

Süleyman AYDIN'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "KEKİK (*Origanum onites* L.) YAĞ-ALTI-SUYU'NUN FARMAKOLOJİSİ" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

19./01./1996

Üye: Prof. Dr. Melih ALTAN

Üye: Prof. Dr. Nurgay ARI

Üye: Prof. Dr. Yusuf ÖZDİRK

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 09.01.96.. gün ve 2./1./... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
i. İçindekiler	i
ii. Özet	vi
iii. Summary	vii
iv. Teşekkür	viii
v. Şekiller	ix
vi. Tablolar	xi
vii. Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	2
1.1. Kekik ( <i>Origanum onites</i> L.)	2
1.1.1 Bitkinin botanik özellikleri	2
1.1.2 Etnofarmakolojik kullanımları	3
1.1.3 Bitkinin ekonomik önemi	7
1.1.4 Bitkinin kimyasal özellikleri	8
1.1.5 Bitkinin farmakolojik ve biyolojik etkileri	9
1.1.5.1 Mikrobiyolojik çalışmalar	9
1.1.5.2 Diğer biyolojik çalışmalar	10
1.1.6 Çalışmanın amacı	12
2. SİNDİRİM SİSTEMİ	18
2.1. Sindirim sisteminin morfolojisi	19
2.2. Sindirim sisteminin fizyolojisi	29
2.3. Sindirim sisteminin farmakolojisi	71
3. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	108
3.1. Kardiyovasküler sisteme giriş	109
3.2. Lokal ayar mekanizmaları	109
3.2.1. Otoregülasyon	109
3.2.2. Vazodilatör metabolitler	110

3.2.3.	Yerel damar daralması	110
3.3.	Endotelden salıverilen maddeler	111
3.3.1.	Prostasiklin ve tromboksan A <sub>2</sub>	111
3.3.2.	Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)	111
3.3.3.	EDRF'nin diğer işlevleri	112
3.3.4.	Endotelinler	113
3.3.5.	Endotelinlerin diğer işlevleri	114
3.4.	Hormonlar ile sistemik düzenlenme	114
3.4.1.	Kininler	114
3.4.2.	Natriüretik hormonlar	115
3.4.3.	Dolaşımdaki vazokonstriktörler	115
3.5.	Sinir sistemi ile sistemik regülasyon	116
3.5.1.	Sinirsel ayar mekanizmaları	116
3.5.2.	Kan damarlarının innervasyonu	116
3.5.3.	Kardiyak innervasyon	117
3.5.4.	Vazomotor kontrol	118
3.5.5.	Vazomotor alanın afferentleri	119
3.5.6.	Baroreseptörler	119
3.5.7.	Karotid sinus ve Aort yayı	120
3.5.8.	Tampon sinirinin aktivitesi	120
3.5.9.	Baroreseptörlerin yeniden ayarlanması (resetting)	121
3.5.10.	Tampon sinirinin kesilmesi ve karotid klemp	122
3.5.11.	Atriyal gerilme reseptörleri	122
3.5.12.	Ekstraselluler sıvı (ESS) hacminin düzenlenmesinde baroreseptörlerin rolü	122
3.5.13.	Bainbridge refleksi	122
3.5.14.	Sol ventrikül reseptörleri	123
3.5.15.	Pulmoner reseptörler	123
3.5.16.	Klinik test ve stimülasyonlar	124
3.5.17.	Kemoreseptör stimülasyonunun vazomotor alan üzerine olan etkileri	125

3.5.18.	Vazomotor alan üzerine doğrudan etkiler	125
3.5.19.	Somatosempatik refleks	126
3.5.20.	Sempatik vazodilatör sistem	126
3.5.21.	Kalp hızının kontrolü	127
3.5.22.	Kardiyovasküler sistem üzerinde farmakolojik etkili bileşikler	127
4.	GEREÇ ve YÖNTEMLER	134
4.1.	Deney hayvanları	135
4.2.	Kullanılan kimyasal madde ve malzemeler	135
4.2.1.	Malzemeler	135
4.2.2.	Kimyasal maddeler	136
4.3.	Kullanılan deneysel sistem ve düzenekler	138
4.3.1.	Bitkiden YAS elde edilmesi ve fraksiyonlanması	138
4.3.2.	Antimikrobiyal aktivite	138
4.3.3.	Toksisite testleri	139
4.3.3.1.	Akut toksisite testi ve LD <sub>50</sub> tayini	139
4.3.3.2.	Kronik toksisite testi	139
4.3.4.	Genel davranış testi	140
4.3.5.	Analjezi (tail-flick) testi	140
4.3.6.	Barbiturat uyku zamanı testi	140
4.3.7.	Safra akış testi	140
4.3.8.	Safra analizi (ince tabaka kromatografisi)	141
4.3.9.	Kan basıncı ölçümleri	142
4.3.10	Bronkospazm ölçümü	142
4.3.11.	İzole organ banyosu deneyleri	143
4.3.11.1	İzole ileum deneyleri	143
4.3.11.2	İzole aorta deneyleri	143
4.3.11.3	İzole vas deferens deneyleri	144
4.3.12.	Histolojik çalışmalar	144
4.3.12.1	Fare karaciğeri	144

4.3.12.2	Sıçan karaciğeri	145
4.3.12.3	Sıçan dalağı	145
4.3.12.4	Sıçan pankreası	146
4.3.13.	Anti-Obesite testi	146
4.3.14.	Biyokimyasal çalışmalar	146
4.3.14.1	Kan şeker düzeyleri	146
4.3.14.2	Kan trigliserit düzeyleri	146
4.3.14.3	Kan kolesterol düzeyleri	147
4.3.15.	Yüzme testi	147
4.3.16.	Veri analizi ve istatistik hesaplama	147
5.	BULGULAR	151
5.1.	YAS fraksiyonları ve aktiflikleri	152
5.2.	Antibakteriyel aktivite	153
5.3.	Toksisite testleri	153
5.3.1	Akut toksisite testi	153
5.3.2	Kronik toksisite testi	153
5.4.	Genel davranış testi	153
5.5.	Analjezi (tail-flick) testi	153
5.6.	Barbiturat uyku zamanı testi	154
5.7.	Safra akışı deneyleri	154
5.8.	Safranin ITK bulguları	154
5.9.	Kan basıncı deneyleri	154
5.10	Brokospazm deneyleri	154
5.11	İzole organ banyosu deneyleri	155
5.11.1	İzole ileum deneyleri	155
5.11.2	İzole aorta thoracica deneyleri	155
5.11.3	İzole vas deferens deneyleri	156
5.12.	Histolojik test sonuçları	156
5.12.1	Fare karaciğeri	156
5.12.2	Sıçan karaciğeri	156

5.12.3	Sıçan pankreası	156
5.12.4	Sıçan dalağı	157
5.13.	Anti-Obesite test sonuçları	157
5.14.	Biyokimyasal çalışmalar	157
5.15.	Yüzme testi	157
6.	Tartışma	197
7.	Kaynaklar Dizini	214

## ÖZET

Antik çağlardan beri kekik olarak kullanılmakta olan bitkilerin başında *Origanum onites* L. gelmektedir. Bugün bu bitki türünün kullanımına devam edilmekle birlikte ekonomik önemi her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda kekik yağ-altı-suyunun çeşitli terapötik amaçlarla halk arasında kullanıldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada YAS'nun farmakolojik etkilerinin taranması amaçlanmıştır. YAS'nun akut ve kronik toksisitesi, antibakteriyel ve antifungal etkileri, genel davranışlar üzerine etkisi, analjezik etkisi, barbiturat uyku zamanı ve safra akışı üzerine olan etkileri, izole aorta, ileum ve vas deferens preparatları üzerine olan etkileri, karaciğer, pankreas ve dalak gibi bazı iç organlara olan etkilerinin histolojik açıdan incelenmesi, kan şekeri, kolesterol ve trigliserit gibi biyokimyasal parametrelere olan etkisi, obesite ve genel vücut performansına olan etkileri, kan basıncı ve solunum sistemleri üzerine olan etkileri de *in vivo* olarak incelenmiştir. YAS'nun ne akut ne de kronik herhangi bir toksik etkisinin bulunmadığı, sindirim ve kardiyovasküler sistem üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Biyoesseye yönlendirilmiş ayrıştırma yöntemiyle elde edilen YAS fraksiyonlarından hekzanlı ekstrenin inhibitör nitelikte bileşikler taşıdığı, öte yandan kloroformlu ekstresinin kardiyovasküler etkilerden sorumlu bileşikler içerdiği bulunmuştur. Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkinin kloroformlu ekstrede bulunan ve içinde **cis-p-ment-4-en-1,2-diol** ve bunun **3-en izomeri**'nin ana bileşik olarak, karvakrol gibi diğerlerinin minor bileşik olarak bulunduğu gösterilen ve İTK'de R<sub>f</sub> değeri 7 olan lekeden ileri geldiği anlaşılmıştır. Kardiyovasküler etkinin, spesifik olarak **alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptörler** üzerinde agonistik etki aracılığıyla ortaya çıktığı anlaşılmış ve böylece bu reseptörler üzerine selektif etkili agonist varlığı **ilk kez** gösterilmiş bulunmaktadır.

## SUMMARY

*Origanum onites* L. is a widely used herb as thyme since antiquity. Today, it has also gained a considerable commercial importance besides its widespread ethnomedical use. Recently its Aqueous Distillate which accumulates under the essential Oil (ADO) is reported to be used for various therapeutic purposes in folk medicine. Taking into all these considerations, a pharmacological screening of ADO is conducted in this study which are; acute and chronic toxicity, antibacterial and antifungal tests, effects on general behaviour and hippocampal screening, analgesia test, barbiturate sleeping time and bile flow tests, *in vivo* blood pressure, bronchospasm, general performance (swimming) and obesity tests, microscopic investigations of liver, pancreas and spleen, biochemical tests of blood glucose, triglyceride and cholesterol, and isolated organ bath experiments of ileum, aorta and vas deferens. *O.onites* ADO is observed to be active on gastrointestinal and cardiovascular systems in terms of having inhibitory and stimulatory effects, respectively. Its gastrointestinal inhibitory components were found to be in hexane fraction (ADO<sub>h</sub>) and cardiovascular stimulant components were found to be in chloroform fraction (ADO<sub>c</sub>) which were obtained by bioassay guided fractionation. The cardiovascular stimulatory action was concluded to depend on the interaction between **alpha<sub>1b</sub>-adrenoceptors** and ADO<sub>c</sub>. To our knowledge, this is the first to report the pharmacological screening of *O.onites* L. ADO and substances having agonistic effects on **alpha<sub>1b</sub>-adrenergic receptors**. Cardiovascular active substances are shown to reside in R<sub>f</sub> 7 TLC spot of ADO<sub>c</sub> which contains **cis-p-menth-4-ene-1,2-diol** and its **3-ene isomer** as major components and some other minor compounds like carvacrol.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarı ve gerekli tüm olanakları sağlayan Anadolu Üniv. Eczacılık Fak. Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın hocam Prof.Dr. K.Hüsnü Can BAŞER'e,

Bir farmakolog olarak gerekli bilimsel titizlik ve evrensel bilimsel standart ve ilkeleri kazanmamda olduğu kadar, her türlü bilimsel ve kişisel desteği sağlayan Anadolu Üniv. Eczacılık Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e,

Sprague-Dawley sıçanların ve kobayların sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uludağ Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS'a ve başta deney hayvanları olmak üzere her türlü gerekli desteği sağlayan Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr. İpek CİNGİ'ye,

Başta deney hayvanları olmak üzere, her türlü laboratuvar olanaklarını esirgemeyen Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr. Neş'e TUNÇEL'e, In vivo kan basıncı deneylerinde gerekli yardımlarını esirgemeyen Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Öğretim üyelerinden Yard.Doç.Dr. Kubilay UZUNER'e

Sonuçların belgelendirilmesi ve çizimlerinde değerli yardımlarından yararlandığım Anadolu Üniv. Fen Fak. Biyoloji bölümü öğretim üyesi Yard.Doç.Dr. Melih ZEYTİNOĞLU'na

Mikrobiyolojik testler sözkonusu olduğunda her zaman değerli bilgi ve becerileriyle bir başvuru kaynağı haline gelen deneysel yardımlarını esirgemeyen Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ar. Gör. Dr. Mustafa ŞENGÜL'e

Histolojik laboratuvar olanaklarından yararlandığım Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr. Ergin AÇIKALIN'a, histolojik kesitlerin değerlendirilmesinden histolojik doku fotoğraflarının çekilmesine dek değerli yardımlarını esirgemeyen Histoloji ve Embriyoloji öğretim üyesi sayın hocam Doç.Dr. Firdevs GÜRER'e ve histolojik doku ve preparatların hazırlanmasında emeği geçen Histoloji ve Embriyoloji laboratuvar teknisyeni Hatice'ye

Bu çalışmanın alanıyla ilgili en yeni bilimsel gelişmelere anında ulaşabilmemi sağlayan ve bu amaçla gerekli yardımlarını esirgemeyen California Üniversitesinden Sayın Dr. Y. TONTA'ya, Anadolu Üniv. ve Osmangazi Üniversiteleri Merkez Kütüphanelerine,

Çalışmanın her aşamasında gerekli öneri, destek ve sabırlarından dolayı, Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı Ar. Gör. ve sevgili eşim Yasemin AYDIN'a

ve başta Ar.Gör. Nurhayat ERMİN, Ar.Gör. Rana BEİS ve Ar.Gör. Tuba Herekman olmak üzere gerekli tüm yardımlarından dolayı TBAM mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

## ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.01	<i>Origanum onites</i> L. resmi	.
Şekil 1.02	<i>Origanum onites</i> L. yayılış alanı	14
Şekil 1.03	Kekik suyu'nun folklorik hazırlanışı ve kazan	15
Şekil 1.04	Kekik dışsıtım değerleri (herba)	16
Şekil 1.05	Kekik yağı dışsıtım değerleri	17
Şekil 4.01	Histolojik doku takip işlemi	150
Şekil 5.01	YAS elde edilmesi ve fraksiyonlanması	164
Şekil 5.02	Kekik yağının iki ayrı sistemde karşılaştırılması	165
Şekil 5.03	YASh'nin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve kekik yağı	166
Şekil 5.04	Safra akış testinde toplanan safraların ITK analizi	167
Şekil 5.05	YAS'nun izole sıçan ileumu üzerine etkisi	168
Şekil 5.06	YASh'nin izole kobay ileumu üzerine etkisi	169
Şekil 5.07	YAS'nun barbiturat uyku zamanı üzerine etkisi	170
Şekil 5.08	Safra akış testi sonuçları (a:yüzde ve b:mL. olarak)	171
Şekil 5.09	YAS'nun tail-flick testi üzerine etkisi	172
Şekil 5.10	YAS'nun vücut ağırlığı üzerine etkisi	173
Şekil 5.11	YAS'nun serum trigliserit düzeylerine etkisi	174
Şekil 5.12	YAS'nun serum glukoz düzeylerine etkisi	175
Şekil 5.13	YAS'nun serum kolesterol düzeylerine etkisi	176
Şekil 5.14	YAS'nun izole sıçan aortası üzerine etkisi	177
Şekil 5.15	YAS'nun izole kobay aortası üzerine etkisi	178
Şekil 5.16	YAS'nun izole sıçan vas deferens üzerine etkisi	179
Şekil 5.17	YAS'nun farelerde yüzme performansına etkisi	180
Şekil 5.18	YAS ve Rf 7'nin <i>in vivo</i> kan basıncı üzerine etkisi	181
Şekil 5.19	YASh'nin izole aorta üzerine etkisi	182
Şekil 5.20	YASh'nin izole sıçan ileumu üzerine etkisi	183
Şekil 5.21	YAS'nun <i>in vivo</i> solunum sistemi üzerine etkisi	184
Şekil 5.22	YASc'nin izole sıçan vas deferens üzerine etkisi	185

Şekil 5.23	YASc'nin izole kobay aortası üzerine etkisi	186
Şekil 5.24	YAS'nun izole sıçan aortası üzerine etkisi	187
Şekil 5.25	YAS'nun izole kobay aortasına etkisi (a:YAS b:YASc)	188
Şekil 5.26	YASc'nin izole sıçan aortası üzerine etkisi	189
Şekil 5.27	YASc'nin izole kobay ileum üzerine etkisi (Pra.)	190
Şekil 5.28	YASh'nin izole kobay ve sıçan ileumlarına etkisi	191
Şekil 5.29	YAS ve YASc izole kobay distal ileumuna etkisi (Met)	192
Şekil 5.30	Fare karaciğerinin mikroskopik kesiti (normal)	193
Şekil 5.31	Fare karaciğerinin mikroskopik kesiti (test)	193
Şekil 5.32	Sıçan karaciğerinin mikroskopik kesiti (normal)	194
Şekil 5.33	Sıçan karaciğerinin mikroskopik kesiti (test)	194
Şekil 5.34	Sıçan pankreasının mikroskopik kesiti (normal)	195
Şekil 5.35	Sıçan pankreasının mikroskopik kesiti (test)	195
Şekil 5.36	Sıçan dalağının mikroskopik kesiti (normal)	196
Şekil 5.37	Sıçan dalağının mikroskopik kesiti (test)	196
Şekil 6.01	Ökaryotik hücrelerde sinyal iletim sistemleri	211
Şekil 6.02	Alfa <sub>1a</sub> - ve alfa <sub>1b</sub> -adrenerjik reseptörler	212
Şekil 6.03	Rf 7'deki kimyasal bileşiklerin ve noradrenalin'in yapısı	213

## TABLULAR

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 3.01	Kalp hızını etkileyen etkenler	133
Tablo 4.01	Barbiturat uyku zamanı için gruplar ve ilaçlar	149
Tablo 4.02	Histolojik doku takibi için nötral formol bileşimi	149
Tablo 5.01	YASh ve YASc'nin kimyasal bileşimleri	158
Tablo 5.02	YAS'nun bazı mikroorganizmalar üzerine etkisi	159
Tablo 5.03	YAS'nun akut ve kronik toksisite sonuçları	160
Tablo 5.04	YAS'nun barbiturat uyku zamanına etkisi	160
Tablo 5.05	YAS'nun sıçan vücut ağırlıklarına etkisi (ortalama)	161
Tablo 5.06	YAS'nun sıçan vücut ağırlıklarına etkisi (yüzde)	162
Tablo 5.07	YAS'nun sıçan serum glukoz, trigliserit ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi	163
Tablo 5.08	YAS'nun farelerde yüzme performansına etkisi	163

## KISALTMALAR

YAS :	Kekik Yağ-Altı-Suyu
YASh:	Kekik Yağ-Altı-Suyu'nun hekzan ekstresi
YASc:	Kekik Yağ-Altı-Suyu'nun kloroform ekstresi
ITK :	İnce Tabaka Kromatografisi
Rf 7:	YASc içerisinde var olan ve ITK analizinde Rf değeri 7 olduğu için "Rf 7" olarak adlandırılmış olan bileşik.
PI :	Fosfatidilinositol
PLC :	Fosfolipaz C enzimi
PLA <sub>2</sub> :	Fosfolipaz A <sub>2</sub> enzimi
PKC :	Protein Kinaz C enzimi
IP <sub>3</sub> :	İnositol trifosfat
Ca <sup>2+</sup> :	Kalsiyum iyonu
DAG :	Diasilgliserol
VIP :	Vazoaktif intestinal peptit
EDRF:	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
NO :	Nitrik oksit
H.-E.:	Hematoksilin-Eosin
BYA :	Biyoessayle yönlendirilmiş ayırıştırma (bioassay guided fractionation)
ADO :	Aquaeus distillate accumulating below the essential oil
CGRP:	Kalsitonin geni ile ilgili peptit (Calcitonin gene related peptide)



*Origanum onites* L.

## GİRİŞ ve AMAÇ

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

### 1.1. Kekik (*Origanum onites* L.)

Kekik, hem baharat hem de ilaç olarak halk tarafından halen kullanılmakta olan ve dolayısıyla yaygın olarak bilinen bir bitkidir. Kekik, sadece bugün değil, antik çağlardan beri kullanılmaktadır. Bu denli eski ve yaygın kullanımına rağmen, 'kekik' adı ile kullanılan birden fazla bitki türü söz konusudur ve bu bitkilerin ortak özelliklerinin başında 'timol' ve 'karvakrol' gibi karakteristik koku veren uçucu bileşenlere sahip olmalarıdır (1). 'Kekik' adıyla bilinen bitkiler arasında, *Thymus*, *Coridothymus*, *Thymbra*, *Satureja* ve *Origanum* cinslerine ait bitki türleri vardır (1-3). Bu bitki cinslerine ait tür sayıları hayli fazla olup, endemizm oranları da oldukça yüksektir. Örneğin, *Thymus* cinsine ait 38 adet tür ve %52.6 oranında endemizm, *Origanum* cinsine ait 23 adet tür ve %65.2 oranında endemizm söz konusudur (4).

Neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir kullanıma sahip olan kekiğin en çok bilinen ve kullanılan türü *Origanum onites* L.'tir. Bu tür, 'kekik' adıyla bilinen ve en yaygın kullanımı olmakla kalmayıp, yurtdışında 'kekik' anlamına gelen 'oregano' adının da kaynağı olmuştur. Ayrıca, son yıllarda Türkiye'nin bir dışsattım ürünü olarak, giderek artan bir ekonomik değer kazanmış, öte yandan bu artan ekonomik öneme paralel olarak, doğadan aşırı miktarda toplanması sonucunda ekosistemden yok olma tehlikesi ile karşı karşıya kalmıştır (5).

Binyıllardan bu yana kullanılmakta olmasına rağmen, son yıllarda Yağ altı suyu'nun etnomedikal kullanımı konusunda yeni bilgiler sunulmuş, ve bu yeni bilgiler ışığında, 'kekik' adıyla bilinen en yaygın bitki türü olan *O.onites* L. türünün, bu yeni etnofarmakolojik kullanımına paralel olarak, farmakolojik aktivitesinin var olup olmadığının ortaya konulması bu çalışmada amaçlanmıştır.

#### 1.1.1. *O.onites* L.'in Botanik Özellikleri

Bitkinin Latince isimleri:

*Origanum onites* L.

Syn: *Origanum smyrnaem* L., *O. pallidum* Desf., *Majorana smyrnaea* (L.) Kostel., *M. onites* (L.) Bentham, *M. onites* (L.) Bentham var. *columnaris* Rech.Fil.

Bitkinin Türkçe isimleri:

Kekik, izmir kekiği, güvey otu (6), akkekik, peynir kekiği (7), taş kekik (8).

#### Bitkinin botanik tanımı:

65 cm kadar yükseklikte, hirsut tüylü, yarıçalı bitki. Her gövde 13 cm kadar uzayan 10 çift dal taşır. Yapraklar saplı veya yarı-saplı (sap uzunluğu 6 cm kadar). Yaprak şekli kordat, ovat veya eliptik, 3-22 x 2-19 mm, tepesi akut veya akuminat yada değil. Kenarları çok hafif serrulat veya düz. Damarlar alt yüzde belirgin. Spikulalar korimbus çiçek durumunda, yaklaşık 3-17 x 4 mm. Braktelerin şekli obovat veya eliptik, 2-5 x 1,5-4 mm, tepesi obtustan akuminata kadar değişir. Kenarları düz veya dentikulat. Kaliks 2-3 mm, koralla beyaz, 3-7 mm. Çiçeklenme zamanı Nisan - Ağustos ayları arasında. Kayalık tepeler, yamaçlar ve genellikle kireçli topraklarda, bazen gölgelik yerlerde 1400 m. yüksekliklere kadar yetişir (4).

Yayılışı: Doğu Akdenize özgü bir bitkidir. Sicilya, Yunanistan ve Türkiye’de bulunur. Anadolu’nun güney ve batı bölgelerinde yetişmektedir (şekil 1.2).

#### 1.1.2. Bitkinin Etnomedikal Kullanımı

’Kekik’ ismiyle bilinen çok fazla sayıda bitki türü olmasına rağmen, en yaygın ve kullanımı olanı, *Origanum onites* L. türüdür. Bölgesel yayılış alanlarına göre, diğer *Origanum* türleri *O.onites* yerine kullanılmıştır. Uygarlığın beşiği, tarihsel imparatorluklar ve büyük dinlerin yatağı olan Doğu Akdeniz, aynı zamanda ’kekik’ türünün de yetiştiği ve çeşitli amaçlarla kullanımının yaygınlaştığı bölge olması nedeniyle, neredeyse uygarlık kadar eski bir kullanıma sahip olmuştur.

Tedavi amacının yanısıra, törenlerde de kullanılmıştır. Örneğin, eski Yunan, Roma ve Bizans devirlerinde yeni evlenen çiftlerin başına ’kekik’ tacı takıldığı bilinmektedir (9). Belki de bugün Batı Anadolu’da halk arasındaki kekik isimlerinden birisinin ’güvey otu’ (6) olmasının nedeni de budur.

Kutsal kitaplarda adı geçen ’hyssop’ da bir kekiktir. Ancak, bu kekik türünün, yayılış alanı nedeniyle *O.onites* L. olmayıp, *O.syriacum* olması büyük olasılıktır.

Gene *O.onites* L.’nin fazla bulunma şansının olmadığı Kuzey Afrika’da kekik olarak daha çok *O.majorana* türü kullanılmış ve esas kullanım amacının ’afrodizyak’ olduğu bildirilmiştir (10,11).

Romalı hekim Celsus (M.S. 3-64), *De Re Medecina* adlı eserinde, kekik yağının antiseptik özelliğinden bahseder. X. yüzyıl hekimleri ise öksürüğü şiddetli olan çocuklara

şarapla kaynatılmış kekik verilmesini önermişlerdir. Kekik, ilk kodekslerimizden biri olan Düstur-al-Adviye'de kayıtlıdır ve Şerafettin Mahmuğmi tarafından uyarıcı ve kabız yapabilen bir madde olarak tanımlanmıştır (12).

Eski İstanbullular tarafından, şeker hastalığına karşı kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca böbrek taş ve kumlarını düşürücü olarak, kaynatılmış suyunun içildiği, hayvanlarda şap hastalığına karşı, gene kaynatılmış kekik suyunun hayvanın ağızına tatbik edilerek hayvanın ağızının yıkandığı bildirilmektedir (12).

Çürük dişlere ve diş etleri hastalığına (gingivitis) karşı ve dişten kaynaklanan ağrılara karşı analjezik olarak kullanılmaktadır (6,12).

Soğuk algınlığına karşı, dahilen, kaynatılmış suyunun içildiği (8) ya da kekik uçucu yağının sırta sürülerek haricen kullanıldığı bilinmektedir (12).

En fazla bilinen kullanım şekli, dahilen, suyunun içilmesi şeklindedir. Kekik, kaynatılarak, böbrek taş ve kumlarını düşürmek amacıyla kullanılmasının yanısıra, diüretik (13) olarak, üriner sistem için de kullanılmaktadır.

Sedatif (14) ve yatıştırıcı olarak, sinir sistemiyle ilgili olarak, dolaşım uyarıcısı olarak (1) da kardiyovasküler amaçla kullanıldığı bildirilmektedir.

Antiparaziter ve antihelmintik amaçla kekik (15) yada kekik uçucu yağının kullanıldığı da (12) görülmektedir. Antiparaziter ve antihelmintik etkilerin, kekik uçucu yağ bileşenlerinde bulunan terpenik yapıdaki maddelerden ileri geldiği düşünülmüştür (12). Antiparaziter ve antihelmintik olarak kullanımının yanısıra, kekik, özellikle antik çağlarda venom ve zehirler ile baldıran otuna karşı antidot olma özelliğiyle ün kazanmıştır (16).

Ayrıca, içinde bulunan rozmarinik asite bağlı olarak, antiviral etkili olduğu ileri sürülmüştür (17)

Ağrı kesici etkisinin, diş ağrıları için olduğu kadar, baş ağrıları için de şakaklara sürülerek uygulandığı (18), aynı şekilde baş ve sırt ağrılarında (12) ve dahilen alınan kekiğin kaynatılmış suyunun karın ağrıları için kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle karın ağrısı ve sindirim sistemine ilişkin kekiğin etnofarmakolojik kullanımıyla ilgili veriler en fazla olanıdır. Dolayısıyla, mide barsak ve karın ağrıları için kekik kullanımı, belki de en yaygın şekli oluşturmaktadır (1,6,8,12,14,15,19).

Sindirim sistemini genel olarak etkilediğini belirten 'antispazmodik' ve 'midevi' terimlerinin yanısıra, 'safra söktürücü, kolagog ve koleretik' olarak (15,19) özellikle karaciğer işlevleri için de kullanıldığı bildirilmektedir. Kekiğin koleresis gibi sadece bir karaciğer işlevini değil, aynı zamanda karaciğer hastalıkları ve 'anti-tumor' etkileri nedeniyle, özellikle orta çağda kullanıldığı bildirilmektedir (20).

Görüldüğü gibi, kekik, neredeyse insanlık tarihi ve uygarlıklar kadar eski bir kullanıma sahiptir. Sadece tek bir fizyolojik sistem için kullanılmamıştır. Sindirim sistemi başta olmak üzere, başlıca şu sistemler için kullanıldığı görülmektedir:

- sindirim sistemi
- solunum sistemi (çocuklarda antitusif)
- kardiyovasküler (stimulan)
- ürogenital (diuretik, böbrek taş ve kumlarını düşürücü olarak)
- endokrin (anti-diabetik)
- santral sinir sistemi (sedatif)
- kemoterapötik (antiparaziter ve antihelmintik,
- sindirim sisteminde antimikrobiyal,
- antitümoral ve hepatik)
- antiviral
- genel bir antidot

Bunlara ek olarak, kekiğin, ilaç ve kimya sanayilerinde Aetheroleum Thymi adıyla, uçucu yağı kullanılmakta ve daha çok antitusif ve ekspektoran amaçlı doğal kaynaklı bileşiklerin bulunduğu preparatlarda kullanılmaktadır (21).

Dikkati çeken bir nokta, kekiğin şimdiye dek bildirilen halk arasındaki kullanım şekilleri olarak, toz edilmiş kekik, 'baharat' olarak, ya da kaynatılmış (tıbbi çay) şekillerinden bahsedilmiş olmasıdır. Kekiğin bu folklorik kullanım şekillerine ek olarak, halk arasında, ev gereçleri kullanılarak su distilasyonuna tabi tutulduğunu ve bu distilasyon ürünü olan uçucu yağ altında kalan 'Yağ-Altı-Suyu' (YAS) nun, yukarıda bildirilen amaçlar doğrultusunda, ancak, sadece bu YAS kısmının kullanıldığının bildirilmiş olması dikkati çekmiştir (22). Mide barsak rahatsızlıklarının yanısıra şeker hastalığı gibi endokrin sistem hastalıklarına karşı da kullanılan kekiğin bu YAS şeklinin, halk arasındaki hazırlama şekli bu bildiride ilk kez detaylı olarak rapor edilmiştir (22)

Ege bölgesi, Büyük Menderes havzasında oturan halktan toplanan bilgiler ışığında, kekik yağ-altı-suyu'nun halk arasında hazırlanış ve kullanımı şu şekildedir:

Çalışma materyalini Ege bölgesi, Büyük Menderes havzasında oturan halktan toplanan bilgiler oluşturmuştur. Oral tradisyon tekniği kullanılarak toplanan bilgiler ışığında aşağıdaki değerlendirmeler yapılmış ve toplanan bitki örnekleri Anadolu Univ. Eczacılık fakültesi herbaryumuna teşhis ve tür tayini için konulmuştur.

Büyük Menderes havzasında yaşayan halkın kekik adı altında toplayıp kullandığı bitkinin *O.onites* olduğu saptanmıştır (ESSE 9582). Kekik adıyla bilinen bu tür, bölgede yaşayan halk tarafından kullanılan şeklinin kazan, tencere ve tepsi gibi ev içi imkanların kullanılarak distilasyona tabi tutulmaktadır. Bu distilasyon ürününün yağ-altı suyunun "*Kekik suyu*" adıyla dahilen, uçucu yağının ise haricen kullanıldığı saptanmıştır.

Etnofarmakolojik olarak, yağ-altı suyunun ve uçucu yağın kullanım şu şekildedir:

1 Yağ-altı suyunun kullanımı:

1.1 Sindirim sistemi rahatsızlıklarına karşı (karın ağrısı, bulantı, hazımsızlık)

1.2 Diabet gibi endokrin hastalıklara karşı kullanıldığı saptanmıştır. Burada özellikle dikkati çeken bir nokta, yaşlılık diabeti olarak da bilinen tip 2 diabete karşı kullanılmakta olduğudur.

1.3 safra artırıcı olarak.

2. Uçucu yağın kullanımı:

2.1. Haricen antiseptik ve yara iyi edici olarak.

Burada dikkati çeken bir nokta, ülkenin diğer yörelerinde olduğu gibi distilasyon sonucu elde edilmiş olan uçucu yağdan daha çok "*Kekik suyu*" olarak adlandırılan yağ-altı suyuna değer verilmesi ve bu "*Kekik suyu*"nun acı tat veren uçucu yağdan arındırılmaya çalışılmasıdır. Uçucu yağın kaşıklarla "*Kekik suyu*"nun yüzeyinden alınarak şişelere doldurulduğu, bazen de toprağa döküldüğü öğrenilmiştir.

Distilasyon şekli:

Büyükçe bir kazan, altından ateşle ısıtılacak şekilde ocağa oturtulur. Kazanın orta kısmına bir tencere yerleştirilir ve tencerenin ağzı kapatılmaz. Kazanın içine, tencerenin

çevresini saracak şekilde "*Kekik*" konulur ve herbayı kapatacak şekilde su ilave edilir. Kazanın ağzını tümüyle kapatacak şekilde büyük bir tepsi konur ve tepsi içine soğuk su konulur. Alttan odun ateşi yakılarak kazan ısıtılmaya başlanır (şekil 1.3).

Kazanın içinde suyla karışmış herba, kaynama sonucu tipik bir su distilasyonuna tabi tutulmuş olmaktadır. Kazanın ağzını örten büyük içbükey tepsinin içinde soğuk su bulunması, kazanın içinde oluşan buharın kondense olmasına neden olur. Tepsi içindeki su ısındıkça, zaman zaman soğuk su ile değiştirilir. Kazanın ağzını örten tepsinin orta kısmının hafif çukur olması nedeniyle, kondense olan buhar ortaya doğru kayarak, tam tepsinin orta kısmından aşağıya, kazanın ortasına yerleştirilmiş bulunan tencere içine akar ve bu tencere içinde distilasyon ürünü biriktirilir. Üstte toplanan uçucu yağ tabakası, kaşıklarla başka kap ve şişelere aktarılarak "*Kekik suyu*"nun acı tat alması engellenmeye çalışılır (şekil 1.3).

Üzerinde önemle durulması gereken nokta, kekik yağı işleyen imalathane ve işyerlerinde, halk arasında ilaç olarak kullanılan bu YAS kısmının toprağa atılıyor olmasıdır. YAS'nun döküldüğü yerlerdeki bitkilerin normalden farklı reaksiyon verdikleri, Alanya'daki kekik işleyen bir işyerine ziyaret esnasında bu satırların yazarı tarafından gözlenmiştir. Dolayısıyla, kekik uçucu yağı altında kalan YAS'nda çeşitli aktif bileşiklerin bulunduğu düşünülmekle birlikte, YAS üzerinde, şimdiye kadar hiç bir kimyasal ya da farmakolojik çalışma yapılmamıştır.

İçinde en küçük bir etkili madde bulunması halinde, dışsatımı yapılan kekik uçucu yağ miktarı da dikkate alınır, tonlar ile ifade edilebilecek bir ekonomik ve ulusal zenginliğimizin toprağa dökülmekten kurtarılıp, geri kazanılacağı muhakkaktır.

### 1.1.2. Bitkinin Ekonomik Önemi

Kullanımı çok çeşitli amaçlarla, binlerce yıl eskilere dayanan, kutsal kitaplarda dahi adı geçen 'kekik', son yıllarda ülkemizin önemli bir ekonomik değeri ve dışsatım ürünü olmuştur. Herba olarak, çiçekli dönemde toplanıp, gölgede kurutulan, toprak üstü kısımları çuvallar içinde dövülüp, gövdeyi oluşturan saplar alındıktan sonra köylüler tarafından tüccarlara satılmakta ve tüccarlar aracılığıyla da çeşitli dış ülkelere ihraç edilmektedir.

Şekil 1.4 ve 1.5'e bakıldığında, toplanıp kurutulmuş ve 'toz' haline getirilmiş kekik dışsatımında, son yıllarda neredeyse bir 'patlama' olduğu gözlenmektedir. Sadece 'toz kekik' dışsatımında değil, kekiğin işlenmiş bir ürünü olan 'kekik yağı' yada 'kekik uçucu yağı' dışsatımında da son yıllarda tam anlamıyla bir 'patlama' olduğu göze çarpmaktadır (23).

Dolayısıyla, kekik ve onun işlenmiş ürünü olan 'kekik yağı'nın önemli bir döviz ve ulusal gelir kaynağı olduğu, özellikle kekik yağının "yükte hafif pahada ağır" şeklinde ifade edilebilecek bir değere ulaştığı gözlenmektedir. Bazı örnekler vermek gerekirse;

- kekik ihracatı, 1972 yılında 51 ton, 1982 yılında 1592 ton, 1992 yılında 4744 ton olmuştur.

- kekik yağı ihracatı ise, 1987 yılında 0,6 ton, 1990 yılında 2 ton ve 1992 yılında 5 ton (207 bin ABD doları karşılığı) şeklinde gerçekleşmiştir.

Burada, son derece önemli ama çoğu zaman gözlerden kaçabilen bir diğer noktayı belirtmek gerekmektedir. Gerek toz olarak kekik, gerekse kekik yağı için gerekli olan 'kekik materyali' doğadan (floradan) doğrudan toplanmaktadır. Özellikle çiçeklenme zamanı toplanılan bu bitki tohumlarını dökecek zaman bulamadan çiçeklenme döneminde koparıp çuvallara doldurulmakta, toprakta kalan kökü ise uzun ömürlü olmaması nedeniyle ekosistemden bitkinin kaybolma tehlikesi gündeme gelmiş durumdadır (5,24,25).

Etnofarmakolojik kullanımı gözönünde bulundurulduğunda, ilaç olmaya aday ve henüz keşfedilmemiş kimyasal bileşikleriyle, insanlara şifa dağıtabilecek bir bitki olan *O.onites* L. türünün ekosistemden yok olması, ülkemiz ve insanlık için önemli bir kayıp olacaktır.

Dolayısıyla, bu bitki üzerinde kimyasal ve farmakolojik çalışmaların zaman kaybedilmeden yapılması gerekmektedir.

### 1.1.3. Bitkinin Kimyasal Özellikleri

*Labiatae* familyasının bir üyesi olarak, *O.onites* L. türü de kuvvetli kokulu ve aromatik bir bitkidir. Bu kokuları, uçucu yağından ileri gelmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, *O.onites* uçucu yağı detaylı olarak ortaya konulmuş ve bileşenler bildirilmiştir (26). Yapılan bu çalışmada, uçucu yağ içindeki ana bileşenler; karvakrol (%65.91), linalool (%14.84), timol (%3.64) p-simen (%3.24) ve g-terpinen (%2.08) oranlarında bulunmuşlardır. Bitkinin uçucu yağı içindeki kimyasal maddeler, gruplarına göre; alifatik alkoller (%8.82), oksijenli monoterpenerler (%25.53), monoterpenerler (%23.53), seskiterpenerler (%17.65) ve oksijenli seskiterpenerler (%1.47) bulunmaktadır. Ayrıca, eser miktarlarda alkan, ester, eter, ketonlar da bulunmuştur (26).

Uçucu yağlarının yanısıra, *Labiatae* familyasında bulunan ve dolayısıyla *O.onites* türünde bulunma olasılığı olan kimyasal bileşikler, başlıca; diterpenler (acı madde olarak), triterpenler, kafeik asid ve flavon türevleri bulunmaktadır (27). Bu kimyasal bileşikler arasında, daha önce yapılan çalışmalarda herhangi bir diterpenik madde rapor edilmemiştir.

Oysa, *Labiatae* familyasında farmakolojik olarak son derece aktif diterpenlerin bulunduğu bilinmektedir. Orneğin, *Coleus forskohlii* türünden elde edilen 'coleonol' yada popüler ismiyle forskolin, buna iyi bir örnektir (28-34).

*Labiatae* familyası üyelerinin topraküstü kısımlarında, özellikle yapraklarında ursan, lupan ve oleanan tipi triterpenlerin olduğu bilinmektedir. *Origanum* cinsinden, *O.vulgare* L.'de %0.31 ursolik asit ve eser miktarda oleanolik asit olduğu bildirilmiş, fakat *O.onites* L. türüne ait herhangi bir bilgi yayınlanmamıştır. (27,28,35).

Fenolik bileşikleri:

*Labiatae* familyasının bu bileşiklerinin, *Origanum* cinsinde de var olduğu saptanmıştır. Etnofarmakolojik olarak, antidiyareik ve yara iyileştirici kullanımlarının, bu bileşiklerden kaynaklandığı zaman zaman ileri sürülmüştür. Kafeik asit türevlerinden, 'rozmarinik asid' *origanum* türlerinde bulunmuş ve bu bileşiğin antioksidan (27) ve antiviral olduğu ileri sürülmüştür (17).

Flavonoitler:

*Labiatae* familyasında flavonoitlerin serbest ve glikozit şekilleri yaygın olarak bulunmaktadır. *Origanum* türlerinde daha çok flavon-C-glikozit şekilleri bulunmaktadır (28).

Alkaloit benzeri bileşikler:

Alkaloit bakımından zengin olmayan bu familyada, 'betain', 'betonicin', 'turicin', 'stachydicin' gibi azotlu bileşikler tespit edilmiş olmakla birlikte, *Origanum* cinsi için şimdiye dek herhangi bir veri mevcut değildir (27,28).

#### 1.1.5. Bitkinin Farmakolojik ve Biyolojik Etkileri

##### 1.1.5.1. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Kekik'in deneysel olarak en çok çalışılmış yönü, uçucu yağının mikrobiyolojik aktivitesi olmuştur. Mikrobiyolojik aktivite konusunda, yeterince veriler bulunmakla birlikte, kekik uçucu yağı dışında diğer fraksiyonların antibakteriyel etkisi konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla, denilebilir ki kekik üzerinde yapılan mikrobiyolojik çalışmalar, sadece kekik uçucu yağının mikrobiyolojik aktivitesini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda, kekik uçucu yağının antimikrobiyal etkisinin oldukça yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Kekik uçucu yağının, *Clostridium botulinum*, *Vibrio parahaemolytica*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium* gibi patojen bakterilerin gelişimini 500 ila 2000 ppm dozlarında engellediği, bu etkinin uçucu yağ bileşiminde bulunan terpenik yapıdaki kimyasal bileşenlerden ileri geldiği ve oldukça kuvvetli bir aktivite şeklinde olduğu bildirilmiştir (36-38). Ayrıca, kekik uçucu yağı içindeki ana bileşen olan 'karvakrol'un 125 ppm gibi çok düşük bir derişimde anti-fungal etkili olduğu ve bu dozda hemen hemen tüm patojen funguslara karşı etkili olduğu ortaya konulmuştur (39). Böylece yapılan kapsamlı çalışmalarda, kekik uçucu yağının, *Mentha* sp. (nane), *Salvia* sp. (adaçayı), *Melissa* sp. ve *Laurus nobilis* (defne) gibi teste tabi tutulan diğer bitkilerin arasından, en yüksek anti-fungal etkiye sahip olduğu, Gram pozitif bakterilerin tümüne ve Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas auruginosa* hariç test edilen patojen bakterilerin tümüne etkili olduğu gösterilmiş olmakta (37) ve dolayısıyla, kekik uçucu yağının patojen funguslar, Gram negatif bakterilerin birçoğu ve Gram pozitif bakterilerin tümü dahil olmak üzere, çok geniş bir etki alanı olduğu deneysel olarak ortaya konulmuş bulunmaktadır.

Kekik uçucu yağının, memeli hayvanlar üzerinde LD<sub>50</sub> değerinin 1.3 - 1.6 ml/kg olduğu gözönüne alınırsa (7,22), in vitro koşullarda elde edilen antimikrobiyal etkinin, in vivo koşullarda, fizyolojik mekanizmaların da rol oynadığı etkileri gözönünde bulundurularak, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerden geçerek vücut içindeki patojen mikroorganizma üzerinde terapötik konsantrasyona erişip, antimikrobiyal etkili olup olmayacağına ilişkin henüz hiç bir test yapılmış değildir. Bunun da kapsamlı ve ayrı bir çalışma konusu olacağı söylenebilir.

#### 1.1.5.2. Diğer Biyolojik Çalışmalar

##### Akut Toksikite ve LD<sub>50</sub> değeri:

Bu alanda yapılmış olan farmakolojik çalışmalar, son derece az ve yetersizdir. *O.onites* L. uçucu yağının LD<sub>50</sub> değerinin 1.3 ml/kg (22) ila 1.6 ml/kg (7) değerleri arasında olduğu bilinmektedir.

Kekik uçucu yağının letal dozlarında ölüm nedeninin esas olarak santral mekanizmalarla gelişen solunum yetmezliği olduğu bilinmektedir (22). Çünkü test sırasında yapılan otopsi sonucunda, yeni ölmüş olan deney hayvanın kalbinin hala atmakta olduğu gözlenmiştir (Aydın, S., yayınlanmamış gözlemler).

##### Analjezik etkisi

Kekik uçucu yağının analjezik etkili olduğu halk arasında öteden beri bilinmektedir (18). Kekik uçucu yağının analjezik etkisinin var olduğu deneysel olarak hem hot-plate yöntemiyle (7) hem de tail-flick yöntemiyle yapılan (40) iki ayrı çalışmada gösterilmiştir.

Çalışma materyalimiz olan bitkinin uçucu yağının ana bileşenini oluşturan 'karvakrol'un, prostaglandin inhibisyonu yaptığı da kanıtlanmıştır (41,42).

#### İzole organ çalışmaları

Kekik ile yapılmış izole organ çalışmaları, diğer çalışmalar gibi, çok azdır. Kekik uçucu yağının tween 80 ile oluşturulan emülsiyonunun sindirim sistemi düz kaslarında inhibitor (antipazmodik) etkili olduğu gösterilmiştir (7). Çay şeklinde hazırlanan şeklinin, YAS şeklinin ya da uçucu yağı dışındaki herhangi bir kekik fraksiyonun izole organlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Kuzey Afrika'da 'kekik' olarak kullanılan *Origanum* türlerinden biri olan *O.compactum* L.'in çay şeklinde hazırlanmış şekli, (sulu ekstresi) izole organlar üzerinde etkileri incelenmiştir. Asetilkolin, histamin, serotonin ve BaCl<sub>2</sub> gibi kastırıcı ajanların kullanıldığı bu deneylerde, *O.compactum* L. sulu ekstresinin izole kobay ileumu üzerinde inhibitor etkili olduğu gözlenmiştir. Kekik ekstresinin inhibitor etkisinin esas olarak intraselluler kalsiyum artışının engellenmesi sonucu ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (43). Sulu ekstresinin izole organlar üzerinde inhibitor etkisi bulunan *O.compactum* türünün uçucu yağının kimyasal özellikleri de incelenmiş ve bunların timol ve karvakrol'ce zengin uçucu yağların olduğu bulunmuştur (44).

#### Hepatik etkiler:

Karvakrol ile yapılan bir çalışmada, karaciğer harabiyetinin bir göstergesi olarak ölçülen transaminaz düzeylerinde dikkate değer bir azalmaya yolaçtığı gözlenmektedir (45). Karaciğer ile ilgili olarak, Fransa'da yapılan bir çalışmada, diğer bir *Origanum* türü olan *O.glaucum* uçucu yağının koleretik etkili olduğu bulunmuştur (46).

In-vitro koşullarda glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi ile yapılan deneylerde, karvon'un kanser yapıcı kimyasal ajanların etkisini önleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur (47).

Gene, çalışma materyalimiz olan bitkinin uçucu yağının bir bileşeni olan **karvon**'un kan-beyin engelini geçebildiği bilinmektedir (48).

Dolayısıyla, gerek kekik uçucu yağı, gerekse kekik kaba ekstraları ile yapılan deneysel çalışmaların, kekiğin binyıllar boyunca çok çeşitli amaçlar doğrultusunda kullanımı gözönünde bulundurulduğunda, şaşırtıcı şekilde son derece az ve yetersiz olduğu gözlenmektedir. Ayrıca, bitkinin halk arasında kullanıldığı biçimlerden biri olan YAS üzerinde hiç bir kimyasal ve farmakolojik çalışma olmadığı gibi, kekik (*O.onites* L.) sulu ekstresi ile de hiçbir toksikolojik ve farmakolojik çalışma (LD<sub>50</sub> tayini, koleresis, izole organ banyosu, kan basıncı, solunum sistemi ve bronkospazm gibi çeşitli fizyolojik sistemler üzerine olan etkilerini ele alan çalışmalar) henüz yapılmış değildir. Oysa bugün, standardize edilmiş bazı ekstre ve bitkisel preparatların ilaç olarak Almanya gibi gelişmiş ülkelerde dikkate değer ölçülerde kullanılmakta olduğu bilinmektedir (49). Özellikle son yıllarda, kısaca batı dünyası olarak bildiğimiz gelişmiş ülkelerde doğal ve bitkisel kaynaklı ilaçlara olan ilginin son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (50). Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerde de giderek artan bir şekilde, bu türden doğal ve bitkisel kaynaklı preparatların kullanıma sunulduğu bilinmektedir. Geleneksel halk hekimliği temelini tarih öncesine dayandığı Çin Halk Cumhuriyeti iyi bir örnek olarak ele alınabilir. Son yıllarda, bu ülkede doğal kaynakların hem saf madde olarak, hem de standardize edilmiş preparat olarak çeşitli amaçlarla yeni ilaçların kullanıma sunulduğu bildirilmektedir (51). Bu preparatlara örnek vermek gerekirse, antipiretik olarak *Bupleurum chinensis* herba ve kökü, stres azaltıcı olarak *Acanthopanax senticosus* kökü, antihiperlipidemik olarak *Crataegus pinnatifidus* yapraklı meyvaları ve *Polygonatum odoratum* rizomu, koroner hastalıklara karşı *Ganoderma lucidum* meyvaları ve *Salvia miltiorrhiza* kökü sayılabilir. Doğal kaynaklardan elde edilen ve kullanıma sunulmuş olan aktif kimyasal bileşikler arasında ise, sivrisinek kovucu olarak **d-8-acetoxycarvotanacetone**, antikolinerjik olarak **anisodin**, antimalaryal olarak **arteannuin** ve **artemether**, analjezik olarak **dafnetin**, antihiperlipidemik olarak **diallyl trisulfide**, erkeklerde antifertiliteye yönelik olarak **gossipol**, antimikrobiyal olarak **linalool**, okluzif serebral damar hastalıklarına karşı **scutellarin**, fasiyal paralizi için **securinine** örnekler arasında sayılabilir (51).

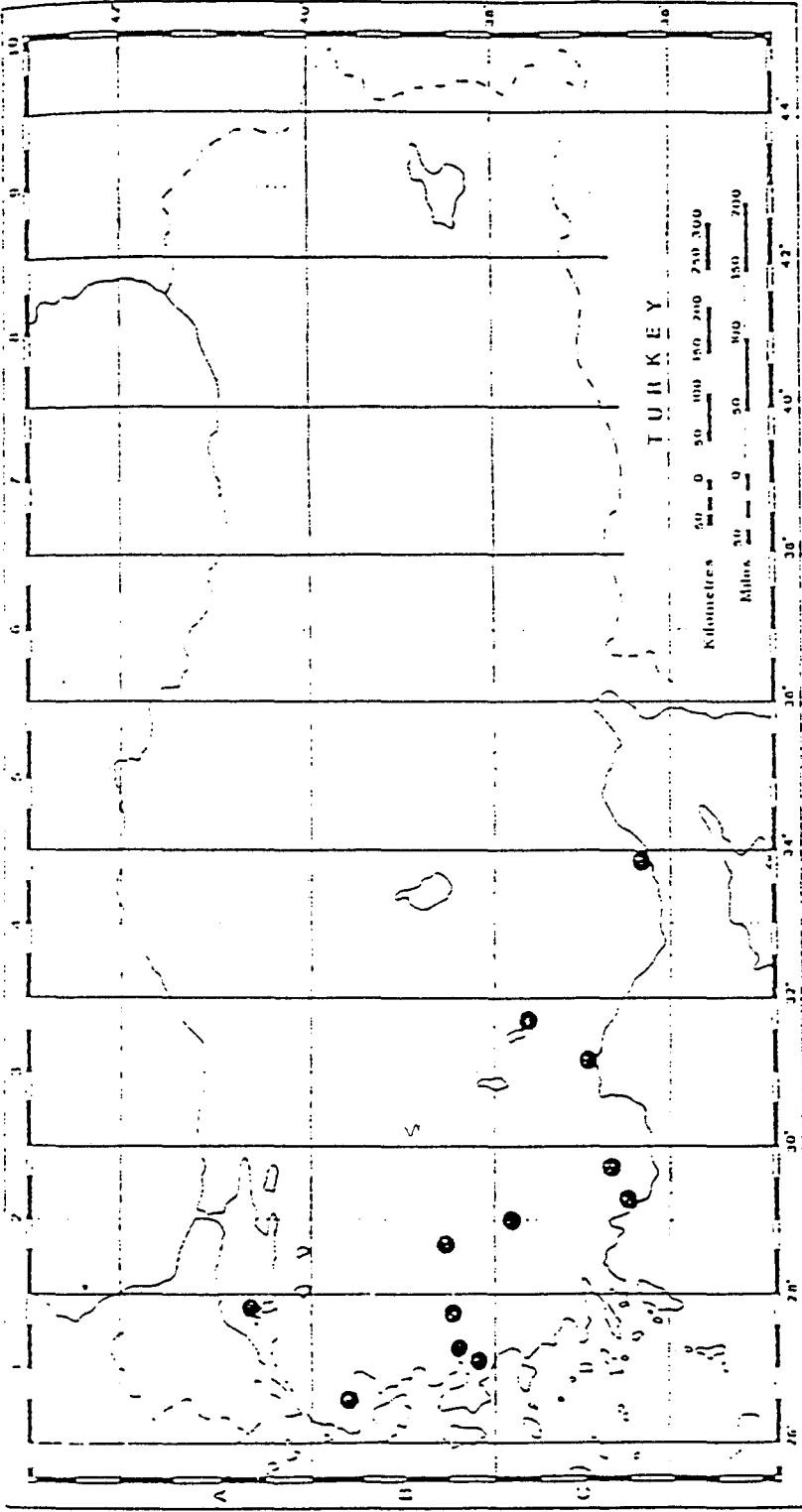
#### 1.1.6. Çalışmanın amacı

Yukarıda belirtildiği gibi, kekik olarak kullanılan *O.onites* L. türü hem etnofarmakolojik kullanımı, hem her geçen gün artan ekonomik önemi ve öte yandan ekosistemden yokolma tehlikesi altında olan bir tür olması nedeniyle ilgi çeken bir türdür. Bu nedenlerin yanısıra, uyarlıklar boyunca etnofarmakolojik kullanıma paralel olarak farmakolojik profili kabaca

da olsa ortaya koyan hiç bir çalışmanın yapılmamış olması ve halen mutfaklarımızda yer alan yaygın bir kullanım alanına dağılan bir 'baharat' olması, 'kekik' ile ilgili bir farmakolojik tarama yeterince kuvvetli nedenler ortaya çıkmıştır.

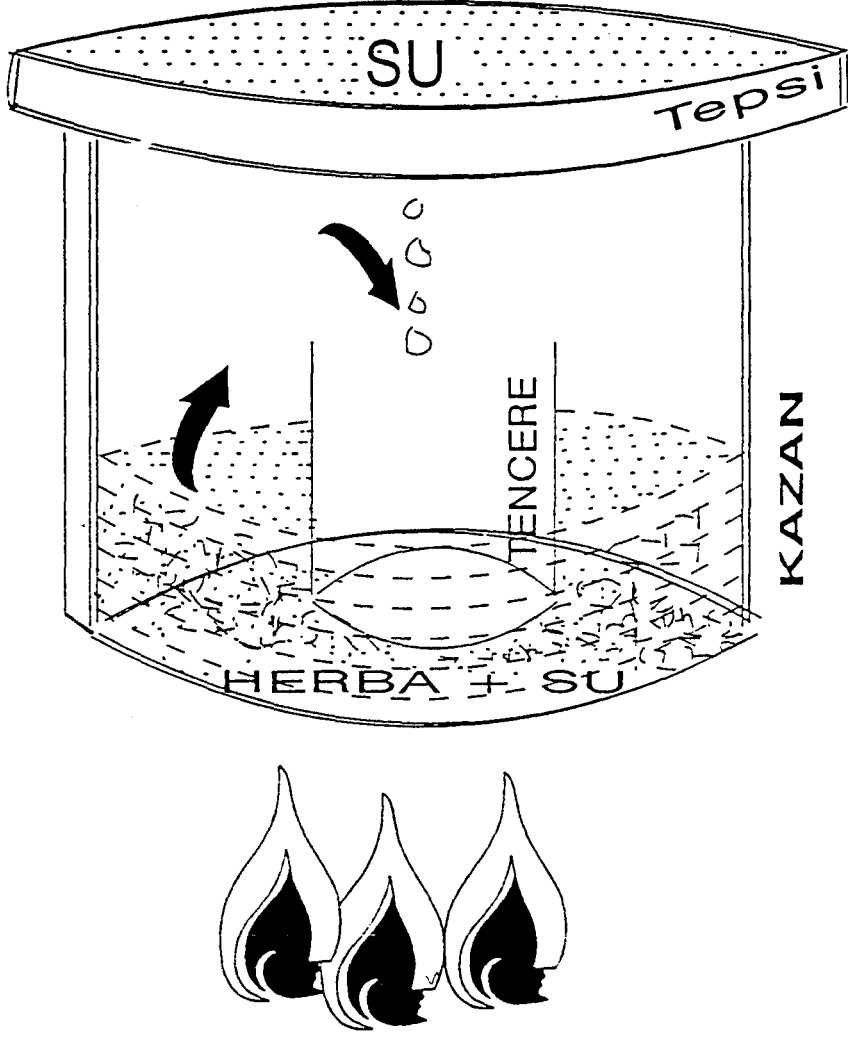
Farmakolojik çalışmalar, genellikle 3 şekilde sınıflandırılabilirler. 1) Basit tarama (simple screening). 2) K r tarama (blind screening) ve 3) programlanmış tarama (programmed screening). Basit taramada, bir etken maddenin belirli bir fizyolojik etkisi, sadece basitce çalışılır. Kan şekeri düzeyinin çalışıldığı durum bir örnek olarak verilebilir. Bu tür bir ölüm için, amaca giden en basit ve en ucuz yol seçilmeye çalışılır. K r taramada ise, yeni sentezlenen bir kimyasal maddenin ya da etkisi hemen hiç çalışılmamış bir doğal madde yada maddelerin etkilerini ortaya çıkarma amacıyla bir seri ve birçok fizyolojik sistemi konu alan çalışmalar yapılır. Böylece, daha kabaca da olsa, nerelerde aktivitenin var olduğu ve nerelerde aktivitenin var olmadığı ortaya konulur ve spesifik çalışmalarda izlenen detaylara inmek gereği olmadan, bir tarama çalışması yapılır. Programlanmış tarama, spesifik bir etki aranıyor ise yapılır. Örneğin kardiyovasküler etki araştırılıyor ise, o zaman sadece kardiyovasküler sistem ele alınır ve son derece ayrıntılı bir şekilde testler yürütülür, fakat diğer sistemler ele alınmaz (52).

Farmakoloji biliminin, 'kimyasal maddelerin neden olduğu vücudun kimyasal ve morfolojik yapısı ve işlevlerindeki değişiklikleri incelediği' (53) g z n nde bulundurarak, şimdiye kadar hiç farmakolojik incelenmesi yapılmamış olan fakat halk arasında kullanılan kekik yağ-altı-suyu'nun incelenmesinde esas olarak biyoessey yöntemlerinin kullanıldığı, bunun yanısıra morfolojik ve biyokimyasal yöntemlerden de yararlanarak belli başlı farmakolojik testler yapmaya çalışılmıştır.

