (2008), Peritonit oluşturulan sıçanlarda high mobility group box-1 ve tümör nekroz faktör-alfa inhibisyonunun barsak morfolojisi ve motilite üzerine etkisi, *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 22(1): s. 15-24, Mersin.

Ulus, R., (2012), Karbonik Anhidraz İnhibitörü Olarak Yeni Akridin Sülfanamit Türevlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonları, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

Vanner, S., Suprenant, A., (1996) Neural reflexes controlling intestinal microcirculation. *Am. J. Physiol.*; 271, s.223-230.

Vispè, S., Vandenberghe, I., Robin, M., Annereau, J.P., Crèancier, L., Pique, V., Galy, J.P. ve ark., (2007), Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome, *Biochem Pharmacol*, 73, 1863–1872.

Yang, C.M., (1991), Characterization of muscarinic receptors in dog tracheal smooth muscle cells. *J. Auton. Pharmacol.* 11, 51–61.

Yılmaz, H.R., Uz,E., Yucel,N., Altuntas, İ., Ozcelik, N., (2004), Protective Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Diabetic Rat Liver, *J Biochem Molecular Toxicology*, cilt.18, s. 4.

Zhang, L.B., Buxton, I.L., (1991), Muscarinic receptors in canine colonic circular smooth muscle. II. Signal transduction pathways. *Mol. Pharmacol.* 40, 952–959.

Zhang, Y., Molimard, M., Advenier, C. (1996), Influence of Methoctramine on the Acetylcholine-Isoprenaline Functional Antagonism in the Guinea Pig Isolated Trachea, *Fundam Clin. Pharmacol.*, 10: 436-441.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

Wade, G.R., Sims, S.M., (1993), Muscarinic Stimulation Of Tracheal Smooth Muscle Cells Activates Large-Conductance Ca(2+)- Dependent K<sup>+</sup> Channel. Amer. J. Physiol. 265, C658–C665.

**EKLER****EK1: Etik Kurul Başvurusu**

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

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	Sıçan İleumu Düz Kası Kasılma- Gevşeme Yanıtları Üzerine; Ammonium Pyrrolidone Dithiocarbamate, Atorvastatin Ca, Caffeic Acid Phenil Ester ve SG-Benz'in Etkileri	
	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Yrd Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Yrd Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Yrd Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI Prof.Dr.Hayri DAYIOĞLU Hulya KÖKDAĞGİL	Volkan MERCAN Sinem Deniz AKÇA Okan Ali İNAN
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	1 Ay	
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	Wistar Albino (E) – 40 adet	
DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	--		

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>
		ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No : 2014.05.04</b>	<b>Tarih : 14.05.2014</b>
		Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletmesine <b>OY BİRLİĞİ</b> ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmalarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin 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	
Yrd. Doç. Dr. M.Kasım ÇAYCI Üye	Biyoloji Anabilim Dalı	Fen-Edebiyat Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Muhammed OYLUMLU Üye	Kardiyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Zalfü 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	

\* Araştırma ile ilişkisi