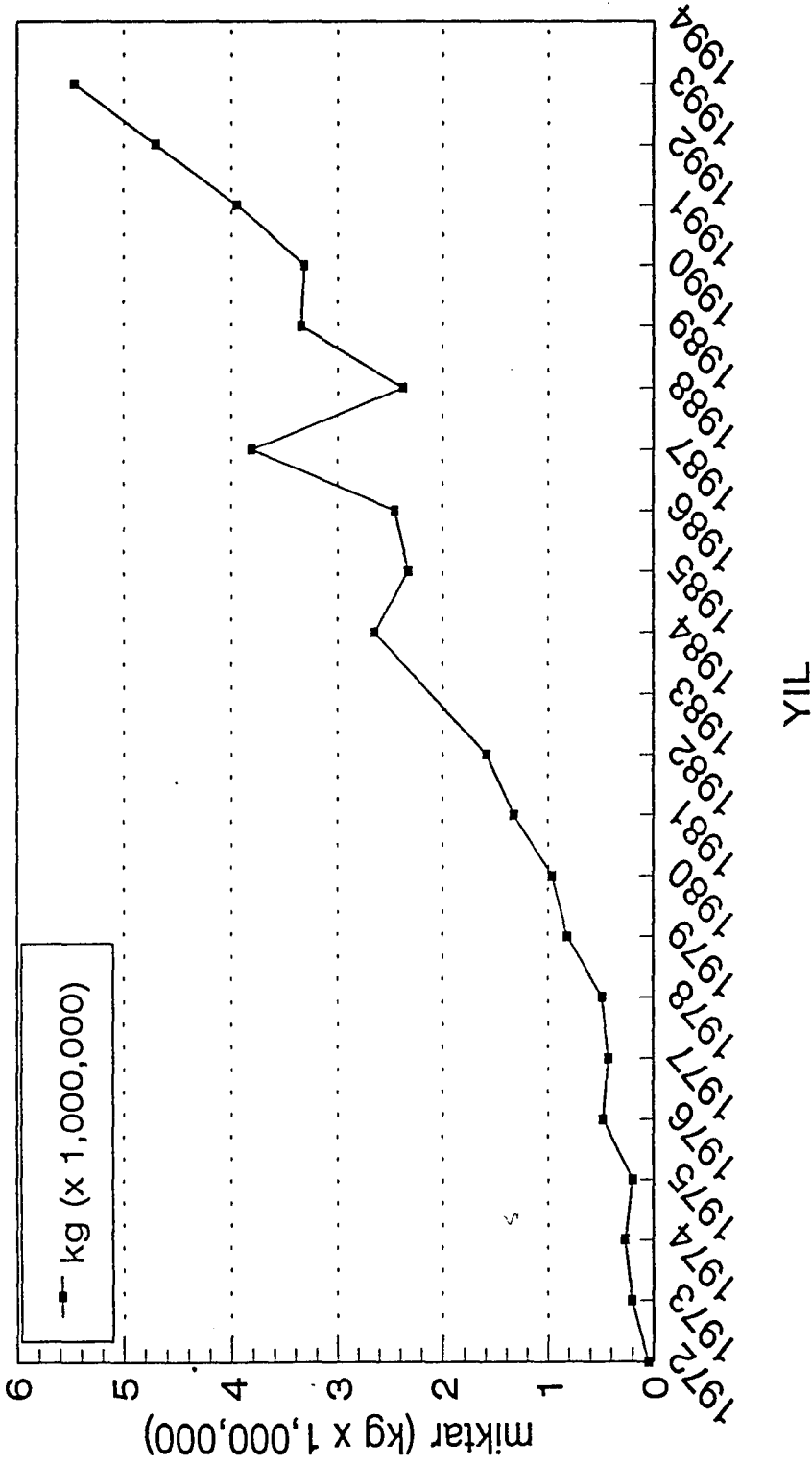


Şekil 12. *O. onites* Cinsinin Türkiye'deki Dağılımı

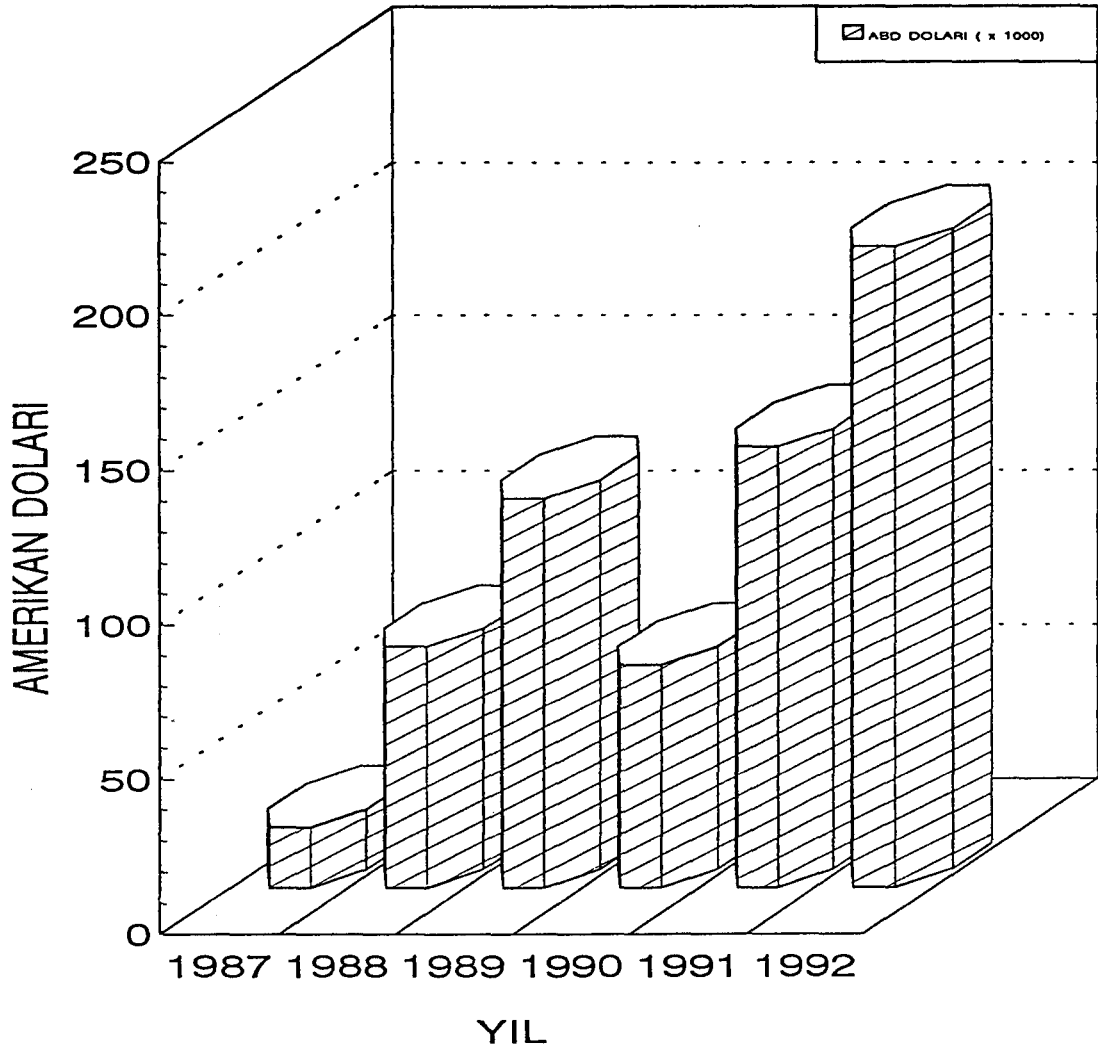
● *O. onites*



Şekil 1.3. Kekik suyunun folklorik hazırlanışı



Şekil 1.4. Kekik ihracat değerleri (1972-1993)



Şekil 1.5. Kekik yağı ihracat değerleri (1987-1992)

SİNDİRİM SİSTEMİ

## 2. Sindirim Sistemi

### 2.1. Sindirim Sisteminin Morfolojisi

#### 2.1.1. Sindirim Sistemi Embriyolojisi

Bilindiği gibi, beden, embriyolojik gelişimi içerisinde segmentasyon, blastula ve gastrula denilen evrelerden geçer. Gastrulasyon döneminde oluşan 3 yaprak (endoderm, ektoderm ve mesoderm)'dan birisi olan mesoderm, gelişecek olan vücut boşluğu olan 'coelom'u oluşturur. Endoderm kökenli olan sindirim borusu (ve sindirim sistemi), coelom boşluğunu oluşturan mesodermal yapı tarafından sarılır. Bu sara kısma 'visseral mesoderm (splanchnopleura)' ve dış tarafa doğru uzanan kısma da 'parietal mesoderm (somatopleura)' adı verilir. Bu mesodermal yapılar, daha sonra pericard, epicard, pleura ve periton gibi zarları meydana getireceklerdir. Endoderm kökenli sindirim kanalını örten bu mesoderm (splanchnopleura) nedeniyle, sindirim sistemi genellikle '**Splanchnologia**' ana başlığı altında incelenmektedir. (54,55). İlk dönemlerinde düz bir plak şeklinde olan ektoderm ve altındaki endoderm, aşağı ve yanlara doğru kıvrılır. Dolayısıyla endodermal yapı içte, tüp şeklini alır. Daha sonra 'membrana buccopharingica'nın yırtılmasıyla endodermal yapılar gelişmeye ve organlaşmaya başlar. Bu embriyonal dönemin kısaca ele alınması, erişkindeki organ yapı ve işlevlerin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Endodermal borunun baş kısmındaki şişkinliğe doğru ektodermim aşağı-ıçe hareketi ile oluşan 'membrana buccopharingica' ve 'stomodeum'dan gelişen organlar: ağız, burun boşluğu, dişler, dil, damak ve tükürük bezleri. Stomodeum'un hemen arkasında yer alan ve henüz tam kapanmamış olan endoderm borusunda, başlıca 3 bölüm ayırdedilebilir:

- a) Baş barsak - farinks gelişir. Burada endodermal yutak cepleri, sulcus bronchialis'ler ve archus bronchialis'ler bulunur.
- b) Gövde barsak -
  - b.1) üst kısım ventralinden solunum organları
  - b.1.1.) ventral (larinks, trakea, <sup>v</sup> bronkus ve akciğerler oluşur
  - b.1.2.) dorsal gövde barsak üst kısım dorsalinden, oesophagus ve mide gelişir.
  - b.2) Orta bölüm duodenum, karaciğer, safra kesesi, jejunum, ileum, pancreas'in dorsal ve ventral kısımları.

b.3) Alt bölüm Caecum, appendix, colon ascendens, c.transversum, c.descendens ve colon sigmoideum

C) Son barsak Cloaca, sinus uregenitalis, vesica urinaria ve rectum. (petorak, 1984)

Böylece, bu organ taslakları gelişmelerine devam ederek erişkindeki şekli alırlar. Yukarıdaki embriyolojik gelişim nedeniyle, 'iç organlar bilimi' anlamına da gelen 'splanchnologia' altında sindirim sistemi incelenmektedir.

#### 2.1.2. Erişkin Sindirim Sistemi (Systema digestorium, Apparatus digestorius) (56).

Sindirim sistemi, ağız deliğinden anüse kadar uzanan kas ve zarlardan yapılmış bir boru ile buna ilişik ve bu borunun çevresinde bulunan bezler ve dişlerden yapılmıştır.

Canlılar, yaşama ve çalışma sonucu meydana gelen kayıplarını yerine getirmek ve normal şartlar altında kendini var edebilmek için 'besin' denilen maddeleri dışarıdan almak zorundadır. Doğada bulunan bu besinler, ağızdan alınınca hemen kan dolaşımına gitmezler. Besinin emilebilir hale gelmesi için uğradığı fiziksel, kimyasal ve biyolojik değişimlere 'sindirim' işi yada 'sindirilme' denir. Bu işi de birçok organların biraraya gelmesiyle oluşan 'sindirim sistemi' (systema digestorium) yapar.

Sindirim sistemi, morfolojik olarak iki parçaya ayrılabilir: 1) boru şeklindeki parçası (sindirim borusu) ve 2) Bu boru çevresinde sıralanan bezler (sindirim borusu ekleri).

Sindirim borusu, sırasıyla, baş, boyun, göğüs, karın ve leğenden geçer. Sindirim borusunun eklerinin bir kısmı ağıza (diş, tükürük bezleri gibi), bir kısmı da ince barsağın ilk parçalarına bağlıdır (karaciğer, pankreas gibi).

#### 1. Sindirim Borusu (tubus digestorius et Canalis alimentorius):

Besin borusu da denilen ve ağız deliğinden anüse kadar uzanan sindirim borusu, kas ve zarlardan yapılmış bir yoldur. İnsanlarda uzunluğu 10-12 metredir. Omurga (columna vertebralis) önündedir. Boyunda gırtlak ve trakea ile komşuluğu vardır. Göğüste, arka mediastinde, iki akciğer (pulmo) arasında ve kalbin arkasındadır. Karında ve leğende üro-genital sistemin birçok organlarıyla komşuluk yapar.

Sindirim borusunun yedi (7) parçası vardır:

- 1 - Ağız boşluğu (cavum oris)
- 2 - Yutak (pharynx)
- 3 - Yemek borusu (oesophagus)
- 4 - Mide (stomachus, gaster, ventriculus)

- 5 - İnce barsak (intestinum tenue)
- 6 - Kalın barsak (intestinum crassum)
- 7 - Anus

Sindirim borusunun üçüncü parçasından sonraki bölümüne 'canalis alimentorius' denir.

1 - Ağız boşluğu: Burada besin çiğnenir, tükürük ile karışır. Ayrıca dil (lingua), larynx'den gelen sesi söz şekline dönüştürme işlevine ek olarak besinlerin karıştırılmasına yardımcı olur. Alveol ve diş kemerleri (arcus dentalis sup. et inf.) cavum oris'i ikiye böler. Böylece vestibulum oris cavum oris proprium (asıl ağız boşluğu) oluşur. Ağızın mukoza zarı, alveol kemerleri üzerinde dişetleri (gingivae) adını alır. Dudaklar (labia), yanak (bucca), dişeti (gingiva), dişler (dentes), glandula parotis, gl. submandibularis ve gl. sublingualis gibi tükürük bezleri tad alma organı olarak dil (lingua) ve dil köküne doğru bulunan lenfoid dokular ve bademcik (tonsilla palatina) hep ağız ile ilişkili yapılardır.

## 2. Yutak

Sindirim borusunun 2. parçası olan yutak kafa tabanında başlayıp, aşağı doğru huni gibi inen, kas ve zarlardan yapılmış bir organdır. Burun boşluğu, tuba auditiva açıklığı, ağız boşluğu ve larynx ile birlikte bulunarak, aşağıda oesophagusa karışır. Yeme ve konuşma esnasında yukarı oynayabilir. Hem besinlerin, hem de ses ve havanın geçtiği organ olmanın ötesinde, bir diğer özelliği, farklı bölge ve yüksekliklerinde lenf nodüllerine sahip olmasıdır. Böylece kuvvetli bir immunolojik savunma hattı kurulmuş ve buna 'Waldeyer yutak lenf halkası (Waldeyer halkası)' adı da verilir.

## 3. Yemek borusu (Oesophagus)

Boyunda, pharynx alt ucu ile başlayan ve kas ve zardan yapılmış olan oesophagus, besinleri mideye ileten uzunca bir borudur. Larynx alt hizasından başlayarak, trakea arkasından aşağı uzanır. (Böylece damar-sinir paketi için bir oluk oluşturmuş da olur). Diaphragma'yı delerek, abdomene geçer ve hemen mide ile karışır. Böylece, oesophagus boyun, göğüs ve karında uzanan kısımlara sahiptir. Oesophagus'un bir başka özelliği, 'porto-caval' anastomozlara sahip olmasıdır.

## 4. Mide (Gaster, ventriculus, stomachus)

Mide, oesophagus ile duodenum arasında genişlemiş bir torba görüntüsündedir. Burada besin daha çok kimyasal değişikliklere uğrayarak 'chymus' haline gelir. İki deliği (ostium

cardiacum et pyloricum), iki eğri kenarı (curvatura ventriculi major et minor) iki yüzü ve karaciğer, dalak, diaphragma, colon gibi komşu organlar ve bunlara periton bağlantılarına sahiptir.

Midenin bir farklı özelliği, parietal hücrelerden salgılanan HCL nedeniyle, kuvvetli bir immun bariyer oluşturmaktadır (57). Midenin alt ve üst kenarlarından plikalar uzanır (omentum majus et minus). Mide başlıca cardia, fundus, corpus ve pylorus olarak kısımlara ayrılabilir. Ancak, bu kısımlar çok belirgin değildir ve iç yüzeye bakıldığında, çeşitli kısımların pilora doğru devam ettiği görülür (Waldeyer's magenstrasse).

Pilor gittikçe daralır ve 'M. sphincter pylori' oluşturarak duodenuma açılır.

Mide duvarının yapısına bakıldığında, dıştan içe doğru şu yapıların olduğu görülür:

- 1 - tunica serosa
- 2 - tunica muscularis
  - 2.1. stratum longitudinalis
  - 2.2. stratum circulare
  - 2.3. fibrae obliquae
3. tela submucosa
4. tunica mucosa

İç yüzde 'plica gastricae', area gastrica ve bu alanın ortalarında foveola gastricae'lar görülür.

Aortadan kanlarını plexus coeliacus aracılığıyla alır, vagus'dan parasempatik ve truncus sympaticus'dan gelen sempatik dallar ile sinir dallarını alır. Duvarı içinde bu sinirlerden oluşmuş plexusları vardır (intramural plexus). Submucosa içinde pl. submucosus (Meissner) ve kas laminaları arasında pl. myentericus (Auerbach) plexusları bulunur. Mide etrafında bol miktarda lenf bezleri de görülür. ✓

##### 5. İnce barsak (Intestinum tenue)

Sindirim borusunun mide ile kalın barsak arasındaki kısmıdır. Yukarıda pilor, aşağıda valva ileocaecalis (valvula coli) ile sınırlanmıştır. İnsanda yaklaşık 6-8 metredir. Duodenum,

jejunum, ileum olarak üç kısımda incelenir. Çapı valva ileocaecalis'e gittikçe incelik ve bu noktada en dar kısmını oluşturur. Jejunum ile ileum arasında hemen hiç bir sınır çizgi belirtisi yoktur.

- Duodenum (Oniki parmak barsağı)

Yerinden kolay oynamaması nedeniyle hemen jejunum ve ileum'dan ayırılır. Pilordan hemen sonra gelen kısımdır ve 'flexura duodenojejunalis' adı verilen dirsek yaparak jejunum ile az çok belli bir sınır yapar.

Duodenumun ilk kısmına 'bulbus' da denir. Duodenum 4 kısımda incelenebilir. Organ komşuluğu açısından son derece zengin ve önemlidir. Deneysel farmakolojinin zaman zaman önemli manipulasyon alanlarından birisini oluşturması nedeniyle, organ komşuluklarına burada biraz daha yakından bakmak gerekmektedir.

İlk parçaya 'bulbus' da denir (pars superior duodeni). Önde karaciğer ve safra kesesi boynuyla, arkada portal ven, koledok kanalı, gastro-epiploik sağ arter ile komşu. Yukarıda, lig. hepatoduodenale ve onun arkasındaki 'foramen epiploicum' ve vestibulum bursa omentalis ile; aşağıda pancreas başının üst kenar ile ve mideden gelen omentum majus ile komşuluk yapar.

İkinci parça, (pars descendens duodeni), önde karaciğer alt yüzü, transvers kolonun sağ ucu ve ince barsak kıvrımlarıyla; arkada, v.cava inferior sağ kenarı ile, sağ böbrek ön yüzü, sağ böbrek damarları, sağ ureterin yukarı kısmı ile komşuluk yapar. Sağ tarafı ile, karaciğer sağ lobu ve colon ascendens ile, solda pancreas başı ile çok yakın komşuluktur. Pancreas'dan ve karaciğerden gelen salgı kanalları duodenumun bu kısmındaki duvara (ductus choledochus) girerek boşalır. Pars horizontalis, önden parietal periton ile, arkadan sağ M.psoas, v.cava inf., aorta abdominalis ve dalları olan a.mesenterica inf, ve spermatik arterler ile komşudur. Yukarıda caput pancreas alt kenarı ile, aşağıda ince barsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Pars ascendens, omurganın soluna doğru hafifçe yükselir ve önden, mide pilor, colon transversum mesosu ve ince barsak kıvrımlarıyla komşu, arkada sol psoas kası, aort ve sol böbrek damarlarıyla komşuluk yapar.

Truncus coeliacus'u saran dokular aşağı doğru uzanan düz kas tabakası, duodeno-jejunal dirseğe gelir ve tutar. Buna 'treitz kası' (m.suspensorius duodeni) adı verilir.

Jejunum (boşbarsak) ve İleum (kıvrımbarsak)

Jejunum ve ileum arasında belirgin bir ayrım yoktur. Flexura duodenojejunalis ile valva ileocaecalis arasında yaklaşık 6-8 m. uzanır. Bu kadar uzun barsak kütlesi, mesenterium ile karın arka duvarına tutunmuş durumdadır. Mesenterium, aynı zamanda damar ve sinirlerin gittiği bir çift örtü görevini görür.

İnce barsağın yapısındaki katlar, dıştan içe doğru şöyle sınıflanabilir:

- 1 - tunica serosa (serosa gömleği)
- 2 - tunica muscularis (kas gömleği)
  - 2.1.- stratum longitudinale (uzunlamasına giden düz kaslar)
  - 2.2.- stratum circulare (sirküler " " ")
3. - tela submucosa
4. - tunica mucosa

Kalınlığı 2 mm.yi geçmeyen ancak, emilim işini yapan kısım mukozadır. Villuslar, enine plikalar, lenfoid yapılar ve çeşitli delikler vardır. Plikalar (plica circulares) duodenumda başlar ve ileum son kısımlarına doğru görülmezler. Villuslar çok fazla sayıda olmalarına rağmen, ancak optik büyütme ile görünebilirler.

İnce barsak mukoza bezleri:

- Brunner bezleri (glandula duodenalis) - sadece duodenumda ve özellikle d. choledochus'un açıldığı yer olan Oddi sfinkteri (vater papillası/ vater ampulu) civarında bolca bulunur. Submukoza tabakasına kadar uzanırlar.

- Lieberkuhn bezleri (gl. intestinales) - pilordan kolon kapağına kadar hemen her yerde bolca bulunur.

Lenfoid yapılar: Villuslardaki lenfoid elemanlara ek olarak, mukozada kapalı folliküller (folliculi lymphatici) vardır. Bunlar, tek tek yada kümeler halinde bulunabilirler. Tek tek bulunanlara (folliculi lymphatici solitarii/nodilymphatici solitarii) bütün ince barsak boyunca yayılmışlardır. Gözle bakıldığında mukoza yüzeyinde çıkıntılar yapan küçük beyazımsı cisimcikler şeklindedirler. Çapları 1 mm.yi geçmez.

Küme folliküller (folliculi lymphatici aggregati). Peyer plakları olarak da bilinen bu kümelerin, genellikle en çok bulunduğu yer ince barsak son yarısıdır. 15-18 mm. ile 10-12 cm boylarında olabilirler.

İnce barsak damarları, a.hepatica communis'den gelen a.gastroduodenale dalları olan a.pancreaticoduodenalis sup. et inf., duodenuma gider. A.mesenterica sup. dalları ile jejunum ve ileum kanlanır. Vena porta, villuslardan gelen kanı karaciğere aktarır. (duodenumun venleri v.mesenterica sup.'a karışır). İnce barsak sinirleri, truncus coeliacus çevresinde yayılmış olan plexus aracılığıyla, n.vagus ile parasempatik ve truncus sympathicus kaynaklı sempatik sinirlerden dallarını alır. Gelen bu sinir dalları, hemen serosa altında (plexus serosus), uzunlamasına ve sirkuler düz kas tabakaları arasında (pl. myentericus/auerbach) ve submukozada (pl. submucosus/meissner) olmak üzere plexus yaparlar. Auerbach pleksusu daha çok düz kaslarda Meissner pleksusu da mukozadaki bez ve villuslarda sonlanır.

#### 6. Kalın barsak (Intestinum crassum)

Kalın barsak, sindirim borusunun ince barsaktan sonra gelen ve kolon kapağı (valva ileocaecalis) ile anüs arasında uzanan kısımdır. Kabaca üç parçada incelenir. 1- Caecum (körbarsak) kısa ve çıkmaz şeklinde olan başlangıç kısmıdır. 2- Colon, uzun olan ve köşeler yapan parçasıdır. 3- Rektum, pelvis içindeki kısmıdır. Ayrıca, kolon kendi içinde dört kısımda incelenir.

- 2a) colön ascendens (yükselen kolon)
- 2b) colon transversum (transvers kolon)
- 2c) colon descendens (inen kolon)
- 2d) colon sigmoideum (sigmoid kolon)

Sigmoid ve transvers kolon hariç, karın arka duvarında tutunmuş durumdadırlar. Yapı ve dış görünüş itibariyle, ince barsaktan farklılıkları vardır. Kalın barsakta, boğum boğum kabartılar (Haustra coli) ve bu boğumları tutarcasına uzunlamasına seyreden üç adet şerit (taenia coli) ve periton iki yaprağı arasındaki ağ kümelerinden başka birşey olmayan epiplon apendisleri (appendices epipoicae) göze batan farklılıklardır. Tenyalar sadece uzunlamasına kas liflerinden meydana gelirler ve birisi omentuma tutunan (taenia omentalis), ikincisi mesenteriuma tutunan (taenia mesocolica) ve üçüncüsü serbest (taenia libera) şekilde uzanır. Tenyalar, caecum dibindeki apendis (appendix vermiformis) başlangıcında yukarı doğru uzanır ve rektumda kaybolurlar. Caecum dibinde uzanan apendis, 2-28 cm uzunluğunda olabilen, yeri ve doğrultusu değişebilen ve içinde bol bol kümeleşen lenfoid yapılar bulunan bir yapıdır. Kolon, sağda ve solda olmak üzere, enine kolonun iki ucunu oluşturan, iki adet dirsek yapar (flexura coli dext. et sinister).

Rektum, anüse doğru inerken pelviste birçok organla yaptığı komşuluk ve oluşturduğu recessus'lar (pararektal çukurcuklar), dışarıdan manipule edilebilme özelliği ve 'zona haemorrhoidalis' bölgesindeki zengin ven ağı ve porto-caval anastomozlar nedeniyle önemli bir organ durumundadır.

Kalın barsağın görünüşü ince barsaktan farklı gibi ise de, yapısı itibariyle benzemektedir. Uzunlamasına düz kaslar biraraya gelerek tenyaları oluşturmuşlardır. Damarlarını gene aortadan gelen a.mesenterica inf. ve a. iliaca int.'dan, sinirlerini sakral parasempatikler, mesenterik alt ve üst pleksuslar aracılığıyla arterler çevresinde gelirler. Nn. rectales inf. aracılığıyla pl. pudendus'dan anüse dış sfinkter kasına sinirler gelir.

#### Sindirim Borusu Ekleri

Dişler, ağız boşluğuna açılan tükürük bezleri (parotis, submandibular ve sublingual) üst kısımda bulunan eklerdir. Karaciğer ve pankreas karın bölgesinde bulunan organlardır.

#### Pankreas

Hem ekzokrin hem de endokrin işlevlere sahip bir bezdir. Arka yüzüyle, mesenteric arter ve ven, portal ven, v.cava inf.ve sol böbrek gibi organlarla komşuluk yapar. Ön yüzüyle periton ve omentum majus ile komşudur. Ekzokrin salgısı ductus pancreaticus (Wirsung kanalı) ile, karaciğerden gelen d.choledochus ile birleşerek duodenuma akar. Endokrin bez görevi, 'langerhans adacıkları'nda bulunan hücreler tarafından gerçekleştirilir. Plexus coeliacus'dan gelen damar ve sinirler tarafından beslenir.

Pankreas adacıkları olarak da bilinen endokrin pankreas, ekzokrin pankreas ile iç içe bulunur. Pankreatik dokunun büyük bir bölümünü ekzokrin pankreas oluşturur. Endokrin hücreler ise, küme küme yığılmalar şeklinde bulunmaktadır.

Ekzokrin pankreas: Pankreasın bu kısmı, lobüllü, dallı asinar bir bez yapısındadır ve ince bir bağ dokusuyla lobüllere ayrılmıştır. Sekretuar asinar hücreler piramidal şekildedirler ve uzunlamasına veya tübüler şekilde bulunurlar. Kanal duvarlarında iyi diferansiye olmamış silindirik hücrelerin arasında arjentafin hücreler bulunur ve bağ dokuda bol miktarda mast hücreleri bulunur. Ekzokrin pankreasın asinar hücreleri, tipik olarak zimojenik hücre yapısındadır. Çekirdek basale yerleşmiş, sitoplazma bazofilik nitelikte ve bol miktarda mitokondri içermektedir. Hücrenin apikalinde sekretuar granüller, ve golgi ve daha büyük salgı granülleri bulunmaktadır. Granüller içindeki enzimler, inaktif halde bulunurlar ve salgılandıktan sonra aktive edilirler. Ekzokrin pankreas yapısı içinde

diferansiye olmamış epitel hücreleri ve gangliyon hücreleri görülür. Özellikle bol miktarda bulunan non-diferansiye epitel hücrelerinin, dejenere olan salgı hücrelerinin yerini aldığı ve hatta belki de endokrin pankreasın yerini alabildiği düşünülmektedir (55).

**Endokrin Pankreas:** Pankreasın bu kısmı, Langerhans adacıklarından, ekzokrin pankreas içinde rastgele dağılmış olan sferoidal yada elipsoid hücrelerden ve tek tek (soliter) yada yan yana bulunabilen endokrin hücrelerden meydana gelmektedir. Bir milyon üzerinde sayıları olan 'adacıklar'ın daha çok pankreas kuyruğuna doğru fazla buldukları görülür. Her bir adacık, polihedral hücre kümesi ve bu hücre kümesini saran bol fenestralı kan damarlarından oluşur. Bu bol damarlı yapı, aynı zamanda otonom sinirler tarafından yoğun şekilde innerve edilirler.

Boyama tekniklerinin, mikroskopi ve kesit alma tekniklerinin ve özellikle monoklonal antikolarla boyama tekniklerinin gelişmesiyle, endokrin pankreas hakkında oldukça detaylı bilgiler ortaya çıkmıştır. İnsanda adacığın ortalarında yer alan hücre tipi, B (yada beta) tipinde hücredir ve insulin hormonunu salgılar. Adacığın daha periferinde bulunan A (alfa2) hücresinden glukagon, D (alfa1) hücresinden somatostatin, gastrin, D1 tipindeki hücreden VIP benzeri madde ve PP tipindeki hücreden 'pancreatic polypeptide' salgılanmaktadır. Bu hücrelerin gerek salgıladığı kimyasal mediyatörler, gerekse salgı granüllerinin çap ve büyüklükleri arasında da önemli farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, D1 tipi hücresinden VIP-benzeri madde 118 nm çapındaki granüllerden salgılanmakta, D(alfa1) tipi hücrelerden ise somatostatin ve gastrin salgılanmakta ve salgı granülü 323 nm çapında olduğu görülmektedir (55).

#### Karaciğer

Bedende bulunan en büyük ve en fazla yer işgal eden bez karaciğerdir. Karın boşluğunun üst-sağ kısmını neredeyse tamamen doldurur. Sindirim sistemine salgısını akıtan bir organ olmasının ötesinde, anatomik komşuluklarıyla da son derece önemli bir organdır. Üstten diaphragma ve bu organ aracılığıyla akciğerler, alt yüzüyle, sağ böbrek, sağ böbreküstü bezi, duodenum, mide, safra kesesi. Vena pörta, a. hepatica ve v.hepatica ile doğrudan bağlantısı olan (ve v.cava inf. ile çok yakın anatomik ilişkisi ile de) dolayısıyla önemi çok büyük olan bir organ durumundadır. Peritonun oluşturduğu ligamentler ve bulunduğu yerdeki çok düşük basınç nedeniyle büyüklüğüne rağmen yerinde oynamadan durur. Glisson kapsülü (yada Glisson'un hepatobiliyer kapsülü, hem doku içindeki damarları sararak devam eder, hem de karaciğerin fibroz kapsülüne karışarak organı sarmaya yardım eder.

A. hepatica propria ile arter kanı, v.porta ile besince zengin olan barsaklardan gelen kan karaciğer sinuzoitlerine dökülür, ve v.hepatica ile venöz kan v.cava inferior'e, hepatositlerin salgılarından meydana gelen safra ise ductus choledochus yoluyla duodenuma dökülür. N.vagus ile parasempatikler, truncus sympathicus dallarından tr. coeliacus etrafında meydana gelen pleksusdan gelen sempatikler ile sinir dallarını alır. Lenf sıvısı porta hepatis'ten çıkarak ductus thoracicus yolu ile venlere karışır. Hepatik obstrüksiyon olması durumunda, d. thoracicus lenf sıvısında önemli artışlar olur.

Karaciğerin özelliklerinden birisi, lobüler yapıda organize olmuş olmasıdır. Sinuzoitler şeklinde dizili olan hücrelerden, a) kan damarlarını oluşturan hücre tipleri (ve endotel), b) Safra kanal ve kanalcıklarını oluşturan hücreler c) Hepatositler yada karaciğer parankima hücreleri ve d) Doku makrofajları yada Kupffer hücreleri olarak dört ayrı hücre tipi ayırdedilebilir. Buradan anlaşılacağı üzere, karaciğer, hem metabolik açıdan, hem kan akışı açısından hem de immun reaksiyonlar açısından son derece önem taşıyan bir organ durumundadır. Diğer özellikleri arasında, hem bir kan deposu olarak iş görmesi, hem de sinuzoitleri döşeyen endotel tabakasının özelliği nedeniyle toksik kimyasal maddeler ya da travma ile karşılaştığı durumlarda kuvvetli bir sfinkter gibi iş görerek kan akışını dahi engelliyebilmesidir. Kan ile karaciğere gelen bir maddenin safraya geçebilmesi için, hepatosit içinden geçmesi ve safraya salgılanması gerekmektedir (55).

Hepatik lobül sistemi, çeşitli şekillerde ele alınabilmektedir. Ancak, doku kanlanması ve organizasyonu yanı sıra, farmakolojik ve toksikolojik testlerde fazla kullanılan terimler olarak hepatik lobül zonlara ayrılmaktadır.

Periportal bölge (1.zon), Sentrilobüler bölge (3.zon) ve Arada kalan bölge (2.zon). Burada belirtilmesi gereken bir nokta da, arter ve portal ven kanı aynı boşluğa, hepatik sinuzoitlere akarak birbiriyle karışmakta olduğudur. Portal ve arteriyel kanın bir karışımı olan kan, sinuzoitlerde endotel hücreleri arasından akarak, v.centralis'lere varır. V.centralis'ler birleşerek vv. interlobulares, bunlar da birleşerek v. hepatica'yı oluşturur ve venöz kanı v.cava inf. aracılığıyla kalbe götürürler. Bu kan akışı ve dolayısıyla kan oksijenlenmesi nedeniyle, toksik maddelerin etkileri yada antitoksik maddelerin etki yöreleri de çeşitli zonlarda olmaktadır. Örneğin, hepatik kan azalmasına en çok duyarlı bölge, sentrilobüler alan (v.centralisi çevreleyen alan)'dır ve dolayısıyla herhangi bir toksisite durumunda en çabuk etkilenen yer de bu zondur. Fakat, doğrudan kendisi toksik olan maddeler için en duyarlı bölge periportal alandır, çünkü kanın sinuzoitlere ilk aktığı ve hücrelerin kimyasal maddeleri ilk karşıladıkları yer de bu periportal (1.zon) alandır (58-61).

Hepatositler ve karaciğer ile ilgili bir diğer özellik, mikrozomal enzimler olan sitokrom p450 enzimlerinin en fazla bulunduğu organ olması ve dolayısıyla bedenin detoksifikasyon fabrikası gibi iş görüp, kimyasal ajanların metabolitlerine dönüştürüldüğü ve dolayısıyla da mikrozomal induksiyonun çok fazla olduğu bir yer durumundadır. Her açıdan çevrenin kirlenmesi, öte yandan yeni yeni kimyasal maddeler ve ilaçların ortaya çıkışı ile karaciğerin üzerine binen yük her geçen gün biraz daha artmakta ve karaciğer ile ilişkili ilaçların (özellikle hepatoprotektif ilaçların) önemi giderek artmaktadır (62).

### 2.2.2. Sindirim Sistemi Fizyolojisi.

Sindirim sisteminin esas işlevi, beden için gerekli olan su, elektrolit ve besleyici maddeleri devamlı olarak temin etmektir. Sindirim ve emilim işlevlerinin meydana gelebilmesi için, öncelikle besinlerin sindirim kanalı içinde uygun bir hızda hareket etmeleri gerekmektedir. Dolayısıyla, sindirim işlevi üç ayrı evrede ele alınabilir. 1) Besinlerin sindirim kanalı içinde hareketi, 2) Sindirim sıvılarının salgılanması, ve 3) sindirilen besinlerin, suyun ve çeşitli elektrolitlerin emilmesi (63,64).

#### 2.2.2.1. Besinlerin Sindirim Kanalı İçinde Hareketi

Sindirim sisteminin birbirinden morfolojik olarak farklı olan herbir kısmı, yaptıkları özel işlevlere göre farklılaşmış durumdadır. 1) Besinler oesophagusta bir noktadan diğer noktaya basitçe iletilirler. 2) Besinler midenin korpus kısmında ve gaita inen kolonda depo edilir. 3) Besinler mide, duodenum, jejunum ve ileumda sindirilirler. 4) Son sindirim ürünleri ince barsaklarda ve kolonun proksimal yarısında emilirler. Gastrointestinal sistemin bu bölümünde ele alınacak olan en önemli özelliklerinden birisi de besinlerin barsaklardan uygun bir hızda hareket etmesini sağlayan çok sayıda otoregülatör proseslerin varlığıdır. Besinlerin hareketinin, sindirim ve emilimin oluşmasını sağlayacak kadar yavaş, fakat bedenin ihtiyacı olan besleyici maddeleri temin edecek kadar hızlı olması gerekmektedir.

Barsak motilitesinin genel esasları: Barsakların motor fonksiyonları, yapısında bulunan düz kas tabakaları tarafından sağlanır. Düz kaslar, bedende otonomik çalışan yapılardaki motorik veya mekanik işlevleri yerine getirirler. Düz kasların fizyolojik özellikleri, mekanik işlevleri üstlenmiş diğer kaslar olan çizgili kaslar ve kalp kasına pek çok yönden benzer. Ancak, düz kaslar ile diğer kaslar arasında hücre içi düzenleme ve morfolojik özellikler bakımından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Düz kas hücreleri iğ şeklinde ve çizgili kaslara oranla binlerce kez daha küçük boyutlarda olduğu görülür.

Düz kas tipleri: Uzun yıllara beri, düz kas hücrelerinin organizasyonları, mekanik ve elektrofizyolojik özellikleri esas alınarak iki ayrı grupta incelenmektedir (65). Mikroelektrotlarla yapılan ölçümlere dayanarak yapılan bir başka sınıflamaya göre ise düz kas tipleri, elektriksel olarak uyarılamayan, uyarılabilen ve bu ikisinin ara formu olmak üzere üç ayrı grupta ele alınmaktadır (66,67). a) Spontan elektriksel aktivite gösteren ve ileri derecede uyarılabilme özelliğine sahip düz kaslara örnek olarak kobay taenia caeci, ince ve kalın barsaklar, myometriyum, kobay sidik kesesi ve vena porta verilebilir. b) Uyarılabilmeleri son derece zayıf olan düz kaslara örnek olarak, trakea, mide ve anokoksigeus kası verilebilir. c) üçüncü ve son grup olarak, diğer iki grubun ara formunu oluşturan ve sessiz ama uyarılabilime özelliğine sahip düz kaslara örnek olarak ureter ve vas deferens verilebilmektedir. Öte yandan kan damarlarının tümü tek bir sınıf içinde ele alınamamaktadır. Büyük damarlar genellikle çok zayıf bir uyarılabilirliğe sahip olmakla ikinci gruptaki özellikleri göstermekte, küçük arter ve arteriyoller ise sinirsel uyarılara karşı fazla aktivite gösterebilmekte ve diğer damar tipleri ise yukarıda üçüncü grup olarak ele alınan ara formun özelliklerini göstermektedirler (68).

i) Tek birimli (single unit) düz kaslar: Bunlara visseral düz kaslar da denir. Bu tip düz kaslarda hücreleri, kalpte olduğu gibi fonksiyonel bir sinsityum (şebeke) oluştururlar. Binlerce hücreden oluşan bu şebeke içindeki düz kas hücreleri arasında gap junctions (kısırlık kavşakları) denilen sıkı temas yerleri vardır. Bu temas yerlerinden iyonlar ve çeşitli metabolitler rahatlıkla bir hücreden diğerine geçebilirler. Dolayısıyla, aksiyon potansiyeli de bu kısırlık kavşağın bir tarafından diğer tarafına herhangi bir biyolojik aracı (mediator) olmadan geçebilir ve böylece aksiyon potansiyeli hızla yayılma şansı bulur. Bu şebeke içindeki bazı hücreler pacemaker (tempocu) özelliğine sahiptirler. Bu noktalardan oluşan depolarizasyon, hızlı olmasa da bütün şebekeye yayılır ve peristaltik kasılmalara neden olabilir. Böyle bir düz kas preparatı, in vitro izole koşullarda da spontan hareketlerini sürdürür. Yapının gerilmesi, depolarizasyona neden olarak spontan hareketleri tetikleyebilir. Tek birimli düz kaslara örnek olarak, gastrointestinal, uterus, ureter ve safra yollarının düz kasları verilebilir. Bu yapıların kas laminaları arasında yoğun veya seyrek şekilde organize olmuş bir intrinsik sinir ağı bulunur (69).

Tek birimli hücre tipinde olmasına rağmen, uterus myometriyumu (70) ve ureter yapısında sinir şebekesi bulunmamaktadır (55).

ii) Çok birimli düz kaslar: Bunlar bağımsız düz kas hücrelerinden oluşurlar. Hücreler arasında yakın temas yerleri yoktur. Her düz kas hücresi diğerinden bağımsız olarak kasılır. Kasılmaların eşgüdümü, düz kasları innerve eden otonom sinirler tarafından sağlanır. Bu tip düz kaslı yapıların in vivo yada in vitro koşullarda spontan kasılmalar göstermesi mümkün değildir. Çok birimli düz kaslara örnek olarak, büyük damarların düz kasları, bronş çeperindeki düz kaslar, trakea düz kasları, gözdeki iris konstriktor ve dilator kasları, bazı hayvanların göz küresi önünde bulunan niktitan membran ve ciltteki pilomotor düz kaslar sayılabilir. Bazı düz kaslı yapılarda, iki tip düz kasın birarada bulunabildiği bilinmektedir (69).

Barsak duvar düz kasının özellikleri: Yukarıda belirtildiği gibi, barsak duvarında bulunan düz kaslar, peristaltik aktivite gösterme yeteneğine sahip ve sinsityum şeklinde organize olmuş tek birimli düz kas sınıfına girmektedir. Dolayısıyla barsak düz kasları sürekli olarak elektriksel aktivite içindedirler. Bu aktivite yakından bakıldığı zaman, 'yavaş dalga' (slow wave) ve 'sivrilikler' (spikes) şeklinde olmak üzere iki esas dalga tipi oluşturduğu görülür. İstirahat membran potansiyeli olan -50 ve -40 mV değerlerinde yavaş dalgalar oluşurken, istirahat durumundayken membran potansiyelinin -40 mV üzerindeki halini gösteren sivrilikler (spikes) daha depolarize bir durumu göstermektedir. Germe, asetilkolin yada diğer parasempatometiklerin uygulanmasıyla membran potansiyeli -15 mV civarında bir değere yükselir, sivri dalgalar kaybolur ve membran tümüyle depolarize olur ve bir süre bu durumda kalır. Adrenalin, noradrenalin gibi sempatometiklerin verilmesi durumunda ise membran potansiyeli -70 mV civarına inerek 'hiperpolarize' olur ve membranın mekanik ve elektriksel aktivitesi neredeyse sifıra iner ve gevşeme olayı gerçekleşir.

Kas kasılmasının uyarılması:

Barsaklardaki kasılmalar esas olarak bu sivri ve yüksek potansiyel dalgalarına cevap olarak meydana gelir. Nitekim, yavaş dalgaların olduğu dönemlerde kasılmalar azalırken, sivri dalgaların görüldüğü dönemlerde barsak kasılmaları artmış olarak görülür. Kasılma, kalsiyumun hücre membranından geçerek düz kas hücresi içine geçmesi ve orada aktin ile myozin arasında bir reaksiyona neden olması ile başlar (eksitasyon-kontraksiyon keneti). Buna ek olarak, sarkoplazmik retikulumdan da kalsiyum serbest bırakılması söz konusu olur.

Sarkoplazmik retikulumun yanısıra, hücre içi organelli olan mitokondrielerde de kalsiyum depolanmış olmasına rağmen, normal fizyolojik koşullarda mitokondri kalsiyumu kasılmalarda rol oynamaz fakat toksikolojik ve patolojik durumlarda daha önem kazanır. Özellikle, CCl<sub>4</sub> v.b. gibi toksik maddelere hücrenin maruz kalması durumunda, toksik etkiyi

hemen azaltmak ve hücreyi savunma ve kendini toparlama zamanı kazandırabilecek şekilde mitokondriler hücre içinde bulunan fazla kalsiyumu matrikslerinde depolamaya başlarlar. Mitokondriler kadar yüksek kalsiyum depolama kapasitesine sahip bir başka organelle rastlanılmamıştır. Mitokondriler hücre toksik etkene maruz kaldığı sürece kalsiyum depolamaya kalsifiye olana dek devam ederler. Eğer hücre toksik etkilerden kurtulabilirse, mitokondriler aldıkları kalsiyum iyonlarının dışarı vermeye çalışırlar.  $Na^+/Ca^{++}$  değiştirici (exchanger) yardımıyla mitokondriler fazla miktarda matriksde birikmiş olan kalsiyumdan kurtulmaya çalışırlar. Ancak hücre içi  $Na^+$  düzeyi bu değiştiriciyi aktive edecek düzeyde değildir. Burada, digoksin/digitoxin gibi bazı ilaçların hücre içi sodyum konsantrasyonunu artmasını ve dolayısıyla  $Na^+/Ca^{++}$  değiştiriciyi aktive ederek mitondrilerin kalsiyum fazlalıklarından kurtulmalarına yardım ettiği görülmüştür (71). Gene  $CCl_4$  gibi toksik etkilere bağlı olarak kalsiyum iyonun fazla miktarda hücre içine girmesinde, kalsiyuma bağlı fosfolipaz  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>) enziminin aktive olup, yaygın bir membran harabiyetine yol açtığı, kalsiyuma bağlı bu PLA<sub>2</sub> aktivitesinin iskemi, anoksi ve  $CCl_4$  sitotoksitesinde bariz olarak yer aldığı rapor edilmiş bulunmaktadır. Kalsiyum iyonunun normal sınırların üzerinde hücre içine akmasının membran enzimi olan PLA<sub>2</sub>'yi toksiteyi potansiyalize edecek şekilde aktive ettiğinin gösterilmesi, spesifik inhibitör yokluğu nedeniyle detaylı olarak henüz araştırılmamıştır (72).

Kalsiyumun hücre dışından içeri akışı ve hücre içi depolardan (sarkoplazmik retikulum, kalmodulin ve myozin) saliverilmesi ve istirahat durumuna indirilmesi yavaş olduğu için , eksitasyon kalkınca düzeyin düşmesi ve bu kalsiyum düzeyine bağlı gevşeme de oldukça yavaştır. (69) Yeni ortaya çıkarılmış bir diğer kalsiyum deposu da 'kalsiyozom' denilen veziküllerdir. Bu veziküllerden kalsiyum saliverilmesi inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) reseptörlerine bağlı olduğu, IP<sub>3</sub> düzeyi artırıldığında kasılmada rol oynadığı bulunmuştur (69).

Düz kaslardaki kontraktıl elemanlar aktin ve myozin filamentleridir, fakat bunlar düzenli olarak sıralı durmadıkları için mikroskopta çizgili bir yapı gözükmez. Aktin filamentleri, hücre zarındaki 'dense bodies' (yoğun cisimcikler) denilen noktalara tutunmuştur. Bu kontraktıl elemanların yerlerinde kalmalarını sağlayan önemli bir faktör, hücre iskeletinin varlığıdır. Düz kas, sadece mikroskobik görünüm ve büyüklük açısından değil, kontraktıl elemanların düzeni açısından da iskelet kasından farklılıklar göstermektedir.

İskelet kasında aktin filamentini saran ve onun myozinle etkileşmesini baskılayan tropomyozin molekülleri ile, bu moleküllerin bir ucuna bağlı olan kalsiyum ile bağlandığı zaman kontraksiyon mekanizmasını tetikleyen troponin kompleksi (troponin I, T ve C) düz kasta yoktur. Buna karşılık, düz kasta bulunan ve kalsiyum/kalmodulin mekanizmasıyla kasılmayı tetiklemede aracılık eden 'myozin hafif zincir kinaz (myosin light chain kinase)' iskelet kasında bulunmakla birlikte, kasılmayı tetiklemez. İskelet kasında sarkoplazmik retikulum çok gelişmiş, oysa düz kasta rudimenter durumdadır. Bunun sonucu olarak da iskelet kasının gelişmiş sarkoplazmik retikulumdan adeta fıskıran kalsiyum iyonları, bunun sonucunda çok hızlı şekilde gelişen kasılma ve bu yüksek metabolik aktiviteye enerji sağlayacak fazla miktarda mitokondri yoğunluğu, düz kaslarda görülmez. Öte yandan düz kasların kasılması, az yada çok ekstraseluler kalsiyuma bağlıdır.

Görüldüğü üzere, bütün kas hücrelerinde kas kontraksiyonu esas olarak kalsiyum aracılığı ile olmaktadır. Bu durumda, kaslarda eksitasyon-kontraksiyon kenetini kalsiyum iyonu oluşturmaktadır. İskelet kasında kasılmaya yol açan kalsiyum iyonunun salıverilmesi, membran depolarizasyonu ile olur. Membran fizyolojik etkenler tarafından depolarize edilmeden kesinlikle iskelet kası kasılamaz ve ayrıca membran depolarizasyonu, kalsiyum akımı tarafından değil, sodyum akımı tarafından sağlanmaktadır. İskelet kası membranında kalsiyum kanalları bulunmakla birlikte bu kanallar L tipi kalsiyum kanallarıdır ve düşük frekanslı stimülasyon sırasında açılmaz, sadece yüksek frekanslı stimülasyon sırasında açılarak sarkoplazmadaki kalsiyum düzeyinin yükselmesine ancak ikincil bir katkıda bulunur. Çizgili kaslarda kasılmadaki esas rolü, sodyum iyonları tarafından membranın depolarizasyonu sonucu aktive olan voltaja bağımlı hızlı kalsiyum kanallarının açılması oynar.

Düz kaslarda kasılmanın olabilmesi, yani intraseluler kalsiyum iyon düzeyinin belirli bir eşik değer üzerine yükselebilmesi için, "mutlaka depolarizasyon olması gerekmez". Bu kaslar hiç depolarizasyon olmaksızın da fizyolojik etkenler (nöromedyatörler, hormonlar ve otakoitler) tarafından kasılabilirler. Fizyolojik etkenler veya bunları taklit eden ilaçlar tarafından depolarizasyon meydana gelmesine "farmakomekanik kenetlenme" denilir (73). İskelet kaslarının farklı olarak, aksiyon potansiyeli yapmayacak kadar zayıf depolarizasyon dalgalanmaları da yavaş bir şekilde kasılmayı sağlayabilirler. Gene düz kaslarda, iskelet kaslarından farklı olarak, depolarizasyon sodyum akımına değil, kalsiyum akımına bağlıdır. Bu açıdan, kalsiyumun depolarizasyondaki rolü nedeniyle düz kaslar kalp kaslarına benzerler. Ancak kalp kaslarında da, özellikle depolarizasyonun başlangıç döneminde olmak

üzere sodyum akımının kritik bir katkısı vardır. Nitekim selektif sodyum kanal blokeri olan tetradotoksin (TTX), kalp kası kasılmalarını önlerken, düz kas kasılmalarını önlememektedir (69).

Düz kas membranında, çok yoğun bir şekilde L-tipi olan voltaja bağımlı kalsiyum kanalları vardır. Bunlar yavaş açılıp kapanan iyon kanallarıdır ve verapamil, diltiazem ve dihidropiridinler gibi ilaçlarla bloke edilebilirler. Bunun yanı sıra, bazı düz kaslarda çabuk açılıp kapanabilen T- tipi kalsiyum kanalları da vardır. Sarkoplazmik retikulum üzerinde de kalsiyum kanalları bulunur ve bu kanallar IP<sub>3</sub> reseptörlerinin (membran fosfolipitlerinden, fosfolipaz C enzimi (PLC) aracılığıyla oluşan IP<sub>3</sub> tarafından) aktive edilmesiyle açılır ve intrasellüler serbest kalsiyum iyon düzeyi artar. IP<sub>3</sub> reseptörleri, hücre membranı permeabilize edilmiş preparatlarda, heparin tarafından bloke edilir. Gene PLC enzimi aracılığıyla membran fosfolipitlerinden IP<sub>3</sub> yanı sıra oluşturulan diacylglycerol (DAG) tarafından, kalsiyumdan bağımsız şekilde düz kasların kastırılabilceğini gösteren deneysel bulgular bulunmaktadır (74).

Sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan IP<sub>3</sub> reseptörleriyle aktive olan kalsiyum kanallarının, sınırlı bir alanda bulunduğu, öte yandan sarkoplazmik retikulumun hemen her tarafına dağılmış durumda 'kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıveren mekanizma' bulunduğu saptanmıştır (71).

Hücre içi kalsiyum düzeyi ile düz kas kasılması arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bol miktarda deneysel çalışmalar vardır. Yüksek potasyum düzeyinin uygulanması, membranda depolarizasyon yaparak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar ve ortamda yüksek konsantrasyonda K<sup>+</sup> kaldığı sürece kanalların açık kalmasına neden olur. Bu şekilde yüksek konsantrasyonda potasyumla önceden depolarize edilmiş düz kasların farmakomekanik kenetleme yapan asetilkolin gibi fizyolojik etkenlerle kasılabildiği, yıllar önce Evans ve Schild tarafından gösterilmiştir (75). Bazı durumlarda düz kasta kalsiyum düzeyi uzun bir süre eşik-üstü değerde seyrettiği halde, önce kısa süreli bir yanıtın sonra tonik bir yanıtın ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Bunun nedeni, kontraktıl mekanizmada kalsiyuma karşı 'desensitizasyon' gelişmesidir (69).

Tek birimli visseral düz kaslarda membran potansiyeli oynaktır. Yavaş dalgalanmalar ve arada aksiyon potansiyelleri gösterir. Çok birimli düz kaslar istirahat durumunda elektriksel etkinlik bakımından nispeten sessizdir (69).

Tek birimli düz kaslarda yavaş dalga şeklindeki potansiyel oynamaları, lokal niteliktedir ve aksiyon potansiyellerinin aksine yayılmazlar. Gastrointestinal düz kaslarında yayılmanın genliği 5-15 mV arasında değişir (63). Yavaş dalgalar aksiyon potansiyeli olarak kabul edilmezler. Aksiyon potansiyelleri genellikle patlama (burst) şeklinde olur ve bu da kasılmaya neden olur. Aksiyon potansiyeli yayılma özelliği gösterdiği için, bu yayılma sonucunda meydana gelen kasılmalar tek birimli kas boyunca ritmik yada peristaltik kasılmalar şeklinde ve genellikle yavaş olarak yayılır (69).

Gastrointestinal düz kaslarda ritmik kasılmanın frekansı bazal durumda dakikada 3-12 arasında değişir. Bu değer mide korpusunda yaklaşık 3, duodenumda 12, ve ileumda 8-9 kadardır. Bu elektriksel aktiviteler ve bunlara eşlik eden kasılmalar sinirsel kontrolden bağımsızdır ve bedenın dışarısına çıkarılmış gastrointestinal sistem segmentinde de aynen devam eder (69).

Yavaş dalgaların oluş mekanizması tam olarak belli değildir. Bir görüşe göre düz kas hücre membranındaki sodyum pompasının hızındaki ritmik değişikliklere bağlıdır. Bu pompa stokiyometrik olarak 3 K<sup>+</sup> içeri, 2 Na<sup>+</sup> dışarı pompaladığından, içeriden bir pozitif yük kaybına neden olur dolayısıyla membranı hiperpolarize durumda tutmaya çalışır. Giderek negatifleşen membran potansiyeli, sodyum pompasının hızı değişerek (bazen azalarak) zaman zaman daha az negatif olmaktadır. Pompa hızını belirleyen faktörün ise pompanın substratı olduğu, ekstraselüler K<sup>+</sup> düzeyi azaltıldığında membranın depolarize olması pompanın yavaşlaması ile açıklanmaktadır (76). Beta agonistlerin düz kaslarda hiperpolarizasyon ve gevşemeye yolaçmalarının nedeninin bu pompayı hızlandırmalarından dolayı olmaktadır (69).

Tek birimli düz kaslarda spontan aksiyon potansiyellerinin görülmesi olağan durumlardandır ve bu tip kaslarda iki tür aksiyon potansiyeli görülür: a) platolu ve b) spayk aksiyon potansiyelidir. Her ikisinin de oluşmasında, membrandaki voltaja bağımlı Ca<sup>++</sup> kanallarının açılması sonucunda içeri doğru yavaş gelişen Ca<sup>2+</sup> akımıdır. Dolayısıyla L-tipi kanal blokerleriyle bloke edilebilirler (69).

Barsaklarda meydana gelen ritmik kasılmalar, yavaş dalgaların sonucudurlar ve besinlerin karıştırılması, peristaltik hareketlerden sorumludurlar. Tonik kasılmalar, yukarıda bahsedilen sivri dalgalar (spike) dan ileri gelir ve zaman zaman şiddeti değişerek bazen saatlerce kesintisiz şekilde devam eder.

Bu dalgaların frekansı, tonik kasılmalar, gıdanın karıştırılması, peristaltik olarak itilmesi, segment içindeki devamlı barsak basınç miktarını belirler, öte yandan sfinkterlerdeki tonik kasılmalar da barsak içeriğinin hareketine karşı sfinkterlerin gösterdiği direncin derecesini tayin ederler. Bu şekilde pilorik, ileocekal ve anal sfinkterler barsaklardaki içeriğin hareketini düzenlenmesinde yardımcı olurlar (63).

#### Barsakların innervasyonu:

Barsak duvarı içinde bulunan ve dolayısıyla 'intramural pleksus' olarak da anılan sinir pleksusları esas olarak iki ayrı bölgede ve iki ayrı tabakada bulunurlar. Longitudinal ve sirküler düz kas tabakaları arasında pl.myentericus (Auerbach pleksusu), submukozada ise pl.submucosus (Meissner pleksusu) bulunmaktadır. Pl.myentericus düz kaslara giden otonom sinir sistemine ait motor işleve sahiptir. Pl.submucosus ise barsak epiteli ve barsak duvarındaki gerilmeyi alan, daha çok duyu sinirlerince zengindir ve Auerbach pleksusuna göre çok daha geniş ve yaygındır (63).

Auerbach pleksusun uyarılması, genellikle dört önemli etki üzerinden barsak aktivitesini artırır: 1) tonik kasılmaların veya barsak duvarının tonusunun artması, 2) ritmik kasılmaların şiddetinin artması, 3) ritmik kasılma oranının artması, 4) barsak duvarı boyunca uyarıcı dalgaların iletim hızının artması. Öte yandan, Auerbach pleksusunun bazı lifleri inhibe edici özellik taşımaktadır. Bu inhibitor liflerin non-adrenerjik, non-kolinerjik (NANC) sinir lifleri olduğu bilinmektedir. Barsakta NANC inhibitor mekanizmanın Vasoaktif Intestinal Peptit (VIP) ve EDRF olarak da bilinen NO tarafından yürütüldüğü artık ortaya çıkmıştır (77). EDRF'nin Nitrik Oksit (NO) olduğunun keşfinden sonra (78), NO salgılatıcı sinirlere nitreerjik yolak adı da verilmeye başlanmıştır (79).

Barsakta lokal olarak meydana gelen nörojenik reflekslerden hem Auerbach, hem Meissner pleksusları sorumludurlar. Bu refleksler, mukoza epitelinden doğarak barsak kasının, barsak kas aktivitesinin artırıcı yada mukozal bezlerden salgı artışına yol açan reflekslerdir (63).

#### Gastrointestinal sistemin otonom kontrolü:

Gastrointestinal sistem, barsakların hemen tümünün aktivitesini değiştirebilecek ölçüde otonom sinirlerle innerve edilmiştir. Parasempatik innervasyon, cranial (n.X/nervus vagus) ve sacral (s2-4 segmentler) olmak üzere iki ayrı yerden kök alan sinirler aracılığıyla gelir. Transvers, descendens, sigmoid kolonlar ve rektum, yani kalın barsakların distal yarısı, nervi erigentes yoluyla sacral parasempatikler ile innerve olurlar. Dolayısıyla defekasyon işini

sacral parasempatikler yönetir. Geri kalan gastrointestinal kısmı ise vagus aracılığıyla gelen cranial parasempatikler yönetir. Vagus, oesophagus dahil olmak üzere, üst kısımlardan başlayarak flexura coli dext. hizasındaki kolon segmentlerine dek parasempatiklerini ve afferent dallarını verir. Vagus siniri içinde giden sinirlerin yaklaşık %80'in afferent olduğu bilinmektedir (55). N.vagus ile gelen parasempatik impuls, pregangliyoniktir. Auerbach pleksusunda postganliyonik nöronlar bulunur (63). Auerbach pleksusu, sirkuler kas tabakasından ziyade, dış tarafta bulunan longitudinal kas tabakasına tutunmuş durumdadır. Dolayısıyla, longitudinal ileum segmentlerinin farmakolojik preparat olarak izole ortamlarda çalışılabildiği bilinmektedir (53,80-88).

Gastrointestinal kanala gelen sempatik lifler, medulla spinalis'in T-8 ile L-3 segmentlerinden çıkarak coeliac ve mesenterik pleksuslara uzanır. Buralarda postganliyonik nöronları bulunan sempatik sinir dalları, parasempatikler ile birlikte, arterlerin çevresine dolanmış şekilde gastrointestinal sisteme dağılırlar. Kolinerjik sistemin aksine, sempatik (adrenerjik) sistem gastrointestinal sistemi inhibe eder. Fakat bu etkinin iki yerde istisnası vardır. İleocekal sfinkterde ve iç anal sfinkterde şiddetli şekilde uyarıcı/kasıcı etkisi vardır. Böylece sempatik sistemin kuvvetle uyarılması, hem barsakların bütünüyle gevşemesi hem de bu iki sfinkterin şiddetli kasılmasıyla, barsak hareketlerinin tümüyle durmasına yol açabilmektedir.

Sempatik sinir sisteminin denervasyonu, GI sistem üzerinde geçici bazı etkiler oluşturur ve kuvvetli değildir. Fakat parasempatik sistem denervasyonu, GI sistem aktivitesini çok uzun zaman boyunca, bazen yıllarca azalmaya yolaçabilir. Örneğin vagusların tahrip edilmesi sonucu, distal oesophagus ve mide tonus ve peristaltizmini büyük oranda azaltır, sacral parasempatiklerin tahrihi ise, defekasyonun geçici veya sürekli şekilde durmasına neden olur. Ancak, geçen zaman içerisinde, intrinsik barsak aktivitesi nedeniyle yavaş yavaş barsak tonusunun geri gelmesi, işlevleri kısmen de olsa geri kazandırır.

Barsakların aşırı distansiyonu, barsak mukozasının irritasyonu veya barsak içinde bazı özel kimyasal maddelerin bulunması durumunda, barsaklardan gelen afferent sinirler uyarılabilir. Bu lifler mukoza ve submukozada dağılmış durumdadır. Afferent sinirlerin bazılarının hücre gövdeleri Meissner pleksusu içinde bulunur. Afferent duyular, sempatik ve parasempatik sinirler içerisinde merkezlere iletilir. Vagus, %80 afferent sinir taşımasıyla özellikle önem taşımaktadır (63).

**Gastrointestinal Kanaldaki Hareketler.**

GI kanalda, besinlerin barsak içinde sürekli olarak karışmasını sağlayan a) karıştırıcı hareketler, ve besinlerin emilme ve sindirilmesine yol açacak hızda ilerleten b) itici (propulsive) hareketler olmak üzere iki tip hareket görülür. Karıştırıcı hareketler, ya peristaltizm, ya da lokal kasılmalar sonucu oluşur. Barsağın bulunduğu segmentine göre işlev kazanan bir barsak hareketidir. Öte yandan besinleri sindirim kanalı içinde ileriye doğru esas itici faktör, peristaltizmdir. Barsağın herhangi bir yerinde meydana gelen kasılma hareketi, ileri doğru giderken, besinleri de sürükler. Peristaltizm herhangi bir sinsityal düz kas yapısında var olan bir özelliktir ve bir noktanın uyarılması ile her iki yönde yayılan bir kasılma halkası yaratır. Su yapılarında peristaltizm görülebilir: a) Gİ kanalda, b) Safra yollarında, c) Üreterlerde, d) bedenin diğer bütün glandular kanallarında, ve e) bedende düz kaslardan meydana gelmiş diğer tübüler yapıların birçoğunda.

Peristaltizmi oluşturan uyarı genellikle distansiyondur. Peristaltizm oluşumunda myenterik pleksus çok önemlidir. Eğer herhangi bir barsak parçasında konjenital olarak myenterik pleksus yok ise, orada peristaltizm oluşamaz yada etki edecek yeterlikte oluşamaz. Peristaltik uyarının doğduğu yerden, her iki yöne doğru peristaltik hareketler başlasa da, ağız yönüne giden peristaltik hareket hızla kaybolur, anuse doğru giden ise yoluna devam eder. Peristaltizmin bu şekilde yön tercihinin tamamıyla myenterik pleksusun yapısından ileri geldiği düşünülmektedir (63).

#### 2.2.2.2. Besinlerin Alınması

Bir insanın alacağı besinin miktarını 'açlık', alacağı besinin tipini ise 'iştah' duyusu tayin eder. Bu mekanizmalar, bedenin yeterli şekilde beslenmesini sağlayan önemli otomatik mekanizmalardır. Bilindiği gibi, besinlerin vücuda girişi ağız ve çiğneme ile başlar.

V. Cranial sinirin motor dallarıyla innerve edilen çiğneme kasları, beyin sapındaki retiküler formasyonun uyarılmasıyla, sürekli ritmik çiğneme hareketine yol açabilir. Hipotalamus ve ilgili cerebral cortex uyarılmasıyla da çiğneme hareketi oluşabilir. Çiğneme, istemli yada istemsiz şekilde refleks olarak başlasa da, genellikle refleks olarak devam eder. Bu reflekslerin devamında çenenin düşme hareketleri önem kazanır.

Besinlerin ağızdan çiğnenerek alındıktan sonra yutulması ise hayli karmaşık bir fizyolojik mekanizmadır, çünkü farinksin yutma esnasında daha başka işlevleri de sözkonusudur. Kısaca, yutma şu devrelere ayrılabilir; i) istemli devre, ii) faringeal devre iii) oesophagial devre. İstemli devre, dilin besini arkaya doğru itmesiyle biter ve genellikle durdurulamaz. Özellikle tonsillalar üzerinde bulunan plikalar üzerindeki afferent sinirlerden merkeze giden

uyarılar, faringeal kas kasılmalarının başlamasına neden olur. Bu devrede yumuşak damak, burun boşlukları, larynx, epiglottis, vokal kordlar ve farins kasları rol oynarlar. Bu arada beyin sapında bulunan 'yutma merkezi' önemli rol oynar. Yutmanın faringeal döneminde, özetle, trakea kapanır, özofagus açılır ve farinksten doğan hızlı bir peristaltik dalga, besin kitlesinin farinksten özofagusu sevkedilmesini sağlar.

Yutmanın özofagal devresinde, besin sadece farinksten mideye iletilir. Burada en önemli işler farinkste oluşup aşağı doğru hareket eden peristaltik dalgalarıdır. Oluşan primer peristaltik dalga besinin mideye erişmesini sağlayamamış ise, o zaman besinlerin neden olduğu distansiyonun etkisiyle sekonder peristaltik dalga meydana gelir ve besinlerin tümünün mideye aktarılması bitinceye dek devam eder. Sekonder peristaltizm, primer peristaltizmden farklı olarak, farinksten değil, besinin bulunduğu yerden doğup, mideye doğru gitmesidir. Peristaltik dalgalar ve bu dalgalar ile ilgili refleksler tümüyle n. vagus tarafından idare edilirler. Bu refleksler, vagusun afferent dallarıyla medullaya, oradan da efferent lifler ile tekrar özofagusu iletilirler. Öte yandan, farinks kasları ile, özofagusun 1/3 üst kısmının kasları çizgildir ve ilgili somatik sinirler ile innerve edilmektedirler.

Özofagustan mideye ulaşan peristaltik dalgaların önünde, bir gevşeme 'relaksasyon' bölgesi oluşur. Bu gevşemeye 'reseptif relaksasyon' da denir ve gevşeme dalgası bütün mideyi tutar, hatta duodenuma dahi geçerek az da olsa duodenum gevşemesini sağlayabilir. Reseptif dalganın buradaki önemi, gastroözofagal sfinkterin gevşemesini sağlamasıdır.

Gastroözofagal sfinkter ve önemi: Özofagusun mideye karıştığı yer yaklaşık 5 cm. üst kısmında bulunan sirküler düz kasların oluşturduğu bir bölge, bir sfinkter gibi çalışır ve 'gastroözofagal sfinkter' adıyla anılır. Normal koşullarda bu sfinkter kontrakte olmuştur, ancak besinlerin gelmesi nedeniyle oluşan peristaltik hareketlerden dolayı bir reseptif dalga ile gevşeyebilir ve besinlerin mideye ulaşmasını sağlar. Bu sfinkterin esas rolü, asitlik derecesi oldukça yüksek ve içinde proteolitik enzimlerin bulunduğu mide içeriğinin özofagusu geçişini ve dolayısıyla 'reflü'yü önlemektir çünkü özofagus mukozası, mide içeriğinin tahribine dayanıklı değildir. Eger reseptif dalgalar yeterli şiddette oluşamaz ve gastroözofagal sfinkter gevşemesi sağlanamaz ise, 'akalazya' olarak da bilinen hastalık oluşur. Mide içeriğinin özofagusu, özellikle intraabdominal basıncın arttığı durumlarda, geçişini engelliyen bir diğer mekanizma, 'flutter-valve' mekanizmasının varlığıdır. İntraabdominal basınç arttığı zaman, özofagusun abdominal parçası içeri geçerek reflü önündeki konstriksiyon gücünü de arttırmaktadır. Aksi halde, basit bir öksürük dahi, mide içeriğinin özofagusu geçişini sağlamaya yetebilirdi (63,64).

### Midenin Motor Fonksiyonları:

Mide, üç tür motor fonksiyonu yerine getirir. 1) Besinleri, gastrointestinal kanalın alt kısmına gidecek duruma gelinceye kadar büyük miktarlarda 'depo' etmek. 2) 'Kimus' adı verilen yarı sıvı oluşana dek besinlerin mide sekresyonlarıyla karıştırılması, ve 3) İnce barsakların sindirim ve emilim işlevlerini yerine getirebilmeleri için, besinlerin, mideden duodenuma uygun bir hızda aktarılması. Mide, fizyolojik olarak i) korpus ve ii) antrum olarak ele alınabilir (63). Ancak, anatomik olarak mide, korpusun üst kısmında bulunan bölgeyi 'fundus' olarak isimlendirilmekte ve birçok deneysel farmakolojik çalışmalarda 'fundus' terimi yerleşmiş bir şekilde kullanılmaktadır (89-94).

Midenin besinleri depolama fonksiyonu: Besinler mide korpusuna geldiklerinde, korpus düz kaslarının plastisite özelliği ve zayıf tonusu nedeniyle ve özellikle de korpus duvar gerilmesinin, inhibitor lokal vagal reflekslerine de yol açması nedeniyle depolanırlar.

Mide korpus mukozasında bolca bulunan 'gastrik bezler' tarafından salgılanan sindirim sıvıları, besinlere karışır. Mide dolduğu zaman, yaklaşık dakikada 3 kez meydana gelen zayıf konstriktör dalgalar görülür. Midenin ortalarında başlayan bu dalgalar mide boşaldıkça üst kısımlardan da gelmeye başlar. Antruma geldiğinde ve özellikle pilorda hayli şiddetlenen bu karıştırıcı dalgalar, mide sekresyonlarıyla karışmış besinlerden az bir miktarını duodenuma geçirir. Pilor ve antrumdan reflü ile geriye gelen besinler tekrar tekrar pilora doğru hareket ederken, mide içeriği karışması sağlanır. Kimus şeklini almış olan besinler pilordan duodenuma geçerken, bulanık süt gibi, yarı-sıvı yada macun gibi bir şekil almıştır. Karıştırıcı dalgalar arasında 5-6 kez daha şiddetli olan 'bosaltıcı peristaltik dalgalar' oluşur ve bu dalgaların basıncı pilor sfinkterinden çok daha kuvvetli olduğundan kimus duodenuma geçer. Özellikle antrumdan gelen bu kuvvetli peristaltik dalgalar, adeta bir pompa gibi iş görür ve 'pilor pompası' adı verilir. Dolayısıyla, mide içeriğinin duodenuma bosalmasını tayin eden, antral peristaltik dalgaların aktiflik derecesi olduğu söylenebilir.

Pilor pompasının aktiflik derecesini tayin eden faktörler ise, i) midede bulunan besinlerin yarattığı gerilme derecesi, ii) antrumdan salgılanan 'gastrin' hormonuna, gastrin hormonu salgılanması ise, gene mide gerilmesi ve mide besininin durumuna bağlıdır. Özellikle etli besinlerin bulunması, gastrin aracılığıyla korpustan asiditesi yüksek sekresyonlara, antrumdan oldukça kuvvetli peristaltik aktiviteye ve pilor gevşemesine yol açar.

Bu arada duodenumdan kalkan negatif feedback uyarıları, pilor pompasının gücünü azaltıcı yönde etki ederler. Duodenuma kimus geldikçe, duodenum mideye inhibe edici uyarılar gönderir ve böylece besinlerin sindirim ve emilime uğrayabilecek bir hızda ince barsaklara geçişi sağlanmış olur. Duodenumun inhibitor uyarıları, gene vagal refleksler aracılığıyla olur. Vagusun afferent dallarıyla medullaya, oradan gene vagusun efferent dallarıyla mideye giden uyarılar sayesinde inhibitor etki iletilir. Duodenumda enterogastrik refleksi başlatabilen uyarılar:

- duodenumun gerilme derecesi
- duodenum mukozasının herhangi bir şekilde uyarılması
- duodenumdaki kimusun asitlik derecesi
- kimusun osmolalite derecesi
- kimusta bazı yıkım ürünlerinin (özellikle proteinlerin ve daha az miktarda olmak üzere yağların yıkım ürünlerinin) bulunması

Enterogastrik refleks, özellikle duodenuma gelmiş olan kimus içindeki irritan maddelere hassastır. Öte yandan mukozadan salgılanan sekretin, mide kasılmaları üzerine kuvvetli inhibitor etki eder. Mide kasılmalarını inhibe eden faktörler, aynı zamanda pilor kasılmasını artırır.

Açlık kontraksiyonları: Midenin karıştırıcı ve boşaltıcı kontraksiyonlarına ek olarak, üçüncü bir kasılma şekli daha vardır. Bu kontraksiyonlara 'açlık kasılmaları' adı verilir ve genellikle mide uzun bir süre boş olduğu zaman ortaya çıkarlar. Mide korpusta karıştırıcı dalgaların oldukça şiddetlenmiş bir şeklini temsil eden ritmik peristaltik kasılmalar şeklindedir. Açlık kasılmaları, çok kuvvetli oldukları zaman, genellikle birbirleriyle birleşerek 2-3 dakika sürebilen devamlı bir tetanik kasılmaya neden olurlar. Gastrointestinal tonusu oldukça yüksek olan genç ve sağlıklı kişilerde özellikle açlık kasılmaları çok şiddetli olur. Kan şekerinin iyice düştüğü durumlarda da büyük ölçüde artarlar.

Açlık kasılmaları olduğunda, epigastrium bölgesine lokalize olan ağrılar duyulur. Bu ağrılar, son besin alınmasından yaklaşık bir gün sonra görülmeye başlar ve açlığın devam etmesi durumunda 3-4. günlerde en şiddetli dönemine girer. Bunu takibeden günlerde giderek azalır. Bu kasılmalar, bedenin açlık tehlikesini ve dolayısıyla besin gereksinmesini bildiren önemli bir uyarı olarak değerlendirilir.

Besinlerin neden olduğu genişleme, vagal afferentler'de stimulus oluşmasına ve bu stimulusların medulla oblongataya iletilmesine yol açar. Merkezden kalkan efferentler ile mide tonusunun inhibisyonuna son verilir, öte yandan hem sekresyon hem de karıştırıcı ve bosaltıcı peristaltizm şiddeti artırılır (55,63,64).

#### İnce Barsak Hareketleri

İnce barsak hareketleri, i) karıştırıcı ve ii) itici (propulsive) olmak üzere iki kategoride incelenebilir. Ancak, bu iki hareket de birlikte görülürler, çünkü ince barsak hareketleri hem karıştırıcı hem itici etkidedir.

Bir ince barsak segmentinin kimus ile dolup gerilmesi, ritmik kasılmaların başlamasına neden olur. Bu ritmik kasılmaların sayısı duodenumda en şiddetli (11-12 adet/dakika) ve distal ileumda en az (7 adet/dakika) sayıdadır. Bu kasılmaların şekline göre, muntazam aralıklı, izole, muntazam olmayan aralıklı, ya da zayıf ancak muntazam aralıklı olan segmentler görülebilir. Bu karıştırıcı hareketler, esas olarak myenterik pleksusa bağlıdır. Myenterik pleksus atropin ile bloke edildiğinde, konsantrik kasılmalar ileri derecede zayıflar. Dolayısıyla parasempatik uyarılar aktivatör, sempatik uyarılar inhibitor bir özelliktedir.

ii) itici hareketler: Peristaltik hareketler sayesinde, kimus pilordan ince barsakların sonuna dek anal yönde ve 1/2-5 cm/dk bir hızda iletilebilirler. Genellikle persistaltik hareketler sürekli değildir, dolayısıyla, gerçekte besinleri 1 cm/dk hızda ileri hareket ettirirler. Bu da normal koşullarda, besinlerin 3-10 saatte pilordan valva ileocaecalis'e ulaşabildiğini gösterir. Peristaltik hareketler, ince barsak proksimalinde daha kuvvetli, distalde ise daha zayıftır. Peristaltizm, barsak distansiyonu sonucunda lokal olarak myenterik pleksus uyarımı ile başlar ve gene myenterik pleksus ile kontrol edilir. Dolayısıyla, myenterik pleksus ilaçlar ile bloke edilir yada herhangi bir nedenle dejenere olursa peristaltik hareketler meydana gelmez.

Bazı enfeksiyon hastalıklarında, ince barsak mukozası çok şiddetli olarak irrite olduğundan, çok uzun mesafeleri çok kısa sürede kateden peristaltik dalgalar görülür, buna 'peristaltik rush' denir. Bu sayede istenilmeyen maddelerden çok çabuk kurtulmak mümkün olur.

Peristaltik dalgaların, besinleri distale iletmesi görevinin yanısıra, besinlerin mukoza yüzeyine yayılmasını sağlayarak emilime yardımcı olur. İleoçekal sfinkter önünde kimusun

biriktiği görülür. Sindirim sistemine tekrar besin alındığında artan peristaltizm ile besinler cekuma iletilir. Segmentasyon hareketlerinin de karıştırıcı olmasının yanısıra, itici rolü vardır, ancak, peristaltik hareketlerinin farkı, daha uzun bir ince barsak duvarını tutmasıdır.

İnce barsak duvarında oluşan yavaş ve hızlı dalgalardan yukarıda bahsedilmişti. İnce barsakların esas ritmi, longitudinal kaslarda oluşan yavaş elektriksel dalgalardır. Bu dalgalar kontraksiyon oluşturmalarına rağmen, kasılmalar için uygun bir zemin oluştururlar. Bu yavaş dalgalar ve özellikle onların oluşturduğu 'pacemaker' şeklindeki ritimler en fazla proksimal ince barsakta, Vater ampulu civarında meydana gelir. Bu, kalp ritminin süratini kontrol eden S-A düğümünün pacemaker eylemine benzer. Burada oluşan dalgalar herhangi bir yerde sönebilir, ancak daha distal bir noktada oluşan bir dalga aynı görevi görmeye devam eder.

Muscularis mucosa, gene bir düz kas olmasına rağmen, büyüklüğü ancak villusların adeta sağılmasını ancak sağlıklıyabilecek şekilde villusların kısılma, uzama ve tekrar kısılma gibi hareketlerini kontrol edebilir (63).

#### Safra Kesesinin Kasılma ve Boşalması

Embriyolojik olarak aynı bölgeden gelişen karaciğer ve safra kesesi, işlev olarak gene sindirim ile doğrudan ilgilidirler. Karaciğer hücrelerinden gelen safra salgısı, safra kesesinde depo edilir ve özel bir uyarı geldiğinde, safra kanalları aracılığıyla duodenuma iletilir. Özel uyarı gelmedikçe, safra akışı olmaz. Yağ ve proteince zengin bir besinin duodenuma girmesi, mukozadan 'kolesistokinin' hormonun salgılanmasına, bu hormonun da kan yoluyla safra kesesine gelerek, kesenin ritmik olarak kasılmasına ve öte yandan, ortak safra kanalı olan 'ductus choledochus'un duodenuma açıldığı yer olan Oddi sfinkterinin gevşemesine yolaçar. Barsak peristaltizminin oluşturduğu kasıcı dalganın önündeki gevşeyen kısım da oddi sfinterinin gevşemesinde rol oynayarak safranın barsağa akmasında yardımcı rol oynar. Dolayısıyla safra kesesinin ritmik kasılmalarıyla birlikte, barsak duvarının da eyleme katılmasıyla birlikte safra akışı sağlanmış olur. Safranın duodenuma akışıyla, safra tuzları yağların emulsiyonununa ve intestinal lipazlar tarafından sindirilebilmesi ve sindirilen yağların barsak epiteli yoluyla iletimi mümkün olur (63).

#### Ileocekal sfinkterin işlevi

Ileocekal sfinkter esas olarak fekal içeriğin geriye, ince barsaklara akmasını önler. Bu amaçla, ters yönde 50-60 cm. su basıncına dayanabilecek güçtedir. Burada düz kaslardan oluşmuş 'ileocekal sfinkter' bulunur. Normalde hafif kontrakte durumdadır. Yemeklerden

sonra gastroileal reflekse bağlı olarak şiddetlenen peristaltizm nedeniyle sfinkter önündeki içerik, cekuma daha hızlı boşalmaya başlar. Peristaltizmin yanısıra, mideden salgılanan gastrin hormonunun da gevşetici etkisi vardır. Bu uyarılara rağmen, ileocekal sfinkterden günde ancak yarım litre madde cekuma boşalır. Bu da kimusun ince barsaklardan hemen boşalmamasını ve dolayısıyla absorpsiyonun tam olarak gerçekleşmesini sağlar. İleocekal sfinkterin kasılma derecesini, esas olarak cekumdan kalkan refleksler tayin eder. Cekum gerildiğinde, cekumda iritan madde bulunduğunda (örn., apendis iltihabında) ileocekal sfinkterin şiddetle kasılması ve ileum boşalmasının tümüyle durmasına yol açar. Bu refleksler, myenterik pleksus ile iletilir.

Bu uyarılara ek olarak, gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinden, böbreklerden, peritondan ve diğer vissero-empatik refleksler de ileocekal sfinterin şiddetle kasılmasına yol açarlar.

#### Kolonun Hareketleri

Kolonun işlevleri; i) kimustan su ve elektrolitlerin emilmesi, ve ii) Feçesin atılma zamanına kadar depo edilmesini sağlamaktır. Genellikle kolonun proksimal yarısı emilme, distal yarısı ise depolama görevini yapar. Çok daha yavaş olmasına rağmen, ince barsak hareketlerine benzer hareketler kolonda görülür. Haustra coli yapısı nedeniyle, karıştırıcı hareketlere 'haustrasyonlar', ve besin sudan hayli fakir bir durumda olup daha yoğun bir materyal haline gelmekte olduğundan da itici hareketlere 'kitle hareketleri' de denir. İnce barsaklarda görülen peristaltik hareketler kalın barsaklarda meydana gelmez. Genellikle kahvaltıdan sonra görülen 'kitle hareketleri' görülür. İrrite olmuş yada gerilmiş olan kısımda (genellikle transvers kolonda) kitle hareketi başlar barsak materyali ileri doğru itilerek rektuma atılır. Rektuma feçesin atılmasıyla defekasyon ihtiyacı hissedilir.

Kitle hareketleri, yemeklerden sonra, mide ve duodenumun distansiyonuyla meydana gelen duodenokolik ve gastrokolik refleksler ile başlar, myenterik pleksuslar ile iletilirler ve hayli kuvvetlidirler. Öte yandan, ülseratif kolit gibi kolonu irrite edici durumda da şiddetli kitle hareketleri başlayabilir. Gene şiddetli emosyonel durumlarda, parasempatik sistemin şiddetli uyarılmasına bağlı olarak kitle hareketleri başlayabilir.

#### Defekasyon

Rektumda çoğu zaman gaita yoktur. Bunun nedeni, sigmoid kolon ile rektumun birleştiği yerde, zayıf da olsa işlevsel bir sfinterin bulunmasıdır. Kitle hareketleriyle feces rektuma itildiği zaman, rektumun refleks kontraksiyonları ve anal sfinkterlerin gevşemesini de içeren

normal defekasyon olayı başlar. Feçes rektuma girdiğinde, rektal duvarın gerilmesiyle afferent sinirler ve myenterik plexus aracılığı ile uyarılar diğer kolonlara da iletilir ve inen kolon, sigmoid ve rektumda peristaltizm başlar. Peristaltizm anuse yaklaştığında, genel reseptiv relaksasyon nedeniyle internal anus sfinteri gevşeyerek defekasyon gerçekleşir. Bunların tümüne birden defekasyon refleksi adı verilir. Eksternal anal sfinter, çizgili kas yapısındadır ve somatik sinirlerle innerve edilirler. Tuvalet eğitimi görmüş büyük çocuklar ve yetişkinlerde eksternal sfinter sosyal şartlar gereği gevşetilmez ise o zaman defekasyon refleksi kaybolur. Genellikle feces rektuma tekrar girinceye kadar defekasyon refleksi meydana gelmez ve bazen saatler sonra ancak refleks oluşur. Fakat, derin bir nefes alıp diyafragmayı aşağı doğru iterek ve karın kaslarını kasarak suni olarak defekasyon refleksi oluşturulmaya çalışılır. Bunda başarılı olunursa da, doğal olarak oluşan defekasyon refleksi kadar etkili ve kuvvetli olmaz. Dolayısıyla, eksternal anal sfinter, ciddi konstipasyon durumlarına yolaçacak denli etkili olabilir.

#### Barsak Aktivitesini Etkileyen Diğer Otonom Refleksler

Duodenokolik, gastrokolik, gastroileal, enterogastrik ve defekasyon reflekslerin dışında, barsakların aktivite derecelerini etkileyen diğer birçok önemli sinirsel refleksler de vardır. Bunlar, intestino-intestinal refleks, peritoneo-intestinal refleks, reno-intestinal refleks, veziko-intestinal refleks ve somato-intestinal reflekslerdir. Bütün bu refleksler, medulla spinalise giden afferent uyarılar ile başlatılır ve daha sonra sempatik sinir sistemi yoluyla barsaklara iletilirler. Bunlar 'daima' barsak hareketlerini inhibe ederler.

Intestino-intestinal refleksler, barsağın bir bölgesinde şiddetli tahriş/harabiyet olduğunda meydana gelir ve diğer bölümler şiddetle inhibe olurken, refleksin doğduğu yerde kuvvetli bir aktivite ile irritan materyal bölgeden uzaklaştırılmaya çalışılır.

Periton tahrişi sonucu peritoneo-intestinal, böbreklerden gelen uyarılar ile reno-intestinal, mesaneden gelen uyarılar ile veziko-intestinal ve karın derisinin şiddetli tahrişi durumlarında da somato-intestinal refleksler meydana gelerek barsak aktivitesinin inhibe olduğu görülür (63).

#### Sindirim Sisteminin Salgı Fonksiyonları

Sindirim sistemi salgılarının iki görevi vardır: i) ağızdan distal ileuma kadar, sindirim enzimleri salgılamak, ii) ağızdan anuse dek sindirim sisteminin her yerinde bulunan mukoz bezler aracılığıyla salgılarına mukus sayesinde sindirim kanalının bütün kısımlarının yağlanması ve korunmasını sağlamak. Bu salgılama işi, genellikle besinler sindirim

kanalında bulunduğu zaman yapılır ve salgılanan miktar, amaca ulaşmak için yeterli miktardadır. Ayrıca, sindirim sisteminin bazı bölgelerinde, sindirim enzim salgı tipleri, alınan besinlerin tipine göre de değişiklik gösterebilir.

#### Sindirim Bezleri:

Sindirim sisteminde i) goblet hücreleri olarak adlandırılan tek hücreli mukoz bezler hemen her bölümde bulunurlar.

İkinci tip hücreler, çok hücreli bezlerdir ve basit yada dallanmış tübüler yapıya sahiptirler. Lieberkuhn bezleri yada mide korpusunda bulunan gastrik bezler bunlara örnek verilebilir. Öte yandan, ağıza boşalan tükrük bezleri, duodenuma boşalan pankreas ve karaciğer gibi ayrı birer organ niteliğini kazanmış kompleks ve kendine özel yapı kazanmış sindirim sistemine ait büyük bezler de vardır. Bu tek hücreli olmayan bezler, seröz, sero-muköz yada kendilerine özgü protein ve triterpenik yapıda salgılar üretirler.

Gastrointestinal kanalda, goblet hücreleri besinlerin teması ile uyarılır ve salgılarını yaparlar. Dokunma uyarısı ve mukozanın kimyasal uyarılması reflekslere neden olarak yüzeydeki mukoz bezlerin yanısıra, daha alt kısımlardaki bezleri uyarmak için myenterik pleksusu da uyarabilirler. Barsak distansiyonu, gene tek başına salguları uyaran sinirsel reflekslere yol açabilir.

Sekresyonların uyarılmasının önemli bir kaynağı, otonom sinir sistemidir. Parasempatik uyarılar hemen hemen daima bezlerin salgılarında artışa yol açar. Parasempatik uyarı yokluğunda, sempatik uyarılar, tek başına bez salgılarını artırıcı yönde etki eder. Sempatik uyarılar, bez sekresyonunda bir artışa yol açmakla birlikte, beze gelen damarlarda konstriksiyona yol açtığından genellikle salgıyı azaltıcı yönde etki eder. Bu durum özellikle duodenumdaki Brunner bezleri için önem taşır. Sempatik aktivite nedeniyle Brunner bezleri inhibe olduğunda, duodenumu midenin asitli içeriğine karşı savunmasız bırakır ve peptik ülser gelişiminde önemli bir rol oynar.

Barsak lümenine gelen besinlerin uyarımlarına bağlı olarak, gastrointestinal mukoza tarafından bazı hormonlar salgılanır. Bu hormonlar kan dolaşımıyla hedef organlara giderek salgı artırıcı etkilerde bulunurlar. Örneğin kolesistokininin safra kesesinin kasılmasını ve oddi sfinkterinin gevşemesini indükleyerek karaciğer salgısının duodenuma boşalmasını sağlar (63).

#### Mukusun Gastrointestinal Kanaldaki Önemi

Mukus, su elektrolitler ve mukopolisakkarit karışımından meydana gelmiş koyu bir salgıdır. Sindirim kanalını koruyucu ve kaygan bir hale getiren özelliği vardır. Mukusun bazı özellikleri: i) yapışkan olması ve barsak içeriğinin üzerini ince bir film gibi kaplaması, ii) barsak duvarını tümüyle kaplayarak besin ile barsağın sürtünmesini önlemesi, iii) feçesi oluşturan partiküllerin birbirleriyle yapışarak feçesin oluşumuna katkıda bulunması, iv) Gastrointestinal sekresyonların sindirici etkilerine karşı son derece dayanıklı olması, ve v) mukustaki mukopolisakkaritlerin amfoterik yapıda olmaları nedeniyle tamponlama özelliğe olmalarıdır. Tükrük bezlerinden tükrük salgılanmadığı zaman su bile içmenin son derece güç olduğu durumda olduğu gibi, muköz salgı normal işlevlerin yerine gelebilmesi için son derece önemlidir.

#### Tükrük salgısı:

Parotis, submandibuler ve sublingual bezlerden salgılanan tükrük, parotis nedeniyle hem seröz yapıda, diğer bezlerden dolayı da muköz yapıdadır. Seröz salgıda ptyalin (alfa-amilaz) enzimi bulunduğundan, karbohidratların sindirimi ağızda başlar. Tükrükte potasyum ve bikarbonat iyonları da bulunur. Tükrükteki potasyum iyonu nedeniyle, bol tükrük salgılatıcı anormal bir durumda, beden sıvılarından potasyum kaybı çok olacağından ciddi hipopotasemi görülebilir. Öte yandan, tiyosiyanat iyonlarının varlığı ve belli bir hacimde tükrüğün akıcılığı nedeniyle tükrük, ağızdaki patojen mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizması oluşturur. Dolayısıyla, tükrük yokluğu yada eksikliğinde ağız dokuları ülsere olur ve enfeksiyonlar rahatça gelişir, diş çürüklerinde artışlar görülür.

#### Özofagus sekresyonu

Özofagus sekresyonu tümüyle muköz tiptedir, ve özofagus çok sayıda basit muköz bezlerle döşenmiştir. Reflü özafajit durumunda, muköz sekresyon midenin sindirici etkilerine dayanamaz ve özofagus distalinde peptik ülserasyonlar görülür.

#### Mide Sekresyonu

Midede de muköz salgı yapan hücreler bulunmaktadır, ancak mide işlevlerini yürütebilmek için farklılaşmış tübüler yapıda bezler ve bunlarda spesifik hücreler olduğu görülür. Bunlar 'gastrik' yada 'fundik' bezler, ve 'pilorik' bezlerdir. Pilorik bezler, hemen tümüyle mukozayı koruyan muköz salgı, gastrik bezler ise sindirim sıvıları salgırlar. Gastrik bezlerin boyun kısımlarında muköz boyun hücreleri, sindirim enzimlerini ve özellikle pepsin salgılayan esas hücreler 'chief cells' ve HCl salgılayan 'pariyetal hücreler' bulunur.

Özellikle hidroklorik asit salgılayan hücreler, gerek salguları 0.8 pH derecesinde olması gerekse rahatlıkla patolojik durumlara neden olabilmeleri nedeniyle çok ilgi çekerler. HCl salgılanmasının mekanizması, basit olarak ele alınacak olursa; Cl<sup>-</sup> iyonunun basalden pariyetal hücreye ve hücre apikalinden lümenine geçmesidir. Öte yandan karbonik anhidraz enzimiyle H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proton ve karbonat iyonuna ayrışır. Meydana gelen proton (H<sup>+</sup>), lümenine salındığında, kuvvetli bir asit olan hidroklorik asit (pH=0.8) meydana gelir. Bu pH'daki hidrojen iyon konsantrasyonu, arter kanındaki konsantrasyondan yaklaşık 4 milyon kat daha fazladır. Bu işlem için pariyetal hücre çok büyük bir aktif transport enerjisine ihtiyaç duyar.

Esas hücreler 'chief cells' tarafından pepsin salgılanır. Hücre içinde pepsinojen olarak inaktif şekilde bulunan enzim, lümeninde HCl yardımıyla pepsin şekline gelir ve aktive olur (optimum pH=2). Fakat pH=5 ve üzerinde pepsin enzimi inaktive olur ve proteolitik aktivitesi çok azalır. Dolayısıyla, mide asidi, protein sindirimi için de gereklidir.

Midede lipaz ve amilaz gibi enzimler bulunursa da, çok azdır. Mide mukusunun özel bir önemi vardır. 1 milimetreden daha kalın bir muköz tabaka mide mukozasını örterek mide mukozasını sindirilmekten korur.

HCl salgılanmasını uyaran mekanizmalar ve reseptörleri:

Mide sekresyonu, hem hormonal hem de sinirsel olarak düzenlenir. Vagus (parasempatik) uyarımı ile myenterik plexus aktivitesi sonucunda pepsin ve HCl salgısı artar. Pilor bezlerine ve kardiyal ve gastrik bezlerin boyun kısımlarına ulaşan vagal uyarılar nedeniyle asit salgısının yanısıra muköz salgıda da bir artış olur. Vagal uyarı sonucunda, antrumda gastrin hormonu salgısında artış ve dolayısıyla gastrin aracılığıyla tekrar HCl salgısında artış olur. Dolayısıyla hem muskarinik reseptörler (M<sub>1</sub>) aracılığıyla direkt olarak, hem de gastrin salgılanmasını artırarak indirekt olarak vagal uyarılar mide asit salgısında önemli artışlara yol açarlar (95).

Gastrin salgılanmasına sadece vagal uyarılar değil, aynı zamanda besinlerin mide mukozasını girmesi nedeniyle ve sindirilmiş proteinler, alkol, kafein gibi besinle gelen kimyasal maddeler de gastrin salgılanmasında önemli artışlara yol açarlar. Gastrin hormonunun HCl salgılanması üzerinde histamin aracılık etmektedir. Gastrin, pariyetal hücreler üzerindeki doğrudan etkisinden daha çok histaminositlerden histamin salgısını artırarak etki göstermektedir ve bu etki simetidin gibi H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle antagonize edilebilmektedir (63,128). Vagal uyarı daha kısa sürerken gastrin daha uzun etkilidir. Histaminin HCl salgılatıcı etkisi, fizyolojik koşullarda gastrinden daha fazla değildir. Mide

asidliği pH=2 olduğu zaman gastrin mekanizmasi bütünüyle inhibe olur. Bu feedback inhibisyonun varlığı, peptik enzimlerin optimal pH'larının korunması için önem taşımaktadır.

Mide sekresyonu için: 1) sefalik faz, 2) gastrik faz ve 3) intestinal faz olmak üzere üç faz vardır.

Sefalik faz: Besinin mideye erişmesi gerekmeyen bir dönemdir. Besinlerin koklanması, tadılması, hatta düşünülmesi bile mide sekresyonlarının artmasına yol açabilir. İstah ne kadar fazla ise, uyarı ve sekresyon da o denli kuvvetlidir. Bu uyarılar, cerebral cortex, amigdala yada hipotalamus'dan doğabilirler. Vagus dorsal motor çekirdeği aracılığıyla mideye iletilirler.

Gastrik faz: Besinlerin mideye girmesiyle uyarılan salgı dönemidir. Besinlerin midede kaldığı bir kaç saat boyunca da salgılanma devam eder. Bu arada besinler midede myenterik pleksusu uyararak lokal refleksler ve vagus üzerinden (vagogagal refleksler) yoluyla sekresyonlara yol açarlar. Bir yemek sırasında mide salgısının 2/3 ünden fazlası, gastrik faza bağlıdır.

İntestinal faz: Besinlerin duodenumda bulunması, az da olsa gastrin salgılanmasına yol açar. Öte yandan barsak mukozasından salgılanan sekretin ve kolesistokinin hormonlarının daha çok mide salgısı üzerinde inhibitör etkileri vardır. İnce barsaklarda besinin bulunması, vagus ile iletilen bir enterogastrik refleks başlatır. Bu refleks, mide sekresyonunu inhibe eder. Sekretin, özellikle gastrin mekanizması üzerinde ters etki gösterir. Kolesistokinin de inhibitör olmasına rağmen, sekretin kadar kuvvetli bir inhibisyona yol açmaz. İntestinal faktörler tarafından mide salgı ve aktivitesinin inhibisyonu, barsak içeriğinin yeterince emilmesini sağlamaktır.

Yemekler arasındaki devrede (interdijestif periyot), mide çok az salgı yapmaya devam eder, ancak bu sekresyon neredeyse tümüyle non-pariyetaldir. Ancak, emosyonel uyarılar sözkonusu olduğuunda, sekresyonun sefalik fazı denebilecek kuvvetli sekresyonlar görülür.

#### Pankreas sekresyonu

Pankreas endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki tür sekretif aktivite gösterir. Endokrin aktivite, Langerhans adacıkları olarak bilinen pancreas dokusu içindeki endokrin hücre kümelerinden ileri gelir ve salgılar doğrudan kana verilir. Bu endokrin salgılar arasında, alfa hücrelerinden glukagon, beta hücrelerinden insulin, D hücrelerinden somatostatin, D1

tipindeki hücreden VIP benzeri madde ve PP tipindeki hücreden 'pancreatic polypeptide' salgılanmaktadır. Bu hücrelerin gerek salgıladığı kimyasal mediyatörler, gerekse salgı granüllerinin çap ve büyüklükleri arasında da önemli farklılıklar bulunmaktadır (55,64).

Dallanmış asinar bir bez yapısındaki ekzokrin pankreas ise, sekresyon yapan asinar hücreler piramidal veya silindirik şekildedirler. Bu hücreler sekresyon özelliklerine tipik olarak zimojenik hücre yapısındadırlar ve salgularını kanala boşaltırlar. Ekzokrin pankreas salgısı, genellikle vater ampülünde d. choledochus ile birleşen 'ductus pancreaticus' yada 'Wirsung kanalı' ile duodenuma akıtılır. Duodenuma akan pankreas salgısı, mideden gelen kimusun asitlik derecesini, içinde bolca bulundurduğu bikarbonat iyonları sayesinde azaltıp nötral düzeye çıkarır. Ayrıca pancreas sıvısı içinde proteinler, karbohidratlar ve yağların sindirimi için gerekli sindirim enzimleri bulunmaktadır. Pankreas sıvısında bulunan amilaz (pankreas amilazı) yardımıyla, selüloz haricindeki karbohidratların hemen hemen tümü disakkaritlere parçalanırlar. Kolesterol esteraz ve pankreas lipazı yardımıyla, duodenumdaki yağların sindirimi mümkün olur ve gliserid, yağ asitleri ve kolesterol esterlerinin hidroliz ürünleri oluşur. Tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksi-polipeptidaz, ribonukleaz ve deoksiribonukleaz gibi nukleazlar yardımıyla çeşitli proteini sindirirler (63).

Bu proteolitik enzimler, ekzokrin pankreas hücreleri içinde iken inaktiftirler ve salgılandıktan sonra aktive olurlar. Örneğin tripsinojen, 'enterokinaz' adı verilen enzim ile aktive edilir. Kimus barsak mukozasına gelince enterokinaz mukozadan salgılanır ve kimus nedeniyle salgılanmış olan pankreatik sıvı içindeki tripsinojeni tripsine dönüştürür. Kimotripsinojen de tripsin tarafından aktive edilir. Bu enzimlerden kendisini koruyabilmek için, bu enzimleri salgılayan pankreas hücrelerinden 'tripsin inhibitörü' salgılanır. Bütün bu önlemlere rağmen, pankreas kanalı yada kanallarının tıkanması durumunda, salgı, kanallarda toplanır ve tripsin inhibitörü proteolitik enzimleri inaktive etmekte yetersiz kalır. Bunun sonucu olarak 'akut pankreatit' gelişir ve hemen hemen bütün pankreas dokusu sindirilir. Sok ile birlikte olduğundan öldürücü etkiye sahiptir. Ölümden kurtulabilenlerde ise genellikle ömür boyu sürecek bir 'pankreas yetmezliği' sözkonusu olur (63,64).

Mide sekresyonunun sinirsel ve gastrik fazlarında, parasempatik vagal uyarılar pankreası da uyarırlar. Ancak, bu uyarımlar salgıyı pankreas kanallarını ancak doldurabilecek düzeydedir. Kimusun duodenuma gelmesiyle sekretin hormonunun etkisine bağlı olarak, pankreas sekresyonu iyice artar ve kolesistokinin hormonu da sekresyonun artışında rol alır. İnce barsak duvarında 'prosekretin' şeklinde inaktif olarak bulunan

sekretin, kimus bileşimindeki HCl nedeniyle sekretine dönüşür ve pankreas salgısını özellikle de bikarbonat iyonlarınca zengin bir salgının salgılanmasını uyarır. Neredeyse hiç enzim içermeyen bol bikarbonatlı salgya, 'hidralatik sekresyon' adı da verilir. Sekretin salgılanması, duodenum içeriği pH'sının özellikle 4-5 altına düştüğü zaman sözkonusu olur. Duodenum proksimalinde protein ve yağca zengin besinin bulunması nedeniyle, gene barsak mukozasından 'kolesistokinin' enzimi de salgılanır. Kan yoluyla pankreasa, mideye ve safra kesesine etki eden kolesistokinin, sekretinin tersine enzimce zengin bir pankreas salgısının salgılanmasına neden olur. Bu tür sekresyona ise, 'ekbolik sekresyon' adı verilir (63).

#### Karaciğer (safra) salgısı:

Karaciğer, salgı yapan basit bir bez olmanın ötesinde işlevler kazanmış bir organdır. Sadece işgal ettiği yer ve hacmi nedeniyle değil, immun sistem, hemopoietik sistem ve ksenobiyotik ve ilaç inaktivasyonu açısından son derece önem taşıyan bir organ durumundadır. Karaciğerin birincil işlevi olan sindirim sistemine safra salgılaması üzerinde durmak istiyoruz.

Safranın bileşimine bakıldığında, bilirubin, kolesterol, lesitin, plazma elektrolitleri ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{HCO}_3^-$ ) ve en fazla bulunan komponent olarak safra tuzları bulunduğu görülür (63). Görüldüğü gibi, karaciğer salgısı olan safra içinde sindirim enzimleri bulunmamaktadır. Ancak, safra tuzları yağ globüllerinin emulsiyon haline gelmesini sağlayarak yağların lipazlar tarafından sindirilebilmesine ve yağ sindiriminin son ürünlerinin solübl hale gelmelerini sağlayarak barsak mukozasındaki lenfatik damarlar yoluyla emilmesine yardımcı olurlar. Safra karaciğer tarafından devamlı olarak salgılanır ve safra kesesinde depolanır. Esas olarak kolesistokinin hormonunun yardımıyla safra kesesinin boşalması ile safra barsağa akıtılır (63).

Safra sekresyon miktarı, 1) vagal uyarılar, 2) sekretinin hepatik etkisi (ki bu hepatositlerden ziyade safra kanallarından bikarbonatca zengin sulu sekresyonuna yol açar), 3) karaciğerdeki kan akımı ve 4) kanda bulunan safra tuzlarının miktarı ile etkilenmektedir. Safra tuzları kanda ne kadar bulunuyor ise, safra sekresyonu o derece artmaktadır. Safra tuzları yokluğunda barsaklardan yağ emilimi olamayacağından, yağ emilimine bağlı metabolik defektler gelişir, özellikle A,D,E, ve K vitaminleri gibi yağda eriyen vitaminlere bağlı avitaminözler ve K vitamini eksikliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ortaya çıkar (63).

Safra tuzlarının yaklaşık %94'ü distal ileumdan aktif transport ile reabsorbe edilir, portal kan ile tekrar hepatositlere ve safra içine verilir. Buna 'enterohepatik döngü' adı verilir. Salgılanan safra miktarı, karaciğere gelen safra tuzları ile doğru orantılıdır. Karaciğere safra tuzlarının gelmesi engellendiği zaman karaciğer safra sekresyonunda azalma olur (63).

Sekretin etkisiyle safra kanallarından bolca salgılanan alkali nitelikteki salgının litolitik etkisi olduğu bilinmektedir (63). Safra taşlarının oluşumunda daha çok kolesterol ve kalsiyum iyonları rol oynamaktadır.

Safra bileşiminde bulunan bilirubin hemoglobin yıkım ürünüdür ve feçesle atılır. Toksik etkileri olan bu yıkım ürününün atılma mekanizmasındaki (hemolitik, hepatojenik yada obstrüktif nitelikteki) bir bozukluk, bilirubinün bağ dokularında birikmesi ve sarımtırak rengine neden olur (sarılık) (63).

#### İnce Barsak Sekresyonları

Muköz sekresyonlar: Brunner bezleri pilorik sfinkterden itibaren ilk birkaç santimlik uzaklık hariç, başlıca pilor ile vater papillası arasında kalan bölgede bulunur. Muköz nitelikte salgı yaparak mukozayı korurlar. 1) Brunner bezleri üzerine doğrudan dokunma yada tahriş edici uyarılar, 2) mide sekresyonlarının da artmasına neden olan vagal uyarılar, ve 3) sekretin başta olmak üzere intestinal hormonlar ile salgı yapmaları uyarılır. Aşırı sempatik uyarılar brunner bezlerinin salgısını inhibe edeceğinden, mide içeriğinin asitliğine karşı korumasız kalan bu bölgede peptik ülserler görülür (63).

Gastrointestinal sistemin her yerinde soliter olarak, ve Lieberkuhn kriptalarında bulunan goblet hücreleri tarafından yeterli miktarda muköz salgı salgılanarak barsak mukozası koruyucu bir tabaka ile kaplanır (63).

Lieberkuhn kriptaları (seröz salgı): Duodenumda brunner bezlerinin bulunduğu bölge hariç, ince barsakların her yerinde bulunan Lieberkuhn kriptaları tarafından hemen hemen saf ekstrasellüler sıvı salgılanır. Bu salgılar nötral pH'dadırlar ve villuslar tarafından hemen absorbe edilirler. Günlük 2 litre civarında olan bu salgılar dolayısıyla, kriptalardan villuslara doğru bir sıvı sirkülasyonu olmakta, bu sirkülasyon aracılığıyla taşıyıcı bir sıvı aracı yaratılmış ve ince barsaklardan emilme işleminde büyük bir kolaylık sağlanmış olur (63).

Lieberkuhn kriptalarının derinlerinde sürekli mitozu uğrayan hücreler vardır. Gelişen yeni hücreler, yukarı, seröz sıvının döküldüğü yere doğru yavaş yavaş göç ederler. Bunların yardımıyla barsak epitel hücrelerinin yenilenmesi ve tamiri mümkün olmaktadır. Barsak epitel hücrelerinin ortalama ömürleri 5 gün kadardır (63).

Barsak mukoza epitel hücrelerinde enterokinaz ve az miktarda amilaza ek olarak, besinleri epitel yoluyla absorbe edilecekleri esnada sindiren 1) peptidaz (farklı çeşitleriyle birlikte), 2) sukraz, maltaz, izomaltaz ve laktaz gibi disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan 4 enzim, ve 3) nötr yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalayan barsak lipazı bulunur. Bu enzimler epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarında, glikokaliks örtüsü içinde bulunurlar (64), dolayısıyla mikrovillusların absorpsiyonlarından önce besinlerin hidrolizi katalizlenmektedir (63).

İnce barsak sekresyonlarının düzenlenmesinde lokal myenterik refleksler önemli rol oynarlar. Özellikle lieberkuhn kriptalarından bol sıvı salgılanmasını indükleyen ince barsak distansiyonu önemli rol oynar. Kimus miktarı ne kadar fazlaysa, sekresyon miktarı da o derecede artar (63).

#### Kalın Barsak Sekresyonları

Kalın barsak mukozası da lieberkuhn kriptaları ile kaplıdır, ince barsakların aksine, epitel hücrelerinde sindirim enzimleri bulunmaz. Bunun yerine kriptalar neredeyse tümüyle goblet hücreleriyle kaplanmıştır. Kalın barsak yüzey epitelinde de diğer epitel hücreleri arasına dağılmış olarak bol miktarda soliter goblet hücreleri bulunur. Bu nedenle, kalın barsağın salgısı sadece mukus karakterdedir. Mukus sekresyonları, esas olarak lokal myenterik refleksler ile düzenlenir, fakat bunun yanısıra kalın barsakların distal yarısına parasempatik innervasyonu taşıyan erigent sinirlerin uyarılması da önemli miktarlarda mukus salgılanmasına yol açar. Örneğin ciddi emosyonel bozuklukların neden olduğu aşırı parasempatik uyarı esnasında çok fazla miktarda mukuz salgılanması olur ve kişi yaklaşık yarım saatte bir ip gibi mukus çıkarabilir. Bu mukus hiç fekal madde içermeyebilir. Normal koşullarda salgılanan mukuz, hem kalın barsakların kayganlığını sağlar, hem de barsak bakterilerince oluşturulan asidik maddeleri tamponlar (63).

Enterit gibi bakteriyel enfeksiyonların olduğu durumlarda, kalın barsaklardan da mukus sekresyonuna ek olarak büyük miktarlarda elektrolit ve su salgılanır. Dolayısıyla diyare oluşumunda bunların önemli katkıları olur (63).

#### Sindirim Sisteminde Sindirim ve Emilim

Sindirim sistemi, daha az miktarlarda bulunan vitamin ve minerallerin yanısıra, esas olarak karbohidratlar, yağ ve proteinler gibi bedenin gereksindiği maddeleri emer. Eğer sindirim olmaz ise, gastrointestinal mukozadan emilme (absorpsiyon) işlevi gerçekleştirilemez ve besinler bedene alınamaz. Emilmenin olabilmesi için, karbohidrat,

yağ ve proteinlerin en küçük bileşenlerine kadar ayrılması gerekir. Bedenin normal işlevlerini sürdürebilmesi için, su, elektrolitler ve diğer gerekli maddelerin de alınması gerekmektedir (63).

Sindirim, esas olarak bir 'hidroliz' olayıdır. Karbohidratlar genellikle polisakkarit (glikojen) ve disakkarit (süt şekeri) şeklinde bulunurlar. Yağlar, bir gliserid molekülü ile kondanse olmuş üç adet yağ asidinden, trigliseritlerden meydana gelmişlerdir. Proteinler ise amino asitlerin peptid bağlarıyla bağlanmış durumdadır. Sindirim esnasında, bu moleküllerin birleşme reaksiyonları adeta tersine döner ve karbohidratların, yağların ve proteinlerin hidrolizi esnasında, su molekülleri bunlara tekrar geri verilir. Bu açıdan sindirimin kimyası, aynı hidroliz olayından dolayı son derece basittir. Ancak, parçalanmış besinlerin çeşitli olmalarından dolayı kullanılan enzimler ileri derecede çeşitlilik gösterirler (63).

Öte yandan emilim işlevleri için ince barsak son derece özelleşmiş bir yapı gösterir. İnce barsağın iç yapısında, önce barsak lümenine doğru kıvrılmış katlar görülür (valvulae conniventes). Bu valvulalar üzerinde dal dal villuslar, ve her bir villus üzerinde ise binlerce epitel hücresi, her epitel hücresinin üzerinde de sayılamayacak kadar fazla mikrovillus (fırçamsı kenar) görülür. Duodenumdan ileocekal sfinktera kadar uzanan lümene doğru bu valvulalar, özellikle duodum ve jejunumda 10 milimetreye ulaşabilmektedir. Her bir villusun yapısında arter, ven ve lenfatiklere doğru akan bir santral lakteal görülür. Görüldüğü gibi, sadece ince barsak uzunluğu ile değil, aynı zamanda uzun olan ince barsak iç yüzeyinin çok fazla oranda artıran bir yapı söz konusudur (250 metrekare). Dolayısıyla organizmanın ihtiyaç duyduğu sindirim ve emilim işlevleri yeterince yürütülebilmektedir (63).

İnce barsaklarda emilim pasif diffüzyon ve aktif transport ile olur. İnce barsakların günlük absorpsiyon miktarı; birkaç yüz gram karbohidrat, 100 gramdan biraz fazla yağ, 100 gr. kadar amino asit, 50-100 gram kadar iyon ve 8-9 litre kadar sudur. Ancak, ince barsakların absorpsiyon yeteneği bu rakamların çok çok üzerindedir. Birkaç kg karbohidrat, 1 kg kadar yağ, 500-700 gr. amino asit ve 20 litre yada daha fazla su absorbe edebilir. Ayrıca kalın barsaklar da su ve iyon emme yeteneğine sahiptirler (63).

Karbohidratların sindirim ve emilimi: Karbohidratlar, çay şekeri olarak bilinen sukroz (disakkarit), süt şekeri olarak bilinen ve sütte bulunan laktoz (disakkarit) ve birçok bitkisel besinlerde bulunan nişasta (polisakkarit) olmak üzere belli başlı üç kaynaktan gelirler. Besinlerin sindirim ve emiliminde rol oynayan enzimler ise protein yapısındadırlar (63).

### Karbohidratların sindirim ve emilimi:

Besinler çiğnenirken esas olarak parotis tarafından salgılanan ve bir alfa-amilaz olan ptyalin enzimi tarafından nişastayı maltoz ve izomaltoz şeklinde disakkaritlere hidroliz ederler. Ağıza çıkan bu disakkaritler nedeniyle nişasta içeren (ekmek gibi) besinler tatlı olurlar. Besinler ağızda fazla kalmadıklarından sindirimleri tamamlanmadan mideye geçerler ve ptyalin enzimi mide asidi nedeniyle (özellikle pH 4'ün altına indiğinde) aktivitesini yitirir. Bitkisel nişastalar genellikle bir selüloz tabakasıyla kaplı olduklarından pişirilme ve daha sonra çiğneme eylemiyle önce ağıza çıkarılmaları zorunludur (63).

Midede bir süre depolanan besinler, yukarıda anlatıldığı şekilde depolanır ve kimus şeklini aldıktan sonra duodenuma geçerler ve burada pankreas amilazı ile maltoz ve izomaltoza parçalanmaya devam ederler. Böylece karbohidratlar daha jejunuma geçmeden tümüyle disakkaritlere parçalanmış olurlar (63).

Oluşan monosakkaritler, aktif transportla mukozaya taşınır. Bazen disakkaritlerin de taşınabildiği görülse de, mukoza esas olarak 100 Dalton'dan büyük moleküllere karşı geçirgen değildir. Karbohidratların taşınması, selektiftir. Yani, monosakkaritlerin taşınması için taşıyıcı bazılarına karşı daha büyük bir affiniteye sahiptir. Bunları sıralayacak olursak, galaktoz, glukoz, fruktoz, mannoz, ksiloz ve arabinoz görülür. Yani en fazla tercih galaktoza karşı bulunmaktadır. Ayrıca, herbir monosakkarit tipi için ayrı bir taşınma hızı vardır. En hızlı nakledilen monosakkarit, gene galaktoz'dur. Barsak lümeninden taşınan monosakkaritler arasında bir rekabet de vardır. Örneğin galaktozun taşınması, glukozun taşınma miktarını önemli ölçüde azaltır (63).

Sodyum taşınması bloke olduğu zaman glukoz ve galaktoz taşınması da bloke olmaktadır. Dolayısıyla, monosakkaritlerin taşınmasında sodyum transportu büyük önem taşır. Fruktozun taşınmasında ise sodyum taşıyıcı-çekici mekanizmanın rol oynamadığı görülür, çünkü phlorhizin gibi metabolik zehirlerle fruktozun barsak epiteline taşınması bloke edilemez. Fakat, fruktoz barsak epitel hücrelerinde fosforile olarak glukozla dönüştürülür ve portal kana glukoz olarak geçer. Fruktozun bu taşınma özelliği, glukoz taşınmasında defektli olması durumunda bir avantaj olarak önem kazanabilir (63).

### Yağların sindirim ve emilimi:

Diyette bulunan yağlar genellikle trigliserit olarak bilinen nötral yağlar şeklinde ağıza alınırlar. Bileşiminde bir gliserol ve üç yağ asidi bulunan nötral yağlar hem hayvansal hem bitkisel yiyeceklerde bulunur. Normal bir yemekte, nötral yağların yanısıra fosfolipoidler,

kolesterol ve kolesterol esterleri de vardır. Fosfolipitler ve kolesterol esterleri de yağ asitleri içerdiklerinden yağ olarak kabul edilir. Kolesterol yağ asidi içermeyen bir steroldür fakat yağlar gibi metabolize olduğundan yağ olarak kabul edilir. Tereyağ kaynaklı kısa zincirli gliseritlerin birazı mide lipazı olan tributiraz tarafından sindirilebilmekle birlikte, esas olarak yağların sindirimi tümüyle ince barsaklarda olur (63).

Önce yağ globülleri küçük parçalara ayrılır ve böylece suda eriyen sindirim enzimleri bu globül yüzeylerine etki edebilirler. Safra tuzlarının karboksil parçaları suda erir fakat sterol parçaları da yağda eriyen özelliktedir. Bundan dolayı safra tuzları barsak içeriğindeki yağ globülleri yüzeylerinde kümelenirler ve yağların yüzey gerilimi çok azalmış olur. Dolayısıyla basit barsak hareketleriyle yüzey gerilimi azalmış olan globüllerin kolaylıkla daha küçük parçalara ayrılması mümkün olur (safra tuzlarının deterjan etkisi). Safra tuzlarının etkisiyle emulsiyon haline gelmiş olan yağlar üzerinde pankreas lipazı ve barsak lipazı etki ederek yağ asitleri ve gliserol yani monogliseritler meydana gelir. Bununla birlikte, az bir miktar yağ hiç sindirilmez ve bir parça yağ da digliserit şeklinde kalır. Öte yandan, sindirilen yağ globüllerinin yakınında biriken serbest yağ asitleri ve monogliseritler, sindirimi hızla bloke eder. Ancak, safra tuzları 'misel' oluşturma yeteneğindedir ve apolar kısımları merkezde, polar kısımları periferde bakacak şekilde ortalarına monogliseritleri alarak, sindirim sonucunda oluşan monogliseritleri taşıyan bir yapı kazanırlar. Sonuç olarak yağların sindirimi kesintisiz olarak devam edebilir. Monogliseritleri barsakların fırçamsı kenarlarına taşıyan safra tuzları, yeniden kullanılmak üzere tekrar kimusa geri dönerler (63).

Safra tuzları kimusa geri dönerlerken, yağ asitleri de epitel hücre membranında eriyerek hücre içine diffüze olurlar. Monogliseritler, barsak epitel hücrelerinde lipazlar tarafından tekrar trigliseritleri oluştururlar. Bu amaçla kullanılan gliserol ise alfa-gliserofosfat'tan gelir. Trigliseritler oluşur oluşmaz, absorbe edilmiş olan kolesterol ve fosfolipitlerle birlikte globüllerde toplanırlar. Endoplazmik retikulum tarafından yapılan proteinler ile bu globüller kaplanır ve bu protein kılıf ile birlikte epitel hücrelerinden ekstrasellüler aralığa atılırlar. Bu globüllere artık 'şilomikronlar' adı verilir ve şilomikronlar villuslarda bulunan 'santral lakteal'e gecerler (63).

Silomikronlar, etrafını saran protein kılıf sayesinde suda eriyebilir halde bir stabilite kazanır. Eğer çeşitli metabolik zehirlerle bu protein yapımı engellenecek olursa, şilomikron oluşamayacağından, bedene yağ alınması da engellenmiş olacaktır. Barsaklardan emilen yağın %80-90'ı şilomikronlar şeklinde kana karışırlar. Silomikronlar kana karışmadan önce, santral lakteal üzerinden lenf akımına, oradan da 'ductus thoracicus' yoluyla v.cava superior

ve sistemik dolaşıma geçerler. Öte yandan kısa zincirli yağ asitleri, az da olsa trigliseritlere dönüşmeden gene lenf sistemine ve doğrudan doğruya portal kana verilirler. Bunların portal kana geçebilmelerinin nedeni, suda eriyebilme özelliklerinin trigliseritlere göre daha fazla olmasıdır (63).

Diyetle alınan kolesterol genellikle kolesterol esterleri şeklindedir ve serbest kolesterolün aksine kolaylıkla emilemezler. Pankreas sekresyonunda bulunan 'kolesterol esteraz' enzimi, esterleri hidrolizler ve kolesterol serbest kalır. Burada da safra tuzları monogliseritlerin taşınmasında olduğu gibi miseller oluşturarak kolesterolün taşınmasında rol oynar. Safra tuzlarının bulunmadığı ortamlarda hemen hiç kolesterol absorpsiyonu olmaz. Öte yandan, safra tuzları bulunmasa dahi trigliseritlerin %60 kadarı sindirim ve emilime uğrayabilmektedir (63).

Proteinlerin sindirim ve emilimi:

Proteinler hem et hem sebze kaynaklıdır. Midenin en önemli peptik enzimi olan pepsin, pH=2 civarında optimum aktiviteye sahiptir ve pH=5 üzerinde inaktive olur. Dolayısıyla pepsinin aktif olarak iş yapabilmesi için midenin asidik olması gerekmektedir. Pariyetal hücrelerden salgılanan hidroklorik asit, mide ortamının asitliğini sağlar. Pariyetal hücrelerin salgıladığı şekilde, asitlik derecesi pH=0.8 civarındadır. Diğer mide sekresyonlarıyla birlikte, mide lümeninde bu asitlik derecesi pH 2'ye kadar çıkar. Pepsin, hemen hemen bütün proteinleri ve kollajeni sindirebilen bir aktiviteye sahiptir. Kollajen, bilindiği gibi etlerin intrasellüler bağ dokusunun önemli bir bileşimidir ve enzimlerin ete ulaşabilmesi için öncelikle kollajenin sindirilmesi gereklidir. Proteinler midede proteoz, pepton ve büyük polipeptitlere parçalanırlar. Besinler ve proteinler ince barsaklara geçtiklerinde tripsin, kimotripsin ve karboksipolipeptidaz gibi pankreas kaynaklı enzimler, kısmen midede parçalanmış olan bu peptitlere hücum ederek dipeptit haline dönüştürürler (63).

Proteinlerin amino asitlere kadar hidrolizinden sorumlu olan enzimler, 'amino polipeptidaz' ve 'dipeptidaz' enzimleridir. Bunlar artık herbir bağ için spesifik olan enzimleri oluştururlar. Besinlerle alınan proteinlerin yaklaşık %98 i amino asitlere çevrilir (63).

Monosakkaritlerin absorpsiyonunda olduğu gibi, amino asitlerin barsak epiteline alınmasında aktif transport rol oynar ve sodyum gereklidir. Gene monosakkaritlerde olduğu gibi, amino asit transportunda rol oynayan taşıyıcı sistemler barsak epitelinin fırçası kenarında bulunurlar. Amino asitlerin taşınmasında dört (4) farklı taşıyıcı sistem bulunur:

i) nötral amino asitler için spesifik taşıyıcı, ii) bazik amino asitler için spesifik taşıyıcı, iii) asidik amino asitler için spesifik taşıyıcı, ve iv) prolin ve hidroksprolin için spesifik olan taşıyıcı. Bu taşıyıcıların hepsi, L- stereoizomerlerinin taşınmasına karşı, D- stereoizomerlerinden daha çok affinite gösterirler. Ayrıca piridoksal fosfat (B<sub>6</sub> vitamini) bu taşıyıcı sistemlerin kofaktörü olarak iş görür (63).

Monosakkariler için geçerli olan sodyumun taşımadaki önemli rolü, amino asitler için de geçerlidir, ve sodyum, gradient farkından dolayı barsak epitelini içine doğru hareket ederken, beraberinde amino asitler de hücre içine taşınır. Epitel hücresi içinde konsantrasyonu artan amino asitler, epitelin bazal kısımlarından yada yanlarından portal kana geçerler (63).

Suyun emilimi:

Su intestinal membranlardan tümüyle diffüzyonla iletilir ve bilinen ozmos yasalarına uygun olarak seyrederek. Su, kimus dilüe olduğunda villuslara doğru diffüze olabildiği gibi, villuslardan da kimusa doğru diffüze olabilmektedir. Böylece kimusun ince ve kalın barsaklardan geçişi boyunca tamamen izoozmotik olması sağlanmış olur. Besinler monomerlerine ayrılıp kana karıştıkça, osmotik dengeyi sağlamak için su ve iyonlar da villuslara geçer, böylece kimus ince barsakları terketmeden önce suyun da büyük bir kısmı absorbe olur (63).

İyonların emilimi:

İnce barsaklardan genellikle sodyum ve klor iyonlarının transportu sözkonusudur. Kalsiyum özellikle duodenumdan aktif transport ile bedenin gereksinmesine göre, esas olarak paratiroid hormonu tarafından ve kısmen D vitamini tarafından kontrollü şekilde emilir. Demir iyonları ince barsaklardan gene aktif transport ile, gene bedenin gereksinmesine göre emilir. Potasyum, magnezyum, fosfat ve diğer iyonlar da mukozadan aktif transport ile emilebilirler. Genellikle monovalan iyonlar kolayca ve fazla miktarlarda, bivalan iyonlar ise az miktarlarda emilirler (63).

Hergün yaklaşık 20-30 gram sodyum ince barsaklardan intestinal sekresyonlar ile salgılanır. Buna ek olarak 4-5 gram sodyum alınır. Dolayısıyla şiddetli bir diyarede bedenin sodyum yedekleri bir kaç saat içinde ölümle sonuçlanabilecek bir düzeye iner. Normal olarak sodyum, feçeste az bir miktar kaybolmakla birlikte, devamlı olarak barsak lümenine salgılanır ve tekrar emilir. Bu, şeker ve amino asitlerin absorpsiyonunda oynadığı önemli rol nedeniyledir. Barsak epitel hücresinden intersellüler aralığa doğru, sodyum aktif

transport ile pompalanır. Hücre içi sodyum derişimindeki azalmadan dolayı lümen den epitel içerisine sodyum diffüze olur. Böylece oluşan ozmotik basınç farklılıkları, suyun epitel içine, oradan intersellüler aralığa ve kana doğru bir akımına yol açar. Hücre içinden sodyum ile birlikte azalan su derişimi, epitel fırçamsı kenarından diffüze olan sodyum ile birlikte gelen yeni su molekülleri tarafından dengelenir ve böylece villuslardan kana doğru sürekli bir akış sağlanmış olur (63).

İnce barsak proksimalinde klor transportu tümüyle pasif diffuzyon biçiminde olur. Epitel yoluyla sodyumun transportu, kimusta bir elektronegativite ve epitel hücrelerinin basalinde de bir elektropozitivite yaratır. Klor iyonları da sodyum iyonlarını takiben bu elektriksel fark boyunca hareket ederler (63).

Distal ileum ve kalın barsaklarda epitel hücrelerinin klor iyonlarını aktif olarak transport edici yetenekleri vardır. Bu, bikarbonat iyonlarının salgılanmalarıyla birlikte olan bir mekanizmadır ve büyük bir olasılıkla barsak bakterilerinin oluşturduğu asidik ürünlerin nötralizasyonu için barsak lümenine bikarbonat iyonlarını temin etmek için çalışan bir mekanizmanın bir parçası olarak görülmektedir (63).

Kolera, stafilokoklar ve kolon basilleri gibi çeşitli bakteri toksinleri, bu klorür-bikarbonat değişim mekanizmasını şiddetle uyarırlar. Salgılanan bikarbonat iyonu beraberinde klor iyonlarını da taşır ve bunların her ikisi de isoosmotik eşit miktarda su taşırlar. Bu da diyareye neden olarak barsakların distalinde hızlı bir sıvı akımına yol açar. Özellikle kolerada diyare çok şiddetlidir ve 24 saat içinde ölüm görülebilir (63).

Safra tuzlarının emilimi: İnce barsakların proksimalinde safra tuzları emilmezler. Bu durum safra tuzlarının kimus içinde kalıp serbest yağ asitleri ve monogliseritleri intestinal mukozaya taşıma işlevine devam etmelerine izin verir. Safra tuzları distal ileumda aktif transport mekanizmasıyla absorbe edilirler. D. choledochus aracılığıyla tekrar duodenuma gelen safra tuzları işlevlerine devam ederler. İleitis gibi herhangi bir nedenden dolayı ileumları çıkarılmış olan hastalarda safra tuzları emilemeyeceği için ciddi diyareler görülür. Safra tuzlarının neden olduğu bu diyarenin nedeni, büyük olasılıkla barsak mukozası üzerinde deterjan etkisi yaratarak tahriş etmeleridir (63).

**Kalın barsakta emilim (Feçes oluşumu):**

Hergün yaklaşık yarım ila bir litre kimus ileoçekal sfinkter aracılığıyla kalın barsağa geçer. Kimustaki su ve elektrolitlerin büyük kısmı kolonda emildiği için ancak 100-200 ml sıvı feçes ile atılır. Kalın barsaklarda emilme, daha çok proksimal yarısında olur, distal

yarısında ise kalın barsaklar daha çok depo görevi görürler. Kalın barsak mukozası, ince barsak mukozası gibi güçlü bir aktif sodyum transport mekanizmasına sahiptir. Sodyum ile birlikte klor da absorbe edilir. Öte yandan kalın barsaklarda bikarbonat salgılanırken gene klor absorpsiyonu görülür (63).

Kolonda bulunan bakterilerin aktivitesi sonucunda az bir miktar selüloz sindirilebilmekte ise de, bu kalori temini açısından önem taşımaz. Daha çok bakteriler tarafından oluşturulan K vitaminin beden açısından önemi vardır ve pıhtılaşmada önemli rol oynar, çünkü besinler ile alınan K vitamini yetersizdir (63).

Feçesin bileşimi: Normal koşullarda, feçesin 3/4ü su ve 1/4ü katı maddeden meydana gelir. Katı maddenin %30u ölü bakteriler, %10-20'si yağ, %10-20'si inorganik maddeler, %2-3'u protein ve %30'u sindirilmemiş kaba besinler ve bunlara ek olarak bulunan safra pigmentleri, dökülmüş epitel hücreleri gibi sindirim sıvılarının kuru bileşikleri oluşturur. Sterkobilin ve urobilin tarafından feçes rengi oluşur, koku ise esas olarak kolon bakterileri tarafından, alınan besinlerin türüne göre fermentasyon sonucunda oluşarak kişiden kişiye az da olsa değişir. Gerçek koku verici ürünler, indol, skatol, merkaptanlar ve hidrojen sülfür'dür (63).

#### Sindirim Sistemi Hastalıklarının Fiziopatolojisi

##### Yutma ve Özofagus ile İlgili hastalıklar

- Yutma felci: V., IX., ve X. kranial sinirlerin felci sonucunda yutma mekanizması önemli derecede felce uğrar. Özellikle poliomyelit, santral yutma merkezlerini tahrip ederek normal yutma mekanizmasına engel olur. Yutmada görev alan kasların işlevlerini iyi yapamadığı kas distrofisi veya myastenia gravis, ve botulizm gibi noromuskuler iletimin bozulduğu durumlarda yutma eylemi gerçekleştirilemez.

Ayrıca, deneysel farmakoloji açısından da önem taşıyan bir diğer nokta, derin anestezi altında refleksler ortadan kalktığı için, mide içeriklerinin farinkse geri gelmesi ve sonuç olarak mide içeriklerinin solunum sistemine aspire edilmesi sonucunda hastanın ölümü sözkonusu olur.

- Akalazya: Gastroözofagial sfinkterin yeterince gevşeyememesi sonucunda görülen durumdur. Bu hastalıkta myenterik pleksus tahrip olmuştur yada hiç bulunmamaktadır. Yutma esnasında besinlerin özofagus distaline yaklaşmasıyla ortaya çıkan gastroözofagial sfinkterin reseptiv relaksasyonu ile ilgili impulslar iletilemez (63).

## Mide hastalıkları

- Gastrit: Mide mukozasının enflamasyonu demektir. Bu hastalığın ortaya çıkışında; i) Tahriş edici besinlerin mide mukozası üzerindeki etkileri, ii) Mide mukozasının, midenin kendisinden salgılanan peptik sekresyonlardan aşırı derece zarar görmesi, ve iii) Bakteriyel enflamasyon gibi nedenler rol oynamaktadır (63). Gastritte mukoza genellikle ağrılıdır ve yaygın bir yanma şeklinde olup epigastrium üst kısmında hissedilir. Mide mukozasında başlayan refleksler tükürük bezlerinin fazla tükürük salgılamasına, köpüklü tükürüğün sık sık yutulmasıyla da midede fazla hava toplanması sonucunda fazla miktarda geğirme, ve her geğirme esnasında boğazda yanma duyulur (63).

Mide mukoza hücreleri arasından geçirgenliğe karşı çok büyük bir direnç gösteren sıkı birleşim bölgeleri bulunur. Ayrıca, mide mukozasının salgıladığı mukus sayesinde önemli bir korunma sağlanmış olur. Gastritte ise, enflamasyon nedeniyle özellikle mukozanın korunması zayıflamıştır ve mide kendi salgılarıyla kendi duvarını sindirebilecek duruma gelmiştir. Özellikle çok fazla olan hidrojen iyonları nedeniyle mide mukoza ve duvarındaki dokular tahrip olarak ilerleyici bir hasara ve atrofiye neden olurlar (63).

- Gastrik atrofi: Kronik gastritli bir hastada mide mukozası giderek tahribolur ve sonuçta gastrik bezlerin etkinliği çok azalır yada hiç kalmaz. Gastrik atrofide mide sekresyonlarının kaybı, aklorhidriye ve nadiren pernisiyöz anemiye neden olur (63).

- Gastrik atrofide pernisiyöz anemi: Pernisiyöz anemi, genellikle mide atrofisiyle birlikte bulunur. Mide sekresyonlarında, hidroklorik asit salgısı yanı sıra, B<sub>12</sub> vitamininin ileumdan absorpsiyonu için gerekli olan bir mukopolipeptit de bulunmaktadır. Buna 'intrinsic faktör' adı da verilir. Intrinsic faktör, B<sub>12</sub> vitamini (siyanokobalamin) ile birleşerek sindirime karşı dirençli ve ileumdan absorbe edilebilir hale getirir. Siyanokobalamin, normal eritropoiesis için gerekli bir vitamindir. Intrinsic faktör yokluğunda besinlerle alınan B<sub>12</sub> vitamini yeterince alınamaz ve kemik iliğinde pernisiyöz anemi ile sonuçlanan olgunlaşma yetersizliği ve buna bağlı olarak kan dolaşımında olgunlaşmamış eritrositler olan megaloblastlar görülür. İntrinsic faktörün salgılandığı midenin ülser yada kanser tedavisi için cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda ve ayrıca B<sub>12</sub> vitamininin tümüyle absorbe edildiği ileumun da çeşitli nedenlerle cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda pernisiyöz anemi görülür (63,64).

- Aklorhidri (ve hipoklorhidri): Hipoklorhidri, midenin yetersiz düzeyde asit salgılaması ve aklorhidri de midenin hiç asit salgılamaması olarak tanımlanabilir. Mide asidinin yetersiz yada hiç bulunmadığı durumlarda gastrin hormonu da görevini yerine getiremez ve midedeki

bütün sindirim işlevleri kaybolur. Hipo- ve aklorhidri derecesini tayin etmek için, 0.5 mg. histamin enjeksiyonunu takiben mideden bir tüple alınan mide sıvısındaki asidin sodyum hidroksite karşı titrasyonu yapılabilir. Besinlerin bulunduğu midede asit genellikle bağlı durumdadır ve bu durumda fenolftalein kullanılarak titrasyon yapılır. Aklorhidri durumunda mide sindirimi olmasa da pankreas enzimleri yardımıyla proteinler, özellikle besinlerin iyice çiğnenmiş olduğu durumlarda, sindirilebilir ve sindirim işlevleri fazla aksamadan yürütülebilir (63).

- Peptik ülser: Mide sıvısının sindirici etkisinden dolayı mukozada meydana gelen sıyrıma ve doku kaybı şeklinde ülserasyonlar görülür. Genellikle midenin kardia ve pilor kısımlarıyla duodenumun ilk kısmında peptik ülserler görülür. Peptik ülserlerin esas nedeni, gastrin hormonu artışından ziyade, mide sekresyonundaki hidroklorik asit miktarındaki artış ve mukozanın buna karşı koruyucu etkisinin yetersiz kalmasıdır. Mide asidine karşı koruyucu muköz salgı, daha önce belirtildiği gibi, özofagus alt kısmında bulunan bileşik muköz bezler, mide mukozasını örten muköz hücreler, mukus salgılayan pilorik bezler ve duodenum ilk kısmında bulunan ve gene muköz salgı yapan Brunner bezleridir. Duodenumda muköz salgıya ek olarak, bikarbonat salgılarının da önemli koruyucu etkileri vardır. Duodenumdan kalkan refleks uyarılar, hem sinirsel hem hormonal olarak mide asit sekresyonlarının ve peristaltizmini inhibe ederek duodenumun korunmasında rol oynarlar. Dolayısıyla, mide asit sekresyonlarını artıran ve/veya midenin asitli sekresyonlarına karşı koruyucu mekanizmaları bloke eden herhangi bir faktör peptik ülser gelişmesini indükleyebilmektedir. Ayrıca, son yıllarda *Helicobacter pylori*'nin ülser oluşmasında önemli rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (96-98).

- Deneysel Peptik ülser: Deney hayvanlarında deneysel olarak peptik ülser meydana getirmek mümkündür. Bunun için; i) Deney hayvanının cam parçalarıyla beslenmesi, (pilor duvarının sıyrılıp dökülmesine yol açarak) ii) pankreas kanalının ileuma transplantasyonu (pankreas sıvısının nötralize edici etkisini ortadan kaldıracığından dolayı), iii) Tekrarlanan histamin enjeksiyonları (aşırı miktarda HCl salgısını indükleyeceği için), iv) Mideye devamlı olarak bir tüple HCl verilmesi (koruyucu mekanizmaları aşabilen derecede asitlik sağlayıp mide ve duodenumda önemli harabiyetler yaratarak) v) Mide ile ince barsak arasında anastomoz uygulanarak (mide içeriği hızla barsağa geçeceği ve duodenum ilk kısmında bulunan koruyucu mekanizmalar diğer ince barsak kısımlarında bulunmadığından dolayı), ve vi) Gastroduodenal bölgeye kan akımının durdurulması yada azaltılmasıyla (kan akımı azalmasına bağlı olarak koruyucu sekresyonların ortaya çıkamaması sonucunu doğuracağı

için), (63) vii) deney hayvanının strese maruz bırakılması gibi deneysel modeller kullanılabilir. Ayrıca, aspirin ve alkol gibi mide mukozasının koruyucu tabakalarını bloke eden ilaç ve kimyasal maddeler nedeni ile normal düzeydeki mide asidinin kendi mukozasını tahrip ettiği bilinmektedir (63,99,100).

Zollinger-Ellison sendromu: Mide, duodenum ve hatta pankreasda görülen gastrin salgılayıcı gastrinomalar nedeniyle mideden bol miktarda asit salgılanır. Bunun sonucu olarak da şiddetli mide ülserleri görülür.

#### İnce barsak hastalıkları

- Besinlerin anormal sindirimi ve safra taşları: Sindirim sisteminde en sık görülen hastalıklardan biri safra taşlarıdır. Safra taşları safra akışını bloke etmedikçe safra işlevleri devam eder. Blokaj sözkonusu olduğunda ise, safra yokluğu, ince barsaklardan yağ emilimi bozulmuşluğu ve buna bağlı olarak besinlerle alınan yağın %40'ı gaita ile atılımı ortaya çıkar (63). Öte yandan bilirubin tıkanma nedeniyle atılamayacağından, tıkanma sarılığı gelişir (58).

Sindirim olaylarının çok büyük bir kısmı, ince barsakların 1/3 proksimalinde olur. Gerçekten de ince barsakların 3/4'ünden fazlası çıkarıldığı halde sindirimin önemli bir derecede bozulmadığı görülmüştür. Sindirim yetersizliğinin önemli nedenlerinin başında pankreas işlevlerinin bozulması gelmektedir. Pankreas sıvısının eksikliğine yol açan nedenler; i) pankreatit, ii) pankreas kanalının vater papillası hizasında bir safra taşıyla tıkanması, ve iii) Habis tumor nedeniyle pankreas başının çıkarılması, sayılabilir (63).

Pankreatit: Pankreatit, pankreasın enflamasyonudur. Akut veya kronik olabilir. Akut pankreatitin en sık rastlanan şekli, vater papillasının bir safra taşıyla tıkanması sonucunda olanıdır. Böylece safra kanalının tıkanmasının yanısıra, pankreas kanalının da tıkanması ve pankreas salgısının kanallarda birikerek kendi dokusunu sindirmesi sözkonusu olur. Burada, (enteropeptidaz yada enterokinaz olarak bilinen) (64) tripsin inhibitörleri yetersiz kalarak tripsinojenden az miktarda da olsa, tripsinin oluşması ve bu oluşan tripsinin diğer proteolitik enzimleri aktive etmesiyle gelişen otokatalitik bir zincir reaksiyonunun büyük rolü vardır. Böylece aktive olan proteolitik enzimler tarafından pankreas dokusu büyük bir hızla sindirilip tahrip edilerek bazen fatal düzeyde etkili olabilir (63). Pankreas hücrelerinin tahribinde fosfolipazların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (64). Pankreatit, bazen pankreasın sindirim enzimleri salgılama yeteneğinin tümüyle ve devamlı olacak şekilde tahribine yol açar. Pankreasın büyük bir kısmı tahrip olur olmaz, akut safha geriler ve sonuçta

barsağa dökülen pankreas sıvıları yok olur yada çok azalır. Kronik pankreatit akut pankreatit gibi pankreas kanallarının tıkanmasıyla başlar, fakat yavaş yavaş ilerler (63). Langerhans adacıklarının pankreatitlerden fazla etkilenmediği ve dolayısıyla insülin salgılanmasının normal düzeylerde seyrettiği genellikle görülür (63).

- Sprue (Malabsorbsiyon): İnce barsak ile ilgili absorpsiyon yetersizlikleri çok defa 'sprue' adı altında toplanırlar ve çeşitleri vardır.

-- Nontropik sprue: 'idiyopatik sprue', 'çölyak hastalığı' (çocuklarda) veya 'gluten enteropatisi' gibi değişik şekilde isimlendirilen bu tip sprue, özellikle buğday ve çavdar gibi bazı tahıllarda bulunan glutenin toksik etkisiyle ortaya çıkar. Bu toksisitenin görülmesi genellikle gluten hidrolaz enziminin konjenital olarak yokluğundan ileri gelmektedir (63).

-- Tropik sprue: İntestinal mukoza inflamasyonuna neden olan bakterilerden ileri geldiği düşünülen bu tip sprue, benzer sonuçlara yol açar ve emilim bozuktur.

-- Sprue'da malabsorbsiyon: Sprue'nun ilk dönemlerinde yağ emilimi, daha sonraki dönemlerinde ise diğer sindirim ürünlerinin emilimi bozuktur. Gaitada beliren yağ, sabunlar şeklinde olduğundan sorunun sindirimden değil, emilimden kaynaklandığı anlaşılır. Bu evreye 'idiyopatik steatore' adı verilir. Daha ciddi sprue vakalarında, proteinlerin, karbohidratların, kalsiyumun, K vitamini, folik asit ve B<sub>12</sub> vitamininin dahil olduğu birçok önemli maddenin emilimi büyük ölçüde azalmış durumdadır. Bu hastalarda; i) ciddi beslenme bozuklukları ve doku erimesi, ii) kalsiyum eksikliği nedeniyle kemiklerde demineralizasyon, iii) K vitamini eksikliğine bağlı olarak koagülasyon bozuklukları ve iv) B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit emilimi bozukluğuna bağlı olarak pernisiyöz anemi tipinde makrositer anemi görülür (63).

İnce barsak distalinin rezeksiyonu, safra tuzlarının emilmesini engelleyip diyare meydana gelmesini yol açmakla kalmaz diğer birçok besinlerinin de emilmesini engelleyerek gene bir 'malabsorbsiyon' durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Dolayısıyla bu malabsorbsiyona bağlı olarak hipokalsemi, artrit, hiperürisemi, karaciğerin yağlı infiltrasyonu ve bunu takiben siroz gelişimini indükleyebilir (63).

- Bölgesel enterit ve apendisit: Rejional (bölgesel) enterit, terminal ileumda gelişen bir enflamasyon durumunu ve apendisit, apendiks'in enflamasyonunu ifade eder. Gerçek bir enfeksiyon ile apendisit gelişir. Bölgesel enteritin gerçek nedeni ise kesin değildir ve belirgin olmayan enfeksiyonlardan, allerjik yada otoimmün reaksiyonların sonucu olarak gelişmesi olasıdır. Apendisit ve/veya ileitis karnın orta kısmında şiddetle duyulan kramp

benzeri ağrılara neden olur. Aynı zamanda yoğun enterointestinal reflekslere yol açarak gastrointestinal motilitesinin şiddetle inhibe olmasına neden olur. Böylece ince barsakta fonksiyonel bir obstrüksiyon meydana gelerek daha çok üst kısımlarda olmak üzere distantansiyon, kramplar şeklinde ağrı ve kusma görülür.

**Adinamik ileus:** Barsaklar herhangi bir travmaya maruz kaldıkları zaman, düz kasların inhibisyonuna bağlı olarak intestinal motilitede fazla miktarda inhibisyon olur. Periton irrite olduğunda da benzer şekilde intestinal inhibisyon görülür. Bu inhibisyonda, splanknik sinirlerle giden adrenerjik liflerden katekolamin boşalması esas rolü oynar. Abdominal operasyonlardan sonra gelişen paralitik (adinamik) ileusdan aynı mekanizma sorumludur. Peristaltik aktivitede görülen azalmadan dolayı, intestinal lümendeki içerik kolona iletilemez ve gaz ve sıvı paketleri arasında düzensiz olarak bulunur. İntestinal peristalsis 6-8 saatte geri gelirken, kolon aktivitesinin geri dönmesi için 2-3 günün geçmesi gerekir. Adinamik ileusda ağrı pek gözükmez iken, ince barsakların mekanik olarak obstrüksiyonunda (intestinal kolik) şiddetli ağrılar duyulur. Mekanik obstrüksiyonun hemen proksimalinde dilatasyon ve gaz ve sıvıyla dolma görülür. Segmentte basınç yükselir, duvardaki kan damarlarında lokal iskemi gelişir. Visseral afferent sinirlerdeki aktivite nedeniyle terleme, kan basıncında düşme ve şiddetli kusma ve bunun sonucunda da metabolik alkalosis ve dehidratasyon gelişir. Hemen tedavi edilmediği takdirde sonuç fatal olabilir (63).

#### Kalın barsak hastalıkları

- **Kabızlık:** Gaitanın kalın barsak içinde yavaş hareket etmesi olarak tanımlanabilir. Kabızlığın en sık rastlanan nedeni, defekasyon refleksinin inhibisyonu sonucu gelişen düzensiz barsak alışkanlıklarıdır. Defekasyonunu kontrol etmeyi yeni öğrenen bir çocuk, bu yeteneğini kullanarak kabız olabilir. Gastrokolik ve duodenokolik refleksler sonucunda kalın barsaklarda meydana gelen kitle hareketleri sonucunda defekasyon düzenli yapıldığı takdirde kabızlık sorunu genellikle ortaya çıkmaz. Ancak doğal barsak işlevlerinin yerini aşırı miktarda kullanılan laksatifler almışsa, reflekslerin kuvveti kaybolmuştur ve bu gibi durumlarda bir süre sonra kolon atonik hale gelebilir (63). Kalın barsaklarda motilite normalde dahi çok zayıf olduğundan, en küçük bir spazm dahi kabızlığa neden olabilir. Bu duruma sıkça 'irritabl kolon sendromu' denir. İritabl kolon sendromunda barsak spazmı kabızlığa yol açar. Gaita küçük ve serttir. Genellikle hastalarda kramp benzeri şikayetler olur. Birkaç gün sonra kabızlık, bir miktar mukus içeren bir defekasyonla sonlanır ve bir yada birkaç günlük bir ishal devresi bunu takip eder. Tekrar konstipasyon ve diyare devrelerini içeren siklus tekrar başlar (63).

-- Megakolon: Kabızlık, nadiren ciddi bir sorun oluşturabilir ve barsak hareketleri ancak birkaç haftada bir meydana gelir. Gaita aşırı biriktiğinden kolon genişleyerek 8-10 cm. çapa ulaşabilir. Bu duruma 'megakolon' yada 'Hirschsprung hastalığı' denir. Megakolonun en fazla rastlanan nedeni, sigmoidin bir kısmında myenterik pleksusun konjenital olarak yokluğudur. Bu alanın proksimalinde gaita birikerek megakolon oluşurken, distalde sigmoid incelik ve tamamen spastik hale gelir. Dolayısıyla hasta olan barsak kısımları radyolojik incelemede normal gibi, normal olan kısımların ise çok genişlemiş olduğu gözlenir (63).

- İshal: Kabızlığın tersine, feçesin kalın barsaklardan hızlı hareketi sonucu meydana gelir. İshalin esas nedenleri; i) gastrointestinal kanalın 'enterit' adı verilen enfeksiyonları, ve ii) 'psikojenik diyare' olarak adlandırılan kalın barsağın aşırı parasempatik uyarılmasıdır (63).

-- Enterit: Enterit, virus ve bakterilerle oluşturulan bir barsak enfeksiyonudur. Enfeksiyöz ishalde, çoğunlukla kalın barsaklarda ve distal ileumda enfeksiyon yaygındır. Enfekte bölgede mukoza ileri derecede uyarılmış ve sekresyon da aşırı artmıştır. Bunlarla birlikte barsak duvar motilitesi de artmış durumdadır. Sonuç olarak, enfeksiyöz ajanı atmak için anal yönde hem kuvvetli hareketler hem de fazla miktarda sıvı salgılanması söz konusudur. Bunun intestinal ortamı enfeksiyondan kurtarmak için geliştirilmiş bir mekanizma olduğu ortadadır.

Vibrio cholera bakterilerinin etken olduğu kolera hastalığı önemlidir. Kolera toksini, membrandaki G proteinlerinin alfa alt-birimini spesifik olarak etkileyerek (101) distal ileum ve kolondaki Lieberkuhn kriptalarını doğrudan uyararak aşırı miktarlarda sıvı ve elektrolit salgılanmasına neden olur (63). Bu arada çok büyük oranda klorür-bikarbonat değişim mekanizmasını da artırır. Sıvı ve elektrolit kaybı çok fazla olduğundan, bir gün içinde ölüm görülür. Dolayısıyla, bu hastalıkta tedavinin esasını sıvı ve elektrolitin kaybedildiği kadar hızlı bir şekilde yerine konması oluşturur. Bu yerine getirildiği takdirde hiç bir kolera hastası ölmez, fakat aksi halde hastaların çok büyük bir kısmı kaybedilir. Kolera ve Bordetella pertussis toksinlerinin bu spesifik etkilerinden dolayı, farmakoloji ve fizyoloji alanında yeni ufuklar açan G proteinleri incelenebilmekte ve yeni mekanizmaların varlığı ortaya çıkarılmaktadır (102).

-- Psikojenik ishal: Sinirlerin gerilimli olduğu dönemlerde diyareler olduğu günlük yaşantıda bilinmektedir. Böyle haller, parasempatik uyarımların aşırı derecede olması

nedeniyle ortaya çıkar. Bilindiği gibi, parasempatik uyarıyla hem kolon motilitesinde hem kolon mukus salgısında bir artış olmaktadır. Yukarıda bahsedilen irritabl kolon sendromunda da emosyonel uyarımların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (63).

-- Kolitis: Granulomatoz kolitis (Crohn hastalığı, regional anteritis, granulomatoz kolitis, transmural kolitis gibi isimler de verilir), idiyopatik mukozal ülseratif kolitis (yada sadece ülseratif kolitis), iskemik kolitis gibi tipleri vardır. Kolitis genellikle sadece kolonu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda ince barsakları da tutabilir, hatta anorektal lezyonlarla birlikte bulunabilir. İshal, kanama ve şiddetli karın kramplarıyla kendini ortaya koyabilir (103).

-- Ülseratif kolit: Kalın barsak duvarının yaygın olarak ülserleştiği bir hastalıktır. Ülserleşmiş kolon alanı o denli büyüktür ki bir gün içinde çok fazla kalın barsak hareketleri görülür. Aynı zamanda kolon sekresyonları da çok artmıştır. Bunların sonucu olarak da hastada tekrarlayan diyareler görülür. Ülseratif kolitin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı klinisyenler allerjik yada otoimmün hastalık olarak kabul etmektedirler. Nedeni ne olursa olsun, kalıtsal bir yönü bulunmaktadır. Oldukça ilerlemiş vakalarda, ileostomi yapılmadan bir iyileşme görülmez ve yapılan ileostomiyle feçesin kolona değil dışarı akması sağlanır. Ülserlerin bu durumda da iyileşmediği görülürse, o zaman tek çare kolonu bütünüyle çıkarmak olmaktadır (63).

- Defekasyon felci: Defekasyon, normal olarak gaitanın rektum içinde hareketiyle başlar. Bu hareket rektumdan medulla spinalise giden, oradan da inen kolon, sigmoid ve rektuma geri dönerek myenterik plexus aracılığıyla intrinsik defekasyon refleksi şiddetlendiren bir reflekse yol açar. Medulla spinalis yaralanmalarında bu 'kordon' defekasyon refleksi tümüyle (bazen büyük oranda) bozulur (örneğin conus medullaris tahribinin sakral merkezleri hasara uğratması). Bu kordon refleksi sakral merkezlerde tamamlandığından, bu bölgenin hasarı, defekasyonu hemen hemen tümüyle felce uğratar. Böyle durumlarda defekasyonun gerçekleşebilmesi için laksatiflere ve büyük miktarlarda lavmanlara gereksinim duyulur.

Öte yandan medulla spinalis'in conus medullaris ile üst merkezler arasında herhangi bir yerde hasara uğradığı çok görülen vakalardandır. Böyle vakalarda, defekasyon için gerekli olan esas kordon refleksi sağlam olduğu halde, defekasyonun istemli kısmı tümüyle ortadan kalkar. Bu tür yaralanmalarda, istemli olarak defekasyon kontrolü yitirildiğinden dolayı, defekasyon işlemi hastalar için bir sorun oluşturur. Çünkü istemli kısmın ortadan kalkması, karın içi basıncın artırılmamasına, pelvis döşemesinin yukarı kaldırılamamasına ve anal

halkanın pelvis kasları tarafından gerilememesine yol açar. Kordon refleksi sağlam olduğu için, bu refleksin etkisini artırmak için verilen küçük bir lavman ile genellikle defekasyon gerçekleştirilebilir. Medulla spinalis yaralanması olan bireyler günlük barsak hareketlerini bu şekilde kontrol edebilirler (63).

#### Sindirim sisteminin genel bozuklukları

- Kusma: Gastrointestinal kanalın üst kısmının aşırı derece tahriş olduğu, gerildiği ve çok hassas hale geldiği durumlarda, barsağın kendi içeriğinden kendisini kurtarması için gerçekleşen bir eylemdir. Kusmaya neden olan uyarılar, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinden kalkabilir, fakat mide ve duodenum tahrişi yada gerilmesi en kuvvetli uyarıları doğurur. Oluşan uyarılar, vagal ve sempatik afferentlerle bulbusta, takriben vagusun dorsal motor çekirdeği seviyesinde, tr. solitarius yakınlarındaki bilateral kusma merkezine iletilirler. Daha sonra kusma eylemini ortaya çıkaracak reaksiyon oluşur. Kusma merkezinden kalkan motor uyarılar, V., VII., IX., X., ve XII. cranial sinirlerle gastrointestinal kanalın üst kısmına ve spinal sinirler ile diaphragma ve karın kaslarına iletilirler.

Antiperistalsis: Kusma eylemi başlamadan dakikalarca önce, barsak irritasyonu ve distansiyonuna bağlı olarak antiperistalsis başlar. Antiperistaltik dalgalar distal ileum kadar aşağılardan başlayabilir ve antiperistaltik dalgalar saniyede 2-3 cm katedebilirler. Böylece barsak içerikleri hemen hemen tümüyle duodenum ve mideye 3-5 dakika içinde geri gönderilmiş olur. Böylelikle özellikle duodenumun aşırı distansiyonu kusma eylemi için eksite edici başlıca bir faktör olur. Kusma eylemi esnasında duodenum ve midenin intrinsik kasılmaları, vomitus'un yukarı atılmasına yardımcı olurlar (63).

Kusma merkezi yeterli şekilde uyarılınca ortaya çıkan ilk etkiler şunlar olur; i) derin bir nefes alınır, ii) krikofaringeal sfinteri açık tutmak için hyoid kemik ve larinks yükselir, iii) glottis kapanır, iv) burnun arka deliklerini kapatmak için yumuşak damak yukarı kalkar. Daha sonra diaphragmanın kuvvetle aşağı doğru kasılması ve eşzamanlı olarak bütün karın kaslarının kontraksiyonu gerçekleşerek mide iki kas kitlesi arasında sıkışır ve mide içi basınç yükselmiş olur. Sonuç olarak gastroözofagal sfinkter gevşeyerek mide içeriği yukarı, ağıza doğru atılır. Gastrointestinal kanaldan kalkan uyarılardan başka, kusma merkezine beynin diğer üst merkezlerinden gelen uyarılar ile de kusma merkezi uyarılabilir. Özellikle dördüncü ventrikül tabanında, area postrema'nın hemen biraz üstünde bulunan 'chemoreceptor trigger zone (CTZ)' adı verilen bölgenin elektriksel uyarılması kusmayı başlatır. Ayrıca, apomorfin, morfin, bazı digital türevleri ve antineoplastik amaçla kullanılan

çeşitli ilaçlar gibi kimyasal maddelerin uygulanması, CTZ'ü doğrudan doğruya uyararak kusmayı başlatır. Bu alanın tahrip edilmesi bu etken maddelerle kusmayı bloke eder fakat gastrointestinal kanaldan kalkan uyarılara karşı cevap kaybolmaz (63).

Bedenin ve bulunulan ortamın hızla değişmesi, labirentte (iç kulakta) bulunan reseptörü uyararak oluşan impulsların vestibuler çekirdeklere, oradan serebelluma, serebellum nödüllerinden geçerek CTZ bölgesine gelerek kusmayı başlatması sözkonusudur (63). Harekete ek olarak, rahatsız edici görüntüler, kötü kokular ve çeşitli psişik uyarıların ve hipotalamusun bazı bölgelerinin doğrudan uyarılması da kusma nedeni olabilir (63).

- Bulantı: Günlük yaşantıda herkes tarafından bilinmektedir. Genellikle kusmanın bir ön aşaması olarak kabul edilir. Medulladaki kusma merkezine yakın yada kusma merkeziyle ilişkili bir uyarının, bilinçli olarak algılanması olarak tanımlanabilir. Bu uyarıları başlatan, gastrointestinal kanal, hareket hastalığıyla bağlı olarak beyin sapı, yada serebral korteks olabilir. Ancak, nadiren de olsa, bulantı duyusu olmadan da kusma eylemi gerçekleşebilmektedir, dolayısıyla kusma merkezlerinin sadece belirli bölgelerinin bulantı duyuları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (63).

- Gastrointestinal tıkanma: Gastrointestinal kanal, herhangi bir yerinden tıkanabilir. Genellikle kanser, ülserasyon, periton yapışıklıkları nedeniyle oluşan fibrotik darlıklar, barsak segmentinin spazmı yada felci sonucunda tıkanmalar oluşabilir. Tıkanmanın neden olduğu anormal değişiklikler genellikle tıkanma yerine bağlıdır. Örneğin peptik ülserle bağlı bir fibrotik darlık nedeniyle pilor obstrüksiyonu sözkonusu ise, mide içeriği kusulur ve inatçı şekilde kusmalar devam eder. Dolayısıyla da  $H^+$  kaybı ve alkalosis gelişir. Eğer tıkanma mideden uzakta ise, ince barsaktan gelen reflü intestinal sıvının mideye akmasına ve gene mide sıvısı ile birlikte kusulmasına neden olur. Gene hasta fazla miktarlarda sıvı ve elektrolit kaybettiğinden ciddi dehidratasyon görülür ancak asit-baz dengesi bozulmamıştır çünkü asit ve baz eşit oranlarda kaybedilmiştir. Tıkanma ince barsak distal bölgelerinde ise, o zaman daha çok alkali materyalin kusulması ve dolayısıyla asidoz geliştiği görülür.

İnce barsak tıkanmalarında, tıkanma noktasının proksimalinde aşırı distansiyon olur. Artık ödemli olan kısımdan barsak lümenine kan dolaşımından önemli miktarda plazma ve protein kaybı sözkonusu olduğundan ciddi dolaşım kollapsı görülebilir. Eğer tıkanma kalın barsak alt kısımlarında ise gaita kolonda birkaç hafta bekler, kabızlık duygusu gelişir. Kalın barsak tamamen dolduktan sonra yeni gelen kimus kolona giremediğinden, başlangıçta az

olan kusma şiddetlenir. Nadiren kusmuk fekal bir özellik kazanabilir (antiperistaltizm nedeniyle). Kalın barsak tıkanması uzun süre devam edecek olursa barsağın yırtılmasına veya ciddi kusmalar sonucunda dehidratasyon ve dolaşım kollapsına yol açar (63).

- Sindirim kanalındaki gazlar (Flatus): Gazlar sindirim kanalına üç farklı kaynaktan gelirler. i) Yutulan havadan, ii) bakteriyel aktivite sonucu, iii) kandan sindirim kanalına diffüzyonla geçen gazlar. Midede bulunan gazlar, havanın bileşiminde bulunan azot ve oksijendir ve geçirmeye dışarı atılır. İnce barsaklarda, normalde az miktarda gaz bulunabilir, bunlar, mideden barsaklara geçen havadır ve %10-15 kadar emilebilir. Buna karşılık dengeyi sağlayabilmek için, kandaki karbondioksit de barsaklara geçer.

Kalın barsaklardaki gazların büyük çoğunluğu barsak florasını oluşturan bakteriler tarafından oluşturulur. Bu gazlar içinde, karbondioksit, metan ve hidrojen vardır. Kalın barsaklardaki gazların önemli bir kısmı barsak mukozasından kolaylıkla diffüze olabilirler. Sonuç olarak barsaklarda kalan gazların bileşimi %75 civarında azot ve geri kalan miktarı diğer gazlar oluşturulur. Azotun mukozadan emilememesinin nedeni, kanda azot parsiyel basıncının yüksek olmasıdır. Ancak, diyare gibi bazı nedenlerden dolayı gazlar mukozadan emilemeden dışarı atılacak olur ise, bileşim değişir ve %20 civarında azot, %80 civarında karbondioksit, metan ve hidrojenden meydana gelir. Alınan besinlere ve barsak florasına bağlı olarak kalın barsaklarda normalden fazla gaz oluştuğu bilinmektedir. Bunun nedeni, fasulye, lahana, soğan, karnıbahar, mısır ve sirke gibi emilemeyen ve fermentasyona uğrama şansları çok yüksek olan besinler ve bazen tahriş edici özellikte olmalarıdır. Fazla gaz çıkarma, genellikle aşırı bakteriyel aktiviteden değil, fakat kalın barsak motilitesinin artmış olmasından kaynaklanır. Motilitenin arttığı durumlarda, gaz emilmeye fırsat bulamadan hızla hareket ederek dışarı atılır (63).

### 2.2.3. Sindirim Sistemi Farmakolojisi

#### Sindirim sisteminde bulunan reseptörler

Sindirim sisteminde, sindirim ve emilim işlevlerine yönelik olarak, çeşitli hücrelerde reseptörler bulunurlar ve farmakolojik aktiviteye sahip ilaç ve kimyasal maddeler, genellikle bu spesifik reseptörlerle etkileşerek etkilerini gösterirler. Bu reseptörleri kabaca i) stimülatör ve ii) inhibitör nitelikte olduklarını söylemek mümkündür. Yeri geldikçe yukarıda zaman zaman bahsi geçmekle birlikte, özet olarak reseptörleri topluca ele almak, gerek organ çeşitliliği ve büyüklükleri, gerekse reseptör çeşitliliği nedeniyle derli toplu bir tablo sunması açısından yararlı olabileceği düşünülebilir.

**Kolinerjik reseptörler:** Bilindiği gibi, parasempatik sisteme ait postsinaptik nöronlar, sindirim sisteminin intramural plexuslarında bulunur ve postsinaptik nöron soma ve dendritleri üzerinde presinaptik uyarı alan 'nikotik' tipte reseptörler bulunur. Postsinaptik nöron aksonlarının efektör hücelere (mediyatörü asetilkolin olan) sinyalini ileten muskarinik reseptörlerin olduğu görülür (55,63,64). Son yıllarda, genetik klonlama yoluyla muskarinik reseptörlerin homojen olmayıp, beş ayrı tipte oldukları gösterilmiştir (104-106). Muskarinik reseptörlerin tümü G proteinine bağlı olarak çalışırlar ve spesifik affiniteli ajanlarla antagonistik çalışmalar yapılarak muskarinik reseptörler arasında türe özgü farklılıkların görülmediği gözlenmiştir (95). M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, ve M<sub>3</sub> tipi muskarinik reseptörlerin G proteinlerine bağlı olarak fosfolipaz C ve fosfoinozimid hidrolizi üzerinden, M<sub>2</sub> ve M<sub>4</sub> tipi muskarinik reseptörlerin, gene G proteinleri ile adenil siklaz inhibisyonu üzerinden sellüler yanıtı oluşturdukları gösterilmiştir (107-110).

Mide pariyetal hücre membranı üzerinde bulunan M<sub>3</sub> ve histamin salgılayıcı hücresi üzerinde bulunan M<sub>1</sub> tipi muskarinik reseptörlerin mide asit salgısını stimüle edici etkileri bilinmektedir (111). Öte yandan, kolon, ince barsaklar ve ileumda M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> reseptörlerinin bulunduğu, M<sub>3</sub> reseptörlerinin M<sub>2</sub> reseptörlerine göre dört kat daha az buldukları halde bu dokuların isometrik kasılmalarında M<sub>3</sub> reseptörlerin rol oynadığı bildirilmiştir. M<sub>2</sub> reseptörlerin rolü ise şimdilik aydınlatılmamıştır (112). Bilindiği gibi, gastrointestinal kanaldaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile düz kaslar kasılır, tonus ve peristaltik kasılmaların amplitütü ve sıklığı artar, midenin boşalma zamanı ve barsaklardan besinin geçiş zamanı kısalmır. Doz yüksekse, bu motorik etkiler nedeniyle kusma, barsaklarda garguyman, barsak krampı, yellenme ve defekasyona neden olurlar (111).

**Adrenerjik reseptörler:** Otonom sinir sistemine ait sempatik liflerin postsinaptik nöron aksonlarından salınan noradrenalin, efektör hücreler üzerinde kendine spesifik olan (adrenerjik) reseptörler aracılığıyla hücreyel yanıt oluşturur. Postsinaptik parasempatik nöronların aksine, postsinaptik nöron somaları, intramural pleksuslarda değil, abdominal aortanın dal verdiği yerlere lokalize olmuş bulunan pleksuslarda (ganglion coeliacum gibi) bulunur. Buradan efektör bölgeye ulaşan akson uçlarında L-tirozin'den sentezlenen noradrenalin, alfa ve beta olarak daha önce tanımlanmış (113) olan reseptörleri üzerinden hücreyel etkinliğe neden olurlar. Adrenerjik reseptörler, muskarinik reseptörler gibi G proteinleri aracılığıyla hücre içine sinyallerini iletirler ve G proteinlerinin araştırılmasında belki de en fazla kullanılan reseptörler olmuşlardır. Özellikle genetik klonlama tekniklerinin kullanılmasına bağlı olarak, adrenerjik reseptörler olarak bilinen bu reseptör ailesinin, sadece adrenerjik mekanizmalardan değil, retinada ışık algılanmasından (rodopsin) ve olfaktor alanda koku algılanmasından dahi sorumlu olabileceğini gösteren genetik benzerliklerde reseptör tiplerine sahip olabileceği bildirilmektedir (114). Tipik bir şekilde membranı yedi kez geçen ve G proteinine bağlı olarak çalışan adrenerjik reseptörlerin agonist bağlanma bölgelerinin, genellikle membran içindeki alfa heliksler olduğu ileri sürülmektedir (115). Adrenerjik reseptörlerin çeşitli hastalıklara karşı duyarlı oldukları ve reseptör yanıtlarında dramatik değişiklikler olduğu bilinmektedir (116). Alfa<sub>1b</sub> gibi bazı adrenerjik reseptör tiplerinde meydana gelen mutasyonların ise, onkojenik aktivite açısından önem kazanabileceği ve hastalıkların anlaşılmasında yeni bakış açısı kazandıracağı ve dolayısıyla yeni terapötik yaklaşımların sözkonusu olabileceği de ileri sürülmüştür (117). Adrenerjik reseptörlerin, antagonistik çalışmalara dayanarak, alfa<sub>1A</sub>, alfa<sub>1A</sub>, alfa<sub>1C</sub> ve alfa<sub>1D</sub> (118-124) şeklinde dört alt gruba, ya da daha çok fonksiyonel verilere dayanarak alfa<sub>1H</sub>, alfa<sub>1L</sub> ve alfa<sub>1N</sub> olarak üç farklı alt gruba ayrıldığı görülmektedir (125,126). Ancak, bugün genel eğilim, dört alt-türün kabulü şeklindedir (127). Alfa<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlerin, alfa<sub>2A</sub>, alfa<sub>2B</sub> alfa<sub>2C</sub> ve alfa<sub>2D</sub> olmak üzere dört alt tip ve, beta adrenerjik reseptörlerin ise, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, ve β<sub>3</sub> olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (104, 263).

Mide barsak kanalı düz kaslarında adrenerjik reseptör stimülasyonu sonucu semptomimetik aktive, beta reseptörler aracılığıyla gevsemeye yol açar. Özellikle alfa-adrenerjik (alfa<sub>1</sub>) tipi reseptörler aracılığıyla ileokolonik sfinterin bulunduğu terminal ileumda kastırıcı etkiler görülür. İnce barsakta, terminal ileumdan proksimale doğru uzaklaştıkça, adrenerjik reseptörlerin bu kastırıcı etkisi kaybolur, ileocaecal acıklığa yaklaştıkça kastırıcı etkinliğin arttığı görülür. Taenia coli'de ise alfa<sub>2</sub> adrenerjik reseptörler inhibitör etkinliğe sahiptirler (68).

**Non-adrenerjik, Non-kolinerjik reseptörler:** Mide barsak kanalında, adrenerjik ve kolinerjik olmayan reseptörler bulunmaktadır. Gastrointestinal kanalda bulunan mu-opioid reseptörleri, düşük affinitelerinden dolayı mu<sub>2</sub>-opiyat reseptörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Gastrointestinal kanal myenterik plexusu üzerinde, sinaptik iletimi inhibe edici özellikleri vardır. Enterik nöronlarda delta-opioid reseptörler bulunur ve bunlar K<sup>+</sup>-kanalları üzerinden hiperpolarizasyona neden olurlar. Kapa-opioid reseptörlerinin ise, gene gastrointestinal kanalda N-tipi kalsiyum kanallarıyla etkileşerek inhibitör rol oynadıkları düşünülmektedir (128). Dolayısıyla özellikle Mu-reseptörleriyle etkileşen morfin ve analogları, mide asit sekresyonunu başta olmak üzere gastrointestinal sisteme ait intramural bezlerden ve pankreas, safra ve intestinal sekresyonları inhibe eder. Mide duvarının hareketleri üzerinde inhibitör rolü nedeniyle de mide duvarı hareketleri şiddetle inhibe olur. Öte yandan mide antrum ve duodenum ilk kısımlarındaki non-propulsive istirahat tonusu, duodenal entubasyonu engelleyecek ölçüde önemli derecede artar. Aynı bölgedeki vater ampullası da şiddetle kasılarak ve safra kanallarındaki basıncı önemli ölçüde artırarak biliyer spasmların duyulmasına yolaçarlar. Kolonların propulsive hareketleri ise inhibe olur ve kaybolur (128).

Mide barsak kanalının non-adrenerjik ve non-kolinerjik (NANC) inhibitör etkinliği üzerinde uzun zamandan beri çalışmalar yapılmış ve farklı dönemlerde farklı mediyatör ve sinir yolları NANC etkinliğinden sorumlu tutulmuşlardır (77). İlk dönem, 1970'lerde ATP'nin mediyatörü olduğu purinerjik sistem dönemidir. 1980'lerde ise bir peptid olan Vasoaktif intestinal peptid'in mediyatörü olduğu peptiderjik dönemde NANC işlevleri VIP etkisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. (77). Üçüncü dönemi kapsayan 1990'li yıllarda, artık birçok sistem ve organda rol oynadığı ortaya çıkarılan ve önce EDRF olarak isimlendirilen (129,130) nitrik oksit'in mediyatörü olduğu nitreerjik sistem (79,131,132). Artık günümüzde NANC inhibitör mekanizmasında K<sup>+</sup> kanallarının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bugün birbirinden farklı tiplerde potasyum kanalları bulunması ve nonspesifik potasyum kanal inhibitörlerine rağmen, bu kanallara spesifik agonist yada antagonistler bulunmamaktadır. Dolayısıyla potasyum kanalları üzerinden gelişen NANC inhibitör mekanizmalar hakkında fazla bir şey söylenememektedir. Aminopiridinler, tetraetilamonyum, karibdotoksin ve apamin, bilinen potasyum kanal antagonistleridirler (132). Ayrıca, kolesistokinin, gastrin, sekretin, pankreatik polipeptid, VIP ve histamin gibi yaygın olmayan ve spesifik yerlerde yerleşmiş bulunan hücrelerde reseptörleri bulunmaktadır. Bu mediyatörlerden, gastrin ve H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden midede etkin olan histamin, mide asit salgısını stimüle etmesi ve bunlara karşı ilaç geliştirilmeleri nedeniyle

özellikle önem taşımaktadırlar. Kolesistokinin (ve son zamanlarda Kalsitonin Geniyle İlgili Peptit, CGRP) safra kesesi kasılması ve oddi sfinkteri gevşemesi üzerine olan etkileri, sekretin'in asit nötralizasyonunda rol oynayan alkali sekresyonları uyarması açısından önemleri bulunmaktadır (63,64,111,128).

### 2.2.3. Sindirim Sistemi ilaçları:

Beslenme ve vücuda çeşitli besinlerin alınması, canlılığın en temel işlevi ve buna bağlı sorunlar da insanlığın karşı karşıya kaldığı ve üstesinden gelmek zorunda olduğu belki de birincil sorunlarının başında gelmiştir. Günümüzde sindirim sistemi hastalıklarına karşı kullanılan ilaçları, hastalıklara göre gruplayabiliriz. 1) Peptik ülserle karşı etkili olan ilaçlar, 2) Laksatif ve purgatif ilaçlar, 3) Antidiyareik ilaçlar, 4) emetik ve antiemetik ilaçlar, 5) antibakteriyel ve antiparaziter ilaçlar ve 6) koleresis gibi etkileri bulunan diğer ilaçlar.

#### 2.2.3.1. Peptik ülser için kullanılan ilaçlar

Peptik ülser, özetle, mide asiti ile bu asitliğe karşı koruyucu mekanizmanın dengesini kaybedip, mukoza aleyhine dengenin bozulmasıyla gelişen bir hastalık olarak kısaca tanımlanabilir.

Mide pariyetal hücrelerinden asit salgılanmasını da kısaca özetleyecek olursak: Parasempatik uyarı, M<sub>3</sub> reseptörleri aracılığıyla, Histamin H<sub>2</sub> reseptörleri, gastrin ise kendi reseptörleri aracılığıyla histaminositleri ve pariyetal hücreleri doğrudan uyararak mide asit salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca, genel kolinerjik uyarı, M<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla midedeki histamin salgılayıcı (histaminosit) hücreleri uyararak, HCl salgılanmasını stimüle eder. Sekretin, somatostatin ve neurotensin, parakrin ve endokrin şekilde pariyetal hücreleri etkileyerek, HCl salgısı üzerinde inhibitör etki gösterirler. Pariyetal hücrelerin salgıladığı proton (H<sup>+</sup>), mide SS hücrelerini uyararak somatostatin salgılanmasını uyararak ve mide içeriğinin pH değeri düşeceği için gastrin salgılanmasını dolaylı olarak inhibe ederek, kendisi üzerinde negatif feedback etkisi yapar. Mide lumeninde pH değerini yükselten çeşitli etkenler (bazı ilaçların yaptığı gibi) gastrin salgılanmasını da doğrudan stimüle etmiş ve dolaylı olarak pariyetal hücre aktivitesini stimüle etmiş olacaktırlar (55,111,128).

Gastrin ve Asetilkolin, fosfoinozitid hidrolizi aracılığıyla, Histamin adenilat siklaz ve siklik AMP yapımındaki artış yoluyla asit salgısının artmasına, somatostatin ise Gi proteini aracılığıyla adenilat siklaz inhibisyonu yaparak HCl salgısının azaltılması yönünde inhibisyon yapar. Dolayısıyla, farklı postreseptör mekanizmalar üzerinden histamin ve gastrin, yada histamin ve asetilkolin birbirlerinin etkilerini potansiyalize edebilirler.

Pariyetal hücre içine bazalden giren klor iyonu ( $Cl^-$ ), hiçbir değişikliğe uğramadan ve başka reaksiyona girmeden apikal yüzden lümenine transport edilir. karbondioksit ve sudan oluşan bikarbonat ve proton ise (karbonik anhidraz enzimiyle)  $K^+ - H^+$  ATPaz (proton pompası) aracılığıyla lümenine atılır ve lümeninde derişik HCl meydana gelir. Peptik ülserle karşı kullanılan ilaçlar, bu mekanizmaları kullanarak etkilerini gösterirler (111,128).

#### 2.2.3.1.1. Asit salgısını azaltan ilaçlar:

2.2.3.1.1.1. Histamin  $H_2$ -reseptör blokerleri: Bu gruptaki ilaçlar, yapıca histamine benzerler ve  $H_2$  reseptörlerinde histaminin kompetitif antagonistleridirler. Bu ilaçların 1972 yılında ilk bulunana olan 'burimamid' ve daha sonra geliştirilen 'metiamid', yan zincirlerinde tiyoüre içermelerinden dolayı kemik iliği depresyonu yapmışlar ve terkedilmişlerdir. Uygulamaya girebilen ilk  $H_2$ -reseptör blokörü 'simetidin', tiyoüre yerine syanoguanidin içerir. Simetidinden sonra geliştirilen 'ranitidin' molekülünde imidazol halkasının yerine bir furan halkası bulunur.

$H_2$ -reseptör blokörlerinin, klasik bakımdan en önemli etkileri, histaminin midedeki asit salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir. Ayrıca histaminin neden olduğu tükrük ve diğer ekzokrin salgıları da azaltırlar. Gene kalpteki pozitif kronotrop etkileri ve rat uterusunu gevşetici etkilerini de antagonize ederler.  $H_2$ -reseptör blokörleri, sadece histaminin değil, besinlerin, vagal stimülasyonun, insulin enjeksiyonu, gastrin, kafein ve psişik uyarılar gibi bütün etkenlerin neden olduğu HCl salgılanmasını da inhibe ederler. Fakat mide mukus salgısı üzerinde etkileri yoktur fakat gene mide pariyetal hücreler tarafından salgılama intrinsik faktör inhibisyonu yaparlar, ancak bu klinik bir vaka oluşturacak güçte değildir.  $H_2$ -reseptör blokörleri, sadece stimüle edilmiş HCl salgısını değil, basal ve nokturnal HCl salgılanmasını da inhibe ederler.  $H_2$  reseptör blokörleri, adenilat siklaz ve dolayısıyla intraselluler cAMP artışını engelleyerek bu farmakolojik etkilerini gösterirler. Bunlar:

#### 2.2.3.1.1.1. Simetidin, Ranitidin, Façmotidin ve Nizatidin'dir.

2.2.3.1.1.1.5. Kullanılışları: Histaminin  $H_2$ -reseptör blokörleri, yeryüzündeki birçok ülkede en fazla tüketilen ilaçlar arasındadırlar ve çok sayıda mustahzarları bulunmaktadır.

Mide ve Duodenum ülserleri, Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma), asit-aspirasyon (Mendelson) sendromunda, gastroözofagal refluks hastalığında, stres ülseri ve kanamalarında ve karsinoid sendromda kullanılırlar. Akut pankreatitte yararlı değildirler. Simetidin antiandrojenik etki nedeniyle, kadınlarda hirsutizm için kullanılır. Analjezik

gastropatisinde etkisizdirler. Sistemik mastositis ve bazofil lösemide fazla miktarda salgılanan histamin etkisini bloke ederler, fakat tedavi radikal değil, palyatiftir. Mendelson sendromunu önlemek için, ameliyat başlamadan 40 dk. önce 300 mg i.v. infüzyonla verilir. Karsinoid sendromda H<sub>1</sub>-reseptör blokörleriyle birlikte uygulanır.

#### 2.2.3.1.1.2. Proton pompası (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz) inhibitörü:

Mide pariyetal hüresinden H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz pompasıyla ortama proton atıldığı ve mide içeriğinin asidik olması böylece sağlandığından, bu pompanın inhibisyonu ile kuvvetli antiasit etki sağlanmaktadır. H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz'ı inhibe eden bu grubun tipik örneği Omeprazol'dur.

2.2.3.1.1.3. Antimuskarinik/Antikolinerjik ilaçlar: Midedeki pariyetal hücreler üzerinde bulunan M<sub>3</sub> reseptörleri ve midedeki gastrin ve histamin salgılayıcı hücreler üzerinde bulunan M<sub>1</sub> reseptörlerini bloke ederek mide asit salgısını azaltır. Bu etkilerinin yanısıra, antispazmodik ve mide boşalmasını geciktirici etkileri vardır. Ancak, proton pompası blokörü omeprazol ve H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri kadar etkili değildirler. Öte yandan M<sub>1</sub> reseptörlerine affinitesi çok fazla olan spesifik 'gastroselektif' olan pirenzepin ve telenzepin geliştirilmiş ve antimuskarinik ilaçlar tekrar gündeme gelmiştir.

2.2.3.1.1.4. Somatostatin (Oktreotid (Mini-somatostatin, SMS 201-995, sandostatin(R)). En fazla denenmiş olan somatostatin analogudur.

#### 2.2.3.1.2. Antasit ilaçlar (Gastrik Antasitler)

Mide mukoza pariyetal hücrelerinden salgılanan asidi nötralize ederek mide suyu asitliğini azaltan, oral alınan ve lokal etkili ilaçlardır. Mide suyu pH'sı, aynı zamanda gastrin salgılanmasını etkileyen en önemli faktördür ve pH 4-5'in üzerinde gastrin salgılanması belirgin şekilde artar. Böylece HCl salgılanması yönünde kuvvetli bir mekanizma harekete geçirilmiş olur. pH 2'nin altına düştüğünde ise, gastrin salgılanması inhibe olur. Bu mekanizma nedeniyle, antasitlerin etkinliği çok kısıtlıdır. Mide suyu asitliği ancak belirli bir süre için yükseltilebilmiş olur ve ilaç mideyi terkettikten sonra 'rebound asit salgılanması' görülür. Bu nedenle antasit tedavi sırasında pH 5 üzerinde çıkarılmaması tavsiye edilir, hedef olarak 3-5 arasında olması tercih edilmelidir. Ayrıca gastrin salgılandığında mide motilitesi de artacağından, spazma bağlı olarak gelişen ağrıya karşı da antasitlerin etkinliği azalabilir, bu spazm ise antikolinerjik ilaçlarla önlenabilir. Antasitler, omeprazol kadar güçlü ve sürekli olmadıklarından, bakteri kolonizasyonuna ve karsinojenik nitrozaminlerin

oluşmasına yol açamazlar. Antasit ilaçlar, peptik ülser olgularında; i) ülserin nedbeleşmesini kolaylaştırmak ve hızlandırmak, ii) ülserin neden olduğu ağrıyı gidermek ve iii) iyileşmiş hastalarda tekrar ülser gelişmesini önlemek amacıyla kullanılırlar.

Antasit olarak kullanılan alüminyum bileşiklerinin astrenjan (protein çöktürücü) etkileri olduğundan, oluşabilen ince kabuğun ülserli bölgeyi mide suyundan koruduğu ve böylece ikincil etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Suda suspansiyon şeklinde kalan antasitler ise, ülserli yüzeye yapışarak onu kapatabilirler (demulsent etki) ve dolayısıyla diğer bir ikincil olumlu etki görülmüş olur. Ayrıca suspansiyon şeklinde midede bulunan antasitler, ilaç mideden boşaldıktan sonra dahi mide duvarında sıvandıklarından etkileri devam edebilir. Mide içeriğindeki partikülleri adsorbe etme yetenekleri de görülmüştür, ancak, primer etkilerinin dahi ülser üzerinde yetersiz ve kalıcı olmadığı için bu ikincil etkiler çok fazla önem taşımaz. Ancak, alüminyum, magnezyum ve biraz da silikatlar duodenogastrik reflüks ile mideye gelebilen safra asitlerini absorbe ederek, safra asitlerinin mide mukozasına zarar vermelerini önleyebilmektedir. Öte yandan gastrin salgısını ve gastrinemi'yi arttırmırlar. Bazen özofagus alt sfinkter tonusunu artırdıkları da görülmüştür.

İyi bir antasit, fazla miktarda asidi kısa zamanda nötralize edebilmelidir. Aksi halde, midenin boşalmasıyla ilacın etkinliği de bitecektir.

Sodyum bikarbonat hariç, antasitler birçok ilacın (tetrasiklinler, fluoksalinler, izoniazid, digitaller, klorpromazin ve simetidin gibi) absorpsiyonunu azaltırlar. Oral antikoagulanların absorpsiyonunu artırabilirler.

Antasit ilaçlar, olarak bakımdan HCl ile reaksiyona giren bazik metal tuzları yada hidroksitleridir. Metalin türüne göre alüminyum bileşikleri, magnezyum ve kalsiyum bileşikleri gibi gruplara ayrılabilirler. Ayrıca vücutta belirgin bir metabolik alkaloz yapıp yapmadıklarına göre sistemik etkili olanlar ve sistemik etkili olmayanlar şeklinde ikiye ayrılabilirler. Sistemik etkili olanlar anyonik, sistemik etkili olmayanlar katyonik kısımlarıyla nötralizasyon yaparlar.

Sistemik etkili olmayan antasitler: Alüminyum, kalsiyum ve magnezyum bileşikleridir. Bu bazik bileşikler, mide asidini nötralize ettikten sonra, metal iyonu suda çözünen klorür tuzu haline geçer ve ince barsaklara geldiğinde çökerek feçeste kalır. İnce barsakta, bikarbonatın yanısıra, karbonat iyonu vardır ve bununla metal iyonları karbonat tuzları oluşturarak çöker. Yağlı besin sindirim ürünlerinden olan serbest yağ asitleri ve fosfat iyonlarıyla da birleşirler ve sabunlar yada suda çözünmeyen fosfatlar halinde çökerler. Fazla

absorbe olmadıklarından asit-baz dengesini bozmazlar, ancak böbrek yetmezliği olanlarda sorun oluşturma potansiyelleri vardır. Renal işlevleri normal kişilerde absorbe olmuş metal iyonları hızla itrah edilirler.

Sistemik etkili olan antasitler: Sodyum bikarbonat ve onun aluminyum hidroksitli türevi olan dihidroksialuminyum sodyum karbonattır. Sodyum bikarbonat, oral alındığında, mide asidinin duodenal alkali karbonatları nötralize etme yeteneği yok olduğundan, duodenal bikarbonatlar sodyum bikarbonat şeklinde absorbe edilirler.

#### 2.2.3.1.2.1. Aluminyum bileşikleri

Aluminyum hidroksit, Bazik aluminyum karbonat, Aluminyum silikat (Kaolin) ve Dihidroksialuminyum sodyum karbonat.

2.2.3.1.2.2. Magnezyum bileşikleri: Antasit etkilerinin yanısıra laksatif etkileri de vardır. Aluminyum bileşiklerine göre daha fazla asit bağlarlar. Yüksek dozda diyare yaparlar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda az da olsa emilen magnezyum atılamayacağından hipermağnezemi ve buna bağlı çizgili kas felci, SSS depresyonu ve koma gibi çok ciddi durumlar olabilir.

Magnezyum hidroksit ve Magnezyum oksit, Hidrotalsit, Magnezyum karbonat, Magnezyum trisilikat, Magaldrat, ve Magnezyum fosfat.

2.2.3.1.2.3. Kalsiyum bileşikleri: Kalsiyum karbonat, antasit olarak kullanılır. Diğer di- ve tri-bazik kalsiyum fosfatların kullanım alanları genellikle (raşitizm gibi durumlarda) kalsiyum ve fosfat desteği için verilir.

Kalsiyum karbonat: en ucuz olan ve asit nötralize etme kapasitesi en yüksek olan, ayrıca etkisi uzun olan bir antasittir. Midede karbondioksit oluşumu nedeniyle midede gerilmeye, ve geçirmeye yol açar. Çok önemli bir yan etkisi, en fazla rebound asit salgılanmasına yol açmasıdır. Ayrıca hiperkalsemi, hafif metabolik alkaloz ve hiperkalsüriye neden olabilir, bunlar da idrar yollarında taş oluşumunu, özellikle böbrekte kalsiyum tuzları çökerek taş oluşumu yaptığı bilinmektedir.

2.2.3.1.2.4. Sodyum bikarbonat: Suda fazla çözünen, etkisi en çabuk başlayıp yeterli dozda mide asitliğini pH 8 üzerine çıkarabilen, fakat etkisi kısa süren bir antasittir. Midede kalış süresi çok kısadır. Sistemik etkisinin olması en büyük sakıncasıdır. Metabolik alkaloz ve sodyum yüklenmesi sonucu plazma ve ekstraselluler sıvı hacmi artışına neden olur. Uzun süre kullanıldığı zaman normal kişilerde ve böbrek yetmezliği olanlarda da mutad dozda bu yan etkiler görülür. Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve hipertansiyonlular gibi asit-baz

dengesinin dikkat edilmesi ve sodyum alımının düşük tutulması gereken hastalarda kontraindikedir. Sodyum sitrat, sodyum bikarbonat yerine kullanılabilir, ancak sistemik alkalozaya yol açma potansiyeline aynı şekilde sahiptir.

Antasitlerin kullanılışları:

i) Peptik ülser tedavisi: Mide ülserlerine nazaran duodenum ülserlerinde antasitler nedbeleşmeyi çabuklaştırmaları ve nüksü kısmen önlemeleri nedeniyle daha başarılı sonuçlar verirler ve yüksek dozda kullanıldıklarında simetidine yaklaşık sonuçlar alınabilir. Bunun nedenleri, asidin ülser yüzeyi üzerindeki tahriş edici etkisini azaltmaları ve pepsine bağlı proteolitik etkinliği çok azaltarak pepsinin zararlı etkilerini engellemek şeklinde görülür. Antasitlerin yemekten bir süre sonra alınması, midede kalış sürelerini uzatır. Besinlerin mide asitini tamponlayıcı etkileri nedeniyle antasitlerin yemekle alınmasının bir yararı bulunmaz. Akut ağrılı durumlarda, ağrı geçinceye dek her saat başı oral antasit alınabilir, ancak bu uygulama hastane ortamında uygulanabilir. Yoğun tedavi esnasında mide HCl miktarı titre edilerek ölçülmelidir. Toz şeklindeki antasitler, suspansiyonlara göre daha geç etki gösterirler, suspansiyon şekilleri daha çabuk ve daha güçlü etki gösterirler. Antasit tabletleri, diğer tabletlerden farklı olarak, 'çiğnendikten sonra' yutulurlar, yada ağızda tutularak devamlı olarak emilirler.

ii) Gastro-özofagal reflüks (reflüks ozofoajiti): Bu kronik durum, mide içeriğinin özofagusa geçmesi ve bazen hiatus hernisine bağlı olarak gelişebilir. Antispazmodik ilaçlar gastro-özofagal sfinteri gevşetebildikleri için bu durumda kontraindikedir. Antasitler, H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri yanısıra peptik ülser vakalarında olduğu gibi burada da kullanılabilirler.

iii) Zollinger-Ellison sendromu: Bu sendromda da H<sub>2</sub>-reseptör blokörleriyle tedaviye ek olarak peptik ülser tedavisi dozlarında olduğu gibi günde 4 yada 7 kez antasitler verilebilirler.

iv) Stres ülseri (akut erozyonlu gastrit): Ciddi durumlarda kanama oluşumunu antasitler yüksek dozlarda önleyebilirler ve lezyonların düzelmesine yardımcı olurlar. Histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörlerinin bu tür gastritlerde etkinlikleri sınırlıdır.

v) Ülser kaynaklı gastroduodenal kanamaların tedavisi: Mide asitliğini azaltarak ve dolayısıyla trombolitik etkili proteolitik enzimlerin etkinliğini dolaylı olarak inhibe ederek antasit ilaçlar kanamaların durmasında yardımcı olurlar. Mideden boşalmalarının telafisi için kısa aralarla verilmeleri gerekebilir.

vi) Asit-aspirasyon (Mendelson) sendromu: Bu sendromda genel anestezi sırasındaki regurjitasyon sonucu kimyasal pnömoninin önlenmesinde de yardımcı olabilirler. Bu vakalarda histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörlerine ek olarak verilirler.

vii) Mide rahatsızlığı: Epigastriumda ağrı, gerginlik, geğirme ve ağızda ekşime gibi şikayetlerle kendini gösteren gastrit ve mide düzensizlikleri hallerinde, genellikle mide asitliğinde bir artış olmadığından, antasitlerin uygulanmaları genellikle plasebo niteliğinde etki yapmaktadır.

viii) Ülserojen etkili ilaçlarla tedavide profilaktik kullanımları: Glukokortikoidler ve antiinflammatuarlar (fenilbutazon, indometasin gibi) gibi ülserojen ilaçların, peptik ülser öyküsü olan hastalara verilmeleri durumunda, ülser aktivasyonunu engelleme açısından yararlı olabilirler, ancak esas olarak böyle hastalara ülserojen ilaçların verilmesi kontraindikedir. Zorunluluklar nedeniyle antasitler de tedaviye katılabilir.

ix) Kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi tedavisi: Bu hastalarda oluşan renal osteodistrofide rol oynayan hiperfosfatemi azaltmak için, alüminyum hidroksit jeli oral verilebilir.

Antasitlerin Yan Etkileri: En sık görülen yan etkileri, defekasyon üzerinedir. Magnezyum bileşikleri yüksek dozda diyare, Alüminyum ve Kalsiyum bileşikleri ise kabızlık yaparlar. Kabızlık, hemoroid ve anal fissürlerin oluşumuna yol açabildiğinden daha önemli bir sorun oluşturur. Ayrıca kolonlarda uzun süre kalan feçes içindeki antasitlerle kan kitlesinin yada metallerin yağ asitleriyle yaptığı sabunlardan ileri gelen topaklar (fekolitler) oluşabilir ve defekasyonda sıkıntı nedeni olabilirler. Aksi yönde etkileri nedeniyle, magnezyum bileşikleri ile kalsiyum veya alüminyum bileşikleri kombine edilerek kullanılırlar. Böyle bir dengenin magnezyum, dolayısıyla laksatif etki lehine kaydırılması tercih edilir. Rebound asit salgılanmasına yolaçarlar, bu etki özellikle kalsiyum bileşiklerinde belirgindir. Sürekli uygulandıkları zaman, uyku esnasında noktürnal hipersekresyon şeklinde gene kendini gösterir. Sistemik yan etkileri sözkonusudur ve plazma, ekstrasellüler sodyum düzeyi üzerinde artırıcı rol oynarlar. Alüminyum bileşiklerinin oluşturdukları hipofosfatemiye bağlı olarak kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ve uzun süre kullanımlarında osteomalasi gelişebilir. Gene alüminyum bileşikleri, diyaliz tedavisindeki hastalarda olduğu gibi, kronik böbrek yetmezliği durumlarında alüminyum intoksikasyonu ve ensefalopati (diyaliz demensiyası) gelişebilir. Magnezyum iyonları da santral sinir sistemi depresyonu ve çizgili kas depresyonuna neden olur. Burnett sendromu (süt-alkali sendromu) nadiren görülen bir durumdur ve metabolik alkaloz yapan sodyum bikarbonat, kalsiyum

karbonat gibi bileşiklerle fazla miktarda süt içilmesi durumunda, alınan kalsiyum ile sütte bulunan D vitamini etkileşerek 'hiperkalsemik alkaloz' oluşturur. Kalsiyum özellikle böbrelerde çökelir (kalsinosis) ve renal işlevlerin bozulmasına neden olur. Ancak sütün ülser tedavisinde yararlı olmadığı ortaya çıktığından bu sendrom artık pek görülmemektedir.

Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum bileşikleri, tetrasiklin, fluoksasin, demir bileşikleri, varfarin, kinidin, antikolinergik etkililer ve digoksin gibi ilaçların absorpsiyonunu bozarak bu ilaçlarla yapılan tedaviyi bozarlar. Antikolinergik ilaçlar antasitlerle farklı zamanlarda alınarak etkili olmaları sağlanır.

Alüminyum ve magnezyum bileşikleri teratojenik etkileri nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Bizmut tuzları ise gebeliğin hiç bir döneminde kullanılmamalıdır. Sukralfat gebelikte kullanılabilir, sodyum karbenoksolon, su ve tuz retansiyonu yapması nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

#### 2.2.3.1.3. Koruyucu tabaka oluşturanlar

2.2.3.1.3.1. Sukralfat: Sukroz oktasulfat'ın alüminyum kompleksidir. Sülfatlanmış polisakaritlerin, deneysel ülser çalışmaları üzerinde nedbeleştirici etkinlikleri görülmesi üzerine geliştirilmiştir. HCl asit salgısı ve pH derecesi üzerinde bir etkisi yoktur. Ülser üzerindeki protein ve fibrinojen tabakasıyla kompleks oluşturarak onu örten bir bariyer oluşturur. Bu bariyer, asit, pepsin ve safra asitlerini geçirmez. Öte yandan mide mukozasından prostaglandinlerin oluşumunu indükleyerek sitoprotektif etki potansiyeli bulunmaktadır. Alınan sukralfat, böbreklerden itraht edilir. Duodenum ülserlerinde kullanılır ve bir aylık uygulama sürelerinde simetidine eşdeğer etkinlik gösterebilir. Günde 4 kez 1 gr. p.o. uygulanır.

Yan etkileri ciddi değildir ve en fazla konstipasyon şeklinde yan etkisi görülür. Bazen bulantı, diyare ve mide sıkıntısı yapar. Mide boşalma süresini uzatır. Tetrasiklinler, fenitoin, digoksin ve simetid'in barsaklardan absorpsiyonunu önemli oranda azaltarak etkinliklerinin azalmasına yol açar (111,128).

2.2.3.1.3.2. Bizmut bileşikleri (kolloidal bizmut bileşikleri): Eskiden beri kullanılan bizmut bileşiklerinden son yıllarda etkinliği yüksek yeni türevler geliştirilmiştir. 'Tripotasyum disitrato bizmutat' (De-Nol) ve 'bizmut sitropeptit kompleksi' (BCP) amonyum hidroksit solusyonu içinde dispersiyon yapılarak, ve tablet şeklinde bulunmaktadır. Bu bileşikler, ülser yüzeyindeki proteinli eksuda ile birleşerek bizmut-proteinattan oluşmuş yapışkan bir koruyucu tabaka meydana getirirler. Öte yandan

prostaglandin sentezini stimüle ederler. Yemeklerde önce ve gece yatarken olmak üzere günde 4 kez 120-160 mg oral olarak bir-iki aylık uygulama sonucunda yüksek oranda düzelme görülür ve nüks oranı oldukça azdır. Özellikle nüks oranının az olması, bizmut bileşiklerinin antibakteriyel etkinliğine bağlı olarak, ülser gelişiminde rol oynadığı düşünülen *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) üzerinde öldürücü rol oynamasından ileri geldiği düşünülmektedir (133-136).

Kolloidal bizmut bileşikleri, kısmen barsaklarda absorbe olur ve böbreklerle atılır. Bizmut nörotoksik bir bileşiktir ve nöropatilere yolaçabilir. Feçesi siyaha boyar, bazen dil de siyaha boyanabilir. Gebelerde kullanılmazlar ve sistemik etkileri böbrek yetmezliği durumlarında ortaya çıkar.

#### 2.2.3.1.4. Sitoprotektifler

2.2.3.1.4.1. Mizoprostol: Prostaglandin E<sub>1</sub>'in metilli ve metabolik bozulmaya dayanıklı türevidir. Mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırırken mide asid salgılanmasını inhibe eder. Bu etkilerden bağımsız olarak sitoprotektif etki yaptığı bulunmuştur. Diğer prostaglandinlerin aksine, mizoprostol trombositler üzerinde etkili değildir. Mide boşalma süresini değiştirmez. Bazal ve nokturnal asid salgısını, histamin, pentagastrin ve kafeinle stimüle edilmiş asid salgısını inhibe eder.

Duodenum ülserine etkisiz, sadece mide ülserine karşı etkilidir, fakat mide ülserinin rutin tedavisi için tavsiye edilmez. Genellikle ülserojen etkili aspirin-benzeri antiinflammatuar ilaçlarla birlikte, onların ülserojen risklerini azaltmak için kullanılır ve bu ilaçların uygulaması bitince mizoprostol uygulamasına da son verilir. Mizoprostol'un ayrıca böbrek transplanti hastalarda böbrek dokusunun zedelenmelere karşı koruduğu görülmüştür.

Günde 4 kez 200 mikrogram yemeklerden sonra oral verilir. Genellikle diyare şeklinde yan etkisi görülür (aç karnına alındığında diyare riski artar). Uterus stimülasyonu sonucu düşük yaptığından gebelerde kullanılmaz.

2.2.3.1.4.2. Sodyum Karbenoksolon: Meyan balında bulunan glisirizin'den elde edilen glisiretinik asidin triterpenik türevidir. Duodenum ülserlerinde etkinliği daha düşüktür. Mide mukoza mukoproteinlerinin sentezini artırarak mukoza epitel hücrelerinin dayanıklılığını artırır. Ayrıca aldosteron benzeri sistemik etkisi vardır. Duodenum ülserleri için, duodenumda açılan kapsülleri yapılmıştır ve bu kapsüller yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken, günde 4 kez 50 mg p.o. alınır. Aldosteron benzeri etkilerinden dolayı yan

etkileri görülür, dolayısıyla üç aydan fazla kullanılmaması tavsiye edilir. Su,tuz tutulması, ödem, vücut ağırlığının artması, kan basıncı yükselmesi ve hipokalemi en ciddi yan etkileri arasındadır. Ayrıca kalp yetmezliğine eğilimli kişilerde, kalp yetmezliği belirginleşir. Glukoza olan toleransı azaltır. Bu yan etkileri önlemek için, düşük sodyum diyeti ve potasyum tuzlarıyla birlikte diüretikler verilebilir. Spironolakton, aldosteron benzeri yan etkileri antagonize eder, ancak mide üzerindeki etkilerini de antagonize eder. Her hafta kan alınarak hipokaleminin takip edilmesi gerekir. Aldosteron benzeri yan etkilerden arınmış olarak, degliserinize meyan balı preparatlarının da mide ülserine yararlı olduğu ileri sürülmüştür.

#### 2.2.3.2. Laksatif ve Purgatif ilaçlar:

Laksatifler, feçesin yumuşamasını sağlayan ve böylece defekasyon sırasında atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır. Purgatifler (katartikler) ise feçesin sulu halde kalmasını ve hızlı bir şekilde atılmasına neden olan ilaçlardır. Purgatiflere türkçede müshil (ishal yapan) ilaçlar da denir.

Purgatif etki, laksatif etkinin genellikle şiddetlenmiş şeklidir. Kitle oluşturanlar gibi bazı laksatifler, zayıf etkili olduklarında yüksek dozda bile purgatif etki oluşturamazlar. Öte yandan, purgatif ilaçlar küçük dozlarda laksatif etkili olabilirler. Dolayısıyla bu ilaçları laksatif ve purgatif etkili ilaçlar olarak iki kısımda ele almak mümkündür. Laksatif ve purgatifler oral alındığı zaman etkileri ince barsaklarda, özellikle kalın barsaklarda görülür. Bazıları supozituar yada enema şeklinde uygulanabilirler. İlaç ve diğer kimyasal maddelerin birçoğunun ishal yada kabızlık yapması, kısmen motilite kısmen de barsak epitelinden su ve elektrolit salgılanma mekanizmalarını bozmalarına bağlıdır. Dolayısıyla bu mekanizmalar ishal ve kabızlık durumlarında önem taşır. Laksatif ve purgatif ilaçların etki mekanizmaları etraflı şekilde incelenmemiş olduğu için bu alandaki farmakolojik bilgilerimiz kısıtlıdır.

Barsak mukozası tarafından su ve elektrolitler hem salgılanır, hem de absorbe edilirler. Barsak yüzey epiteli tarafından absorpsiyon, kriptalar tarafından ise salgılama işlevi yapılır. Elektrolit hareketleri genellikle aktif transport ile, su her zaman lokal osmotik gradiyente uyarak hareket eder. Diyare oluşmasında, su ve elektrolit salgılanmasının artması ve/veya bunların absorpsiyonunun azalması rol oynar.

Barsaklarda iyon transport mekanizmaları: Barsaklarda su ve elektrolit salgılanmasında temel olaylar, iki ana anyon olan klorür ve bikarbonatın aktif olarak salgılanmasıdır. Sodyum ve potasyum bunları izleyerek ve kısmen de onlardan bağımsız şekilde salgılanırlar. Klorür

salgılanmasında; i) Epitel hücre bazolateral membranlarındaki sodyum pompası ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ ) sodyumu kana pompalayarak intraselluler sodyumu azalttığından hücre içine sodyum girişi ve bunu takiben klorür içeri girer. ii)  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$  kotransportu: Epitel bazolateral membranında yerleşen bu kotransport sistemi, bu iyonların ekstraselluler sıvıdan epitele geçişini sağlar. iii) Klorür kanalları: Luminal yüzde bulunan bu kanallar, cAMP ve kalsiyum tarafından açılır ve lümeneye klor salgılanmasını sağlar.

Bikarbonat, epitel lümenal yüzeyinde bulunan bikarbonata özgü kanallar aracılığıyla (elektrojenik sodyum/bikarbonat kotransportu ile) salgılanır. Distal kolonda farklı olarak klorür/bikarbonat değiş tokuş mekanizmasıyla lümeneye salgılanır.

Sodyum, esas olarak paraselluler yolak ile barsak lümenine geçer. Potasyum ise kripta hücrelerinin luminal yüzeylerindeki potasyum kanallarından aktif olarak salgılanır. İnce barsaklardan gelen sıvı, kolonun ayarlama kapasitesinin üzerindeyse, feçesle ince barsak lümenindeki değerlere yakın konsantrasyonlarda (yüksek  $\text{Na}^+$  ve düşük  $\text{K}^+$ ) elektrolit içeren sıvı çıkar. Barsaklara gelen sıvı, besinlerle gelenlere ek olarak mide, pankreas ve safranin da katkısıyla litreleri bulur (ortalama 9 litre/gün). Bu mikardaki sıvının yeterince emilememesi diyareye neden olur.

Barsaklardan sodyum absorpsiyonu: i) Basolateral membrandaki sodyum pompası nedeniyle lümeden pasif olarak hücre içine diffüze olur. ii) Glukoz ve amino asitlerle birlikte kotransport ile hücre içine aktif olarak alınır. iii)  $\text{H}^+ / \text{Na}^+$  değiş tokuşu mekanizmasıyla içer sodyum girer ve bu mekanizma sadece jejunum içeriğini asitleştirebilir, diğer segmentlerin pH değerini değiştiremez. iv) Distal kolonda aldosteron bağımlı  $\text{Na}^+$  kanalları içinden geçer. Bu kanallar amilorid ile bloke edilebilirler. Aldosteron'un yanısıra, glukokortikoidler, anjiotensin, noradrenalin barsak emilimini azaltıcı yönde etki yaparlar. Prostaglandinler, lökotrienler, plazma kininleri, serotonin, nörotensin, vasopressin, atrial natriuretik faktör ve histamin, salgı üzerinde çeşitli etkiler yaparlar. VIP, asetilkolin ve P maddesi salgıyı artıcı yönde etki ederler.

Laksatif ve purgatif ilaçların etki mekanizmaları: Kitle oluşturan ilaçlar, genellikle feçes üzerindeki fiziksel etkilerinden dolayı defekasyonu kolaylaştırırlar. Diğerleri ise mukoza epitel hücreleri yada sinirleri üzerindeki lokal farmakolojik etkileriyle ishal oluştururlar. Eskiden yalnızca barsak motilitesi üzerinde etki ettikleri düşünülürdü. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde, barsak motilitesinde artmanın sözkonusu olmadığını, hatta hint yağı gibi 'stimulan' purgatiflerin barsak kontraktile ve motilitesini azalttıkları gösterilmiştir. Purgatif ilaçların ortak özellikleri, barsak lümeninde net su birikimine neden olmalarıdır.

Barsaklara normal koşullarda besinlerle ve safra, pankreas, mide gibi endojen salgularla gelen yaklaşık 9 litre sudan, sadece 100 ml.'si feçesle dışarı atılır. Bu oran 200 ml.'ye çıktığında feçes gevşek kalır, 300 ml. yada fazla miktarda suyun bulunması diyare oluşumuna yol açar. Dolayısıyla barsaklardaki su ve tuz absorpsiyonu üzerindeki, özellikle kalın barsaktaki etkilerin kolayca ishal yapması mümkündür. İlaçların, mukozada su ve iyon geğişlerini etkileyerek barsak lümeninde sıvı birikmesine yol ağmaları, başlıca şu mekanizmalar üzerinden olur: i) Barsak epitel basolateral membranında bulunan  $Na^+-K^+-ATPaz$  inhibisyonu yaparak (Fenolftalein, bisakodil, dantron, emodinler gibi). ii) Barsak epitel hücrelerindeki cAMP aktivasyonu yaparak  $Na^+$  ve  $Cl^-$  aktif transportla barsak lümenine atılmasını ve dolayısıyla bunları izleyen suyun atılmasıdır. Burada en tipik rnek Gs proteinini sürekli olarak aktif durumda tutan kolera toksinidir. Diğer bakteriyel enterotoksinler, risinoleik asit, prostaglandinler bunlara örnektir. iii) Barsak mukoza epitel hücrelerinin sitoplazma membranını zedeleyerek mukozanın absorpsiyon kapasitesini düşürerek bazı ilaçların etki ettiği düşünülmektedir (dioktil sodyum sulfosuksinat, fenolftalein, bisakodil, hintyağı, dihidroksi safra asitleri gibi). iv) Barsak mukozasından prostaglandin sentez ve salgılanmasını ve VIP salıverilmesini artıranlar da barsak lümeninde su artışına neden olurlar.

Ayrıca, imecelerde uygulanan yöntemde olduğu gibi, kalın barsakların absorpsiyon kapasitesinin üzerindeki hacimde su alınması (1-2 saat içinde 2-3 litre su alınması) durumunda, kısa süre içinde purgatif etki yapar (tuzlu su lavajı). Laksatif ve purgatif ilaçlar etki mekanizmaları ve etki şiddetine göre beş grupta toplanabilirler.

#### 2.2.3.2.1. Yumuşatıcı laksatifler:

Bu grup, lubrikanlar (kaydırıcılar) ve nemlendiriciler olarak iki alt grupta ele alınabilirler. Mutad dozlarda etkileri 1-3 günde görülür.

Vazelin: Mineral yağı yada sıvı parafin olarak da adlandırılır. Petrolün distilasyonu sonucu elde edilen sıvı hidrokarbonların karışımından ibarettir. Mide barsak kanalında sindirilmez ve absorpsiyonu hiç denecek düzeydedir. Kalın barsağa geldiğinde hem feçesi ve mukoza yüzeyini yağlayarak hem de feçes kitlesi içine sokulup yumuşamasını sağlayarak etki eder. Oral ve enema şeklinde rektal uygulanabilir. Deterjan etkili nemlendirici laksatifler, vazelinin emulsiyon hale geçişini ve barsaklardan emilimini kolaylaştırdıkları için birlikte verilmez. Vazelin yağda znen vitaminlerini zp absorpsiyonlarını engellediği için bu vitaminlere bağlı eksiklikler görülebilir. Defekasyon sırasında anusten dışarı sızması ve anal bölgede kaşıntılara neden olması rahatsızlık verir. Yutulurken aspire

edilerek yada geğirme esnasında özofagusa geçerek lipit pnömonisine yol açması mümkündür. Ayrıca az da olsa absorbe edilen vazelin, barsak mukozası, abdominal lenf düğümleri, karaciğer ve dalakta partiküller şeklinde kalarak asemptomatik yabancı cisim reaksiyonuna (parafinoma'ya) yol açarlar.

Anorektal cerrahi operasyonlarından sonra hastanın ıkınmadan kolayca defekasyonunu sağlamak için tercih edilir. Gliserin supozituarları çocuklara rektal uygulanarak kolay defekasyon sağlanabilir. Zeytinyağı, pamuk yağı ve diğer bitkisel yağlar aç karnına 30 ml. ve daha yüksek miktarlarda içilirse, sindirilmeyen miktarları kalın barsaklara geçip laksatif etki gösterirler. Nemlendirici ilaçlar: Anyonik deterjan niteliğinde ilaçlardır ve yüzey gerilimi düşürerek feçesin yumuşak kalmasına neden olurlar. Epitel hücrelerinde adenil siklaz aktivasyonu ve yüksek dozlarda irritasyon yaparak etki gösterirler. Etkileri 1-2 gün sonra görülür. Laksatif ilaç olarak sıvı vazelinin yerini almışlardır. Dioktil sodyum sulfosuksinat (dokuzat sodyum), dioktil potasyum sulfosuksinat (dokuzat potasyum) ve dokuzat kalsiyum tuzları bu gruptandır. Oral alındıktan sonra enterohepatik dolaşıma girerler. Yan etkileri en az olan laksatiflerdir, ancak etkinlikleri de düşüktür. Yüksek dozlarda ishal, enema şeklinde hızlı purgatif etki yaparlar.

#### 2.2.3.2.2. Kitle oluşturan laksatifler:

Mide barsak kanalında sindirim ve absorpsiyonu olmayan bitkisel kaynaklı heterojen polisakkaritlerdir. Hidrofilik kolloitlerdir ve su ile temas ettiklerinde su tutarak şişer ve kitleleri artırır. Böylece feçesin yumuşak kalmasını sağlarlar. Etkileri 2-3 sonra görülür. Eczacılıkta musilaj adıyla anılırlar.

Metilselüloz ve sodyum karboksimetilselüloz: Selülozdan elde edilen yarı-sentetik ilaçlardır. Genellikle laksatif ve antidiyareik müstahzarlar içine kullanılırlar. Digital glikozitleri ve salisilatların barsaktan absorpsiyonunu azaltırlar.

*Psyllium* tohumları ve saflaştırılmış kolloidi, *Plantago ovata* tohumları: Hemiselülozdan zengin musilajlardır. Toz edilmiş tohum ve bu tohumlardan saflaştırılmış hidrofilik kolloid laksatif olarak kullanılır. Toz yada granül şeklinde hazırlanır, bunlar susuz alınamazlar, hatta özofagusta şişerek tı kayabilirler. Birlikte fazla miktarda su içilirse laksatif etkileri artırır. *Psyllium* kolloidi hiperkolesterolemi olgularında LDL düzeyini düşürür. Agar, deniz yosunlarından elde edilir ve preparatları toz, yarı-katı jel şeklindedir, fenolftaleinle kombine kullanılır. Kepek, buğday unundan elde edilir, granül, bisküvi yada bulamaç şekillerinde alınabilir. Yemeklerden önce 1-2 çorba kaşığı alındığında feçes kitesini artırarak atılmasını

kolaylaştırır.

Sterculia gom ekstreleri (Noracol), guar gomu ve *Astragalus* türlerinden elde edilen kitre zamkı (tragacanth)'ndan çıkarılan basorin kitle oluşturan laksatiflerdir.

#### 2.2.3.2.3. Osmotik laksatif-purgatifler

Katyon ve anyon kısımları barsaklardan emilemeyen tuz ve organik maddelerdir. Barsaklarda su tutarak fecesin sulu kalmasını ve barsak çeperinin gerilmesi sonucunda motiliteyi artırıcı etkileri vardır. En çabuk etki yapan purgatiflerdir. 2-3 saat sonra sulu ishal oluşturarak barsakları temizler. Aç karnına ve fazla suyla alınmaları halinde etkileri çabuk ve fazla olur. Magnezyum sulfat, magnezyum sitrat, magnezyum oksit ve hidroksit, sodyum sulfat, sodyum disulfat, sodyum bikarbonat, potasyum sodyum tartarat, sorbitol ve mannitoldür. Magnezyum sulfat, sodyum sulfat ve potasyum tuzları ince barsaklardan emilebildiği için böbrekleri sorunlu olanlarda hipermagnezemi ve hiperkalemi gibi sistemik yan etkilere yol açabilir. Gene, sodyum tuzları, hipertansiyonlu ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda kontrindikedirler. Sorbitol, özel durumlar dışında pek kullanılmaz. Mannitol, sorbitolün izomeridir, 500 ml dozunda, meyve suyula karıştırılmış şekilde oral olarak, kolonun baryum eneması ile incelenmesinde kullanılır. Kolonda bakteriyel fermentasyon sonucu oluşan hidrojen gazının kolonu patlatması sonucunda kolon yırtılması yapabilir.

#### 2.2.3.2.4. Laksatif ve purgatifler

##### 2.2.3.2.4.1 Stimulan laksatif-purgatifler

Bu gruptaki ilaçlar, barsak mukozası üzerinde tahriş edici özellikleriyle etki yaparlar. Bazılarının myenterik pleksus ve direkt olarak düz kasları stimüle ederek barsak motilitesini artırdıkları ve itici kasılmaları güçlendirdikleri ileri sürülmüştür. Mukozadaki enzimleri üzerinde ve mukoza üzerinde toksik etki ederek barsaklardan su emilimini azalttıkları ileri sürülmüştür. Dolayısıyla 'temas laksatif-purgatifleri' adı verilmiştir. Bu gruptaki ilaçların etki mekanizmaları birbirlerinden farklılık gösterir ve hint yağı hariç, etkileri 6-12 saat sonra görülür.

Bisakodil: Difenilmetan (difenolik) türevidir. Oral alındıktan sonra enterohepatik döngüyle karaciğerde glukuronat konjugatına dönüşür. Bisakodil glukuronat konjugatı barsak bakterileriyle hidroliz edilerek serbest (etkin) bisakodil haline geçer. Mide mukozası üzerindeki tahriş edici etkisi nedeniyle barsak kaplamalı tablet şeklinde kullanılır. Supozituar ve enema şeklinde rektal uygulandığında 15 dakika içinde ishale yol açar. Kalın barsak tahrişine bağlı olarak tenezm ve proktitis oluşturabilir.

Fenolftalein: Yapı ve etki gücü açısından bisakodile benzer. Epitel hücrelerinin zedelenmesine neden olabilir. Oral alındığında barsaklardan bir kısım absorpsiyon görülür ve karaciğerde konjugasyona uğrar. İdrar alkaliyse, pembeye boyar ve feçesin alkali olması durumunda feçesi de gene pembeye boyar ve barsak kanaması olduğu izlenimi edinilebilir. Kolik yapabilir, nadiren de olsa döküntü, veziküller ve kaşıntı gibi allerjik reaksiyonlar, ciltte kalıcı pigmentasyon, Stevens-Jonson sendromu ve trombositopenik purpura gibi ciddi yan etkiler yapabilir.

Hint yağı: *Ricinus communis* türü bitki tohumlarından elde edilen 18 karbonlu bir sıvı yağdır. Trigliserit şeklinin tahriş edici etkisi bulunmaz ve bazı kozmetik preparatlarının sıvağı olarak da kullanılır.

İnce barsak lipazı tarafından sindirilerek, gliserol ve 'risinoleik asit'e dönüşür. Purgatif etkiden risinoleik asit sorumludur. Esas etki yeri ince barsaklardır ve epiteldeki  $Na^+ - K^+ - ATPaz$  inhibisyonu yaparak su absorpsiyonunu durdurur.

Lezzet ve kokusu hoş olmamakla birlikte, oral uygulanır. Genellikle meyve suyu yada nane suyu içinde verilir. Ucuz ve etkin bir purgatiftir. Etkisi çok çabuk başlar ve barsakları tümüyle boşaltır. Radyolojik incelemeler için hastayı hazırlamada kullanılır. Purgatif etki, bazı hastalarda 15 ml ile bazılarında ise 80 ml. dozunda ortaya çıkar, dolayısıyla yüksek dozda verilmelidir. Purgatif etki nedeniyle, dozun kalan kısmı ayrışmadan zararsız bir şekilde atıldığı için, yüksek doz uygulaması herhangi bir sorun oluşturmaz.

Antrakininon türevi (*Senna, Aloe, Rhubarb*) glikozitleri: *Senna* (sinameki, *Cassia senna*) türünün yaprak ve meyvelerinden elde edilen sennozit A, sennozit B ve senokot adlı ilaçlar, kaskara sagra (*Rhamnus purshiana* ağacının kabuğu) ve bundan elde edilen 'kazantranol' adlı glikozit karışımı, Aloe yaprağı ve onun glikoziti olan aloin, rhubarb yaprağı ve sentetik bir antrakininon türevi olan 'dantron' bu gruptandır.

Günümüzde genellikle saf madde halindeki glikozitlerden yada glikozit karışımlarından hazırlanan müstahzarlar kullanılır. Bu glikozitlerin etkin kısmı, kimyaca antrakininon türevi olan aglikon kısımlarıdır ve bu aglikonlara 'emodin'ler adı verilir. Oral alındığında ince barsaklarda emilim ve hidrolize uğramadan kalın barsaklara gelir ve burada barsak florası tarafından hidroliz edilirler. Serbest kalan antrakininon bileşikleri epitel hücre  $Na^+ - K^+ - ATPaz$  enzimini inhibe ederek su emilimini engeller. Serbest aglikonlar kısmen enterohepatik döngüye geçerek etkilerini devam ettirirler. Glikozit şeklinde değil de emodinler şeklinde oral alındıklarında ince barsaklardan emilir ve purgatif etkileri zayıflar.

Antrakınon türevi ilaçların purgatif etkileri alındıktan 6-12 saat sonra görülür. Purgatif etki şiddeti bakımından bitkiler şu şekilde sıralanabilirler: Rhubarb ve aloe > Senna > Kaskara. Rhubarb ve aloe belirgin derecede kolik oluşturdıklarından ilaç olarak kullanılmaları tercih edilmez.

Absorbe edilen antrakınonlardan vücutta oluşan krizofanik asit, böbreklerden atılır. İdrar asit ise kırmızıya, değilse kahverengiye boyanır. Uzun süre kullanıldıklarında, kolon mukozasında melanin birikimi sonucunda kolon rengini koyulaştırırlar (melanosis coli) ve reversibl bir durumdur.

Sentetik olarak geliştirilen bir antrakınon türevi olan 'dantron' (1,8-dihidroksiantrakınon), glikozitlere göre daha az güçlü ve daha fazla toksiktir. Orta derecede purgatif etkilidir. Rodentlerde karaciğer ve barsak tümörü yaptığı için İngilterede üretici firma tarafından pazarlanmasından vazgeçilmiştir (111).

Laktuloz: Sentetik bir disakkarittir ve etki mekanizması bilinmemektedir. Kolon florası tarafından hidrolizi sonucu oluşan asetik asit ve laktik asitin kolon peristaltizmi üzerinde stimulan etkisi ve osmotik etkisine bağlı olarak etki gösterdiği düşünülmektedir.

Kalın barsakta pH düşmesi, protein kalıntılarından amonyak oluşturan bakteri sayısında azalmaya yol açması ve oluşan amonyağın bakterilerce uptake'ini artırarak hem feçesle azot kaybını artırır hem de amonyok absorpsiyonunu önemli ölçüde azaltır. Bu etkilerinden dolayı karaciğer komasında hiperamonemiye bağlı ensefalopati tedavisinde de kullanılır. Laksatif olarak 10-20 gr./gün dozunda verilebilir, ancak laksatif amaçla tercih edilen bir ilaç değildir.

Jalap: Jalap bitkisinden elde edilen glikozitli reçinelerin bir karışımıdır. Güçlü stimulan etkisi nedeniyle barsak ağrularına yol açtığından bugün artık kullanımı terkedilmiştir.

#### 2.2.3.2.5. Su:

'Tuzlu su lavajı' adıyla da bilinen bu yöntemde, barsakların su ve Na<sup>+</sup> absorpsiyon kapasiteleri üzerinde bir miktarda, 250 ml porsiyonlar halinde 10 dakikada bir izotonik tuzlu su sabah aç karnına alındığında bir saat içinde sulu ishal meydana gelir. Bu yöntemle yaklaşık 1 litre su atılır ve barsaklar temizlenmiş olur. Bu yöntemde hastanın baryum enemasıyla 'barsaklarının radyolojik inlenmesinden önce yada kolonoskopiden önce başvurulur. Kullanılan tuz solüsyonu glukoz içermemelidir, aksi halde glukozun itici etkisi altında barsaklardan Na<sup>+</sup> emili olur ve ishal olmaz, fakat vücuda su yüklemesi yapılmış olur.

#### 2.2.3.2.6. Laksatif ve purgatiflerin kullanımı:

Laksatifler, özel durumlar dışında kısıtlı bir süre için kullanılmalıyken gereken ilaçlardır. Uzun süre kullanıldıklarında ise kalın barsak işlevleri ve rektal reflekslerde devamlı depresyona neden olurlar. Sonuç olarak ilacın devamlı kullanılması bir gereksinim haline alır.

Kronik konstipasyon (kabızlık), çoğu kez hareketsiz yaşam tarzı, posası az diyetle beslenme ve yeteri kadar su içmeme gibi alışkanlıklara bağlı olduğu için, öncelikle bu alışkanlıkların düzeltilmesi gerekir. Kural olarak, yeterli olan 'en düşük dozda ve sıklıkta' kullanılmalıdır. Gereki olmayan hallerde de laksatif ilaç kullanılması sözkonusu olduğunda bir 'suistimal' sözkonusudur. Bazı kişiler, defekasyonu çok düzenli ve sık olarak yapma obsesyonu içinde olduklarından, hiçbir indikasyon bulunmadığı halde laksatif ilaç kullanırlar. Laksatiflerin bu şekilde suistimaline sıkça rastlanmaktadır.

Purgatif ilaçlar, nitelikleri gereği bir kez kullanılmalıyken gereken ilaçlardır. Acil durumlar dışında, yatarken alınır ve böylece 6-12 saat sonra gelişecek etki için hastanın uykuda rahatsız olmaması sağlanır. Karın ağrısı, ateş, bulantı ve kusma gibi semptomlar gösteren, apandisit ve diğer abdominal iltihaplanma olasılığı bulunan durumlarda yada barsak tıkanmasından şüphelenilen durumlarda, bu olasılıklar elimine edilmeden purgatif ilaç kullanılmamalıdır. Aksi halde iltihaplı apandiks delinmesi kolaylaştırılmış olmaktadır.

Normal defekasyonda, sadece sigmoid ve kısmen desendan kolondaki feçes boşaldığı için kısa aralıklar sözkonusudur. Ancak purgatiflerin kullanılması durumunda kolon yeniden dolması 3-4 günü bulur. Hasta bu zaman içinde yeniden kabız olduğunu düşünüp ilaç alma yoluna başvurabilir. Sonuçta bir kısır döngüye girilerek sürekli ilaç alma sözkonusu olabilir. Bunun için hastaların aydınlatılması gerekmektedir. Eğer kabızlık nedeni rektumda kurumuş ve katılaşmış feçes ise, o zaman enema veya supozituar şekilde purgatif ilaç verilmesi, yada sabunlu suyla boşaltma lavmanı yapılması daha uygun olur.

Laksatif ve purgatif ilaç uygulaması gerektiren durumlar: i) Kronik konstipasyon hali. Abdominal ve perineal kasları atrofiye uğramış yada rektal refleksi bozulmuş ileri yaştaki kişilere, felçli hastalara, konjenital yada megakolonlu çocuklarda ve kolon divertikulozisinde gelişen ve primer nedenin düzeltilmesine olanak bulunmayan 'kronik konstipasyonlu hastalarda' yumuşatıcı yada kitle oluşturan laksatifler verilir. Hipotiroidiye bağlı kronik konstipasyon, laksatiflere cevap vermez. Bu durumda tiroid tedavisi konstipasyonu kısa zamanda düzeltir.

ii) Gebelik ve doğum sonrası periyotta ortaya çıkan konstipasyonlar: Kitle oluşturan laksatiflerle tedavi edilebilirler. Bunlarda stimulan purgatif uygulamasından kaçınmak gerekir. iii) İlaça bağlı konstipasyon: Analjezik yada antitusif amaçla kullanılan opioitlerin, parasempatolitik veya ganliyon bloke edicilerin, trisiklik antidepresanların, bazı nöroleptiklerin ve bazen demir preparatlarının yaptığı kabızlık oldukça sık görülen durumlardır. Son yıllarda terminal kanser ağrısına karşı kullanılmaya başlanan oral morfin tedavisinde, düzenli olarak (dokuzat tuzları yada sennositler gibi) laksatifler verilir.

iv) Hastanın karın ve pelvis bölgesinde yapılacak radyolojik incelemesinde, proktoskopi, kolonoskopi veya karın ve pelvisteki bazı cerrahi girişimler için hazırlanması: Önceki gece yatarken hastaya hint yağı yada diğer bir stimulan ilaç verilerek incelemeye yada ameliyat günü sabahı kalın barsakların gaz ve feçesten arınması sağlanmış olur. v) Hemoroid, anal fissür ve perianal abse gibi ağrılı defekasyona neden olan durumlarda yada anorektal bölgede yapılan cerrahi girişimlerden sonra: Lubrikanlar ve diğer laksatifler uygulanır, purgatifler kullanılmaz. vi) Hernili yada anevrizmalı hastalarda, veya bazı operasyon sonrasında hastanın ıkınmasının sakıncalı olduğu durumlarda laksatifler kullanılır. vii) Fekal impaksiyon: Sertleşmiş ve kolon içinde ilerlemesi olanaksız durumda büyük feçes kitlesi oluşumu ile karakterize olan ve genellikle rektumda görülen impaksiyonlarda oral purgatif uygulaması yararlı olmaz. Rektumdaki kitle önce parçalanır (fragmente edilir), sonra çıkarılır (ekstrakte edilir). Kitle kısmen parçalanıp, çıkarıldıktan sonra dokuzat eneması yada bisakodil supozituarı uygulanır. Az hacimde suyla lavman yapılabilir. Elle erişilemeyecek kadar yukarıda bulunan durumlarda cerrahi işlem gerekebilir.

viii) İlaç ve besin zehirlenmesi: Mide barsak içeriğinin hızla boşaltılmasının gerekli olduğu bu gibi vakalarda tuz purgatifler ve tercihen sodyum sulfat kullanılır. Zehirlenme nedeniyle SSS depresyonu ve böbrek işlevlerinin bozulması olasılıkları bulunan durumlarda magnezyum sulfat kullanılması sakıncalıdır. ix) Antihelmintik ilaçlarla tedavi sırasında. x) Feçesin parazitler için incelenmesi amacıyla çabuk ve taze örnek alınması amacıyla: Enema ve supozituarlar tercih edilir.

#### 2.2.3.2.7. Laksatif ve purgatiflerin genel yan etkileri:

Purgatiflerin uzun süre kullanılması durumunda sürekli ishale bağlı su ve tuz kaybı sonucunda dehidratasyon, hipokalemi, hiponatremi ve hiperaldosteronemi gelişir. Kalın barsakta kronik iltihap, spazm ve protein kaybının eşlik ettiği enteropati ve buna bağlı hipoalbuminemi ve steatoreye neden olur. Vitamin eksikliği belirtileri ve dolayısıyla osteomalasi oluşabilir.

Akut apandisit, tifo, barsak travması, barsak nekrozu ve ülseri gibi delinmeye eğilimli durumlarda purgatif ilaçlar barsak delinmesine ve peritonite yol açabilirler.

Gebeliğin sonlarına doğru stimulan purgatif ilaçların kullanılmaları, uterus motilitesinde artma ve düşük, erken doğum nedeni olabilirler. Laktasyon dönemindeki annelerin sütüne geçebilir ve bebekte de ishal görülebilir.

Laksatifler uzun süre kullanıldıklarında, peristaltik hareketler ve rektal reflekslerde sürekli bir azalma yaptıklarından, 'laksatif alışkanlığı yada bağımlılığı' gelişebilir. Bu duruma yol açma potansiyeli en düşük olanlar, kitle oluşturan laksatiflerdir. Stimulan laksatiflerin uzun süre kullanılmaları durumunda ise myenterik pleksusta kalıcı hasarlar oluşabilir. 'Katartik sendromu' olarak da adlandırılan bu durum konstipasyonu artırır ve fekal impaksiyona neden olabilir. Öte yandan osmotik purgatifler, barsak su içeriğini arttırdıklarından, hem mide boşalma süresini uzatarak hem barsak transit zamanını kısaltarak birlikte alınan ilaçların emilimini bozarlar.

#### 2.2.3.2.8. Laksatif ve purgatif ilaçlar ile kanser ilişkisi:

Son bilgilere göre, sadece dantron değil, diğer antrakinon türevi purgatiflerin de kanser oluşumunda önemli katkıları olduğu bildirilmiştir. Örneğin Aloe-emodini hem Ames testinde genotoksik etkili olduğu görülmüş, hem sıçan hepatositlerinde malign transformasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Sennozit A ve B, mutajenite testlerinde mutajenik gözükmemektedirler. Subakut ve akut konstipasyonunun kitle oluşturan, yada daha iyi bir seçenek olarak lifçe zengin laksatiflerle tedavisi tavsiye edilmektedir. Antranoit türevi laksatiflerin rodentler üzerinde kanserojeni özelliklerine ilişkin bol miktarda veri bulunmakla birlikte, bu konuda klinik çalışmalar, özellikle kontrollü çalışmaların yokluğu nedeniyle, yetersiz kalmaktadır (137).

Antrakinon türevlerinin kanser oluşturma riskinin tersine, özellikle stimulan purgatifler alanına giren bazı bitkilerin kuvvetli anti-kanser özellikleri olduğu kayıtlı bulunmaktadır (138). Bunların arasında ülkemizde eskiden beri çeşitli amaçlarla halk tababetinde kullanılmakta olan ve antikanser etkinliği olduğu bildirilmekle birlikte (139) yeterince araştırılmamış olan *Ecballium elaterium* örnek olarak verilebilir (140).

Gerek karsinojenik olduğu ileri sürülen, gerekse anti-kanser etkili olduğu bildirilen purgatif etkili bitkisel materyallerin etki mekanizmalarına ilişkin farmakolojik veriler ise bulunmamaktadır.

#### 2.2.3.3. Antidiyareik ilaçlar:

Diyare, feçesinin belirgin şekilde sıvılaşması ve defekasyon sıklığının artması ile karakterize bir durumdur. Akut yada kronik olabilir. Akut diyare, yeterince şiddetli olduğu takdirde karın ağrısına, su ve tuz kaybına neden olur. Sonuçta dehidratasyon, hipokalemi ve metabolik asidoz ortaya çıkar. Kronik diyare, zamanla su ve tuz kaybına yol açabileceği gibi, belirgin derecede (avitaminoz ve demir eksiklikleri gibi) beslenme bozukluklarına neden olabilir.

Diyare oluşturan etkenler oldukça çeşitlidir. Bu etkenler altında ince ve kalın barsaklarda başlıca şu temel bozukluklar oluşur: i) Etken, barsakları refleks sonucu yada doğrudan doğruya stimüle ederek, primer etkisiyle barsak motilitesini hızlandırır, dolayısıyla su ve tuz absorpsiyonu azaldığından feçesinin şekillenme zamanı bulamadan sulu feçes çıkışı görülür. ii) Etken mukoza epitel hücrelerindeki su tuz absorpsiyonundan sorumlu olan  $Na^+ - K^+$  ATPaz mekanizmasını inhibe eder, veya iii) Su ve tuzun lümenine salgılanmasından sorumlu olan adenilat siklazı aktive eder (kolera ve diğer bakteri toksinlerinde olduğu gibi). Lümeninde suyun birikmesiyle de barsak çeperinin gerilmesi sonucunda peristaltik hareketler hızlanarak diyare oluşumunda rol oynar. iv) Etken mukoza epitel hücreleri üzerindeki toksik etkilerinden dolayı zedelenme yaparak, hücrelerin permeabilitesinin arttırarak yada mukozada öltihap oluşturarak diyareye neden olur.

Diyareye yol açan etkenler arasında çeşitli bakteriler ve mikroorganizmalar, besinlerdeki zehirler, çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler, barsak sindirim enzimlerinin azalması ve safra asitlerinin çoğalması sayılabilir.

Mümkün olduğunca diyare etkenine dönük spesifik tedavi uygulanır. Bu amaçla enterit ve kolit hallerinde antimikrobik ilaçlar kullanılır. Ancak insan rotavirusunun birçok ülkede enterit etkenleri arasında başta gelen bir etken olduğunu göstermiştir. Bu virusa karşı şimdilik etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Nedene dönük bir tedavinin olmadığı durumlarda 'oral rehidratasyon sıvısı' verilir, antidiyareik ilaçlar genellikle verilmez. Non-mikrobik etioloji söz konusu ise, oral antidiyareik ilaç verilmesi yoluyla non-spesifik ilaç uygulanması yoluna gidilir. Şiddetli ve sürekli diyare vakalarında ise, antidiyareiklerle birlikte spesifik tedavi uygulanır.

Antidiyareik ilaçlar, etki mekanizmalarına göre başlıca üç grupta ele alınırlar. i) Opiyatlar ve diğer opioitler. ii) Parasempatolitik ilaçlar. iii) Adsorban ve kitle oluşturan ilaçlar.

#### 2.2.3.3.1. Opiyatlar.

Kalın barsakta sirküler düz kaslarda spazm yapmak, itici peristaltik hareketleri inhibe etmek ve artmış bulunan sıvı salgılanmasını azaltmak suretiyle antidiyareik etki yaparlar. En çabuk ve en güçlü etkili antidiyareik ilaçlardır. Akut diyare olgularında kısa süre kullanılmaları halinde bağımlılık yapma potansiyelleri sorun oluşturmaz, ancak kronik diyare gibi uzun süre kullanılmaları durumunda bağımlılık gelişebilir. Bu grubun en yenisi olan loperamid'in bağımlılık yapma potansi en düşük düzeydedir.

Uyuşukluk, başdönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, kusma ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir. Alkol, barbituratlar ve diğer uyku ilaçlarıyla trankilizanların etkilerini potansiyelize ederler. Anne sütüne geçerek bebekte kabızlığa yolaçarlar. Bebek ve çocuklarda solunum yetmezliği oluştururlar. Karaciğer yetmezliği olanlarda hepatik koma görülebilir. Opioidler, akut ülseratif kolitli yada antibiyotilere bağlı psödomembranöz kolitli bazı hastalarda toksik megakolon yapabilirler. Bu nedenle, bu hastalarda abdominal distansiyon geliştiği takdirde ilaç kesilmelidir. Akut dizanteride (ateşli ve kanlı feçesli olanlarda) kullanılmamalıdır. Zamanla tolerans gelişimi görülmez.

Kodein, Meperidin türevi bir ilaç olan Difenoksilat ve Loperamid, Opiyum tentürü ve %0.05 morfin içeren galenik preparat olan paregorik eliksir. Bu galenik afyon preparatları, ucuz şekilde ve en az diğerleri kadar etkili şekilde diyare tedavisine olanak verir, ancak afyon tentürleri kırmızı reçeteye yazılması gereken ilaçlardandır.

#### 2.2.3.3.2. Parasempatolitik (antikolinerjik) ilaçlar.

Atropin ve benzeri ilaçlar, zayıf antidiyareik fakat güçlü antispazmodik etki yaparlar. Terapötik doz aralığının üst sınıra yakın dozlarında, birçok yan etkileriyle birlikte barsaklarda peristaltik hareketleri azaltırlar. Diyarenin rutin tedavisinden ziyade, diyareyle birlikte olan kolik ve spazmın giderilmesi için uygulanır. Shigella, salmonella ve diğer mikrobik etkenlere bağlı gastroenteritlerde hastalığın uzamasına neden olduklarından bu gruptaki ilaçlar diyare tedavisi için tavsiye edilmezler. Ayrıca, ağır dizanteri olgularında, kramp ve ishal üzerindeki etkinlikleri ancak parenteral olarak uygulandıkları zaman etkili, oral uygulandıklarında yetersiz kalmaktadırlar.

Ülseratif kolitte semptomatik düzelme sağlarlar. Gastrointestinal kanalın incelenmesi esnasında görülen anormal durumların organik bozukluktan mı yoksa işlevsel mi olduğunu anlamak için atropin yada diğerleri kullanılabılır. Fonksiyonel (spazma bağlı) daralmalar, ilaç uygulamasından sonra kaybolur. Papaverin-benzeri etkili olanlar, pilorospazm ve kardiaspazmı gevşetebilirler. Bilyer koliklere karşı anajeziklerle birlikte

(morfin gibi), etkili olabilirler. Morfin ve diğer narkotik analjeziklerin neden olduğu spastik kabızlığa karşı etkilidirler. Myastenia gravis'e karşı kullanılan neostigmin ve diğer antikolinesterazların gastrointestinal sistemdeki yan etkilerine karşı, parasempatolitikler verilebilir. Bu grupta, atropin ve belladon preparatları; oksifensiklimin, piperidolat, novatropin, disiklomin ve adifenin gibi atropinin tersiyer amin türevleri; Hyosin-N-butilbromür, Fenpiverinium bromür, Propantelin bromür, Heksosiklium mezilat, Oksifenonium bromür, pipenzolat bromür, tropenzilin bromür, klidinium bromür, Metantelin ve propantelin bulunur.

Metantelin ve propantelin gastrointestinal kanal üzerinde atropinden daha güçlü ve daha uzun süreli etki ederler, etkisi 6 saat kadar sürer. Yüksek dozlarda nöromuskuler blok yaparlar, SSS'de atropin benzeri etkilere yol açarlar. Hyosin-N-butilbromür ve tropenzilin de gastrointestinal sistemde antispazmodik için kullanılan ilaçlardır. Dipiron ve papaverin-benzeri ilaçlarla kombine müstahzarlar (Baralgin içerisindeki fenpiverinium bromür örneğinde olduğu gibi) şeklinde bulunabilirler (111,128).

#### 2.2.3.3.3. Adsorban ve Kitle oluşturan ilaçlar

Kaolin, hidrate alüminyum silikat bileşikler, toz, tablet ve suspansiyon gibi şekillerde antidiyareik olarak kullanılır. Elma ve turuncu kabuklarından elde edilen bir polisakkarit olan 'pektin', alüminyum silikat bileşikleriyle kombine olarak kullanılır. Pektinin, ayrıca barsak bakterilerinin amonyak sentezini azaltır ve feçes içinde azot kaybını artırır, vücuda kalın barsaktan amonyak girişini azaltır, su tutucu etkisi de vardır. Bu ilaçların, adsorban özellikleri nedeniyle barsak mukozasını irrite eden toksinleri ve kimyasal etkenleri bağlayarak ve feçesi koyulaştırarak etki ettikleri düşünülmektedir.

Bizmut bileşikler; bizmut subgallat, subnitrat, subkarbonat ve subsalisilat tuzları, tablet yada suspansiyon şeklinde adsorban etkili antidiyareik olarak kullanılırlar. Alüminyum silikat bileşikler gibi antidiyareik etkileri vardır, onlar gibi adsorban etki yaparlar. Ek olarak bakteri ve virüsleri öldürücü etkileri ve antisekretuar etkileri vardır. Barsak peristaltizmine etki etmez ve konstipasyon yapmazlar.

En fazla kullanılanları, 'bizmut subsalisilat (Pepto-bizmol)'tır. Antibakteriel etkinliğinin yanı sıra V.cholerae ve E.coli toksinlerini de bağlar. Barsak bakterileri tarafından salisilata dönüştürülerek, barsak prostaglandin sentezini azaltarak, su/elektrolit salgılanması ve kolon motilitesi üzerinde inhibitor etki yapar.

Bizmut bileşikleri uzun süre kullanıldıklarında ensefalopati ve diğer etkileriyle birlikte kronik bizmut zehirlenmesi yaparlar. Feçesi siyaha boyarlar. Bizmut bileşikleri antidiyareik ilaç olarak rutin kullanılmazlar.

Metilselüloz ve benzeri kitle oluşturan laksatifler, barsak lümeninde su tutup kitle oluşturarak feçes vizkositesinin artışına yolaçtıklarından, diyarede kullanılabilirler. Defekasyon sıklığını azaltabilirler, safra asitlerini bağlayabilirler.

Diyarenin spesifik tedavisi için; etkene yönelik tedavi ve gerekli ilaçlar uygulanır. Enteropatojenik *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *V.cholerae*, *Campylobacter* gibi bakteriler, *Giardia* ve *Entamoeba histolyca* gibi parazitler enterit etkeni olarak sıklıkla karşılaşırlar. Bunlara karşı kemoterapötik ilaçlar kullanılmalıdır. Bakteriyel nedenle gelişen akut diyare ve gastroenteritler gibi durumlarda, penisilin G ve V türevleri, sefalosporinler, Norfloksasin, Siprofloksasin, Trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol gibi kemoterapötikler kullanılabilir (128). Giardiasis ve *Entamoeba histolytica* (protozoon) enfeksiyonlarında, Diloxanide furoate ve Metronidazol kullanılabilir (128). Enfeksiyöz ishallerin enteropatojen virüslara bağlı olması durumunda (rotavirüsler gibi), uygulanabilecek spesifik bir kemoterapötik ilaç bulunmamaktadır.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi durumlarda, hidrokortizon, metilprednizolon asetat ve benzeri glukokortikoid tedavisi uygulanır. Sulfasalazin ve etkin maddesi 5-aminosalisilat türevleri, antiinflamatuar ve antibakteriyel etkilidir, bu durumlarda yararlı olabilirler. İleum rezeksiyonu, Crohn hastalığı gibi hallerde barsaktan absorbe edilemeyen safra asitlerini bağlayan kolestiramin, safra asitlerine bağlı olarak gelişen diyarelerde yararlı olabilir. Kolestiramin, yemekten önce ve yatarken, dört kez 4 gr. olmak üzere oral verilir. Kuru toz olarak alındığında özofagusta tahriş yapar ve takılır kalır. Ayrıca safra asitlerini fazla derecede bağlarsa, yağ absorpsiyonu bozulacağından, paradoksik olarak diyareye neden olabilir. Pankreas sindirim enzimlerinde görülen azalmaya bağlı olarak diyare gelişebilir. Bu enzim preparatları (replasman) oral verilerek tedavi yapılır. Bunlarla simetidin de verilir. Gluten enteropatisi ve besin allerjisine bağlı gelişen ishallerde, prostaglandin sentez inhibitörü olan aspirin yemeklerden önce verildiğinde ishali önleyebilir. Hipertiroidizme bağlı ishallerde propranolol, karsinoid sendromda metizerjit ve diğer bir antiserotonin ilaç olan siproheptadin yararlı olmaktadır.

#### 2.2.3.3.4. Antidiyareik ilaç kullanımı:

Kural olarak, akut ve kronik diyarelerde, primer nedenin teşhisi ve ona yönelik tedavi yapılması gerekir. Teşhis konulana dek antidiyareik ilaç tek başına, teşhis konulduktan sonra nedene yönelik olarak spesifik tedavi ile birlikte, ishal şiddetliyse, verilmeye devam edilir. En sık görülen ishal şekli, 1-2 gün kadar süren ve kendiliğinden iyileşen ishallerdir, genellikle bunlar enterotoksijenik E.coli, viruslar yada besin zehirlenmesine bağlıdır. Bunlarda hiç ilaç kullanılmasına gerek yoktur. Spesifik bakterilerin, amip yada Giardia protozoonlarının yaptığı enteritlerde antidiyareik verilmesi, hastalık etkeninin barsaktan uzaklaştırılmasını engelleyeceğinden morbiditeyi uzatır. Bu durumda uygun kemoterapötikler verilmelidir.

Karaciğer fonksiyonları bozuk olanlarda opioit kullanılması tavsiye edilmez. Bu hastalarda kalın barsak boşalma süresinin uzaması, amonyak absorpsiyonunu artırarak karaciğer komasına yol açabilir. Ayrıca ülseratif kolit ve proktit hallerinde de kullanılmamalıdır, toksik megakolon oluşturabilir ve kolon delinmesine yol açabilirler.

Bütün diyarelielerde, diyetin posası düşük ve laksatif etkisi bulunmayan maddelerden oluşacak şekilde düzenlenmesi gerekir. Bu diyet şekli antidiyareik ilaç etkilerini artıracaktır. Akut diyare şiddetli ve/veya uzun sürdüğü takdirde, 'su ve elektrolit dengesi' bozulduğundan, 'oral yada i.v. sıvı ve elektrolit' verilerek bu dengenin düzeltilmesi gereklidir.

#### 2.2.3.3.5. Oral Rehidratasyon Sıvısı (ORS):

Birkac gün yada daha uzun süren diyarede, yada kısa süreli şiddetli diyarede, izosmotik sıvı, bikarbonat ve potasyumun feçesle kaybı sonucu ciddi metabolik bozukluklar görülür. Bunlar, 'dehidratasyon, metabolik asidoz ve potasyum eksikliği'dir. Bu bozuklukların düzeltilmesi için i.v. yada oral elektrolit solüsyonları verilerek 'rehidratasyon yapılmalıdır'. Ağır dehidratasyon (kolera gibi) hallerde i.v. laktatlı ringer solüsyonu uygulanır. Dehidratasyon alanında, son yılların en önemli gelişmesi, oral rehidratasyon sıvısıyla yapılan tedavidir. Hastane dışında ve özellikle kırsal kesimde de kolayca uygulabilen bu ucuz tedavi yöntemi, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ishal tedavisinde bir çığır açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 3 yaş altındaki çocuk ölümlerinin en başta gelen nedeni, ishaldir ve çocuk ishalinde ölümün baş nedeni de dehidratasyondur. Çocuk ishal tedavisinde rehidratasyonun ne denli önemli olduğu ortadadır. Bu durum, yani ishal nedeniyle sıvı dengesi bozulmuş olan sadece çocuklarda değil, dehidrate olmuş her yaştan insanlarda geçerlidir.

Oral rehidratasyon için, izosmotik durumda en az  $\text{Na}^+$  ve glukoz ve tercihen bunlara ek olarak  $\text{K}^+$  ve bikarbonat içeren sıvı kullanılır. İshalde sıvının fazla miktarda verilmesi anlamsız ve sakıncalı değildir, sıvının içerdiği glukozdan dolayı ishallerde hastada bile  $\text{Na}^+$  ve bu iyonla birlikte su absorpsiyonunu artırır ve hastayı rehidrate eder. Bu uygulama şu fizyolojik temele dayanır: Barsaklarda su,  $\text{Na}^+$  iyonunu izleyerek emilir. Sodyumun ise barsaklardan emilim mekanizması, i) aktif sodyum pompası ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ )'na, ii) pasif diffüzyona, ve iii) glukoz kenetli sodyum transportuna (sodyum-glukoz kotransportuna) mekanizmalarıyla olur. İshalde genellikle ilk iki mekanizma çalışmamaktadır ve oral rehidratasyon, üçüncü mekanizmaya dayanır. ORS, glukoz içermez ise etkili değildir. Glukoz enerji sağlamak amacıyla değil, sodyumu ince barsaklardan içeri itsin diye konulur.

ORS,  $\text{Na}^+$  ve glukoz yaklaşık eşit molar konsantrasyonda (80-120 mmol/L) içeren izosmotik bir solüsyondur. Bu solüsyonu yapmak için gereken tuz karışımı paket içinde hazırlanmış olarak bulunur. Tuz karışımı için çeşitli formüller vardır. Rehidratasyon için sadece yemek tuzu, glukoz veya şeker (sukroz) içeren basit ve özel ölçeklerle evlerde de hazırlanabilen tuz karışımları yeterlidir. Ancak, dehidratasyona eşlik eden asidoz ve potasyum eksikliğinin de düzeltilmesi için, ek olarak potasyum ve bikarbonat içeren karışımlar kullanılmalıdır. Bikarbonat yerine karaciğerde bikarbonata dönüşerek etki yapan ve paket içinde daha stabil olan sodyum sitrat konulması da mümkündür. WHO ve UNICEF'in tavsiye ettiği formülde, 1 litre su için 3.5 gr. sodyum klorür, 2.5 gr. sodyum bikarbonat, 1.5 gr. potasyum klorür ve 20 gr. glukoz karışımı bulunur. Tuz karışımı suda çözülürken tavsiye edilen su miktarının kullanılması önemlidir, aksi halde, az su konulursa hipernatremi görülebilir. Glukoz yerine, glukozun iki misli (40 gr.) sukroz konulabilir. Sukroz barsakta glukoz ve fruktoza hidroliz edileceğinden etkinlik kazanır. Son zamanlarda glukoz yerine 50 gr/L. pirinç unu konulabilmektedir. Pirinç unu ayrıca paketlenir ve bir miktar su ile kaynatılıp soğutulduktan sonra tuz karışımına eklenir, karışım, 1 litreye tamamlanır. Pirinç unu yok ise, aynı miktar pirinç ıslatılıp kahve değirmeninde çekilerek kullanılabilir. Pirinç unundaki nişasta barsakta hidrolize uğrayarak yavaş bir şekilde glukoz salınmasına neden olur.

Dehidratasyon tedavisinin (sıvı replasmanının) temel ilkesi, feçes ve kusmuk içinde vücuttan kaybolan sıvı ve elektrolitleri yerine koymaktır. Replasman üç dönem halinde yapılır: 1) Tedaviye başlarken hastada var olduğu saptanan sıvı ve elektrolit eksikliğinin

yerine konulması. 2) Dehidratasyonun geri gelmesini önlemek için devam etmekte olan günlük anormal kaybın yerine konulması, ve 3) Normal günlük sıvı gereksiniminin karşılanması.

Dehidratasyon derecesinin saptanması, sulu ishalde verilecek solüsyonun miktarını, verilmiş hızını ve sıklığını saptamak için önemlidir. Gözlerin ve fontanelerin çöküklüğü, radyal nabız derecesi, idrar akış miktarı, cilt esneklik derecesi ve hastanın genel görünüşüne göre dehidratasyon 'hafif' yada 'ağır' olabilir. Deri elastikiyetinin çok az, hatta kaybolduğu ve gözlerin iyice çökmüş olduğu ağır dehidratasyon olgularında, i.v. laktatlı Ringer solüsyonu, vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 1 litre olacak şekilde ve hasta şoktan çıkana dek (vücut tam rehydrate olana dek), hızlı (3-4 saat içinde) verilir. İ.v. sıvı verilme olanağı bulunmuyorsa, ORS nasogastrik kateterle mideye uygulanır. Hafif ve orta şiddette dehidratasyonlarda, vücut ağırlığının 10 kg'ı için 750 ml. (ağırlığın %7.5 üzerinden) hesaplanarak verilir. Hastaya dört saat içinde verilmesi yeterli bir hız olarak kabul edilir.

Baslangıçtaki yeterli rehidratasyondan sonra, feçesle kaybolan su miktarı gözönüne alınarak sıvı verilmesine devam edilir (ikinci dönem). Bunun için hastanın feçes, kusmuk ve idrarı sürekli ölçülür yada hasta tartılır. Bu dönemde iki hacim ORS, ve sonra bir hacim su münavebeli olarak verilebilir. Bu münavebeli uygulamada, su yerine meyve suyu yada emzirilen süt su yerini kısmen de olsa tutabilir.

İshallilerde kusmanın var olması, sıvı vermek için bir kontrindikasyon oluşturmaz. Koleriform kusma, genellikle asidoza bağlı olarak gelişmiştir ve sıvı tedavisiyle kısa zamanda geçer. Bir diğer nokta, sıvı tedavisi 'tek başına' diyareyi durduramaz ve ishal sıklığını azaltmaz. Fakat eksilen su, potasyum ve sodyum karbonatı yerine koyarak hastanın gücünün eski haline gelmesini sağlar.

#### 2.2.3.4. Emetik ve Antiemetik İlaçlar

Emesis: Kusma, diyafragma ve karın kaslarının kasılması sonucu mide ve ince barsak üst kısımlarındaki içeriğin ağız yolundan boşalmasıdır. Çoğu kez kusmaya ciltte solma, salivasyon ve terleme gibi otonom aktivasyona bağlı durumlar eşlik eder. Bulantı ve fena hissetme genellikle bunlarla birlikte. Bulantı ve kusma hali, 'emesis' olarak adlandırılır.

Kusmaya eşlik eden ve adı geçen çizgili kasların kasılması ve diğer olaylar, mide içeriği boşalmadan da oluşabilir. Bu duruma 'öğürme' denir. Bazen mide içeriği çizgili kas kasılmaları olmadan da ağza gelebilir (regurjitasyon). Bulantı ve kusma, bir hastalık olmaktan çok, birçok hastalıkların semptom ve işaretleridir.

Antiemetik ilaçlar, emesis'i (bulantı, kusma ve öğürmeyi) engelleyen yada ortadan kaldıran ilaçlardır ve etki yerleri genellikle SSS'dir çünkü beyin sapındaki 'kusma merkezi' tarafından kusma eylemi koordine edilir. Bu merkeze birçok yerden uyarılar gelir ve emesis refleksini aktive ederler. Bu uyarıların başlıcaları:

i) Gastrointestinal sistem ve diğer visserlerdeki afferent nöron uçlarının iltihap, iskemi gibi patolojik olaylar ile yada ilaç, kimyasal madde ve bakteri toksinleri gibi etkenlerle uyarılması. (Veratrum alkaloidleri vagus gng. nodosum'daki afferent nöron somalarını uyararak emesise yol açabilirler. Ayrıca antineoplastik kemoterapötikler parenteral verildiğinde bile oluşan emesiste, barsak mukoza enterokromaffin hücrelerinin parçalanarak ortaya serotonin çıkması ve bu serotoninin 5-HT<sub>3</sub> tipi reseptörleri uarmasıyla şiddetli emesis geliştiği bilinmektedir.)

ii) SSS içinde oluşan uyarılar. Psikojenik, göz yada burunların kişiye hoş olmayan şekilde uyarılması ve kafa-içi basıncın artması önemli bir emesis nedeni olmaktadır.

iii) CTZ (chemoreceptor trigger zone)'nin sistemik dolaşıma giren ilaç ve ksenobiyotiklerle uyarılması. Kandaki üre, dopaminerjik ilaçlar ve antineoplastik ilaçlar CTZ'ü doğrudan uyarırlar. Gebelik başlangıcında hormonal denge bozulduğu için, ve radyasyona bağlı olarak aşırı miktarda serbest radikal oluşumuna bağlı olarak emesis gelişebilir.

iv) Denge organının (iç kulağın), taşıt tutması durumunda yada iç kulak hastalıklarında uyarılmasıyla. Bu şekilde meydana gelen emesise genellikle vertigo da eşlik eder.

Vertigo iki tipte tanımlanmıştır. a) Gerçek (objektif) vertigo: Genellikle rotasyonel tipte, hareket hallüsinasyonu bu tipe eşlik eder. Beyin yada iç kulaktaki lezyonlar sonucunda oluşur. Episodik yada devamlı şekildedir. Kronik episodik vertigonun tipik bir örneği, iç kulakta aşırı endolenf oluşmasına bağlı Meniere hastalığıdır. b) Subjektif vertigo, iç kulakta kan akımının yetersiz olması durumunda, ağır anemi, hipotansiyon ve bazı kardiyovasküler hastalıklarda ortaya çıkar. Baş dönmesi ve bayılmadan önceki gibi, kendini fena hissetmeyle birlikte olur.

CTZ, dördüncü ventrikül tabanında, area postrema'da bulunan ve kan-beyin engelinin bulunmadığı bir bölgededir ve aynı zamanda duyusal bir nukleustur. CTZ, periferden ve santralden gelen uyarıları kusma merkezine gönderen bir ara istasyon gibidir. Burada nöronlar üzerinde dopaminerjik reseptörler bulunur. Dolayısıyla antidopaminerjik ilaçlar,

buraya gelen uyarılara verilen şiddeti azaltır, hatta tümüyle bloke ederek, tam bir inhibisyon yaparlar. Kusma merkezi ise, gene dördüncü ventrikül tabanında, CTZ'nun hemen yanbaşıında bulunur.

Kusma, kemirgenler gibi deney hayvanlarında görülmez. Kusturucu ve antiemetik ilaç etkileri için en iyi köpekler deney hayvanı olarak seçilirler.

#### 2.2.3.4.1. Emetik İlaçlar

Bu gruptaki ilaçların, akut zehirlenmeler gibi son derece kısıtlı bir amaçla, hastayı kusturmak için kullanılırlar. Ayrıca, spesifik olarak emetik amaçla kullanılmayan bir çok ilacın, yan etki olarak emetik etkileri vardır.

Emetik ilaç olarak günümüzde sadece İpeka ve apomorfin kullanılmaktadır. Eskiden bakır sulfat, çinko sulfat ve antimon potasyum tartarat (kusturucu tartarat) solüsyonları, ve hipertonic sodyum klorür solüsyonu oral verilerek emesis amacıyla kullanılmışlardır. Bunların yan etkilerinin fazlalığı (bakır ve çinko tuzlarının hemolitik ve nefrotoksik etkileri, fazla miktarda sodyum klorür absorpsiyonuna bağlı ölüm) nedeniyle bu maddelerin kullanımından vazgeçilmiştir. Boğaza parmak sokulmasının, mide boşaltıcı etkisi yetersizdir.

Apomorfin dopaminerjik reseptörler üzerinden CTZ stimülasyonu yaparak, İpeka ise içindeki emetin alkaloidinin mide mukoza tahrişi nedeniyle etkilerini gösterirler.

İlaçla kusturma, mide yıkamaya göre daha etkili ve üstün bir yöntemdir. i) Travmatik değildir. ii) Mide yıkamaya göre daha çok mide içeriğinin dışarı atılmasını sağlar. iii) Antiperistaltik hareketlere neden olduğu için duodenum ve jejunum içeriğinin de boşalması sağlanmış olur.

Öte yandan, i) hasta bilinçsiz ise, ii) konvülziyon yada konvülziyon oluşma riski varsa, iii) Hastada öğürme refleksi kaybolmuşsa, iv) Korozif zehirler alınmış ise, ve v) gaz yağı, benzin gibi solunum yollarına rahatlıkla kaçabilecek sıvı hidrokarbonlar içilmiş ise, kusturma tavsiye edilmemektedir. Ancak benzin gibi maddeler organik fosfat yapısındaki zehirlerin solvanı olarak kullanılmış ise, gene kusturma eylemine başvurulur.

Acil durumlarda, apomorfin ve İpeka şurubunun bulunmaması durumlarında, çok etkili olmasa da boğaza parmak sokarak kusturma refleksi harekete geçirilebilir.

#### 2.2.3.4.2. Antiemetik ilaçlar

Antiemetik ilaçlar, zehirlenme, taşıt tutması, çeşitli hastalıklar ve bazen gebelikte oluşan sürekli emesis hallerinin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılırlar. Genellikle emesis önlemede, tedaviye göre daha başarılı olurlar. Emesis önlemek için oral uygulanan müstahzarlar, tedavi için ise supozituar yada parenteral uygulanan ilaçlar tercih edilir.

Emeside olduğu gibi, antiemetik ilaçlar farklı mekanizmalar kullanarak etki edebilirler. Dolayısıyla bir ilacın etkili olmadığı halde, bir başka antiemetik ilacın etkili olması, hatta psikolojik nedenlere bağlı emesis halinde plasebo, sedatif yada bir trankilizan ilaç emesisini geçirebilmesi mümkündür.

Antiemetik ilaçlar, farmakolojik etkilerine göre çeşitli gruplarda toplanırlar.

- Skopolamin
- Antihistaminikler
- Nöroleptik ilaçlar
- Trimetobenzamid
- Metoklopramid
- Domperidon
- Diğer antiemetik ilaçlar

Glukokortikoidler, Difenidol, Benzkinamid, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan Ondansetron (GR 38032 F), esrar (marijuana) etken maddesi olan 'tetrahidrokannabinol (THC)' nin sentetik bir izomeri ((-)-trans-delta-9-THC) olan Dronabinol ve dronabinolun sentetik türevi olan Nabilon.

#### 2.2.3.4.2.8. Antiemetik ilaçların kullanımları

Bir yada birkaç kusmadan sonra kendiliğinden geçen durumlarda antiemetiklerin kullanılmasının gereği yoktur. Ayrıca bu tür kusmalar, oral alınan besin, ilaç ve diğer kimyasal etkenlerin neden olduğu zehirlenmeler örneklerinde vücudun kendini savunması olarak ele alınmalıdır.

Antiemetik ilaçlar, genellikle çabuk kesilmeyen, hastada su ve elektrolit kaybına neden olan yada beslenmeyi önemli ölçüde engelleyen ve diğer bazı sakıncaları olan durumlarda kullanılmalıdırlar. Akut karın sendromları ve ensefalopatilerde antiemetik ilaç uygulanması, teşhisi zorlaştırır ve yanlılgulara yol açabilir. Bu nedenlerle, antiemetik ilaç verilmeden önce teşhis konulması tavsiye edilir.

Antiemetik ilaçlar şu durumlarda kullanılmaktadır:

i) Postoperatif bulantı ve kusmalarda: Bu durumlar, antiemetiklerin önemli bir kullanım alanını oluşturur. Cerrahi girişimden sonra, özellikle anestezi maddelerinin miktarıyla orantılı olacak sıklıkta bulantı ve kusma görülür. Preanestezi medikasyon için kullanılan narkotik analjeziklerde emesis nedeni olabilirler. Bu amaçla uygulanan meperidin, daha fazla kusmaya yol açar. Genellikle az sayıda hastada şiddetli bulantı kusmalar görülür ve bu durumlarda antiemetik ilaç uygulaması gerekebilir. Özellikle a) Göz içi yada kafa içi ameliyatları ve bazı karın ve kardiyovasküler ameliyatlarında bulantı ve kusmanın ciddi komplikasyonlara neden olabileceği ve başarı şansını azaltabileceği durumlar, b) Yaşlılarda dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu riski altında bulunan hastalarda (kusma sonucu risk artacağı için), ve c) Labirint stimülasyonu ile sonuçlanacak olan kulak ameliyatlarında kullanılmaları zorunlu olabilir.

ii) Taşıt tutması: Bu durumda yolculuk öncesinde profilaktik olarak antihistaminikler ve skopolamin kullanılır. Skopolamin flasterleri kullanım kolaylığı sağlarlar. Diğer antiemetiklerin taşıt tutmasına etkileri yoktur. Profilaksiye rağmen kusma oluyorsa, klorpromazin yada diğer bir nöroleptik antiemetik olarak kullanılabilir.

iii) Gebelik kusmaları: Gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan ve bazen haftalarca devam edebilen emesis hallerinde, kan estrojen ve gonadotropin düzeylerinin önemli oranda yükseldiği görülmüştür. Ancak %1 oranında gebelerde ilaç kullanacak şiddette emesis görülür. Bu durumlarda, meklizin, siklizin, difenhidramin ve dimenhidrinat gibi antihistaminik ilaçlar kullanılır. Meklizin, etki süresinin uzunluğu nedeniyle daha fazla tercih edilen bir ilaçtır.

iv) Vertigo: Bazen emesis ile birlikte görülen vertigo, gerçek yada subjektif nitelikte olabilir. Gerçek vertigo, labirint lezyonları, subjektif vertigo ise iç kulak kan akımı yetersizliğinde görülür. Antihistaminik ilaçlar esas olarak gerçek vertigoya karşı kullanılabilir. Subjektif vertigoda ise esas primer neden tedavi edilmeye çalışılır. Meniere hastalığında antihistaminiklere ek olarak vasodilatör ve diüretik ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçlara cevap vermeyen vertigo olgularında, yada vertigoya bağlı kusmalarda fenotiyazin türevi yada antidopaminerjik ilaçlar kullanılabilir.

#### 2.2.3.5. Dijestan, Koleretik ve diğer ilaçlar

##### 2.2.3.5.1. Dijestanlar (sindiriciler):

Sindirim sistemine ait mukoza doku ve bezlerden salgılanan HCl, pepsin, amilaz, lipaz, tripsinler ve safra asitleri gibi doğal materyalin yetersiz kalması durumlarında, bu maddelerin dışarıdan desteklenmesi gerekebilir.

2.2.3.5.1. Hidroklorik asit (HCl %10'luk solüsyonu), Pepsin, *Carica papaya* bitkisinin ham meyvalarından elde edilen Papain, Pankreas enzimleri, Safra asitleri ve sodyum dehidrokolat.

2.2.3.5.2. Koleretik ilaçlar: Karaciğerden safranın itrah hızını ve dolayısıyla safra hacmini artıran (debisini çoğaltan) ilaçlardır. Koleretikler, bilirubin itrahını genellikle hızlandırabilirler. Safra hızını artırmaları şu mekanizmalar üzerinden olur: i) Doğal metabolitlerin hepatositler tarafından aktif transport ile safra kanaliküllerine atılımının hızlandırılması, ii) Hepatositler içinde yada safra kanalcıklarında safra asitlerinden misel oluşmasının kolaylaştırılması yada bu misellere bağlanmış metabolitlerin ekzositozunun artırılması. Safra akışı üzerinde hepatik  $Na^+ - K^+ - ATPaz$  ve glutatyon önemli rol oynamaktadırlar (141).

En etkili koleretik ilaç, dehidrokolik asittir. Safranın seyrelmesine ve sulu safra haline gelmesine yol açar. Buna 'hidrokoleretik etki' denir. Oral yada sodyum dehidrokolat tuzu şeklinde i.v. verilir.

Anetoltrition, diizopramin, fenipentol, azintamid siklovalon (divanilidensikloheksanon) ve sığır safra ekstresi gibi maddelerin koleresis için kullanılabileceği ileri sürülmüş, ancak ne denli yararlı olabilecekleri tartışmalıdır. Genellikle safra akışındaki artış, sığır safra ekstresinin yada dehidrokolik asit verilme oranında olur ve doğal olarak meydana gelen safra asit oluşumunu (kolepoiezis) ve itrah edilen miktarı üzerinde etki etmezler, sadece safra akımını artırabilirler.

Oddi sfinkter tıkanıklığı, safra taşları, kolesistit yada hepatit gibi durumlarda koleretik ilaç uygulanmamalıdır. Safra asitleri oral alındığında mide mukozasını zedeledikleri ve orada biriktikleri için, toksik etkilidirler ve safra reflüksünün mide ülseri oluşumunda rol oynayabildiği ileri sürülmektedir. Absorbsiyon bozukluğunda, kolon mukozasına erişebilen dehidrokolik asit, membran zedeleyici etkisiyle permeabilite artışı ve ishale yol açtığı da bilinmektedir. Dehidrokolik asit verilen hastalarda serum transaminaz düzeylerinde artış görülür.

Duodenum mukozasından besinlere bağı olarak salgılanan ve safra akışında artışa yol açan sekretin hormonu, pankreas ekzokrin salgı işlevlerini incelemek için, test aracı olarak 1 iu/kg i.v. uygulanır, koleresis için kullanılmaz. Ayrıca insülin salgısını artırıcı etkisi de vardır.

Enginarıda bulunan sinarin ile Boldo bitkisinde bulunan boldin in koloretik etkili olduğu bulunmuştur (111). Son yıllarda terapötik amaçla kullanıma giren, deve dikeninden elde edilmiş olan silimarin, hepatik ve bilyer etkisi nedeniyle terapötik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (58,142,143). Son yıllarda safra akışı ve hepatoprotektif etkiler üzerinde çalışmaların giderek daha da önem kazandığı söylenebilir (144-145).

2.2.3.5.3 Kolagog ilaçlar: Safra kesesi kasılmasına yol açarak safranin duodenuma boşalmasını sağlayan ilaçlara kolagog etkili ilaçlar denilir. Buna en güzel örnek aç karnına çiğ yumurta içilmesidir. Çiğ yumurta sarısı kuvvetli kolagogdur. İnce barsak duvarından salgılanan kolesistokinin hormonu safra kesesinin kuvvetle kasılması ve Oddi sfinkterinin gevşeyerek safranin duodenuma akmasına yol açar. Pankreozimin enzimi adıyla da anılan kolesistokininin ilk 8 amino asitlik kısmı (CCK-8) kolagog olarak kullanılır ve orijinal kolesistokinine göre 10 kez daha güçlüdür. Kolagog ilaç etkinliği köpek safra kese basıncı üzerinde biyoessay ile standardize edilir ve Ivy köpek ünitesi şeklinde belirlenir.

CCK-8, safra yollarının radyolojik incelenmesinde 1 unite/kg i.v. uygulanır ve yarım saat içinde safra kesesini boşaltır.

2.2.3.5.4. Safra taşlarını eriten (kolelitik) ilaçlar: Kolelitiyazis'de, kolesistektomi ve kolosistotomi gibi cerrahi uygulamalardan çok daha az etkiye sahip olan ilaçlardır ve öncelikle cerrahi uygulamalarda bulunmaktadır. Radyoopak olmayan ufak taşlı olgularda, non-obez ve özellikle kadınlarda, serum kolesterol düzeyi yüksek olmayanlarda ve cerrahi girişim riski olan (yaşlı) hastalarda, 'kenodiol (kenodeoksikolik asit)' ve 'ursodiol (ursodeoksikolik asit)' uygulaması ile tedavi yararlı olabilir.

Kenodeoksikolik asit, kolesterol sentez ve salıverilmesini yavaşlatarak ve barsaktan absorpsiyonunu azaltarak etki eder. En az etkili safra asidi olduğundan da tercih edilir. Sadece kolesterol taşlarına karşı etkilidir. Kolesterol taşlarının yanısıra diğer tür taşlar da non-radyoopak olabileceklerinden, tedavi öncesi duodenum kateteriyle safra numunesinin incelenmesi gereklidir. Tedaviye 1-2 yıl devam edilir. Ancak ilaç kesilmesinden sonra gene taş oluşumu genellikle görülür (%50 oranında). Diyare yapar ve diğer safra asitleri gibi

hepatotoksiktir, tedavi esnasında tıkanma sarılığı, safra koliği ve akut kolesistite yol açabilir. Bu yan etkilerin ilaçtan mı yoksa taşın erimesiyle serbest kalan kolesterolden mi ileri geldiği tartışmalıdır.

Ursodiol diğer bir safra asit türevidir. Genellikle Serum transaminazlarını pek yükseltmez ve diyaree oluşturmazlar. Yatarken tek doz halinde 600 mg/gün oral alındığında yararlı olduğu görülmüştür. Kolesterol taşları olması ve taş çaplarının 5 mm'den küçük olması koşuluyla 6-12 aylık uygulama sonucunda taşların eridiği görülmüştür. 12 aylık uygulamada dahi tedavi görülmemiş ise, başarı olasılığı son derece az demektir. Ayrıca hızlı kilo kaybeden obez hastalarda, safra taşı oluşumunu engellemek amacıyla da kullanılır. Gene bu ilaçta da, uygulama bittikten sonra tekrar taş oluşma olasılığı yüksektir. Dolayısıyla bu iki ilaç, taş oluşumunun nedeni olan mekanizmayı ortadan kaldırmadan hastanın geçici olarak taşlardan kurtulmasını sağlarlar. Dolayısıyla ilaç kesildiğinde kolesterol diyeti uygulanmalıdır. Endojen olarak maymunlarda daha çok, insanlarda ise çok az sentezlenen litokolik asit, ursodiol verildiğinde kalın barsaklarda tekrar oluşur ve hepatotoksik etkilidir.

Monooktanoin: Semisentetik bir monogliserit deterjanıdır ve 1 ml. monooktanoin 120 mg kolesterolu hızla eritir. Safra kanalına yerleştirilen bir T boruyla perfüze edilerek lokal uygulanabilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyarelere yol açar. Bu uygulamaya rağmen az da olsa taş kaldığı görülür ve gene operasyon gerekebilir (111).

#### 2.2.3.5.5. Diğer ilaçlar:

Kolestiramin, oral uygulanabilen anyon değiştirici bir reçinedir. Safra asitlerini bağlayarak absorpsiyonlarını engeller ve feçes içinde atılmasını artırır. Siroz gibi safra asitlerinin kana geçebildiği durumlarda uygulanabilir. Kaşıntı, bradikardi yapar. İleum rezeksiyonundan sonra safra asitlerine bağlı gelişen diyarede de etkilidir. Ayrıca hipolipidemik etkili olduğundan bu amaçla da kullanılır.

Simetikon: Organik silisyum bileşikleriyle silika jel karışımıdır ve 'dimetilpolisiloksanlar' adı verilen polimerlerdir. Gastrointestinal kanalda gazların köpük oluşturmasını engeller, hava oluşumu ve bunların geçirmeye yada kalın barsaklardan atılmasını kolaylaştırır. Mide barsak ameliyatlarından sonra gelişen akut distansiyon tedavisi için kullanılır. Peptik ülser preparatlarına da eklenmektedir. Aerofaji, flatulens gibi kronik hallerde kullanılır. Belirgin bir yan etkisi bildirilmemiştir.

Ayrıca, nane (*Mentha piperita*) uçucu yağı gastrointestinal düz kasları inhibe eder ve alt özofagus sfinkterini gevşetir. Kolonun radyoskopik incelenmesi sırasında kolon içi uygulandığında kolon spazmını düzelttiği görülür. Nane yağı ve mentolün voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke ettiği, kalp barsak ve beyinde dihidropiridinlerin bağlanma bölgelerine bağlandığı radyoligand bağlanma yöntemleriyle gösterilmiştir. Barsak içinde açılan jelatin kapsül şeklinde verilen nane yağı 'irritabl kolon' sendromu tedavisinde kullanılmaktadır (111).

v

## KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

### 3. KARDİYOVASKÜLER AYAR MEKANİZMALARI

#### 3.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEME GİRİŞ

İnsan ve diğer memelilerde, birçok kardiyovasküler ayar mekanizmaları evrimleşmiştir. Bu mekanizmalar, kan dağılımını etkileyerek, aktif dokulara giden kan akışını artırır ve vücut ısısını azaltır yada arttırır. Hemoraji gibi vücudun karşılaştığı zor durumlarda ise kalp ve beyine kan akımını sağlarlar. Bu zorlanmalar daha şiddetli hal aldığı takdirde ise, kalp ve beyin gibi yaşamsal önemi olan organlara kanın akması, vücudun diğer bölgelerinin gözden çıkarılması pahasına da olsa gerçekleştirilir.

Dolaşımın ayarlanması, pompanın (kalbin) çıkışının değiştirilmesiyle; rezistans damarların (öncelikle arteriyollerin) çaplarının değiştirilmesiyle ve kapasitans damarlarında (venlerde) göllenen kan miktarının değiştirilmesiyle etkilenmektedir. Arteriyollerin kalibresi, aktif dokularda lokal olarak yapılan vazodilatör metabolitlerle artırılmakta, endotelden salgılanan maddelerden etkilenmekte ve ayrıca dolaşımda bulunan maddelerle ve arteriyollerini innerve eden sinirlerle sistematik olarak regüle edilmektedir. Kapasitans damarlarının kalibresi de aynı şekilde dolaşımdaki vazoaaktif maddelerden ve vazomotor sinirlerden etkilenmektedir. Sistemik regülatör mekanizmalar ile lokal mekanizmalar sinerjistik olarak çalışmakta ve tüm vücuttaki vasküler yanıtları düzenlemektedirler.

Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon terimleri, genellikle rezistans damarlarının daralmasını (konstriksiyonunu) ve genişlemesini (dilatasyonunu) anlatmak için kullanılırlar. Venlerin kalibrelerindeki değişiklikler ise özellikle venokonstriksiyon yada venodilatasyon olarak adlandırılmaktadır (63,64,111,128).

#### 3.2. LOKAL AYAR MEKANİZMALARI

##### 3.2.1. Otoregülasyon

Dokuların kendi kan akışlarını ayarlayan kapasiteleri, otoregülasyon olarak adlandırılır. Damar yataklarının birçoğu, perfüzyon basıncında meydana gelen hafif değişimleri, damar direncini değiştirerek kompanse edecek ve böylelikle kan akışını nispeten sabit tutabilecek bir intrinsik (içsel) kapasiteye sahiptirler. Bu kapasite böbreklerde iyi gelişmiş durumdadır. Bunun yanısıra mezenter, beyin, karaciğer, miyokard ve iskelet kaslarında da bu kapasitenin var olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni, büyük bir olasılıkla düz kasların gerilmeye karşı gösterdikleri içsel (intrinsik) kasılma yanıtından ileri

gelmektedir (otoregülasyonun miyojenik teorisi/miyojenik otoregülasyon teorisi). Basınç arttıkça kan damarları gerilir ve damarı çevreleyen vasküler düz kas lifleri kasılır. Laplace yasasına göre duvarın gerilimi, duvarı genişleten basıncın damar yarıçapı ile çarpımıyla doğru orantılıdır. Öte yandan basınç arttıkça bir duvardaki gerilimin aynen varolabilmesi için yarıçapın azalması gerekmektedir. Vazodilatör maddeler aktif dokularda birikme eğilimindedirler ve bu "metabolitler" de ayrıca otoregülasyona katkıda bulunurlar (otoregülasyonun metabolik teorisi/metabolik otoregülasyon teorisi). Kan akışı azaldığında bu metabolitler birikirler ve damarlar genişler, kan akışı arttığında ise bunlar yikanıp uzaklaşırlar. Kan akışı arttıkça, interstisyel sıvının birikmesiyle kapiller ve venüllerin sıkıştığı da ileri sürülmüştür (otoregülasyonun doku basıncı hipotezi). Ancak bu hipoteze karşı elde birçok deneysel veri bulunmaktadır (63,64,111,128).

### 3.2.2. Vazodilatör Metabolitler

Dokuların birçoğunda, vazodilatasyona yol açan metabolik değişiklikler arasında pH ve O<sub>2</sub> basıncının (tension) azalması bulunmaktadır. Bu değişiklikler, arteriyol ve prekapiller sfinkterlerin gevşemesine yol açarlar. CO<sub>2</sub> basıncı (tension) ve osmolalite artışları da damarları genişletirler. CO<sub>2</sub>'in doğrudan gevşetici etkisi en fazla deri ve beyinde olmaktadır. Lokal hipoksi ve hiperkapninin aksine, sinirsel olarak yürütülen sistemik vazokonstriktör etkiler, aşağıda tartışılmıştır. Sıcaklık artışı, doğrudan bir vazodilatör etkide bulunur ve (metabolizma ısısına bağlı olarak) aktif dokulardaki sıcaklık artışı da vazodilatasyona katkıda bulunabilir. Dilatör etkisi gösterilmiş bulunan K<sup>+</sup> lokal olarak birikmekte ve bir olasılıkla iskelet kaslarında görülen dilatasyonda rol oynamaktadır. Laktat da dilatasyona katkıda bulunabilmektedir. Yaralı dokularda, zarar görmüş hücrelerden salıverilen histamin, kapiller geçirgenliği artırır. Böylece enflamasyon alanındaki şişmeden de bir miktar histamin sorumludur. Adenozin, iskelet kasında değil fakat kalp kasında vazodilatör bir rol oynayabilir ve ayrıca noradrenalin salıverilmesini de inhibe eder (63,64).

### 3.2.3. Lokalize Vazokonstriksiyon (Yerel Damar Daralması)

Yaralanmış olan arter ve arteriyoller kuvvetle kasılırlar. Bu kasılma, bir parça da olsa, plateletlerden lokal olarak salıverilen ve yaralanmış bölgedeki damar duvarına tutunan serotonin'den ileri gelir.

Doku sıcaklığında bir düşüş, vazokonstriksiyona, ve bu şekilde soğuğa karşı gelişen lokal bir yanıt olarak bir parça sıcaklığın regülasyonuna yol açar (63,64,111,128).

### 3.3. Endotelden Salgılanan Maddeler

### 3.3.1. Prostatiklin ve Tromboksan A<sub>2</sub>

Prostatiklin endotel hücreleri tarafından, tromboksan A<sub>2</sub> ise plateletler tarafından salgınlırlar. Her ikisi de aynı öncü maddelerden, arakidonik asid'den, siklooksijenaz yolağı üzerinden sentezlenirler. Tromboksan A<sub>2</sub> platelet agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu başlatırken, prostatiklin platelet agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyonu başlatır. Plateletlerden gelen tromboksan A<sub>2</sub> ile prostatiklin arasındaki denge, yerel platelet agregasyonunu ve bunun sonucunda pıhtı oluşumuna yol açar. Öte yandan da aynı denge fazla pıhtı oluşmasını engelleyip pıhtı etrafında kan akışının varlığını sürdürür (63,64,111,128).

Düşük dozda aspirin uygulaması ile tromboksan A<sub>2</sub>-prostatiklin dengesi, prostatiklin lehine çevrilebilir. Aspirin, siklooksijenaz enziminin aktif bölgesindeki serin kısmını asetilleyerek bu enzimi geri-dönüşümsüz (irreversibl) olarak inhibe eder. Bu etkinin hem tromboksan A<sub>2</sub> hem de prostatiklin yapımını azaltacağı açıkça ortadadır. Ancak, endotel hücreleri bir kaç saat içinde yeni siklooksijenaz enzimlerini sentezleyebilmekte iken, plateletler enzim yapamazlar ve ancak yeni plateletlerin dolaşıma katılmasıyla tromboksan A<sub>2</sub> düzeyi yükselir. Oysa bu hayli yavaş bir işlemdir çünkü plateletlerin yarı-ömürleri 4 gün kadardır. Dolayısıyla, sürekli olarak düşük miktarda aspirin uygulanmasının pıhtı oluşumunu azalttığı ve myokard enfarktüslerini, stabil olmayan angina, geçici iskemik atakları ve inme ve felçleri önlemede değerli rol oynadığı gösterilmiştir (63,64,111,128,146-148).

### 3.3.2. Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (Endothelium-Derived Relaxing Factor)

Endotel tabakasının da vazodilatasyonda anahtar bir rol oynadığı, yıllar önce şans eseri olarak gözlenmiştir. Çeşitli uyaranlar endotel hücrelerine etki ederek endotel-kaynaklı gevşetici faktör [Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF)] adı verilen ve bugün nitrik oksit (NO) olduğu gösterilmiş olan faktör yapımına yol açarlar. NO, kalmoduline-bağımlı bir enzim olan NO sentetaz enzimi tarafından, arjininden sentezlenir. NO, erimiş (soluble) haldeki guanilat siklazı aktive ederek, siklik GMP yapımına, bu da vasküler düz kasların gevşemesine neden olur. NO hemoglobin tarafından inaktive edilmektedir. Birbirinden çok farklı bileşikler, NO salgılanmasına neden olmaktadır. Örneğin, asetilkolin endoteli sıyrılmış olan damarlara uygulandığında vazokonstriktör olarak, fakat intakt kan damarlarına uygulandığı zaman ise NO salgılanmasına yol açtığından güçlü bir vazodilatör olarak olarak karşımıza çıkmaktadır (129,130,149,150,151). Adenozin, ANP ve H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden etki eden histamin, endotelden bağımsız bir şekilde vasküler düz

kaslarında gevşeme yaparlar. Fakat bradikinin, VIP, P maddesi ve diğer bazı polipeptitler endotel üzerinden etkili olurlar. Doğrudan düz kaslar üzerine etki eden çok çeşitli vazokonstriktörler, eğer aynı anda EDRF salgılanmasına yol açmazlar ise, çok kuvvetli kasılmalara neden olurlar. Bir dokuya akan kan, arteriyol genişlemesi sonucunda aniden artarsa, bu dokuya giden büyük arterlerde de genişleme gözlenir. Bu şekilde akışla-indüklenen dilatasyonun nedeni, büyük bir olasılıkla lokal olarak EDRF salgılanmasıdır. Platelet agregasyon ürünleri de EDRF salgılanmasına yol açarlar ve sonuçta meydana gelen vazodilatasyon, muhtemelen civardaki kan damarlarının endotellerinin sağlam ve açık kalmasına yöneliktir. Bu durum, yaralı bölgedeki endotelin harabolduğu ve plateletlerin birikip vazokonstriksiyona yol açtığı yaralanmış kan damarındaki hal ile zıt bir olaydır (63,64).

NO sentetaz enzimini inhibe eden çeşitli arjinin türevleri deney hayvanlarına uygulandığı zaman kan basıncında ani bir yükselmenin gözlenmesi, EDRF'nin fizyolojik rolünü gösteren diğer bir bulgudur. Bu da, normal kan basıncının sürdürülebilmesi için, tonik olarak EDRF salgılanmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir (63,64,152).

EDRF yetersizliğinin klinik hipertansiyonun bir nedeni olduğuna ilişkin bazı veriler bulunmaktadır ve gene EDRF'nin ateroskleroz patojenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu anlamda, bazı kalp transplantlarının, transplante edilmiş damarlarında aterosklerozun çok daha hızlı geliştiğinin gözlenmesi, endoteldeki harabiyetin aterosklerozu tetikleyip hızlandırdığını düşündürmektedir. Nitrogliserin ve diğer nitrovazodilatörler, EDRF gibi aynı şekilde guanilat siklazı aktive ederek etkili olmakta ve angina tedavisinde halen değerlerini korumaktadırlar. Kan basıncını düşüren bir ilaç olan nitroprussid de aynı şekilde etkili olmaktadır. Bunlardan başka, yetersiz EDRF salgılanmasının bazı empotans vakalarından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür, çünkü nitrovazodilatörlerin intrakavernöz enjeksiyonlarının ereksiyonlara yol neden olduğu bildirilmiştir (63,64,111,128).

### 3.3.3. EDRF'nin Diğer İşlevleri

Günümüzde bir bileşiğin önce kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynadığı keşfedildikten daha sonra diğer sistemlerde de yapıldığı ve daha başka birçok işlevlere sahip olduğunun görülmesi, yaygın bir hale gelmiştir. Bu, örneğin anjiotensin II ve endotelinler için geçerlidir. EDRF de bunların dışında kalmamıştır. NO makrofajlar tarafından da yapılmakta ve kanserli hücreleri öldürmek dahil olmak üzere, bu hücrelerin sitotoksik

etkileri için gerekli olduğu görülmektedir. Buna ek olarak, serebellumda ve beynin diğer bölgelerinde de NO yapılmaktadır ve gene siklik GMP üzerinden etkili olarak beyinde rol oynadığına ilişkin veriler giderek çoğalmaktadır (153).

#### 3.3.4. Endotelinler

Endotel hücreleri, aynı zamanda şimdiye dek izole edilmiş en kuvvetli vazokonstriktör ajanı da yapmaktadırlar. Bu ajan bir polipeptittir ve önceleri endotelin olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar, bunların birbirine benzer yapıda 21-amino asitli en az 4 polipeptitten meydana gelen bir 'aile' olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar, **Endotelin-1 (ET-1)**, **Endotelin-2 (ET-2)**, **Endotelin-3 (ET-3)** ve **Vazoaktif intestinal kontraktör (VIC)**'lerdir. Bunlar, en az üç farklı gen tarafından kodlanmaktadır. Tümünde, moleküllere kendine özgü şekli kazandıran ikişer disülfid bağı bulunmaktadır. ET-1 endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. Bunun geni, insanlarda 38-amino asitli proendotelin-1'i kodlamaktadır. Bu, alışılmamış bir şekilde Trp-Val bağının hidrolizi ile kırılırlar ve ET-1 meydana gelir. Bu işlemde rol oynayan enzime **Endotelin-Dönüştürücü Enzim (Endothelium-Converting Enzyme)** adı verilmiştir. Endotelinlerin yapısının, İsrail engerek yılanı venomunda bulunan polipeptitlerden sarafotoksinlere benzemesi ilginç bir noktadır. İki ayrı endotelin reseptörü klonlanmış durumdadır ve bunların her ikisi de G proteinlerine bağlı, kıvrımlı reseptörlerdir. ET-1 için spesifik olan ET<sub>A</sub> reseptörü birçok dokularda bulunmaktadır ve muhtemelen vasküler reseptördür. ET<sub>B</sub> reseptörü endotelinlerin üçüne de yanıt vermekte, fakat işlevi hanüz bilinmemektedir (63,64,111,128,154).

İntravenöz olarak ET-1 enjekte edildiğinde, kan basıncında geçici bir düşme yapmakta, bunu takiben hayli uzun bir pressör yanıtı yol açmaktadır. Bu yanıt, ET-1'in dolaşımdaki yarılanma-ömrü 1 dakikadan daha az olmasına rağmen 1 saatten daha fazla sürmektedir. ET-1, trombin ve adrenalin etkisiyle de salıverilmekte, ancak bu hayli yavaş olmaktadır. Endotel hücreleri tarafından yapılan endotelinin fizyolojik işlevinin ne olduğu henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir, fakat kan damarlarının gerilmelerine karşı yanıt olarak salgılandıklarına ilişkin bazı veriler bulunmaktadır. Damarları germenin lokal olarak vazokonstriksiyona yol açan bir stimulus olduğu öteden beri bilinmektedir. ET-1 aynı zaman fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi aktive ederek prostasiklin ve tromboksan A<sub>2</sub> yapımını artırır. ET-1 kan dolaşımında bulunmaktadır ve dolaşımdaki miktarı hipertansiyonda artmaktadır (63,64,111,128,155).

#### 3.3.5. Endotelinlerin Diğer İşlevleri

ET-1, endotel hücrelerinde olduğu gibi, beyin ve böbreklerde de bulunmaktadır. VIC gibi, ET-2 de önce barsaklarda, ET-3 ise hem barsaklarda hem adrenal bezlerde bulunmuştur. Beyinde, endotelin dorsal kök gangliyonunda (*gng. spinale*'de) ventral (ön) boynuz hücrelerinde, korteks, hipotalamus ve serebellar Purkinje hücrelerinde bulunmaktadır. Glia hücrelerinde endotelin reseptörleri bulunmakta ve bu polipeptit, büyük bir olasılıkla, mesangial hücreler ile yürütülen glomerular filtrasyondaki azalmaya yol açmaktadır (63,64,111,128).

### 3.4. Hormonlar İle Sistemik Düzenleme

Prostasiklin, EDRF ve ET-1, öncelikle, kardiyovasküler işlevin düzenlenmesinde, lokal hormonların parakrin mediyatörleri olarak ortaya çıkmaktadırlar. Öte yandan, dolaşımdaki hormonların birçoğu vasküler sistem üzerinde etkilere sahiptirler. Vazodilatör hormonlar arasında, kininler, VIP ve ANP bulunmaktadır. Dolaşımdaki vazokonstriktör hormonlar arasında ise vazopressin, noradrenalin, adrenalin ve anjiotensin II bulunmaktadır (63,64,111,128).

#### 3.4.1. Kininler

Vücutta **kininler** olarak isimlendirilen iki adet peptit bulunmaktadır. Birisi, bir nonapeptit olan **bradikinin**, diğeri ise bir dekapeptit olan ve **kallidin** olarak da bilinen **lizilbradikinin**'dir. Lizilbradikinin bir aminopeptidaz yardımıyla bradikinine dönüştürülebilir. Her iki peptit de, C-ucundan arjinini uzaklaştıran bir karboksipeptidaz olan ve **Kininaz I** olarak isimlendirilen enzim ile inaktif parçacıklarına metabolize edilirler. Bundan başka, Phe-Arg'i C-ucundan uzaklaştırabilen dipeptidilkarboksipeptidaz olan **Kininaz II** ile de bradikinin ve lizilbradikinin inaktive olmaktadır. **Kininaz II**, aynı zamanda **Anjiotensin-Dönüştürücü Enzim [Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)]** olarak isimlendirilmiş enzimdir ve anjiotensin I'in C-ucundan His-Leu parçasını koparıp uzaklaştırır (63,64,111,128).

Bradikinin ve lizilbradikinin, **yüksek-molekül-ağırlıklı kininojen (high-molecular-weight kininogen)** ve **düşük-molekül-ağırlıklı kininojen (low-molecular-weight kininogen)** olarak bilinen iki öncü proteinden meydana gelirler (Fig. 31-4). **Kallikrein** adı verilen proteazlar, bu öncü moleküllerden peptitlerin serbest kalmasını sağlarlar. İki kallikrein vardır: inaktif şekilde dolaşan **plazma kallikreini** ve diğeri transsellüler elektrolit taşınmasından sorumlu olan hücrelerin apikal membranlarında yerleşmiş olan **doku kallikreini**. Doku kallikreini, yüksek ve düşük molekül ağırlıklı

kininojenlere etkili olarak lizilbradikininini oluşturur. Plazma kallikreini, aktive olduğu zaman yüksek-molekül-ağırlıklı kininojene etki ederek bradikinin oluşumuna neden olur (63,64,111,128).

İnaktif plazma kallikreini (**prekallikrein**), prekallikrein aktivatörleriyle aktive edilir. Bu aktivatörler, XII numaralı pıhtılaşma faktörünün (Hageman faktörünün) aktif formlarının proteolitik parçalarıdır. Bu aktivatörlerin, aktif faktör XII'den oluşumu ise, plazmin tarafından ve pozitif geri-bildirim (feed-back) şeklinde, plazma kallikreininin kendisi tarafından katalizlenir. Plazma kallikreini ve yüksek-molekül-ağırlıklı kininojenler, ayrıca faktör XII'nin aktivasyonunu katalizlemektedir (63,64,111,128).

Renin-Anjiotensin Sistemiyle kinin sistemi arasında kardiyovasküler sistem açısından önemli etkileşimler bulunmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi, kininaz II ile ACE aynı enzimdir. Buna ek olarak, plazma kallikreini in vitro koşullarda prorenini renine dönüştürebilmekte ve in vivo koşullarda da aynı etkiye sahip olabilmektedir.

Kininlerin etkileri, histaminin etkilerine benzer. Kininler, visseral düz kasları kastırıcı, fakat vasküler düz kaslar üzerinde EDRF aracılığıyla gevşetici etkide bulunur ve kan basıncını düşürürler. Bunların yanı sıra, eğer deri altına enjekte edilecek olurlarsa kapiller geçirgenliği artırır, lökosit atraksiyonuna ve ağrıya yol açarlar. Ter bezlerinin aktif sekresyonları, tükrük bezleri ve ekzokrin pankreasın aktif sekresyonları esnasında da salgılanırlar ve muhtemelen gene bu dokular aktif olarak sekresyon yaparlarken kan akışında artışa neden olurlar. Kininler böbreklerde de bulunur fakat buradaki işlevleri henüz bilinmemektedir. Bradikinin reseptörlerinin B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> olmak üzere iki alt tipi vardır.

#### **3.4.2. Natriüretik Hormonlar**

Kalp tarafından salgılanan atriyal natriüretik peptit (ANP) çeşitli vazokonstriktör ajanların etkisini antagonize ederek kan basıncını düşürmekle birlikte, dolaşımın ayarlanmasındaki rolü henüz tam olarak ortaya konulmuş değildir. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz inhibisyonu yapan ve bugün artık endojen olarak yapıldığı düşünülen ouabain, kan basıncını bariz bir şekilde yükseltmektedir (63,64,111,128).

#### **3.4.3. Dolaşımdaki Vazokonstriktörler**

Vazopressin, kuvvetli bir vazokonstriktördür ve normal bireylere enjekte edildiğinde kardiak çıkışdaki (cardiac output'daki) azalmayı kompanse ederek kan basıncındaki değişikliklerin çok daha az olmasını sağlamaktadır.

Adrenalin karaciğer ve iskelet kaslarındaki damarları gevşetir iken, noradrenalinin genel bir vazokonstriktör etkisi bulunmaktadır. Vazomotor sinirlerden salgılanan noradrenalinin aksine, dolaşımda bulunan noradrenalinin nispeten önemsiz rol oynamaktadır.

Bir oktapeptit olan Angiotensin II, genel bir vazokonstriktör etkiye sahiptir. Böbreklerden salgılanan reninin, dolaşımdaki anjiotensinojeni substrat olarak kullanmasıyla oluşan anjiotensin I'den anjiotensin II meydana gelir. Kan basıncı düştüğü yada ekstrasellüler sıvı hacminde azalma olduğu zaman renin sekresyonu arttığı için, anjiotensin II oluşumu artar ve bu da kan basıncının sabit tutulmasında yardımcı olur. Ayrıca, anjiotensin II, vücuda su alınmasını artırıcı ve aldosteron sekresyonunu stimüle edici yönde etki ederken, anjiotensin II düzeylerinde artış ile de ekstrasellüler sıvı hacminin normal sınırlar içinde tutulmasına yarayan homeostatik mekanizmaların bir parçası olarak iş görür. Bunlara ek olarak, organların birçoğunda renin-anjiotensin sistemleri bulunmaktadır ve bunlardan biri de vasküler düz kaslardır. Damar duvarlarında yapılan anjiotensin II'nin, bazı klinik hipertansiyon şekillerinde önemli olabileceği düşünülmektedir (63,64,111,128).

### **3.5. SİNİR SİSTEMİ İLE SİSTEMİK REGÜLASYON**

#### **3.5.1. Sinirsel ayar mekanizmaları (nöral regülasyon mekanizmaları)**

Arteriyol ve diğer rezistans damarlarının yoğun olarak innerve edilmiş olmasına karşın, kapiller ve venüller dışındaki tüm kan damarlarında düz kaslar bulunur ve bunlar otonom sinir sisteminin sempatik bölümünden motor sinir lifleriyle ilişki içindedirler. Rezistans damarlarına giden lifler, doku kan akışını ve arter basıncını ayarlar. Venöz kapasitans damarlarına giden sinir lifleri, venlerde "depolanan" kan hacmi miktarını değiştirirler. Venlerin birçoğunun innervasyonu seyrek, fakat splanknik damarlar gayet iyi innerve edilmişlerdir. Venokonstriksiyona yol açan stimuluslar, aynı zamanda arteriyollerdeki vazokonstriktör sinirleri de aktive ederler ve bunun sonucunda venöz kapasitede görülen azalma ile venöz dönüş artırılır ve arter dolaşımına daha fazla kan gönderilmiş olur (63,64,111,128).

#### **3.5.2. Kan Damarlarının İnnervasyonu**

Vücudun her yerindeki damarlar üzerinde, noradrenerjik lifler sonlanmaktadır. Noradrenerjik lifler, işlevsel olarak vazokonstriktör niteliktedir. Vazokonstriktör innervasyonu ek olarak, iskelet kaslarındaki rezistans damarlar, sempatik sisteme ait olmakla birlikte, kolinerjik yapıda ve (vazodilatasyon yapan) vazodilatör sinir lifleriyle innerve edilmişlerdir (sempatik vazodilatör sistem). Kalp, akciğer, uterus ve böbreklerde

de kan damarlarının kolinerjik innervasyona sahip olduklarına ilişkin bazı bulgular vardır. Arteriyollerin adventisyasında kolinerjik ve adrenerjik sinir liflerinden oluşan demetler pleksuslar yaparlar. Çok sayıda varikozitelere sahip olan sinir lifleri bu pleksuslardan çıkıp (damarlardaki) tunica media'ya doğru uzanır ve öncelikle bu tabakadaki düz kasların dış yüzeylerinde olmak üzere, fakat onların arasında aralarına girmeden, sonlanırlar. Bu varikositlerden salıverilen nörotransmitterler, t.media'nın iç bölgelerine diffüzyon yardımıyla erişirler ve hücrelerde oluşan potansiyel (deşarj), gap junction'lar aracılığıyla bir hücreden diğerine yayılır.

Vazodilatör sinir liflerinde herhangi bir tonikdeşarj görülmez iken, damar yataklarının birçoğuna giden vazokonstriktör sinir lifleri, bir miktar tonik aktiviteye sahiptirler. Sempatik sinirlerin kesilmesi durumunda (**sempatektomi**), kan damarları genişler. Vazokonstriktör sinirlerdeki tonikdeşarjların azalmasıyla, dokuların birçoğunda vazodilatasyon oluşur. Öte yandan sempatik vazodilatör sistemin aktive edilmesiyle de aynı vazodilatasyon yaratılabilmektedir.

Birçok kan damarları üzerinde polipeptit içeren sinirler bulunmaktadır. Kolinerjik sinirlerde de vazodilatasyon yapan VIP bulunur. Postgangliyonik sempatik sinirler ise vazokonstriktör etkili nöropeptit Y bulunur. Vazodilatasyon yapabilen P maddesi ve CGRPa (calcitonin gene related peptide-alpha) kan damarları yakınlarındaki duyu sinirlerinde bulunurlar.

Deriden gelen duyu sinirlerinin afferent impulsları, kan damarlarını innerve eden duyu sinirlerinin aşağıya (perifere) uzanan dallarıyla, antidromik olarak iletilir ve bu impulslar aralılığıyla sinir uçlarından P maddesi salıverilir. P maddesi, vazodilatasyona ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Bu lokal nöral mekanizmaya **akson refleksi** adı verilir. Diğer kardiyovasküler reflekslerin entegrasyonu santral sinir sisteminde olmaktadır (63,64,111,128).

### **3.5.3. Kardiyak İnnervasyon**

Kalbe giden noradrenerjik sempatik sinir impulsları, kalp hızını artırır (kronotropik etki) ve kalp kasılmasının gücünü de artırır (inotropik etki). Kolinerjik vagal kardiyak liflerle gelen impulslar, kalp hızını azaltırlar. Dinlenim halindeyken kardiyak sempatik sinirlerin tonikdeşarjları orta derecede (hafif)dir, fakat tonik vagaldeşarjlar (vagal tonus), insan ve büyük cüsseli hayvanlarda önemli derecededirler. Deney hayvanlarının vagusları kesildiği zaman kalp hızı artar ve atropin gibi parasempatolitik ilaçlar verildikten sonra da, insanların

kalp hızının, normal dinlenme değeri olan 70'den 150-180 vuruş/dakika'ya dek yükseldiği görülür, çünkü varolan sempatik tonusa karşı, hiç bir zıt yönde hiç bir faktör kalmamıştır. Adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin her ikisinin birden bloke edildiği insanlarda ise kalp hızı 100 civarındadır (55,63,64,111,128).

#### 3.5.4. Vazomotor Kontrol

Arteriyol ve venleri büzen, kalp hızını artıran ve vuruş hacim deşarjını (stoke volum discharge) tonik olarak artıran sempatik sinirler ile kan basıncı, bu tonik deşarj miktarlarındaki değişmelerle ayarlanmaktadır. Spinal refleks aktivitesi de kan basıncı üzerine etkilidir, fakat kan basıncı üzerindeki asıl kontrol, medulla oblongata'da bulunan bir nöron topluluğu tarafından yapılmaktadır ki bu nöron topluluğuna bazen 'vazomotor alan', bazen de 'vazomotor merkez' adı verilmektedir. Kan damarlarına ve kalbe giden sempatik deşarj artışlarını ileten nöronlar, omuriliğe uzanarak doğrudan doğruya intermediolateral gri kolonda (IML) bulunan pregangliyonik sempatik nöronlar üzerinde sonlanır. Her iki yanda, bu 'vazomotor merkez'de bulunan hücrelerin gövdeleri, medullanın rostral ventrolateral retikuler çekirdek yakınlarında, pia matere oldukça yakın bulunur ve C1 hücre grubu olarak bilinirler. Bunların aksonları önce dorsal ve medial yönde, daha sonra medulla spinalisin lateral kolonunda ilerleyerek IML'ye doğru giderler. Bunlarda feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT) enzimi bulunur fakat adrenalin yerine glutamat sekresyonu yaptıkları düşünölmektedir. Kaudal ventrolateral medullada bulunan ikinci bir grup nöron gövdeleri de vazomotor deşarjları inhibe ederler. Bu nöronlar A1 noradrenerjik nöronlarla aynı bölgede bulunmaktadırlar fakat IML'ye uzanıp uzanmadıkları ve noradrenalin salgılayıp salgılamadıkları henüz ortaya konulmuş değildir.

Medullaya erişen impulslar da kalbe giden vagal deşarjlarla kalp hızını etkilemektedirler. Vagal liflerin çıktığı nöronlar vagusun dorsal motor çekirdeğinde, nucleus tractus solitarius ve nucleus ambiguus'ta bulunurlar.

Vazokonstriktör tonus arttığı zaman, arteriyollerin büzölmesinde ve dolayısıyla kan basıncında bir artış olur. Kapasitans damarlarındaki değişiklikler, rezistans damarlarındaki değişikliklerle her zaman paralel olmamasına karşın, venöz büzölme ve venöz rezervuarlardaki kan gölcüklerindeki azalma da bu kan basıncı artışına eşlik eder. Kalp hızı ve vuruş hacmi, kalbe giden sempatik sinir aktivitesindeki artış nedeniyle artar ve kardiyak çıkış (output) artar. Bununla paralel olarak da kalbe giden vagal liflerin tonik aktivitelerinde genellikle bir azalma olur. Vazokonstriktör liflerlerdeki deşarjların azalmadığı durumda ise

vazodilatasyon, kan basıncında düşme ve venöz rezervuarlardaki kan depolanmasında bir artış olur. Bununla birlikte kalp hızında bir azalma olur, fakat bu genellikle kalbin vagal innervasyonundaki stimülasyon sonucu olmaktadır (55,63,64,111,128).

### 3.5.5. Vazomotor Alanın Afferentleri

Vazomotor alana giden afferent sinirler arasında, sadece arteriyel ve venöz baroreseptörlerden gelen son derece önemli lifler bulunmakla kalmaz, aynı zamanda karotid, aortik kemoreseptörlerden ve sinir sisteminin diğer kısımlarından gelen lifler bulunur. Bunlara ek olarak, bazı uyarılar doğrudan doğruya vazomotor alan üzerinde etkili olmaktadır.

Serebral korteksten (özellikle limbik korteksten) aşağıya inerek vazomotor alana gelen yollar (traktuslar) vardır ve bu yollar hipotalamus ve bir olasılıkla mezensefalondaki sinyallerini de taşımaktadırlar. Bu lifler, asabi sinirlenme ve seksüel heyecan gibi duygusal durumlarda görülen kan basıncı artışı ve taşikardiden sorumludurlar. Hipotalamus ile vazomotor alanın bağlantıları terstir, beyin sapından gelen afferentler bu halkayı tamamlarlar.

Akciğerlerin havayla şişmesi, vazodilatasyona ve kan basıncında düşüşe neden olur. Bu cevap, akciğerlerden gelen ve vazomotor deşarjları inhibe eden vagal afferentlerle iletilmektedir. Ağrı duyusu, vazomotor alana giden retikuler formasyonun afferentleri üzerinden kan basıncında bir artışa yol açar. Ancak uzun süren şiddetli ağrılar vazodilatasyona ve bayılmaya yol açabilir (55,63,64,111,128)

### 3.5.6. Baroreseptörler

**Baroreseptörler**, kalp ve damar duvarlarında bulunan gerilme reseptörleridir. Karotid sinus ve aort yayındaki reseptörler arteriyel dolaşımı sürekli izlerler. Vena cava superior, v.cava inf. ve pulmoner venlerin giriş yerlerinde olmak üzere, sağ ve sol atriyumların duvarlarında, sol ventrikül duvarında ve pulmoner dolaşımında yerleşmiş bulunan reseptörler bulunmaktadır. Bu sol ventrikül ve kan dolaşımının düşük basınçlı bölgelerinde bulunan reseptörlerinin tümüne birden kardiyopulmoner reseptörler adı verilir. Baroreseptörler, lokalize oldukları yapıların genişlemesiyle stimüle olurlar ve böylece buldukları yapılardaki basınç arttığı için artan bir hızda deşarjlarını gönderirler. Bunların afferent lifleri, vagus ve glossopharyngeus üzerinden medullaya giderler ve bu afferentlerin birçoğu nucleus tractus solitarius (NTS)'da sonlanırlar. Burada salıverdikleri nörotransmitter büyük olasılıkla glutamat'tır. Bir yada birden fazla nöronlardan oluşmuş bir inhibitör yolak

NTS'den C1 hücrelerine uzanır ve C1 hücrelerini inhibe eden nörotransmitterin GABA olduğu anlaşılmıştır. Ancak bu inhibitör nörotransmitter, NTS'den C1 nöronlarına uzanan GABA-salgilayan hücrelerden çok daha fazla olmak üzere, C1 alanındaki inhibitör internöronların eksitasyonu ile salgılanabilmektedir. Her iki halde de, baroreseptörlerde oluşan impulsların, vazokonstriktör sinirlerde oluşan tonik deşarjları *inhibe* ettiği ve kalbin vagal innervasyonunu *eksite* ettiği ve dolayısıyla da vazodilatasyona, venodilatasyona, bradikardiye, kardiyak çıkışta bir azalmaya ve kan basıncında bir azalmaya yol açtığı unutulmamalıdır (55,63,64,111,128)

### 3.5.7. Karotid Sinus ve Aort Yayı

Karotid sinus, a.carotis communis'in a.carotis interna ve a.carotis externa olarak ikiye ayrıldığı bifurkasyo noktasının hemen biraz üzerinde ve a.carotis interna'da dilate olmuş küçük bir yerdur. Baroreseptörler bu dilate olmuş yerde lokalize olmuşlardır. Ayrıca aort kavsinin (yayının) duvarında da bulunmaktadır. Bu reseptörler bu damarların adventisyası içinde yerleşmişlerdir. Çok fazla şekilde dallanmış, düğümler oluşturmuş, kıvrımlar ve içiçe geçmiş ve Golgi tendon organını andıran myelinli sinir lifleridirler. Benzer reseptörler, bazı türlerin toraks ve boyunlarındaki büyük arterlerinde de bulunmaktadır. Karotid sinus ve karotid cisimcikten kalkan afferent sinir lifleri, glossopharyngeus sinirinin bir dalını, **karotid sinus siniri**'ni meydana getirirler fakat aort kavsinde gelen afferentler, sadece tavşanlarda ayrı bir sinir dalı oluşturur. Aort kavsinde gelen vagal lifler ve karotid sinus sinirinin hepsine birden **tampon sinirleri** (buffer nerves) adı verilmektedir (55,63,64,111,128)

### 3.5.8. Tampon sinirinin aktivitesi

Normal kan basıncı düzeylerinde, tampon sinir liflerindeki deşarjlar düşük miktarlardadır. Sinus ve aort kavsinde basınç arttığı zaman, deşarjlar artar; basınç düştüğünde ise deşarjlar azalarak daha da seyrekleşir. Artmış olan deşarjlarla oluşturulan kompanse edici yanıt, kan basıncında bir düşüştür, çünkü baroreseptör afferentlerdeki etkinlik, vazokonstriktör sinirlerdeki tonik deşarjları *inhibe* etmektedir.

Bir maymunun karotid sinusu izole edilip perfüze edilirse ve diğer baroreseptörler de denerve edilirlerse, perfüzyon basıncı 30 mm Hg'nın altında olduğu sürece, perfüze edilen sinusun afferent liflerinde deşarjların olmadığı ve hayvanın ne arter basıncında ne de kalp hızında bir azalma olmadığı görülür. 70-100 mm Hg perfüzyon basınçlarıda ise, esas olarak, perfüzyon basıncı ile kan basıncındaki düşüş ve maymunun kalp hızı arasında doğrusal bir

bağlantı bulunmaktadır. 150 mm Hg üzerindeki perfüzyon basınçlarında artık daha da yükselmiş yanıtlar gözlenmez çünkü baroreseptör deşarj hızı ile vazomotor merkezdeki inhibisyon dereceleri en üst (maksimal) sınırlarına erişmiş bulunmaktadır.

Karotid reseptörler, hem devamlı varolan basınca hem de nabız basıncına (pulse pressure) yanıt verirler. Ortalama kan basıncında bir değişikliğe yol açmayan bir karotid basınç azalması, baroreseptör deşarjlarının azalmasına, dolayısıyla da taşikardiye ve ortalama kan basıncının artışına yol açar. Baroreseptörler, basıncıdaki bir değişikliğe yanıt vermekle kalmaz, aynı zamanda sabit sınırlar içerisinde devam etmekte olan kan basınçlarına da yanıt verirler. Basıncıdaki dalgalanma olmaya başladığı zaman, baroreseptörler bazen kan basıncının artış yaptığı anlarda deşarj olurlar ve düşüş anlarında sessiz kalırlar. Basıncıdaki dalgalanmanın olmadığı zaman ortalama basıncın düştüğü durumlarda ise, deşarjlarda sabit bir hızda azalma gözlenir.

Aort reseptörleri bu denli ayrıntılı incelenmemiştir fakat bunların da karotid sinusdaki reseptörlerden oldukça farklı davranacaklarını düşünmek için herhangi bir neden bulunmamaktadır.

Son yıllarda dolaşımın arter kısmındaki baroreseptörlerin, bunların vazomotor ve kardiyoinhibitör alanlar ile olan afferent bağlantıları ve bu alanlardan kalkan efferent yolların, kalp hızı ve kan basıncını stabilize etmek için bir refleks geri-bildirim (feed-back) mekanizmasını oluşturdukları ortaya çıkmış bulunmaktadır. Sistemik arter basıncındaki herhangi bir düşüş, tampon sinirlerindeki inhibitör deşarjları azaltır ve bunu kompanse etmek için kalp çıkışında (cardiac output) ve kan basıncında yükselme olmaktadır. Basıncıdaki herhangi bir artış, kan basıncı daha önceki normal düzeyine inene dek, arteriyollerin dilatasyonuna ve kalp çıkışının azalmasına neden olur (63,64,111,128).

### **3.5.9. Baroreseptörlerin Yeniden Ayarlanması (Resetting)**

Kronik hipertansiyonda, baroreseptör refleks mekanizması normal kan basıncına göre değil de yükselmiş bulunan kan basıncına göre 'yeniden ayarlanmış' durumdadır. Hipertansif hayvan çalışmalarında yapılan perfüzyon çalışmalarında, izole bir karotid sinusdaki basıncın arttırılması yükselmiş bulunan sistemik basıncı düşürür ve perfüzyon basıncının düşürülmesi ile sistemik basınç yükseltilir. Bunun nedenine ilişkin çok az şey bilinmektedir fakat 'yeniden ayarlanma', deney hayvanlarında çabucak olmaktadır. Bu durum hem klinik vakalarda hem de deney hayvanlarında hızla geri dönebilir niteliktedir (63,64,111,128).

### 3.5.10. Tampon Sinirinin Kesilmesi ve Karotid Klemp Etkisi

Karotid arterlerin, karotid sinusların proksimalinden bilateral şekilde klempe edilmesiyle sinuslardaki basınç düşürüldüğü için kan basıncında ve kalp hızında artış görülür. Karotid sinus sinirinin gene her iki taraftan da kesilmesi sonucunda da aynı etki görülür. Bu iki işlemi takiben görülen pressor yanıt şiddetli değildir, çünkü aortik baroreseptörler hala normal şekilde işlevlerine devam etmektedirler ve yükselmeyi tamponlamaktadırlar. Eğer vaguslardaki baroreseptör afferentlere de müdahale edilirse, o zaman kan basıncının 200 - 300 mm Hg yada daha da yükseklerle çıktığı ve stabil olmadığı görülür. Baroreseptör afferentlerin sonlanma yerleri olan nucleus tractus solitarius'un bilateral lezyonları, sonuçta ölümcül olabilen şiddetli hipertansiyona neden olur. Bu deneysel hipertansiyon şekillerine **nörojenik hipertansiyon** adı verilmektedir (63,64).

### 3.5.11. Atriyal Gerilme Reseptörleri

Atriyumlardaki gerilme reseptörleri 2 tiptedir: Esas olarak atriyal vuru (stroke) esnasında deşarj olanlar (tip A), ve diastol sonuna doğru, kanın atriumları doldurma eylemi en üst noktasındayken deşarj olan reseptörler (tip B). Tip B baroreseptörlerin deşarjı venöz dönüş arttığı zaman artmakta ve pozitif basınçla nefes alındığında azalmaktadır. Bu da, bu baroreseptörlerin esas olarak atriyal duvarların distansiyonuna yanıt verdiklerini göstermektedir. Bu reseptörlerin hepsinden olmasa da, birçoğundan gelen deşarjlarla başlatılan dolaşımın refleks ayarları arasında vazodilatasyon ve kan basıncının düşmesi de bulunmata, fakat kalp hızında artıştan ziyade bir azalma gözlenmektedir. Atriyal baroreseptörler, santral venöz basıncındaki artışa yanıt veren refleks mekanizmaların önemli bir parçasını oluşturular ve ekstraselluler sıvı hacmini regüle ederler (63,64,111,128).

### 3.5.12. ESS Hacminin Endokrin Düzenlenmesinde Baroreseptörlerin Rolü

Ekstraselluler sıvı (ESS) hacmi azaldığı zaman, santral venöz basınç da azalır ve azalmış bulunan atrial gerilme reseptörlerinin ateşlenmesi de vazopressin salgılanmasında bir artışa neden olur. Sempatik aktivite artışı, renin sekresyonunu artırır ve bu da aldosteron sekresyonunda artışa yol açar. Hacim kaybı daha şiddetli ise atrial basınç düşer, karotid ve aortik baroreseptörler deşarjlarındaki azalma da hormon sekresyonlarındaki artışa katkıda bulunur. Bütün bunların net sonucu olarak, ESS hacminin normal düzeyinde tutulmasına yardımcı olan su ve sodyum tutulması söz konusu olur (63,64).

### 3.5.13. Bainbridge refleksi

Anestezi edilmiş hayvanlara serum fizyolojik yada kanın hızla infüze edilmesi sonucunda, eğer başlangıçta kalp hızı düşükse, kalpte bir hızlanmaya yol açar. Bu etki Bainbridge tarafından 1915 yılında tanımlanmıştır ve o zamandan beri **Bainbridge refleksi** olarak bilinmektedir. Bilateral vagotomiyle ortadan kalktığı için, ve kalp transplantasyonu yapılmış hayvanlara sıvı infüzyonunun, organı veren hayvanda değil fakat sadece organın transplante edildiği hayvanda bir artışa neden olmasından dolayı bu refleks (Bainbridge refleksinin) lokal bir gerilme refleksi olmayıp gerçek bir refleks olduğu anlaşılmaktadır. Burada işe karışan reseptörler, yukarıda bahsedilen taşikardi-yapan atrial reseptörler olabilirler. Hacim genişlemesiyle meydana getirilen ve baroreseptörlerle yürütülen kalp hızındaki azalma ile bu refleks yarışma içindedir, ve eğer başlangıçtaki kalp hızı yüksek ise (refleksin) azaldığı yada kaybolduğu gözlenir. Önemi hakkında çok fazla tartışmalar yapılmıştır ve fizyolojik rolünün ne olduğu henüz anlaşılabilmiş değildir (63,64).

#### 3.5.14. Sol Ventrikül Reseptörleri

Deney hayvanlarında sol ventrikül genişletildiği zaman sistemik arter basıncında ve kalp hızında bir düşüş olur. Bu yanıtın olabilmesi için hatırı sayılır derecede bir genişlemenin olması gerekmektedir ve bunun da fizyolojik öneminin ne olduğu belirsizdir fakat sol ventrikül gerilme reseptörlerinin, dinlenim esnasında kalp hızını düşük tutan vagal tonusun devamında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Deney hayvanlarında, sol ventriküle kan taşıyan koroner damarların içine serotonin, veratridin, kapsaisin, fenildiguanid ve bazı diğer ilaçların enjekte edilmesi, hızla nefes alınmasını, hipotansiyonu ve bradikardiyi takiben bir apneye neden olmaktadır (**koroner kemorefleksi** yada **Bezold-Jarisch refleksi**). Burada rol alan reseptörlerin C tipindeki lif sonlanmaları olması ve afferentlerin vagal olması olasıdır. Bu yanıt, atriumlara yada sağ ventriküllere gelen kana yukarıda sayılan maddelerin enjekte edilmesiyle oluşmamaktadır. Fizyolojik rolü belli değildir fakat myokard enfarktüsli hastalarda, enfarktüsli dokudan salgılanan maddeler ventriküler reseptörleri stimüle edebilir, bu durumun da enfarktüsün sıkça gözlenen inatçı komplikasyonlarından olan hipotansiyona katkıda bulunabilir. Buna benzer bir yanıt, akciğerlerde sonlanan C lif sonlanmalarının stimülasyonu ile yaratılabilmektedir (**pulmoner kemorefleksi**) (63,64,111,128).

#### 3.5.15. Pulmoner Reseptörler

Serotonin, kapsaisin, veratridin ve ilgili ilaçların pulmoner arter içine enjekte edilmesi, akciğerlerdeki kapillerlere yakın bulunan C lif sonlanmalarını aktive ederek hızlı nefes alınmasını, hipotansiyon ve bradikardiyi takiben apneye neden olmaktadır (**pulmoner kemorefleks**). Bu yanıt vagotomiyle bloke olabilmekte ve sol ventriküle giden kan içine ilaçların enjeksiyonu ile görülen koroner kemorefleks ile esas olarak aynı nitelikte bir reflekstir ancak buradaki yanıt, ilaçların sol ventrikül reseptörlerine erişebilecekleri bir zamandan çok daha hızlı bir şekilde gelişmektedir (63,64,111,128).

### 3.5.16. Klinik test ve Stimulasyonlar

Ayağa kalkma ile yada yatmakla insanlarda görülen nabız hızı ve kan basıncındaki değişiklikler daha çok baroreseptör reflektörlerine bağlıdır. Bu reseptörlerin işlevleri, bir alfa adrenerjik agonist olan fenilefrin infüzyonu esnasında görülen arter basıncındaki artışın bir fonksiyonu olarak kalp hızının izlenmesiyle test edilebilir. Normal bir yanıt Fig. 31-10'da gösterilmektedir; 120-150 mm Hg civarındaki bir sistolik basınçtan kalp hızının düşüşü (R-R aralığı) ile basınç arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Reseptörlerin işlevleri, kısa aralıklarla zorlanma/ıkmama (glottis kapalı iken ekspirasyon yapılmaya zorlanma; **Valsalva manevrası**) devrelerindeki nabız ve kan basıncının izlenmesiyle test edilebilir. İkmamanın başlangıcında, intratorasik basınç aortadaki kan basıncına eklendiği için kan basıncında bir artış olur. Yüksek intratorasik basıncın venleri kompres etmesiyle venöz basınç ile kardiyak çıkış azalır ve kan basıncında hemen bir düşüş görülür. Nabız (pulse) basıncında ve arter basıncındaki azalmalar, baroreseptörleri inhibe ederek taşikardiye ve periferik rezistansda bir artışa neden olur. Glottis açıldığı ve intratorasik basınç normale döndüğü zaman kardiyak çıkış yeniden eski hale gelir fakat periferik damarlar daralmış durumda bulunur. Dolayısıyla kan basıncı normalin üzerine yükselir ve bu da baroreseptörleri stimüle ederek bradikardiye ve basıncın normal düzeyine düşmesine neden olur.

Sempatiktomize bireylerde, baroreseptörler ve vaguslar hala intakt olduğu için kalp hızındaki değişiklikler devam etmektedir. Fakat otonom işlevlerin yaygın olarak bozulduğu bir sendrom olan otonom yetersizliklere sahip hastalarda, kalp hızındaki değişiklikler gözükmez. Hala kesinleşmemiş nedenlerden ötürü, intratorasik basınç normale döndüğü halde primer hiperaldosteronizmli hastalarda kalp hızında ve kan basıncı artışında değişimler olamamaktadır. Bunların Valsalva manevrasına verdikleri yanıt aldosteron-salgılayan tümörlerin alınmasından sonra normale dönmektedir (63,64).

### 3.5.17. Kemoreseptör Stimülasyonunun Vazomotor Alan Üzerine Olan Etkileri

Karotid ve aortik cisimciklerdeki kemoreseptörlerden gelen afferentler, asıl etkilerini solunum (respirasyon) üzerinde gösterirler. Ancak bu afferentler vazomotor alana da dal verirler. Periferik vazokonstriksiyon ve bradikardi, kemoreseptör stimülasyonlarına karşı kardiyovasküler yanıtlardır. Fakat hipoksi de adrenal medulladan katekolamin sekresyonu artışına ve hiperpneye yol açar. Oysa hem katekolamin sekresyon artışı ve hem hipoksi taşikardiye ve kardiyak çıkışta bir artışa yol açar. Hipotansiyon oluşturan hemoraji kemoreseptör stimülasyonuna yol açar. Bunun nedeni kemoreseptörlere giden kan akımının azalması ve bunun sonucunda bu organların sabit bir anoksiye girmeleridir. Hipotansif hayvanlarda baroreseptör deşarjları düşüktür ve glossopharyngeal ve vagus sinirlerinin kesilmeleri sonuçta kan basıncının yükselmesine değil fakat düşüşüne neden olur çünkü vazomotor alana giden kemoreseptör sinyaller yokedilmiş durumdadır. Kemoreseptör deşarjlar da **Mayer dalgaları** oluşmasında katkıda bulunabilir. Bu dalgaların, solunum ile senkronize olan kan basıncı dalgalanmalarını kasteden **Traube-Hering dalgaları** ile karıştırılmamalıdır. Mayer dalgaları, hipotansiyonda görülen ve 20-40 saniyede bir hıza sahip olan, düzenli ve yavaş arter basıncındaki osilasyonlardır. Bu koşullar altında, hipoksi kemoreseptörleri stimüle eder. Bu stimülasyon, reseptör organlardaki kan akışını düzelter ve kemoreseptörlere giden uyarıyı bertaraf eden kan basıncını artışına yol açar. Böylece basınç düşmüş ve yeni bir siklus başlatılmış olur. Ancak Mayer dalgaları, kemoreseptör denervasyonu ile azaltılmış fakat yokedilmemiş olur ve bazen spinal hayvanlarda da var olduğu görülür, dolayısıyla spinal vazopressör reflekslerde de osilasyonların işe karışmakta olduğu anlaşılmaktadır (63,64).

### 3.5.18. Vazomotor Alan Üzerine Doğrudan Etkiler

Hipoksinin doğrudan etkisinin küçük olmasına karşın, hem hipoksi hem de hiperkapni vazomotor alanı doğrudan doğruya stimüle ederler ve bir olasılıkla C1 hücreleri üzerine etkili olmaktadır. İntrakranial basınç arttığı zaman vazomotor alana gelen kan bir şekilde ayarlanmış olur ve lokal hipoksi ve hiperkapni burasının deşarjını artırır. Sonuçta yükselen sistemik arter basıncı (**Cushing refleksi**), medullaya giden kan akışını eski haline getirmeye çalışır. Kan basıncındaki artış, arteriyal baroreseptörler aracılığıyla kalp hızında bir refleks azalmaya yol açarlar ve bu nedenle intrakranial basıncı artmış olan hastalarda, taşikardi yerine karakteristik olarak bradikardi görülür.

Arteriyel  $P_{CO_2}$  artışı, vazomotor alanı stimüle eder fakat hiperkapninin doğrudan periferik etkisi vazodilatasyondur. Dolayısıyla periferik ve santral etkiler birbirlerini yoketme eğilimindedirler. Kanın  $CO_2$  basıncını (tension) önemli derecede düşüren hafif bir hipertansiyon, insanlarda kütanöz ve serebral vazokonstriksiyona neden olur, fakat kan basıncında görülen değişme hayli küçüktür. Yüksek derişimlerde  $CO_2$ 'ye maruz kalınması durumunda, çok belirgin olarak kütanöz ve serebral vazodilatasyon olur fakat diğer vücut bölgelerinde vazokonstriksiyon ve yavaş yavaş gelişen bir kan basıncı yükselmesi görülür (63,64).

### 3.5.19. Somatosempatik Refleks

Ağrı, arter basıncında bir artışa neden olur. Ekzersiz yapmakta olan kaslardan gelen afferentlerdeki aktivite de rostral ventrolateral medulla (oblongata)'daki C1 nöronları üzerinden, muhtemelen aynı pressör etkiye yol açarlar. Somatik sinir afferentlerinin stimülasyonuna karşı gelişen pressör yanıtı somatosempatik refleks adı verilir.

### 3.5.20. Sempatik Vazodilatör Sistem

Kolinerjik sempatik vazodilatör lifler, varolan ayarlayıcı sistemin bir parçasını oluştururlar ve bunlar, serebral korteksten kalkıp, hipotalamus ve mezensefalona uğrayarak buralardan da lifler aldıktan sonra, medulla (oblongata) ile hiçbir etkileşime girmeden omuriliğin intermediolateral gri kolonuna inerler. Bu sistemin bir parçasını oluşturan pregangliyonik nöronlar, iskelet kaslarındaki kan damarlarına giden postgangliyonik nöronları harekete geçirirler. Bu lifler anatomik olarak *sempatik* olmakla birlikte, *asetilkolin* sekresyonu yaparlar. Bu sistemin stimülasyonu, iskelet kaslarında vazodilatasyona yol açar fakat sonuçta görülen kan akışı artışıdaki artış, kas oksijen tüketiminde bir artışa değil de bir azalmaya neden olmaktadır. Bu da kanın, kapillerlere değil fakat daha başka genişçe yollara gönderildiğini düşündürmektedir. Bu sistem harekete geçirildiğinde, adrenalın ve noradrenalinin adrenal medulladan sekresyonunun arttığı açıkça görülmektedir. Adrenalin muhtemelen iskelet kas damarlarını genişletici etkide bulunmaktadır. Bu sistem, kedi ve köpeklerde korku, endişe ve saldırı gibi duygusal uyaranlara yanıt olarak görülür. İnsanlarda ise bu sistemin rolü henüz belli değildir ve duygusal hallerde görülen bayılmalardan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Bunlara ek olarak, ekzersiz başlangıcının hemen öncesinde kaslarda, kolinerjik olarak yürüyen bir dilatasyonun varlığını bildiren veriler bulunmaktadır. Ancak ekzersiz öncesindeki vazodilatasyonun, önemli yada her zaman görülen bir olgu olmadığına ilişkin görüşler de ileri sürülmektedir (63,64,111,128).

### 3.5.21. Kalp Hızının Kontrolü

Kalbe giden sempatik ve parasempatik sinirler ve kalp hızında baroreseptörlerin aracılık ettiği refleks değişiklikler, bu bölümde özet olarak ele alınmış bulunmaktadır ve tablo 3.1'de kalp hızını etkileyen koşullar kısa bir şekilde özetlenmiştir. Genellikle kalp hızını artıran uyaranlar aynı zamanda kan basıncını da yükselirler, buna benzer şekilde kalp hızını azaltanlar da kan basıncını düşürürler. Ancak, bunların da istisnaları bulunmaktadır ve atriyal gerilme reseptörlerinin uyarılmasıyla hipotansiyon ve taşikardi görülmesi bunlara bir örnektir. İntrakraniyal basınç artışı ile bradikardi ve hipertansiyon gelişmesi buna diğer bir örnektir. Yukarıda da belirtildiği üzere, vazomotor merkezin hiperkapnik stimülasyonu ve refleks bradikardi var olduğundan dolayı hem taşikardi hem hipotansiyonun ikisi birlikte görülürler (63,64,111,128).

### 3.5.22. - Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkili İlaçlar

#### 3.5.22.1. ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

##### 3.5.22.1.1. Diüretikler

Dolaşımdaki kan hacmini azalttıklarından dolayı antihipertansif etkilidirler.

##### 3.5.22.1.1.1. Tiazid türevleri (orta güçteki diüretikler)

Hidroklorotiazid, Klorotiazid, Metilklorotiazid, Kloпамid, Mefrusid, Bendrofluazid, Sikloпentiazid, Klortalidon (bir ftalimidin türevi), İndapamid (Metilindolin türevi).

##### 3.5.22.1.1.2. Kıvrım diüretikleri (yüksek tavanlı diüretikler).

Henle kulpuna etkili olan güçlü diüretiklerdir.

Furosemid, Etakrinik asid, Bumetanid.

##### 3.5.22.1.1.3. Potasyum tutucu diüretikler

Triamteren, Spironolakton, Amilorid.

#### 3.5.22.1.2. SEMPATOLİTİK İLAÇLAR

##### 3.5.22.1.2.1. Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar.

Klonidin, Guanfasin, Guanabenz, Metildopa.

##### 3.5.22.1.2.2. Adrenerjik nöron blokörleri

Rauwolfia alkaloidleri (reserpin, deserpidin, resinamin, sirosingopin, metoserpidin), Guanetidin, Guanadrel, Betanidin, Debrizokin sulfat, Metiltirozin.

#### 3.5.22.1.2.3. Adrenerjik reseptör blokörleri

##### 3.5.22.1.2.3.1. Beta-blokörler (beta-adrenerjik reseptör antagonistleri)

Propranolol, Oksprenolol, Pindolol, Nadolol, Sotalol, Timolol, Esmolol, Praktolol, Asebutolol, Atenolol, Metoprolol. Burada sayılanlardan Esmolol'den önceki ilaçlar nonselektif beta-adrenoseptör antagonistleri, diğerleri ise selektif etkili beta<sub>1</sub> reseptör antagonistleridir.

##### 3.5.22.1.2.3.2. Alfa-adrenerjik reseptör antagonistleri (Alfa blokörler)

Prazosin, Terazosin, Trimazosin, Diazosin, Ketanserlin ve Urapidil. Burada sayılan Ketanserlin, adrenerjik reseptörler ile serotonin reseptörlerinin binişiklik göstermelerinden dolayı, hem serotonin hem de adrenerjik reseptörleri bloke edebilmektedir.

##### 3.5.22.1.2.3.3. Karma etkili reseptör blokörleri

Labetolol hem beta- hem de alfa-adrenoseptör blokajı yapabilmektedir.

##### 3.5.22.1.2.4. Diğer Sempatolitik İlaçlar

Veratrum alkaloidleri (protoveratrin A ve B), Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri (pargilin)

##### 3.5.22.1.2.5. Hipertansif Krizde Kullanılan İlaçlar (Adrenerjik gangliyon blokörleri)

Trimetofan kamsilat ve Mekamilamin hidroklorür.

##### 3.5.22.1.3. Doğrudan Etkili Vazodilatörler

Hidralazin ve dihidralazin (Nepresol), Minoksidil, Diazoksid.

##### 3.5.22.1.4. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Verapamil, Diltiazem ve Dihidropiridin türevleri (nifedipin, nikardipin, nitrendipin, nimodipin, isradipin)

##### 3.5.22.1.5. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Kaptopril, Enalapril maleat, Lizinopril, Pentopril, Ramipril, Alasepril.

#### 3.5.22.2. PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

##### 3.5.22.2.1. Doğrudan etkili olanlar

Papaverin, Etaverin hidroklorür, Dioksilin fosfat, Siklandelat, İzoksuprin, Niasin ve türevleri (nikotinil alkol, ksantinol nikotinat, nikofuranoz), Bametan sulfat.

#### 3.5.22.2.2. Beta-adrenerjik reseptör agonitleri

nilidrin (bufenin)

#### 3.5.22.2.3. Kalsiyum antagonistleri

Dihidropiridin türevleri ve sinarizin.

#### 3.5.22.2.4. Adrenerjik nöron blokörleri

Reserpin, Metildopa, Guanetidin.

#### 3.5.22.2.5. Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri

Fenoksibenzamin (Dibenzylin), Tolazolin, Timoksamin (moksilit) hidroklorür.

#### 3.5.22.2.6. Diğer periferik vazodilatörler

Pentoksifilin (okspentifilin), Piribedil, Dihidroergotoksin (ergeloid) mezilat, Prostatiklin (epoprostenol) ve alkol.

#### 3.5.22.3. ANTIANGİNAL İLAÇLAR

- Nitratlar (organik nitratlar)

Nitrogliserin, İzosorbid dinitrat ve monohidrat, Amilnitrit, Uzun etkili nitratlar (pentaeritritol tetranitrat, eritrit tetranitrat, manitol hekzanitrat)

- Beta-blokörler

- Kalsiyum kanal blokörleri

- Diğer koroner dilatörler

Dipiridamol, Karbakromen (kromonar), Benziodaron, Hekzobendin, Fendilin, Perheksilin maleat.

#### 3.5.22.4. ANTIARİTMİK İLAÇLAR

##### 3.5.22.4.1. Taşıyaritmilere karşı kullanılan ilaçlar

##### 3.5.22.4.1.1. I. sınıf ilaçlar

##### 3.5.22.4.1.1.1. 1A alt grubu

Kinidin, Prokainamid, Dizopiramid

#### 3.5.22.4.1.1.2. 1B alt grubu

Lidokain (xylocaine), Meksiletin, Tokainid, Fenitoin

#### 3.5.22.4.1.1.3. 1C alt grubu

Enkainid, Propafenon

#### 3.5.22.4.1.2. II sınıf antiaritmikler

Beta-blokörler (propranolol, asebutolol ve esmolol)

#### 3.5.22.4.1.3. III. sınıf antiaritmik ilaçlar

Amiodaron ve Bretilyum.

#### 3.5.22.4.1.4. IV sınıf antiaritmik ilaçlar

Kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve diltiazem)

3.5.22.4.1.5. Paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılan otonom ilaçlar

3.5.22.4.1.5.1. Periferik alfa etkili sempatomimetikler (Fenilefrin, Metoksamin, Noradrenalin)

3.5.22.4.1.5.2. Vagus tonusunu artıran kolinerjik ilaçlar (Neostigmin, Edrofonyum). Ayrıca bu ilaçların yanısıra, yukarıda bahsi geçen fizyolojik mekanizmaların bir kısmını devreye sokmak amacıyla bazı fizyolojik manevralar da yapılır (Valsalva manevrası, sinus caroticusa basınç uygulamak, her iki bulbus oculi üzerine parmak basmak, farinks mukozasını uyarmak ve p.o. ipeka ya da s.k. apomorfine uygulamak gibi).

#### 3.5.22.4.2. Bradikardilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Atropin, İzoprenaline, Adrenalin, Orsiprenaline (Alupent) ve Efedrin

### 3.5.22.5. KALP GLİKOZİTLERİ ve KALP YETMEZLİĞİNE KARŞI KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR <sup>v</sup>

#### 3.5.22.5.1. Kalp Glikozitleri

Digoksin, Digitoksin, Lanatosid C, Asetildigitoksin, Uvabain (Strofantin G), Medigoksin, Prosilaridin A (Talusin).

3.5.22.5.2. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Vazodilatörlerle Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.

#### 3.5.22.5.2.1. Beta-mimetik etkili sempatomimetik ilaçlar

Dopamin, Dobutamin, Levodopa, Pirbuterol, Prenalterol, Salbutamol.

#### 3.5.22.5.2.2. Diğer Vazodilatörler

Hidralazin, Nitratlar, Nifedipin, Prazosin, Sodyum nitroprusiyat, Fentolamin.

#### 3.5.22.5.3. Diüretikler

#### 3.5.22.5.4. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

#### 3.5.22.5.5. Diğer İlaçlar

##### 3.5.22.5.5.1. Fosfodiesteraz inhibitörü kardiyotonik ilaçlar

Amrinon, Milrinon, Enoksimon, Fenoksimon, Piroksimon, Posiklor, Sulmazol, Pimobendan ve Ksameterol.

#### 3.5.22.6. Beta-adrenerjik Reseptörler Blokörlerinin Kullanıldığı Yerler.

Hipertansiyon, Angina pectoris, Bazı taşiaritmiler, Akut myokard infarktus tedavisi ve infarktus-sonrası (sekonder) profilaksi, Hipertiroidizm, Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (idiyopatik subaortik stenoz), Feokromositoma ve benzeri durumlar, Migren, Glokomun lokal tedavisi (timolol, karteolol, Betaksolol, Levobunolol), Anksiyete, Portal hipertansiyon ve Kronik konjestif kalp yemezliği.

#### 3.5.22.7. HİPERLİPİDEMİK İLAÇLAR

##### 3.5.22.7.1. Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar

###### 3.5.22.7.1.1. Nikotik asid (Niasin) ve türevleri

###### 3.5.22.7.1.2. HMG-CoA (3-hidroksi 3-metilglutaril-Koenzim A) redüktaz inhibitörleri

Mevastatin (Konpaktin), Lovastatin (Mevinolin), Simvastatin, Sinvinolin (MK-733)

###### 3.5.22.7.1.3. Fibrik asid türevleri

Klofibrat, Probukol

##### 3.5.22.7.2. Lipoprotein Katabolizmasını Artıran İlaçlar

###### 3.5.22.7.2.1. Safra asidi bağlayan reçineler

Kolestiramin, Kolestipol ve Neomisin

##### 3.5.22.7.3. Diğer İlaçlar

Dekstrotiroksin, Estrojenler, bazı Projestinler, Sitosterol, Aspir yağı, Psyllium hidrofilik musiloidi, Balık yağı konsantresi.

### 3.5.22.8. ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

#### 3.5.22.8.1. Antikoagölan İlaçlar

Heparin, Heparinoidler (paritol, treburon, dekstran sulfat)

#### 3.5.22.8.2. Oral Antikoagölanlar

##### 3.5.22.8.2.1. Kumarin türevleri

Varfarin, Dikumarol, Etilbiskumasetat, Fenprokuman

##### 3.5.22.8.2.2. İndandion türevleri

Fenindion

#### 3.5.22.8.3. Antitrombotik İlaçlar

Aspirin, Sulfinpirazon, Dipiridamol, Dekstranlar, Tiklopidin

#### 3.5.22.8.4. Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar

Streptokinaz, Urokinaz, Rekombinant doku plasminogen aktivatörü (rt-PA, Alteplaz), Anistreplaz (anizoylanmış plasminogen streptokinaz aktivatör kompleksi, APSAC)

### 3.5.22.9. HEMOSTATİK İLAÇLAR

#### 3.5.22.9.1. Absorbe edilebilir lokal hemostatikler

Jelatin süngeri (gelfoam), Oksitlenmiş selüloz, Trombin, Mikro fibriller kolajen hemostat (Avitene), Tromboplastin

#### 3.5.22.9.2. Antifibrinolitik İlaçlar

Aminokaproik asid, Traneksamik asid, Aprotinin (Trasylol).

#### 3.5.22.9.3. Hemofilide ve benzer hallerde kullanılan hemostatik ilaçlar

Taze dondurulmuş plazma, Dondurarak çöktürülmüş plazma (kryopresipitat), Faktör IX kompleksi, Desmpresin

#### 3.5.22.9.4. Diğer hemostatik plazma ürünleri ve ilaçlar

Kurutulmuş fibrinojen, Trombosit konsantresi, Etamsilat, K vitamini (fitomenadion), Vazopresin, Somatostatin (111,128).

**Tablo 3.1: Kalp hızını etkileyen etkenler**

---

**Kalp hızını artıranlar:**

- Arter, ven, sol ventrikül ve pulmoner dolaşımdaki baroreseptörlerin aktivitelerindeki azalma
- Atriyal gerilme reseptörleri etkinliğinin artması
- İnspirasyon
- Heyecan
- Kızgınlık
- Fazla acı ve ağrı uyandıran uyaranlar
- Hipoksi
- Ekzersiz
- Noradrenalin (\*)
- Adrenalin
- Tiroid hormonları
- Ateş
- Bainbridge refleksi

**Kalp hızını azaltanlar:**

- Arter, ven, sol ventrikül ve pulmoner dolaşımdaki baroreseptörlerin etkinliklerinde artış
- Ekspirasyon
- Korku
- Üzüntü
- Trigeminal sinirde bulunan ağrı liflerinin stimülasyonu
- İntrakraniyal basıncın artması

(\*) Noradrenalin'in kalp üzerinde doğrudan kronotropik etkisi bulunmaktadır, ancak intakt deney hayvanındaki pressör etkisiyle baroreseptörleri aktive ederek vagal tonusun artmasına ve böylece bu direkt etkiye baskın olan bir bradikardi oluşturduğu görülür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 4.1. Deney hayvanları ve mikroorganizmalar

Deney hayvanları: Bu çalışmada, erkek Swiss albino fareler (20-45 gr.), her iki cinsten albino sıçanlar (*Rattus norvegicus*, 200-350 gr., ve erkek *Sprague-Dawley* sıçanlar, 350 -550 gr., 7 aylık) ve her iki cinsten albino kobaylar (450-700 gr.) kullanılmıştır. Deney hayvanları, iyi ventile edilmiş odalarda, normal gece-gündüz siklusunda ve ortalama 18-21°C oda sıcaklığında tutulmuş, çeşme suyu, standart yem (Yem Fabrikaları, Eskişehir) ve kobaylar ise pazardan alınan taze yeşillik ve sebze ile beslenmişlerdir.

Mikroorganizmalar: *Candida albicans*, *Penicillium* sp. *Aspergillus* sp. fungusları, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. *Bacillus subtilis* ve *Branhamella catarrhalis* bakterileri kullanılmıştır.

### 4.2. Kullanılan kimyasal madde ve malzemeler

#### 4.2.1. Malzemeler

Clevenger apereyi

UV lambası

Lyofilizator (Leybold-Heraeus)

Rotavapor (Büchi)

Kronometre

Termometre

Hassas terazi (Mettler)

Büyük ölçekli laboratuvar terazisi (hayvan tartımı için)

İnce tabaka kromatografisi (ITK) tank ve plakları

Çeşitli cam malzemeler

Enjektörler (1, 2.5, 5 ve 10 ml. hacimde)

Masa lambası

Çeşitli Cerrahi malzemeler

Polietilen kanül (pe-100 ve pe-75)

Organ banyosu (Ugo-Basil, cat. 4050)

Recorder (gemini) (Ugo-Basil, cat. 7070)

Kan basınç transducer (Ugo-Basil, cat. 7016)

Cıvalı kan basıncı kalibratör ve manometresi (Ugo-Basil, cat.2900)

Bronkospazm transducer (Ugo-Basil, cat. 7020)

Rodent suni solunum pompası (Ugo-Basil, cat. 7025)

Su banyosu (Braun)

Santrifüj (Heraeus)

Kuru Hava Sterilizatörü (Heraeus)

Etüv

Otoklav

Soğuk oda

Derin dondurucu (Heraeus)

Rotary miktorom (Reichert-Jung, Alm.)

Araştırma mikroskopu (Olympus, BH2)

Fotoğraf ataçmanı (Olympus)

Boyama kapları (cam, plastik ve metal)

Lam ve lameller

Bronkospazm transducer (Ugo-Basil, cat. 7020)

Rodent suni solunum pompası (Ugo-Basil, cat. 7025)

Su banyosu (Braun)

Santrifüj (Heraeus)

Kuru Hava Sterilizatörü (Heraeus)

Gaz Kromatografisi (GC) (Shimadzu, GC9A)

Gaz Kromatografisi (Hewlett Packard GCD G1800A)

Gaz Kromatografisi/Kütle spektrofiorimetresi (GC/MS) (Shimadzu, GCMS QP2000A)

Etüv

Otoklav

Soğuk oda

Derin dondurucu (Heraeus)

Rotary miktorom (Reichert-Jung, Alm.)

Araştırma mikroskopu (Olympus, BH2)

Fotoğraf ataçmanı (Olympus)

Boyama kapları (cam, plastik ve metal)

Lam ve lameller

#### 4.2.2. Kimyasal maddeler

Distile su

Etil alkol (Tekel)

Kloroform (Merck)

Dimetil sulfoksit (Merck)  
Etil asetat (Merck)  
Asetik asit (Merck)  
Sülfürük asit (Merck)  
Vanilin (Merck)  
Hekzan (Merck)  
Azot gazı (Oksan, eskişehir)  
Silika jel (G60, Cat no. 7731, Merck)  
Silika jel (FG254, Cat no. 7730, Merck)  
NaCl (Merck)  
KCl (Merck)  
MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O (Merck)  
NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Merck)  
NaHCO<sub>3</sub> (Merck)  
Glukoz (Merck)  
CaCl<sub>2</sub> (Merck)  
Hekzobarbital (Sigma)  
Pentotal (Sigma)  
Uretan (Sigma)  
Karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>) (Merck)  
Formaldehit  
Asetilkolin (Sigma)  
Noradrenalin (Sigma)  
Histamin (Sigma)  
Fenilefrin (Sigma)  
Heparin (Sigma)  
Agar  
Diffuzyon Diskleri  
Seftriakson  
Ampisillin  
Kloramfenikol  
Eritromisin  
Ofloksasin

### 4.3. Kullanılan deneysel sistem ve düzenekler

#### 4.3.1. YAS elde edilmesi ve fraksiyonlanması

Agustos 1988 tarihinde İzmir yöresinden toplanan *O.onites* L. herbasından 100 gram, 1250 ml. distile su içinde Clevenger apareyine konularak daha önce bildirilen yönteme göre (26) distile edilmiştir. İki saatlik kaynama sonrasında uçucu yağ altında kalan sulu kısım, yağ üstte kalacak şekilde, düşük hızda uygun cam kaplarda toplanmıştır. Böylece elde edilen Yağ-Altı-Suyu (YAS) farmakolojik testlere tabi tutulmuştur.

Farmakolojik bulgulardan hareketle, YASc ince tabaka kromatografisine (ITK) uygulanmıştır. ITK ve sütun kromatografisi yöntemlerinde sabit faz olarak silika jel, mobil faz olarak toluen:etilasetat (93:7) ve kloroform kullanılmıştır. Analitik amaçla kullanılan ITK plakları 0.25 mm, preparatif ITK plaklarındaki silika jel 0.75 mm kalınlığındadır.

ITK plakları önce UV lamba altında gözlenmiş, daha sonra ise, hazırlanan %5'lik Etanollü Sülfürik asit çözeltisi ve %1'lik Etanollü vanilin çözeltisi yeterli miktarda plaklara püskürtüldükten sonra plaklar ısıtılmış ve lekeler gözlenmiştir. ITK sonucunda, biri startta (R<sub>f</sub> 0) ve diğeri R<sub>f</sub> 7 uzaklığında bulunan iki leke görülmüştür. R<sub>f</sub> 7 uzaklığındaki leke daha sonra preparatif ITK ve sütun kromatografisi yöntemleri kullanılarak izole edilmiş ve farmakolojik testlerde kullanılmıştır.

Uçucu yağ distilasyonu sırasında suya geçen maddeler, oksijenli bileşiklerdir. Bu bileşikler, sudan organik çözücülerle ekstre edilebilirler. Yaptığımız çalışmada, YAS önce hekzanla daha sonra ise kloroformla ekstraksiyona tabi tutularak oksijenli bileşiklerin sudan ayrılması sağlanmıştır. Biyoetkiyle yönlendirilmiş ayırıştırma (BYA) (bioassay directed fractionation) yöntemine uygun olarak (140,156-158) daha sonra YAS, fraksiyonlanmıştır. Hekzan ile muamele edilerek (5 kez) ayırma hunisinden alınan hekzanlı fraksiyon, rotavaporda hekzanın uçurulmasıyla yoğunlaştırılmış ve elde edilen uçucu yağ (YASh) (0.06 gr) farmakolojik testlere tabi tutulmuştur. Ayırma hunisinde kalan sulu fazın kloroform ile muamele edilmesi (5 kez) ve kloroformun daha sonra rotavaporda uçurulmasıyla elde edilen uçucu yağ (YASc) (10 mg) da aynı şekilde farmakolojik testlere tabi tutulmuştur. Sudan ayrılan bu yağlar üzerinde GC ve GC/MS analizler yapılmış ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında sunulmuştur.

Hekzan ve kloroform ile muamele sonrasında geriye kalan sulu kısım da diğeri (YASh ve YASc) gibi farmakolojik testlere tabi tutulmuştur.

#### 4.3.2. Antimikrobiyal aktivite

Clevengerde elde edilen YAS, NCCL yöntemine uygun olarak, Bauer disk diffüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal etki ve duyarlılıkları test edilmiştir.

Whatman-I kağıdından yuvarlak şekilde kesilerek hazırlanan diskler, cam şişelerde kuru ısıda sterilize edilmiştir. Bir diskin 0.015-0.020 ul. sıvı emeceği kabul edilerek, disklerin üzerine millipor filtreden geçirilerek sterilize edilmiş YAS emdirilmiş olan (0.020 ul.) diskler hazırlanmıştır. Disklerin tamamının ıslandıktan sonra, Müller-Hinton agar ve aşağıda belirtilen fungus ve bakteriler kullanılarak, disk diffüzyon yöntemi uygulamasına geçilmiştir.

Fungus olarak; *Candida albicans*, *Penicillium* sp., *Aspergillus* sp., Bakteri olarak; *Salmonella thyphimurium*, *Pseudomonas aeriginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. kullanılmıştır. Kontrol olarak *Bacillus subtilis* ve *Bronhamella catharalis* kullanılmıştır.

Etkenler ayrı petri kaplarında olmak üzere, ayrı ayrı McFarland 0.5 bulanıklığına ( $10^{-8}$  ul) eşit bulanıklıkta serum fizyolojik içinde süspansiyon şeklinde hazırlanmıştır. Hazırlanan örneklerden eşit hacimde Muller-Hinton agar besi yerine ekim yapıldıktan sonra, daha önce hazırlanmış YAS diski plaklara konulmuştur. Diskler petri plağının kenarından 1.5 cm ve kendi aralarında 2 cm. uzaklık kalacak şekilde Petri kabına yerleştirilmişlerdir.

Kontrol olarak, aynı mikroorganizmalara Seftiriakson (30 ugr.), Ampisilin (10 ugr.), Kloramfenikol (30 ugr.), Eritromisin (15 ugr.) ve Ofloksasin (10 ugr.) uygulanmıştır. Etüvde standart sıcaklıkta üremeye bırakılan mikroorganizmalar, daha sonra etüvden dışarıya alınarak değerlendirilmeye tabi tutulmuşlardır (159).

#### 4.3.3. Toksikite testleri

##### 4.3.3.1. Akut toksisite testi

Her biri 3 adet olmak üzere, erkek Swiss albino farelerden oluşan 3 ayrı grup deney hayvanlarına 0.1 ml., 0.4 ve 0.66 ml (20 ml/kg) olmak üzere YAS i.p. uygulanmış ve deney hayvanları üzerinde toksik etkiler, daha önce bildirilen yöntemle göre araştırılmıştır (160,161).

Verilen 0.4 ml ve 0.6 ml dozları, bir fareye uygulanabilecek olan dozların hayli üzerindedir, çünkü LD<sub>50</sub> tayini için, deney hayvanının vücut ağırlığının %1'inin geçilmemesi önerilmektedir (52). Dolayısıyla toksisite ölçümü gibi önemli bir konuda, herhangi bir manipulasyon hatası bertaraf edilmiş olmaktadır.

##### 4.3.3.2. Kronik toksisite testi

Her biri 5 adet *Sprague-Dawley* (350-550 gr.) sıçanlardan oluşan iki adet deney grubu oluşturulmuş ve kontrol grubuna her gün 1.0 ml. %0.9 NaCl, test grubuna 1.0 ml. (2 ml/kg) kekik yağ-altı-suyu (YAS) i.p. enjekte edilmiştir. Altı hafta boyunca her gün kontrol grubuna serum fizyolojik ve test grubuna test maddesi (YAS) enjekte edilen deney hayvanları, deney süresince her gün gözlenmiş ve altıncı hafta sonunda değerlendirmeler yapılmıştır (160,161).

#### 4.3.4. Genel davranış testi

Herbiri 5 adet erkek Swiss albino farelerden oluşan iki grup deney hayvanına, birine 0.1 ml YAS i.p. diğerine kontrol olarak 0.1 ml serum fizyolojik i.p. uygulanarak genel davranış üzerinde YAS'nun farmakolojik ve toksikolojik etkileri 'Hippocratic Screening' yöntemiyle (162) kalitatif olarak gözlenmiştir. Ayrıca, kronik toksisite deneylerinde kullanılan *Sprague-Dawley* sıçanların altı hafta boyunca devam eden test süresince her gün enjeksiyon öncesi ve sonrası olmak üzere gözlenmiş, böylelikle genel davranış testi için özellikle seçilen farelerin yanısıra, sıçanlar da genel davranış deneylerine dahil edilmişlerdir.

#### 4.3.5. Analjezi (Tail-Flick) testi

Su distilasyonu ile Clevenger aparatında yukarıda belirtildiği gibi elde edilen YAS'nun analjezik etkisi, Tail-Flick yöntemi kullanılarak (163-166) test edilmiştir. Bu testte herbiri 5 adet erkek Swiss albino farelerden oluşan iki grup kullanılmıştır. Bir gruba 0.1 ml YAS i.p. uygulanmış ve diğer gruba kontrol olarak 0.1 ml. serum fizyolojik i.p. uygulanmıştır. İlaç uygulamasından 30 dk. sonra farelerin kuyruklarına damar klempinin tutturularak aljezik stimulusa karşı reaksiyon zamanı kronometre aracılığıyla ölçülmüştür. Kuyrukların fazla zarar görmemesi amacıyla uygulama süresi 10 saniye ile sınırlı tutulmuştur.

#### 4.3.6. Barbiturat uyku zamanı testi

Herbiri 6 adet erkek Swiss albino farelerden oluşan 4 ayrı grup yapılmış ve gruplara aşağıda gösterildiği gibi ilaç enjeksiyonları i.p. olarak yapılmıştır.

Tablo 4.1'den görüleceği gibi, birinci gruba %0.9 NaCl i.p. ve heksobarbital, ikinci gruba karbontetraklorür ve heksobarbital, üçüncü gruba test maddesi (YAS) ve heksobarbital ve dördüncü gruba karbontetraklorür, test maddesi (YAS) ve heksobarbital verilerek daha önce bildirilen yöntemlere uygun olarak barbiturat uyku zamanı ölçülmüştür (145,167-169). Bu deney esnasında, deney başlangıcından sonuna kadar deney hayvanlarının sabit sıcaklıkta (37°C) bulunmasına özen gösterilmiştir.

#### 4.3.7. Safra akışı testi

Her biri en az 5 adet olmak üzere, her iki cinsten albino sıçanlar iki grup olmak üzere ayrılmıştır. Hazırlanan %20 lik üretan 1 g/kg olacak şekilde i.p. uygulanarak deney hayvanları anestezi edilmiş ve daha önce kullanılan yöntemlere uygun olarak karın ön duvarı açılarak safra kanalına polietilen kanül yerleştirilerek akan safra miktarı ölçülmüştür (145,168,170).

Safra kesesinin kanüle edilebilmesi için, önce abdomen orta hattından bir insizyon yapılarak deri ve deri altı geçildikten sonra, karın ön duvar kasları ve periton açılmıştır. *Bulbus duodeni* etrafından gevşekçe ve pankreasa dokunmadan geçirilen bir ipele duodenumun aşağı çekilmesi ve *hepatoduodenal ligament*'in ortaya çıkması sağlanmıştır. Bu ligament içindeki safra kanalı (*d.choledochus*), arkasındaki vena portaya herhangi bir zarar vermeden, pankreasla komşuluğunun en yakın noktasından yapılan bir insizyon yardımıyla polietilen kanül aracılığıyla kanüle edilmiş ve karaciğerden gelen safra toplanmaya başlanmıştır. Kanülasyon sonrası ilk bir saat stabilizasyon için beklenmiş ve daha sonraki her 15 dakikada bir, safra örneklerinin hacimleri ölçülmüştür. Stabilizasyon sonrası ilk ölçümler, herhangi bir ilaç enjeksiyonu öncesi miktarları belirtmesi açısından ölçülmüş ve daha sonra (ilk 15 dakika sonrasında) intraduodenal enjeksiyon ile, bir gruba 1.0 ml YAS, ve diğer gruba 1.0 ml serum fizyolojik uygulandıktan sonra her 15 dakikada bir safra toplanmağa devam edilmiştir.

Deney sonunda servikal dislokasyon ile kurban edilen sıçanlardan dalak, karaciğer ve pankreas nötral formol (Tablo 4.2) içine alınarak histolojik incelemeler yapılmak üzere saklanmıştır.

#### 4.3.8. İTK ile safra analizi

İntraduodenal enjeksiyonla verilen bitkisel materyalin, intraduodenal enjeksiyondan sonra deney hayvanlarından toplanan safraya geçme olasılığı bulunduğundan, toplanan safralar İTK analizine tabi tutulmuştur. Kekik yağ-altı-suyunun hekzanlı eskresi (YASh) için uygulanan aynı İTK sistemine, yukarıda anlatıldığı şekilde toplanan safralar uygulanmış, ve YAS içerisinde bulunan komponentlerin safra içerisine geçip geçmedikleri test edilmiştir. Safranın İTK analizinde mobil faz olarak kloroform (%50), sabit faz olarak 0.25 ml. kalınlığında silica gel (G60:GF254, 1:1) ile kaplanmış cam plaklar kullanılmıştır. İçinde mobil faz bulunan İTK tanklarında developpe olan plaklar, önce UV lamba altında, daha sonra ise, hazırlanan %5'lik Etanolik Sülfürik asit solusyonu ve %1'lik Etanolik vanilin solusyonundan yeterli miktarda plaklara püskürtüldükten sonra plaklar ısıtılmış ve renklenmiş olan lekeler gözlenmiş ve R<sub>f</sub> değerleri ölçülerek değerlendirilmiştir (171).

#### 4.3.9. Kan basıncı ölçümleri

%20 'lik üretanın i.p. enjeksiyonu ile anestezi edilen her iki cinsten sıçan ve kobaylar, kan basıncı ölçümleri için kullanılmışlardır. Daha önce kullanılan yöntemlere uygun olarak (172) kan basıncı ölçümleri ve gerekli cerrahi operasyon yapılmıştır.

Özetle, üretan ile anesteziye edilen deney hayvanının femoral (*a.*, *v.*, *femorales*) ve genellikle jugular ven ve carotid arter (*v.jugularis ant. et int.*, *a.carotis int.*) iyice izole edildikten sonra pe-100 polietilen kanüller aracılığıyla kanüle edilmiştir. Gerektiğinde ve özellikle kobaylar için rodent suni solunum pompasının trakeaya entübasyonu yapılarak solunumun stabilize olması sağlanmıştır. Arter basıncının transducer aracılığıyla kaydediciye (recoder) aktarılmasıyla, kan basıncı ölçümleri kağıt üzerine sürekli olarak kaydedilmiştir. Operasyon başlangıcından itibaren %0.9 NaCl içinde 100 iu/L heparin intravenöz uygulanmış ve ilaç uygulamaları için genellikle 10 iu/L heparinli solüsyonlar uygulanmıştır. Aşırı kan kaybının olduğu acil ve nadir durumlarda ise gerektiğinde, kaybolan elektrolitleri yerine koyabilmek amacıyla düşük miktarlarda, elektrolit solüsyonu i.v. uygulanmıştır. Operasyon sonrasında en az bir saat deney hayvanının stable olması için beklenmiş ve bu zaman içerisinde kan basıncı ve hayvanın sağlık durumu sürekli olarak izlenmiştir.

Stabilize olduktan sonra deney hayvanına ilaç ve madde verilmeye başlanılmış, kontrol dozları olarak histamin, noradrenalin gibi hipo- ve hipertansif ilaçlar kullanılmıştır. Herhangi bir doz uygulama öncesinde kan basıncının stabilize olmasına dikkat edilmiş ve kan basıncındaki sapmalar, cıvalı kan basıncı manometresiyle yapılan kalibrasyon ve standart kayıtlara göre ölçülmüştür.

#### 4.3.10. Bronkospazm ölçümü

Yukarıda belirtildiği gibi, üretan (1.0 - 2.0 g/kg, i.p.) ile anestezi edilip arter ve venöz kanüllerle kanüle edilen kobayların trakea'ları, uygun bir cisimle entübe edilmiştir. Trakea entübasyonu yapılan boru, amaca uygun şekilde yapılmış olan bir cam aygıtla bağlanmıştır. Bu cam aygıt Y şeklindedir ve Y'nin tam ortasından üçüncü bir boru parçası (by-pass borusu) çıkmaktadır. Böylece, birisi aşağıya, ikisi yukarıya ve bir adet ortadan 90°'lik açıyla ayrılan parça (by-pass borusu) olmak üzere dört adet bağlanma noktası (yada açıklığı) olan bu boru aracılığıyla hem Starling suni solunum pompası, hem de bronkospazm transducer (çevireç) aynı deney hayvanına bağlanabilmekte ve solunum yolları üzerindeki herhangi bir etkinin ölçülmesi mümkün olabilmektedir. Dolayısıyla, Y borunun birbirine paralel ve kısa olan üst iki ucuna starling pompasından gelen hava boruları, Y borunun ortasından 90° açıyla çıkan

ucuna (by-pass borusuna) bronkospazm transduceri ve Y borunun sapı gibi olan ve altta kalan uzun kısım ile trakea içine entübe edilmiş olan temiz ve dayanıklı boru bağlanmıştır. Bronkospazm transduceri aracılığıyla deney hayvanının soluduğu havadaki değişiklikler, uygun elektriksel sinyallere dönüştürülerek kaydediciye (recorder'a) gitmekte ve recorder aracılığıyla kağıda dökülmektedir.

Esas olarak ilk kez Konzett ve Rössler'in geliştirdiği ve daha sonra diğer araştırmacılar tarafından modifikasyonlar yapılarak geliştirilen yöntemin kullanıldığı bu deneyimizde, suni solunum pompası dakikada 72 stroke volum ile hava pompalamakta ve her defasında 7 ml. hava kobay solunum sistemine gönderilmektedir. By-pass borusundan kaçan havanın, bronkospazm transducer ile birlikte bulunan haznedeki 7-10 cm. yüksekliğinde bir su direncine maruz bırakılması sağlanmıştır. Deneylerimizde, damar kanülasyonu ve trakea entübasyonu dışında, bilateral vagotomi ve adrenalectomi gibi, preparatların stabilize olması amacıyla yönelik diğer cerrahi girişimlere başvurulmamıştır. Standart bronkospazmojen olarak histamin ( $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M) uygulanmış, YAS'nun bronkomekanik etkisi olup olmadığı test edilmiştir. İlaç uygulaması i.v. olarak v. jugularis üzerinden yapılmış ve gene deney hayvanına 100 iu/L heparin uygulaması, yukarıda belirtildiği gibi, uygulanmıştır. (172-174).

#### 4.3.11. İzole organ banyosu deneyleri

Sindirim sistemi ve diğer sistemlere ait dokular, servikal dislokasyon yapılarak kurban edilen sıçan ve kobaylardan alınarak Krebs-Henseleit solusyonu (NaCl, 118 mM/l; KCl, 4.7 mM/l;  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ , 1.2 mM/l;  $NaH_2PO_4$ , 1.2 mM/l;  $NaHCO_3$ , 25 mM/l; Glukoz, 11.1 mM/l;  $CaCl_2$ , 2.5 mM/l) içine alınmıştır. Çalışmaya alınacak olan organlar, mümkün olduğunca etraflarındaki bağ ve yağ dokusundan izole edilmeye çalışılmıştır. Organ banyosuna alınan dokuların tümü %5  $CO_2$  ve %95  $O_2$  ile havalandırılmışlardır.

##### 4.3.11.1. İzole ileum deneyleri

Kobay ve sıçan ileumu çalışmaları için, ileocaecal sfinkterden yaklaşık 30-40 santim uzaklıktan alınan ileum segmentleri kullanılmıştır. İzole organlara 1 gram ağırlık uygulanmış, izotonik ve izometrik transducer'lar aracılığıyla standart kastırıcı ve gevşeticilere karşı (KCl, asetilkolin, histamin) ve YAS ve fraksiyonlarına karşı organ cevapları ölçülmüştür (58,172,175).

##### 4.3.11.2. İzole aorta deneyleri

Her iki cinsten kobay ve sıçanlar başları vurulduktan hemen sonra karotid arterleri kesilerek öldürüldüler. Mümkün olan en kısa zamanda göğüs kafesleri açılarak aorta thoracica, diaframatik uçtan başlanarak arcus aortaya doğru, herhangi bir zarar ve gerilmeye meydan verilmeden çıkarılmış ve krebs içine alınmıştır. Aorta civarında bulunan bağ ve yağ dokuları iyice temizlendikten sonra 4-5 mm uzunluğunda halkalar şeklinde kesilmiş ve bu halkalar çelik tel tutturucular arasına yerleştirilerek 10 mL hacimdeki izole organ banyosu içine konuldular. Çelik tel tutturucuların bir ucu sabit şekilde cam banyo içine, diğeri ise isometrik transdusere bağlanmıştır. Tüm bu işlemler esnasında damar segmentlerinin luminal yüzeylerinin ve endotel tabakasının zarar görmemesi için azami dikkat ve itina gösterilmiştir. Reservuar çözeltisi her 15 dakikada bir yenilenmiş ve preparatlar 1 gramlık pasif gerim ve bir buçuk saat inkubasyon süresi uygulanmıştır. Kasılma ve gevşeme yanıtları uygun bir kaydedici aracılığıyla kağıda dökülmüştür (129,130,176-181).

#### 4.3.11.3. İzole vas deferens deneyleri

Erkek sıçan ve kobayların başları vurularak öldürüldükten hemen sonra longitudinal bir şekilde abdominal deri ve deri altı geçilerek pubise doğru inilerek vas deferensler açığa çıkarılmıştır. Testislerden gelen her iki vas deferens, kesilmeden önce etrafındaki bağ dokulardan künt disseksiyon yapılarak temizlenmiş ve uygun bir cerrahi makas ile kesilerek fizyolojik çözelti içine alınmıştır. Alınan vas deferenslerde, prostatik ve epididimal kısımlarının her zaman eşdeğer ölçüde var olmasına dikkat edilmiştir. Yarım gram pasif gerim altında, isometrik ve isotonik transducerlar kullanılarak izole organ banyosu içine yerleştirilmiş ve en az bir saat inkubasyon süresinden sonra kasılma ve gevşeme yanıtları alınmaya başlanmıştır. Transducerler aracılığıyla alınan izole organ yanıtları, uygun bir recorder aracılığıyla kağıda dökülerek incelemeye alınmış ve istatistik incelemeleri yapılmıştır (182-186).

#### 4.3.12. Histolojik çalışmalar

##### 4.3.12.1. Fare karaciğeri

Fare karaciğeri üzerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla, her biri en az 5 adet deney hayvanı (erkek Swiss albino fareler) bulunan dört ayrı deney grubu oluşturulmuştur. Bu deney gruplarından birincisine sadece serum fizyolojik, ikincisine sadece YAS, üçüncüsüne serum fizyolojik ve subtoksik dozda parasetamol (60 mg/kg), dördüncü gruba YAS ve subtoksik dozda parasetamol (60 mg/kg, i.p.) uygulanmıştır.

Deney hayvanlarına serum fizyolojik ve YAS enjeksiyonları günde bir kez olmak üzere, peşpeşe 4 gün boyunca uygulanmış ve son uygulamadan iki saat sonra 60 mg/kg parasetamol i.p. uygulandıktan sonra karaciğerler nötral formol çözeltisi içine atılarak histolojik incelemeler için saklanmışlardır.

Nötral formol çözeltisi içinde fikse edilen dokular, daha sonra doku takibine alınarak işleme konulmuştur (187,188). Özetle, 3-6 saat çeşme suyunda yıkamaya alınan dokular, birer saat süreyle giderek artan derişimlerde (%70, %80, %90, %96 ve absölü) etanol serisinden geçirilerek dehidrate edildikten sonra yaklaşık yarım saat saf ksilol ve daha sonra ksilol:parafin (1:1) çözeltisi içinde bekletildikten sonra sıvı parafin blokları hazırlanarak rotary mikrotomda kesilmek üzere hazırlanmıştır.

Parafin bloklar, mikrotomda kesilerek sıcak su banyosuna (40°C) alınmış ve burada iyice açılmaları sağlanan kesitler, etüvde parafinlerinden eriyerek kurtulması için bekletilmiş ve nihayet lam üzerine alınarak boyamaya geçilmiştir (şekil 4.1). Hematoksilen-Eosin ile boyanan kesitler mikroskopta değerlendirilmeye alınmış ve fotomikroskopta fotoğrafları çekilmiştir.

#### 4.3.12.2. Sıçan karaciğeri

Yukarıda kısım 2.3.7'de anlatıldığı gibi, safra akış deneyine tabi tutulan sıçanlar, deney sonunda kurban edildikten sonra karaciğerleri deney sonunda alınmış ve küçük küçük şeklinde kesilen karaciğer parçaları hemen nötral formol içine konulmuştur. Yukarıda 4.3.12.1 kısmında detaylı olarak anlatıldığı gibi, önce fikse edilen dokular, daha sonra bir seri alkollerden geçirilerek suyu alınıp parafin bloklar halinde getirilmişlerdir. Parafin bloklardan rotary mikrotomda kesitler alınarak kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanmış ve preparatlar incelemeye alınmıştır (187,188). Mikroskopta incelemeye tabi tutulan kesitlerin, fotomikroskop yardımıyla fotoğrafları çekilmiştir.

#### 4.3.12.3. Sıçan dalağı

Yukarıda kısım 4.3.7'de anlatıldığı gibi, safra akış deneyine tabi tutulan sıçanlar, deney sonunda kurban edildikten sonra dalakları deney sonunda alınmış ve dalak hilusunda geçen bir longitudinal hat boyunca kesilen dalak parçaları hemen nötral formol içine konulmuştur. Yukarıda 4.3.12.1 kısmında detaylı olarak anlatıldığı gibi, önce fikse edilen dokular, daha sonra bir seri alkollerden geçirilerek suyu alınıp parafin bloklar halinde getirilmişlerdir (şekil

4.1). Parafin bloklardan rotary mikrotomda kesitler alınarak Hematoksilen - Eosin ile boyanmış ve preparatlar incelemeye alınmıştır (187,188). Mikroskopta incelemeye tabi tutulan kesitlerin, fotomikroskop yardımıyla fotoğrafları çekilmiştir.

#### 4.3.12.4. Sıçan pankreası

Yukarıda kısım 2.3.7'de anlatıldığı gibi, safra akış deneyine tabi tutulan sıçanlar, deney sonunda kurban edildikten sonra pankreasları deney sonunda alınmış ve pankreasın corpus kısımlarında alınan parçaları hemen nötral formol içine konulmuştur. Yukarıda 2.3.12.1 kısmında detaylı olarak anlatıldığı gibi, önce fikse edilen dokular, daha sonra bir seri alkollerden geçirilerek suyu alınıp parafin bloklar halinde getirilmişlerdir (şekil 4.1). Parafin bloklardan rotary mikrotomda kesitler alınarak, Hematoksilen - Eosin ile boyanmış ve preparatlar incelemeye alınmıştır (187,188). Mikroskopta incelemeye tabi tutulan kesitlerin, fotomikroskop yardımıyla fotoğrafları çekilmiştir.

#### 4.3.13. Anti-Obesite testi

Aynı günde (10.08.1993) doğmuş oldukları için aralarında yaş farklılığı bulunmayan ve soy farklılığı bulunmayan homojen bir denek grubu (erkek Sprague-Dawley sıçanlar) bu deneyde kullanılmıştır. Her biri 5 adet sıçandan oluşan iki adet deney grubu yapılmış ve birisi test, diğeri ise kontrol grubu olarak çalışılmıştır. Kontrol grubuna serum fizyolojik (%0.9 NaCl, 2.0 ml/kg, i.p.) ve test grubuna test maddesi (YAS, 2.0 ml/kg., i.p.) kırkük gün boyunca enjekte edilmiştir. Her gün enjeksiyonlar yapılmış ve hayvanların ağırlıkları, her gün enjeksiyonlarla eşzamanlı olarak, uygun bir tartı aracılığıyla ölçülmüştür.

#### 4.3.14. Biyokimyasal çalışmalar

Sprague-Dawley sıçanlar ile yapılan zayıflatıcı etki çalışmalarının 43.ncü gününde, hafif anestezi altındaki sıçanlardan kardiyak ponksiyon ile kanlar alınmış ve santrifüjlenerek elde edilen serumlarında aşağıda belirtilen parametreler tayin edilmiştir (189,190).

##### 4.3.14.1. Kan şeker düzeyleri

Sprague-Dawley sıçanlardan 43. günde kardiyak ponksiyon ile alınan kanların santrifüjlenmesiyle elde edilen serumları, otoanalizör (Boehringer-Mannheim, Hitachi 911) kullanılarak kan şeker düzeyleri için teste tabi tutulmuşlar ve elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

##### 4.3.14.2. Kan trigliserit düzeyleri

Sprague-Dawley sıçanlardan 43. günde kardiyak ponksiyon ile alınan kanların santrifüjlenmesiyle elde edilen serumları, otoanalizör (Boehringer-Mannheim, Hitachi 911) kullanılarak kan trigliserit düzeyleri için teste tabi tutulmuşlar ve elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

#### 4.3.14.3. Kan kolesterol düzeyleri

Sprague-Dawley sıçanlardan 43. günde kardiyak ponksiyon ile alınan kanların santrifüjlenmesiyle elde edilen serumları, otoanalizör (Boehringer-Mannheim, Hitachi 911) kullanılarak kan kolesterol düzeyleri için teste tabi tutulmuşlar ve elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

#### 4.3.15. Yüzme testi

Her biri dört adet Swiss albino erkek fareden oluşan iki ayrı deney grubu oluşturulmuş ve bir gruba, kontrol grubu olmak üzere 0.1 ml. %0.9 NaCl, diğer gruba ise test grubunu oluşturmak üzere 0.1 ml. test maddesi (YAS) i.p. olarak uygulanmıştır. İlaç uygulamasından bir saat sonra her iki gruba ait deney hayvanları yüzme testine tabi tutulmuşlar ve yüzme süreleri, daha önce yapılan yöntemlere uygun olarak ölçülmüştür (191-193).

#### 4.3.16. İstatistik hesaplamalar

İn vivo ve in vitro deneylerden elde edilen deneysel veriler;

a) Öncelikle IBM PS/2 Model 80 üzerinde (IBM-DOS, ver. 5.0) bulunan bir ascii editör (Qedit.exe, ver. 2.15, Semware, GA) ile edit edilmiştir.

b) Edit edilen veriler, senkron çalışabilen uygun bir modem (Nokia, PTT-DM-V.22 bis marka) aracılığı ile, IBM PS/2 üzerinde çalışan bir emulasyon programının yardımıyla (IBM v.1.01), ana çatıya (mainframe) [IBM 4341 (vm/sp, rel. 5.0)] aktarılmış ve bu ana çatı üzerinde çalışan Minitab paket programı (Princeton Univ., ver. 8.2) kullanılarak, istatistik işlemler yapılmıştır. Elde edilen istatistik sonuçlar, Student'in *t testi* kullanılarak değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır (194,195).

Minitab paket programının, en verimli ve çabuk sonuç alınabilmesi amacıyla küçük program parçaları (komutlar dizisi) hazırlanma yoluna gidilmiştir. Bu amaçla, önce sayısal deney sonuçları okutularak istenilen işlemlerin yapılması sağlanmıştır. Örnek olarak;

i) [barbitur veri a] isimli bir dosya açılarak, dört kolon ve beş satırdan oluşan sadece rakamsal verilerden meydana gelen bir kütük oluşturulmuştur.

ii) [barbitur veri a] isimli kütükte bulunan verilerin işlenebilmesine yönelik olarak, istenilen komutlar dizisi [barbitur kos a] isimli bir başka kütüğe yazılmıştır. [barbitur kos a] kütüğü içinde ise şu komutlar bulunmaktadır:

```
"read 'barbitur veri a' c1-c4
outfile 'barbitur out a'
name c1='kontrol' c2='CCl4' c3='Yas' c4='test'
desc c1-c4
twos t c1 c2
twos t c1 c3
twos t c1 c4
twos t c3 c4
print c1-c4
outfile 'terminal'
stop"
```

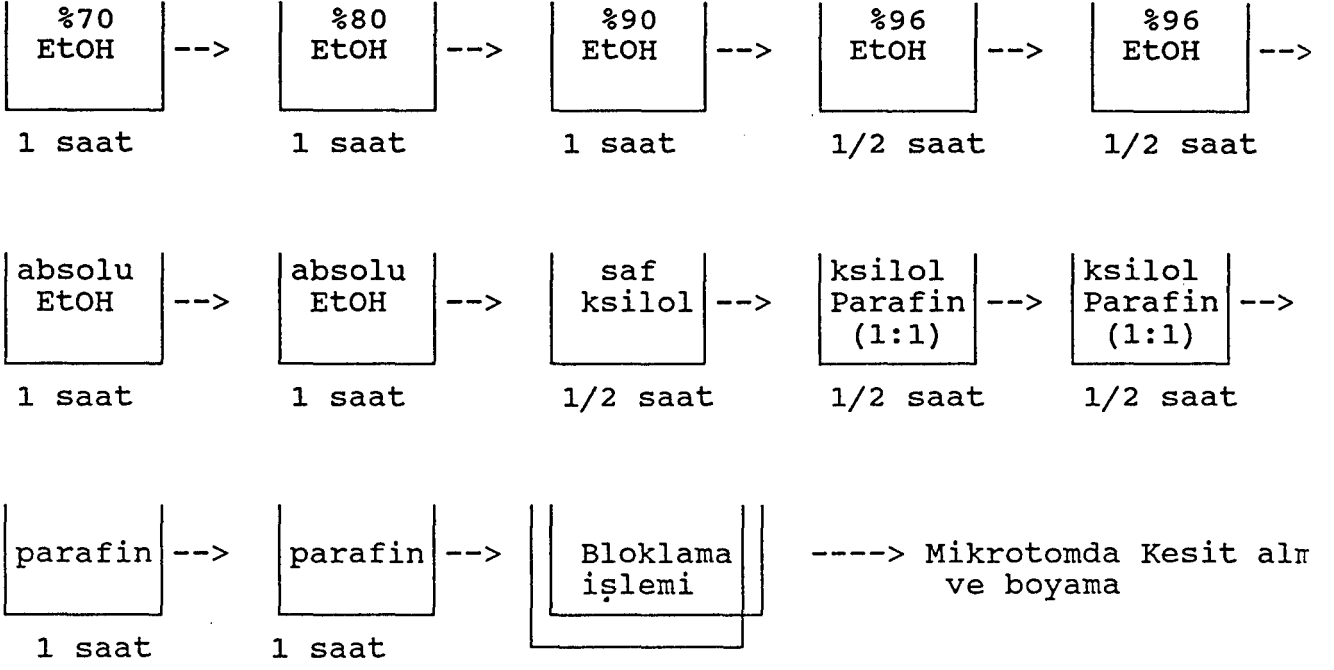
iii) Bu iki kütüğün edit edilmesi bitince, Minitab programı çağrılarak ve [execute 'barbitur kos a'] komutu verilerek işlemlerin yapılması sağlanmış ve nihayet istatistik sonuçlar, [barbitur out a] kütüğü içinde elde edilmiş olmaktadır.

**Tablo 4.1:** Barbiturat uyku zamanı için gruplar ve verilen ilaçlar

<u>Gruplar</u>	<u>Uygulanan ilaçlar</u>
1. Grup:	%0.9 NaCl + Hekzobarbital
2. Grup:	CCl <sub>4</sub> + Hekzobarbital
3. Grup:	YAS + Hekzobarbital
4. Grup:	CCl <sub>4</sub> + YAS + Hekzobarbital

**Tablo 4.2:** Histolojik doku takibi için nötral formol bileşimi (196)

<u>Kimyasal madde</u>	<u>Miktar</u>
Formalin	100 ml.
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (anhydr.)	6.5 g.
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	4.0 g.
Distile su	900 ml.



Şekil. 4.1. Histolojik Olarak Dokunun Takibi

BULGULAR

## 5. BULGULAR

### 5.1. YAS fraksiyonları ve etkinlikleri

Biyoetki ile yönlendirilmiş ayrıştırma (bioassay directed fractionation) yöntemiyle yapılan kimyasal çalışmalarda, yağ altı suyundan hekzan (YASh) ve kloroformla (YASc) yapılan ekstraksiyonlar sonucu elde edilen uçucu yağların, tahmin edildiği gibi, oksijenli bileşikler taşıdığı gözlenmiştir. Kontrol olarak kekik uçucu yağıyla birlikte yapılan İTK analizlerinde, YASh fraksiyonunun uçucu yağdakine benzer bileşikler taşıdığı görülmesine rağmen, uçucu yağdakinden farklı R<sub>f</sub> değerlerinde yürüyen maddelere ait ve dahası aynı maddelere sahip olmaları durumunda dahi farklı derişimlerde olduklarını gösteren renk ve büyüklüklerde lekeler gözlenmiştir. Dolayısıyla YASh fraksiyonuyla yapılan İTK analizleri sonucunda, YASh içerisinde uçucu yağ benzeri bileşiklerin var olduğu, ancak farklı yapı ve derişimlerde maddelerden meydana geldiği sonucuna varılmıştır (şekil 5.1-5.3). YASh fraksiyonu ile yapılan izole organ banyosu deneylerinde, YAS'a nazaran çok kuvvetli bir inhibitör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (şekil 5.5, 5.6, 5.19, 5.20, 5.28)

YAS'ndan elde edilen kloroformlu ekstrenin (YASc), YAS'nun kardiyovasküler etkisinden sorumlu fraksiyon olduğu görülmüştür. Bunun üzerine yapılan preparatif İTK ile izole edilen R<sub>f</sub> 7 uzaklığındaki lekede bulunan madde(lerin) kardiyovasküler etkiden sorumlu oldukları gözlenmiştir. YASc fraksiyonunun startta kalan kısmının ise, kan basıncı üzerinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (şekil 5.18).

Kısım 4.3.1.'de detaylı olarak anlatıldığı gibi, birbirinden farklı mobil fazlar ile test edilen YASc fraksiyonunun R<sub>f</sub> 7 lekesinde, test edilen mobil fazlar ile tek bir leke şeklinde görülmüş ve bu veriler ışığında bu lekeyi oluşturan maddelerin, kekiğin kardiyovasküler etkisinden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (şekil 5.18).

YAS'dan elde edilen kloroformlu ve hekzanlı fazdan geriye kalan sulu kısımda herhangi bir farmakolojik etki gözlenmemiştir.

YASh'de yağın % 99'una karşılık gelen 27 bileşik, YASc'de ise yağın % 83'üne karşılık gelen 36 bileşik tanımlanmıştır.

Hekzanla elde edilen yağda (YASh), ana bileşik olarak karvakrol (% 73), timol (% 6), alfa-terpineol (% 4,7), linalool (%3,4) ve borneol (% 2,7) bulunmuştur. Kloroformla elde edilen yağda (YASc) ise bulunan ana bileşikler şunlardır: Karvakrol (% 26,3), 3,7-dimetil-1-okten-3,7-diol (% 21), cis-p-menth-4-en-1,2-diol (% 15,6), cis-p-menthen-1,8-diol (% 6,2), cis-p-menth-3-en-1,2-diol (% 1,6), timol (% 1,5) (tablo 5.1).

Kloroformla elde edilen yağda ekstrede, mentendiol'lerin yüzdesi oldukça yüksek bulunmuştur (% 45,5). Oysa hekzanla elde edilen yağda bulunan mentendiol'lerin miktarları son derece düşüktür (% 1,5) (Tablo 5.1).

## 5.2. Antimikrobiyal aktivite

Kısım 4.3.2.'de detaylı olarak anlatıldığı şekilde çeşitli fungus ve bakteriler üzerinde etkisi test edilen YAS sonuçları aşağıda verilmiştir (tablo 5.2).

Tablodan görüldüğü gibi, kontrol gruplarına ve karşılaştırma amacıyla kullanılan antibiyotiklere birlikte değerlendirilen YAS'nun, test edilen mikroorganizmalar gözününde bulundurulduğunda, hiç bir antibakteriyel ve antifungal etkisi bulunmamaktadır.

## 5.3. Toksikite testleri

### 5.3.1. Akut toksisite testi

Standart yöntem kullanılarak albino fareler üzerinde yapılan akut toksisite testleri ve 48 saatlik gözlem sonucunda, YAS'nun uygulanabilecek maksimum dozda dahi hiç bir toksisiteye sahip olmadığı görülmüştür (tablo 5.3).

### 5.3.2. Kronik toksisite testi

Yedi aylık *Sprague-Dawley* sıçanlara altı hafta süresince hergün test maddesi enjekte edilerek yapılan kronik toksisite deneyi sonucunda, test maddesinin deney hayvanlarında kronik olarak gelişen bir toksisiteye yol açmadığı gözlenmiştir (tablo 5.3).

## 5.4. Genel davranış testi

Albino fareler kullanılarak yapılan bu testte, YAS distilatının genel davranışlar üzerinde kalitatif olarak gözlenebilecek bir davranış değişikliğine yol açmadığı gözlenmiştir. Farelerin yanısıra, kronik toksisite testi amacıyla kullanılan sıçanların günlük enjeksiyonları esnasında da genel davranışları gözlemlenmiş, ve sıçanlarda her hangi bir davranış (hiper- yada hipo-aktivite ve sedasyon gibi) değişikliği olmadığı gözlenmiştir.

## 5.5. Analjezi (tail-flick) testi

Standart analjezik testlerin albino fareler üzerinde uygulanması sonucunda, ölçülen sürelerde, hiç bir anlamlı farklılık görülmemiş ve dolayısıyla analjezik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Tartışma kısmında belirtileceği üzere, YAS distilasyonu esnasında elde edilen *O.onites* L. uçucu yağının belirgin bir analjezik etkisi vardır ve doğrusunu



Histamine olan duyarlılıklarından dolayı kobaylarla yapılan bronkospazm testlerinde, YAS'nun intravenöz uygulanması sonucunda, bronkospazmojenik bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (şekil 5.21). Yapılan bronkospazm deneyi sonucunda, solunum sistemi üzerinde YAS'un etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

#### 5.11. İzole organ banyosu deneyleri

##### 5.11.1. İzole ileum deneyleri

Sıçan ve kobay izole ileumları kullanılarak yapılan deneyler sonucunda YAS'nun inhibitör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (şekil 5.5). Bu inhibitör etkinin YASh fraksiyonundan, dolayısıyla heksana geçebilen uçucu yağ benzeri bileşiklerden ileri geldiği ve YASh'nin çok kuvvetli bir inhibitör ve antispazmojenik etkisi olduğu gözlenmiştir (şekil 5.6, 5.20 ve 5.28).

YAS'nun ileumun distal parçası üzerinde her zaman tipik bir inhibisyona yolaçmayıp stimülasyonlara neden olduğu ve bu etkinin YASc fraksiyonundan ileri geldiği, ayrıca YASc'nin bu etkisinin prazosin ile bloke edilebilen tipte spesifik bir etki olduğu gözlenmiştir (şekil 5.27 ve 5.29).

##### 5.11.2. İzole aorta thoracica deneyleri

Her iki cinsten sıçan ve kobaylara ait aorta thoracica üzerinde yapılan deneyler sonucunda sıçan ve kobaylarda farklı cevaplar elde edilmiş ve bu nedenle belki de deneysel çalışmanın en çelişkili gözüken kısmını izole aorta çalışmaları oluşturmuştur. Standardart farmakolojik yöntemler kullanıldığı halde, organ banyosundaki her aorta aynı sonucu vermemiştir. Aşağıdaki verilerden görüldüğü gibi, YAS izole sıçan aortası üzerinde belirgin bir inhibitör etkinlik gösterirken (şekil 5.14 ve 5.24), izole kobay aortası üzerinde aynı düzeyde inhibitör etki yoktur, ayrıca çok belirgin olmamakla birlikte kastırıcı bir etki gözlenmektedir (şekil 5.15 ve 5.25). YAS'nun kendi başına herhangi bir kastırıcı etkisinin bulunmadığı gözlenmiş ve noradrenalin cevapları üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Öte yandan YAS'nun kloroformlu ekstresi olan YASc'nin tek başına hem izole kobay aortası üzerinde (şekil 5.23 ve 5.25) hem de izole sıçan aortası üzerinde kastırıcı etkiye yol açtığı (şekil 5.26) ancak kasılmaların prazosin'e dirençli olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle, YAS'nun başlangıçta çelişkili gibi görünen izole aorta üzerindeki etkisinin türe özgü bir farklılıktan ileri geldiği, aynı organ arasındaki bu farklılığın türe özgü olduğu ve dolayısıyla

YAS'ndaki bazı inhibitör maddelerin, YASc'nin kastırıcı etkisine karşın sıçan aortasında etkili olabildikleri fakat aynı inhibitör etkiye kobay aortasının duyarlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

### 5.11.3. İzole vas deferens deneyleri

İzole aorta deneyleriyle birlikte, erkek sıçanlardan alınan vas deferensler üzerinde çalışmalar yürütülmüş ve YAS ve YASc'nin vas deferens üzerinde herhangi bir kastırıcı etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (şekil 5.16 ve 5.22).

## 5.12. Histolojik çalışmalar

### 5.12.1. Fare karaciğeri

Yapılan histolojik kesitlerde, karaciğer dokusunda, özellikle hepatik sinuzoitlerde YAS'nun mononükleer fagosit sayısında bir artışa yolaçtığı gözlenmiştir. Subtoksik parasetamol uygulaması nedeniyle, herhangi bir toksik belirtiyeye yolaçmamış olması (nekrotik alanlar görülmemektedir), mononükleer fagosit artışı ve hepatik sinuzoitlere infiltrasyonun bir toksisite belirtisi olarak değil, fakat retikuloendotelyal hücre üzerine bir etki şeklinde yorumlanabileceği sonucuna varılmıştır (şekil 5.30 ve 5.31).

### 5.12.2. Sıçan karaciğeri

Safra akış deneyi sonunda sıçanlardan alınan karaciğerlerin ışık mikroskopik incelenmesi sonucunda, (YAS verilen) test grubunda kontrol grubundan anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir. Sıçan karaciğeri üzerinde YAS'nun herhangi bir toksik etkisini bildiren hiç bir histolojik görüntüye rastlanmamıştır. Ne hepatik sinuzoitlerde, ne safra kanalikülleri, ne de portal alanlarda önemli bir değişme gözlenmemiştir (şekil 5.32 ve 5.33).

### 5.12.3. Sıçan pankreası

Safra akış testi deneyi sonucunda sıçanlardan alınan pankreasların ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda, (YAS uygulanan) test grubundaki bulguların kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği gözlenmiştir. Pankreas dokusunun ekzokrin ve endokrin yapıları dikkatlice incelenmiş ve histolojik yapı açısından, kontrol grubundan anlamlı ölçüde herhangi bir farklılığın bulunmadığı gözlenmiştir. Histoloji yapı ve doku organizasyonu açısından YAS'nun ne endokrin pankreas üzerinde, ne de ekzokrin pankreas üzerinde toksik yada farmakoterapötik etkinliğe işaret eden bir mikroskopik görüntüye rastlanmamıştır. Dolayısıyla, burada kullanılan deney sistemi ve deney hayvanlarına dayanarak endokrin ve ekzokrin pankreas üzerinde YAS'nun histolojik açıdan herhangi bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır (şekil 5.34 ve 5.35)

#### 5.12.4. Sıçan dalağı

Safra akış testi deneyi sonucunda sıçanlardan alınan dalaklarının ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda, (YAS uygulanan) test grubundaki bulguların kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği gözlenmiştir. Ne dalağın kendine özgü sinuzoitlerinde, ne de beyaz pulpa yapısı ve splenik dolaşımında kontrol grubundan anlamlı ölçüde farklı görüntüler bulunamamıştır. Dolayısıyla burada kullanılan test düzeneği ve deney hayvanları gözönüne alınarak, YAS'nun, retikuloendotelyal sistemin bir parçası olarak kabul edilen dalağın beyaz pulpası ve kırmızı pulpası üzerinde, histolojik açıdan toksik yada farmakoterapötik etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (şekil 5.36 ve 5.37).

#### 5.13. Anti-Obesite testleri

Aynı günde (10.agos 1993) doğmuş olan *Spragu-Dawley* sıçanların özellikle obesite testi için kullanılarak yapıldığı obesite/anti-obesite testi sonucunda, test (YAS) maddesinin verildiği grubun vücut ağırlıkları ile serum fizyolojik verilmiş olan kontrol grubunun vücut ağırlıkları arasında anlamlı hiç bir farklılık bulunmamıştır. Bu deneyin sonucu olarak, YAS'nun ne akut ne de kronik dönemde, obesite üzerinde olumlu yada olumsuz herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (tablo 5.5, 5.6 ve şekil 5.10).

#### 5.14. Biyokimyasal çalışmalar:

*Sprague-Dawley* sıçanlar ile yapılan zayıflatıcı etki çalışmalarının 43.ncü gününde sıçanlardan kardiak ponksiyon ile kan alınmış ve santrifüjlenerek elde edilen serumlarında kan şekeri, trigliserit ve kolesterol düzeyleri tayin edilmiştir. Sıçan serumlarında şeker, trigliserit ve kolesterol düzeylerinin ölçülmesi sonucunda, kontrol grubu ile test grubu arasında her hangi bir farklılığın olmadığı ve YAS'nun kronik olarak sıçanlara uygulanması sonucunda kan şekeri, trigliserit ve kolesterol düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür (tablo 5.7 ve şekil 5.11, 5.12 ve 5.13).

#### 5.15. Yüzme testi

Swiss albino erkek farelerden oluşturulan iki ayrı deney grubu (kontrol ve test grupları) ile yapılan yüzme testi sonucunda elde edilen verilere bakıldığında, kontrol ve test gruplarının verileri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (tablo 5.8 ve şekil 5.17). Dolayısıyla, YAS'nun fare yüzme performansı üzerinde olumlu yada olumsuz herhangi bir etkiye yolaçmadığı sonucuna varılmıştır.

**Tablo 5.1:** YASh ve YASc'nin kimyasal bileşimleri (%)

Bileşik	YASh	YASc	
1,8 Cineole	0.31	-	
2,6-Dimethyl pyridine	-	0.13	
4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone	-	0.15	
(Z)-3-Hexen-1-ol	0.06	0.10	
6-Methyl-3-heptanol	0.13	-	
<i>cis</i> -Linalool oxide (furanoid)	0.96	0.29	
1-Octen-8-ol	0.63	0.09	
Furfural	-	1.05	
<i>trans</i> -Linalool oxide (furanoid)	1.16	-	
Camphor	0.07	-	
Linalool	3.35	0.55	
2-methyl propanoic acid	-	0.35	
Terpinen-4-ol	1.83	0.26	
Hotrienol	-	0.10	
4,4-Dimethyl but-2-enolide	-	0.16	
<i>g</i> -Valerolactone	-	0.16	
Butyrolactone	-	0.33	
Furfuryl alcohol	-	0.28	
4-methyl-4-Vinylbutyrolactone (*)	0.10	0.30	
<i>α</i> -Terpineol	4.65	0.90	
Borneol	2.66	0.48	
<i>g</i> -Hexalactone	-	0.13	
<i>cis</i> -Linalool oxide (pyrenoid)	0.22	0.37	
Pentanoic acid	-	0.26	
<i>trans</i> -Linalool oxide (pyrenoid)	0.29	0.44	
Nerol	0.09	-	
Geraniol	0.41	0.06	
<i>p</i> -Cymen-8-ol	1.02	0.29	
Hexanoic acid	0.10	0.71	
Benzylalcohol	0.04	0.52	
Phenylethylalcohol	0.11	0.37	
4-Hydroxypiperitone	0.05	-	
3,7-Dimetyl-1-octen-3,7-diol	0.34	21.03	
( <i>E</i> )-2-Hexenoic acid	-	0.37	
Phenol	-	0.06	
<i>p</i> -Menth-1-ene-4,8-diol	-	0.30	
<i>cis-p</i> -Menthan-1,8-diol	tr	6.22	
<i>cis-p</i> -Menth-4-ene-1,2-diol	1.15	15.59	
<i>cip-p</i> -Menth-3-ene-1,2-diol	-	1.57	[tr: trace]
<i>trans-p</i> -Menthan-1,8-diol	-	0.82	
Eugenol	0.05	-	[(*) tentative
Thymol	6.10	1.47	identification]
Carvacrol	73.01	26.24	
	% 98.89	% 82.5	

**Tablo 5.2:** Kekik Yağ-Altı-Suyu'nun bazı mikroorganizmalar üzerine olan etkisi

	Uygulanan Mikroorganizmalar								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Antibiyotik:</b>									
<b>Ceftriaxon</b>	D	D	D	D	R	R	R	R	D
<b>Ampicillin</b>	D	D	R	R	R	R	R	R	D
<b>Kloramfenikol</b>	D	D	R	D	R	R	R	R	D
<b>Eritromisin</b>	D	R	R	D	R	R	R	R	D
<b>Ofloksasin</b>	D	D	D	D	R	R	R	D	D
<b>YAS</b>	R	R	R	R	R	R	R	R	R

**Mikroorganizmalar:** 1= *Bacillus subtilis*, 2= *Escherichia coli*, 3= *Klebsiella* 4= *Pseudomonas aeruginosa* 5= *Candida albicans* 6= *Penicillium* 7= *Aspergillus* 8= *Salmonella typhimurium* ve 9= *Branhamella catarrhalis* türleridir.

**D=** Duyarlı, **R=** rezistan

**Tablo 5.3:** Kekik YAS'nun Akut ve Kronik Toksikite Sonuçları

Test	Hayvan	Süre	Dozlar ml/kg i.p	Mortalite
Akut Toksikite	Fare	48 saat	3.3	0/3
			13.3	0/3
			21.9	0/3
			LD <sub>50</sub> > 21.9 ml/kg	
Kronik Toksikite	Sıçan	43 gün	2.5	0/5

**Tablo 5.4:** Kekik Yağ-Altı-Suyu'nun barbiturat uyku zamanı üzerine olan etkisi

Gruplar	Ortalama Uyku süresi ± SEM (dk.)
Grup 1 (kontrol)	29.5 ± 1.83
Grup 2 (CCl <sub>4</sub> )*	102.17 ± 3.79
Grup 3 (YAS)**	38.5 ± 2.19
Grup 4 (YAS + CCl <sub>4</sub> )	74.0 ± 7.72

(\*) : Karbontetraklorür, (\*\*) : Kekik Yağ-Altı-Suyu

**Tablo 5.5:** Kekik YAS'nun Sıçan Vücut Ağırlıkları Üzerine etkisi (ortalama değerler)

Gün	Kontrol	SH-K*	Test	SH-T**
1	500.3	15.3	486.9	11.8
2	500.7	14.3	488.0	10.8
3	500.7	14.7	485.1	11.6
4	500.3	14.1	485.9	10.6
5	502.7	14.2	487.7	12.1
6	503.7	14.2	470.0	10.8
7	491.6	17.6	488.4	16.8
8	504.4	16.5	495.0	17.4
9	503.8	16.1	495.8	17.5
10	500.8	15.9	495.2	18.3
11	495.8	15.7	494.0	19.4
12	499.2	18.1	500.4	18.7
13	501.2	15.4	487.0	18.3
14	501.4	15.9	501.2	18.3
15	507.4	17.1	507.0	20.1
16	505.2	16.2	502.6	19.4
17	500.4	17.2	497.6	20.9
18	501.0	16.9	503.2	21.2
19	505.8	17.7	507.2	22.2
20	499.6	17.7	505.4	24.2
21	499.2	19.4	502.2	21.6
22	502.0	16.7	506.4	21.3
23	503.0	18.0	500.4	25.3
24	503.4	17.9	498.2	24.3
25	506.0	18.7	501.4	26.8
26	509.8	19.7	501.0	28.3
27	510.2	19.3	494.0	30.2
28	510.6	18.0	498.6	33.9
29	511.8	18.9	492.2	34.5
30	514.2	17.2	493.0	37.4
31	508.2	18.7	486.4	37.7
32	512.0	19.1	482.4	38.8
33	519.0	19.1	486.2	40.7
34	514.4	19.3	483.6	41.5
35	516.8	18.6	482.2	43.9
36	513.4	18.5	486.8	41.5
37	512.8	19.3	486.8	37.4
38	516.8	20.2	490.4	38.8
39	519.8	19.3	498.4	37.6
40	523.2	20.0	499.8	36.2
41	524.0	18.8	492.2	34.7
42	520.2	19.1	501.4	36.0

(\*) Kontrol grubu değerlerine ait ortalamanın Standart Hatası

(\*\*) Test grubu değerlerine ait ortalamanın Standart Hatası

**Tablo 5.6:** Kekik YAS'nun Sıçan Vücut Ağırlıkları Üzerine etkisi (yüzde değerler)

Gün	% Kontrol	% SH-K*	% Test	% SH-T**
1	100.000	3.05817	100.000	2.42350
2	100.080	2.85828	100.226	2.21811
3	100.080	2.93824	99.630	2.38242
4	100.000	2.81831	99.795	2.17704
5	100.480	2.83830	100.164	2.48511
6	100.680	2.83830	96.529	2.21811
7	98.261	3.51789	100.308	3.45040
8	100.820	3.29802	101.664	3.57363
9	100.700	3.21807	101.828	3.59416
10	100.100	3.17809	101.705	3.75847
11	99.101	3.13812	101.458	3.98439
12	99.780	3.61783	102.773	3.84062
13	100.180	3.07815	100.020	3.75847
14	100.220	3.17809	102.937	3.75847
15	101.419	3.41795	104.128	4.12816
16	100.979	3.23806	103.224	3.98439
17	100.020	3.43794	102.198	4.29246
18	100.140	3.37797	103.348	4.35408
19	101.099	3.53788	104.169	4.55946
20	99.860	3.53788	103.800	4.97022
21	99.780	3.87767	103.142	4.43623
22	100.340	3.33800	104.005	4.37461
23	100.540	3.59784	102.773	5.19614
24	100.620	3.57785	102.321	4.99076
25	101.139	3.73776	102.978	5.50421
26	101.899	3.93764	102.896	5.81228
27	101.979	3.85768	101.458	6.20251
28	102.059	3.59784	102.403	6.96241
29	102.299	3.77773	101.089	7.08564
30	102.778	3.43794	101.253	7.68125
31	101.579	3.73776	99.897	7.74286
32	102.339	3.81771	99.076	7.96878
33	103.738	3.81771	99.856	8.35901
34	102.818	3.85769	99.322	8.52331
35	103.298	3.71777	99.035	9.01622
36	102.618	3.69778	99.979	8.52331
37	102.499	3.85769	99.979	7.68125
38	103.298	4.03758	100.719	7.96878
39	103.898	3.85769	102.362	7.72232
40	104.577	3.99760	102.649	7.43479
41	104.737	3.75775	101.089	7.12672
42	103.978	3.81771	102.978	7.39372

(\*) Kontrol grubu değerlerine ait ortalamanın Standart Hatası  
(\*\*) Test grubu değerlerine ait ortalamanın Standart Hatası

**Tablo 5.7:** Kekik YAS'nun sıçan serum kan, trigliserit ve kolesterol düzeyleri üzerine olan etkisi

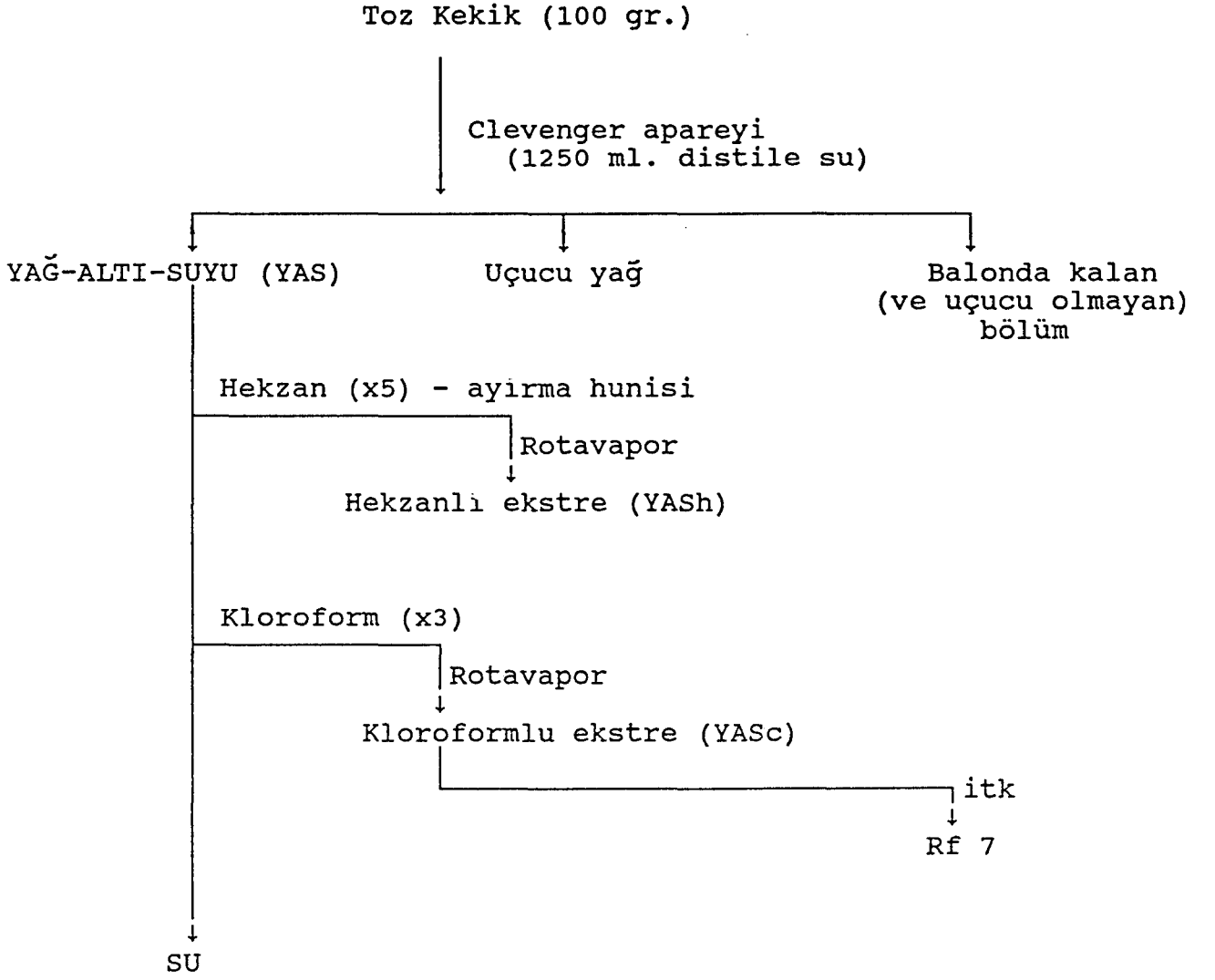
Glukoz (mg/dL)		Trigliserit (mg/dL)		
Kontrol	YAS	Kontrol	YAS	
289	269	165	130	
179	248	078	101	
191	180	064	082	
219	313	112	122	
210	276	092	109	
<b>Ort. ±SEM</b>	217.6 ± 19.20	257.2 ± 22.0	102.2 ± 17.6	108.8 ± 8.37
<b>t-testi sonucu</b>	[p > 0.10]		[p > 0.10]	

Kolesterol (mg/dL)		
Kontrol	YAS	
061	056	
059	073	
050	059	
055	053	
059	055	
<b>Ortalama ± SEM . . .</b>	56.8 ± 1.96	59.2 ± 3.58
<b>t-testi sonucu</b>	[p > 0.10]	

**Tablo 5.8:** Kekik YAS'nun Fare Yüzme Performansına Etkisi (dakika)

Kontrol (dk.)	Test (dk.)
205	119
264	255
269	257
280	261
<b>ortalama: 254.5 ± 16.8</b>	<b>ortalama: 223.0 ± 34.69</b>
[p > 0.10]	



Şekil 5.1: Kekik Yağ-Altı-Suyunun Elde Edilmesi ve Fraksiyonlanması

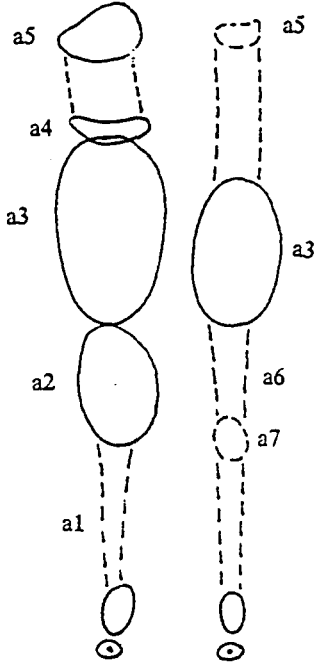
SG 0.25

CHCl<sub>3</sub>

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + Vanilin + ısı

K.Yağı

YASh



A

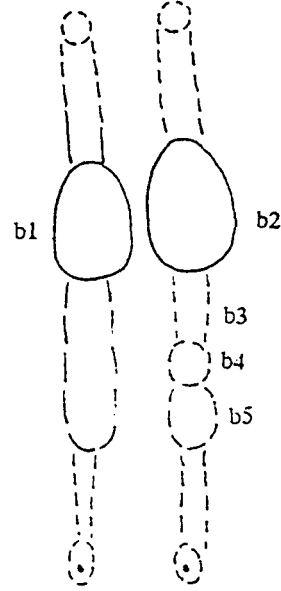
SG 0.25

Toluen:EtOH  
(46,5:3,5)

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + Vanilin + ısı

K.Yağı

YASh



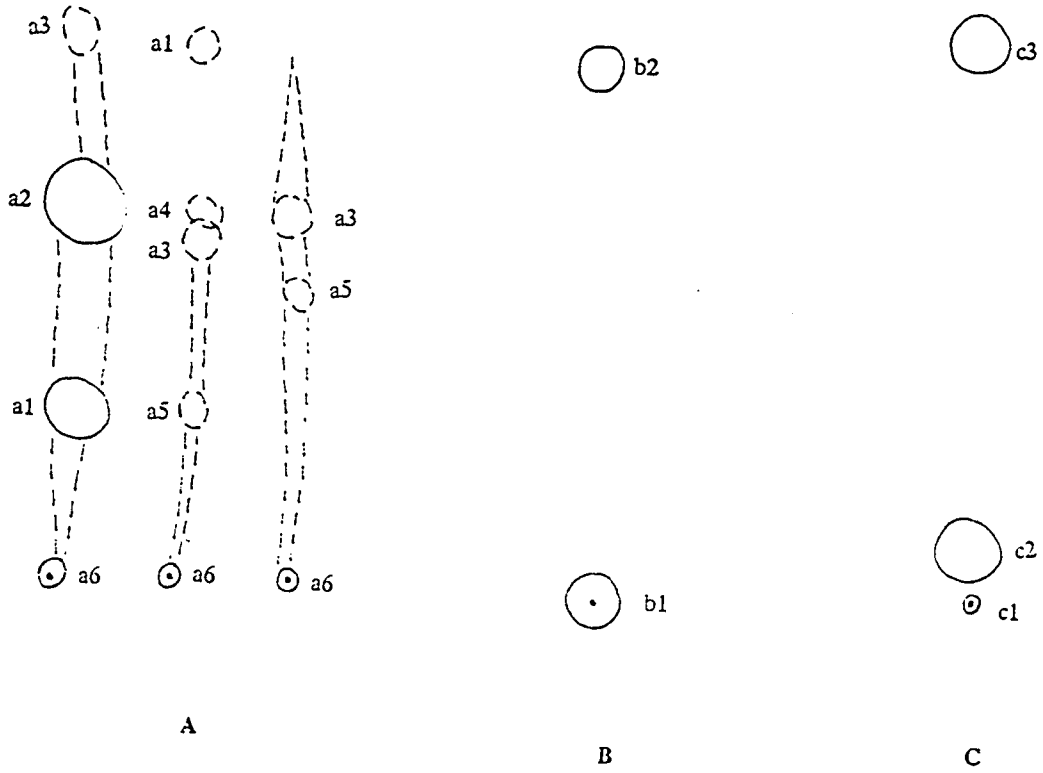
B

Şekil 5.2. Kekik yağının YASh ile iki ayrı sistemde karşılaştırılması A)CHCl<sub>3</sub>, B)Toluen:Etil Asetat

a1:gri, a2:mavi, a3:mor, a4:koyu mor, a5:açık mor, a6:açık gri, a7:sarı

b1:mor, b2:açık mor, b3:gri, b4:mor, b5:mavi

SG	0.25	SG	0.25	SG	0.25
Toluen:EtOH (46,5:3,5)		Toluen:EtOH (46,5:3,5)		CHCl <sub>3</sub>	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + Vanilin + ısı		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + Vanilin + ısı		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + Vanilin + ısı	
K.Yağı	Hekzan (x3)	Hekzan (x4)	CHCl <sub>3</sub> (x3)	CHCl <sub>3</sub> (x3)	



Şekil 5.3. Kekik yağı ile YASH'nin sıvı-sıvı ekstraksiyon evrelerinin gösterilmesi A)ekstraksiyon evreleri, B)ortamda son kalan leke (toluen:EtOH), C)ortamda son kalan leke (CHCl<sub>3</sub>)

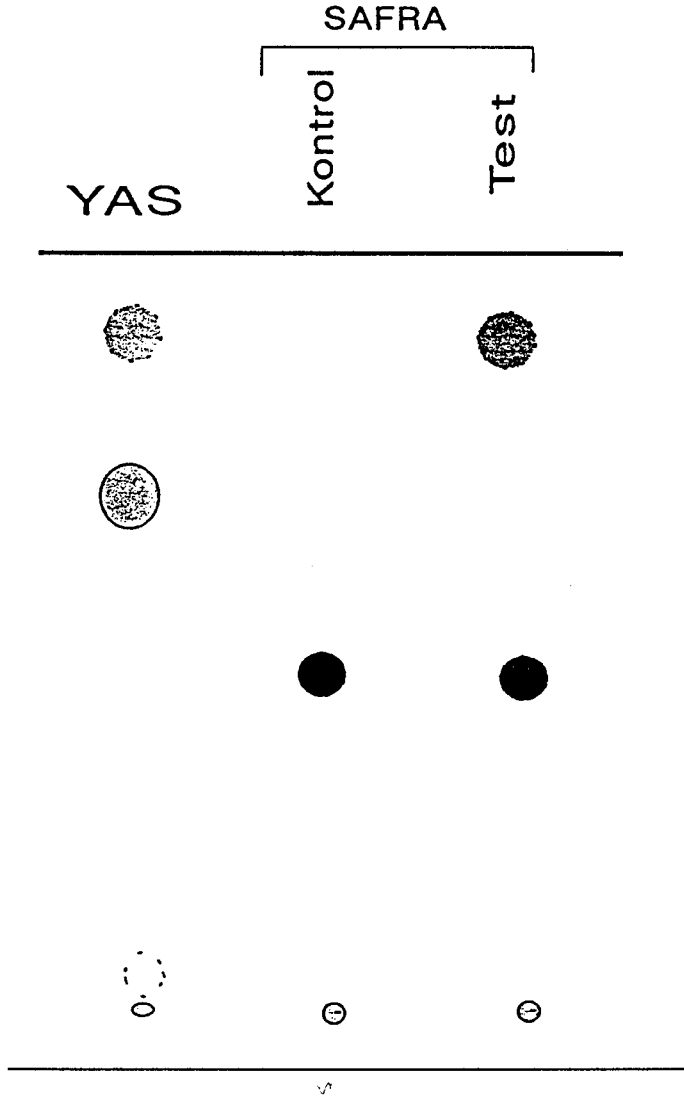
a 1:mavi, a2:eflatun, a3:mor, a4:pembe, a5:gri, a6:mor, b1:eflatun, b2:mor, c1:mor, c2:eflatun, c3:mor

SG

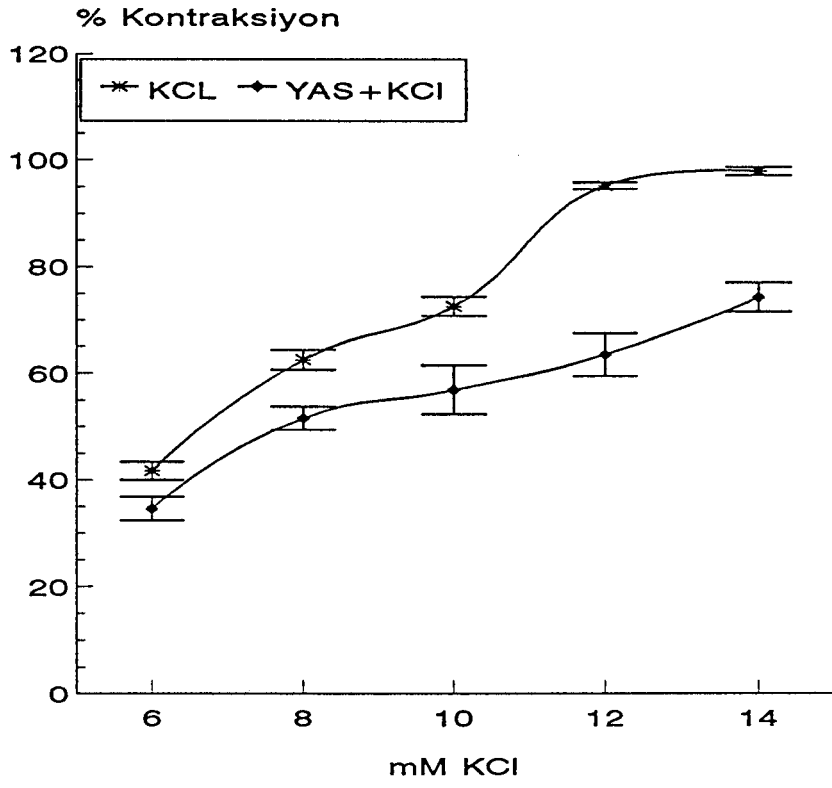
0.25

$\text{CHCl}_3$

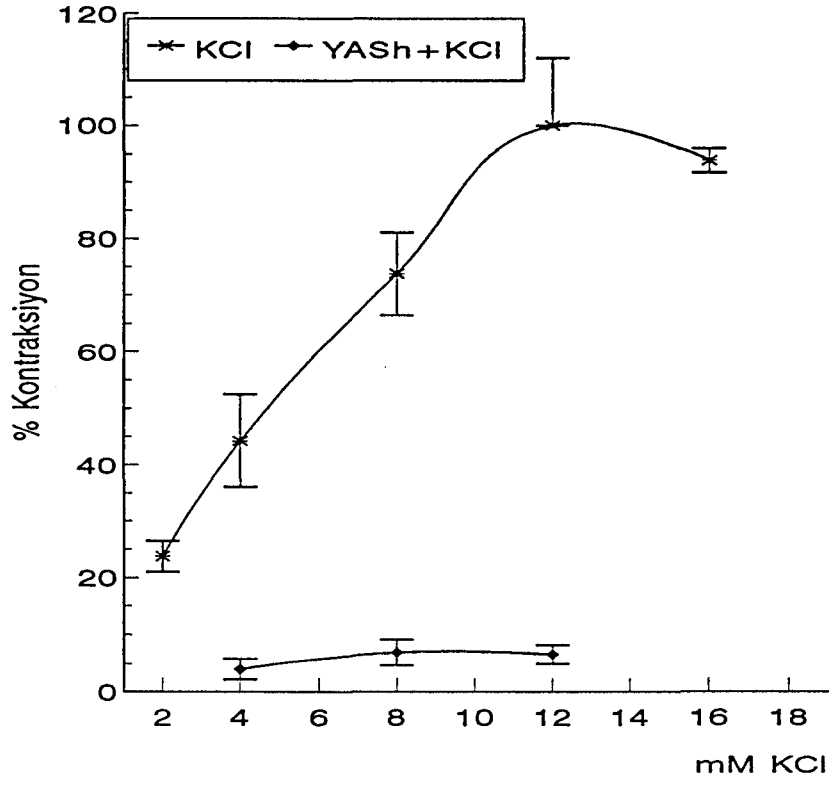
$\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{Vanilin} + \text{ısı}$



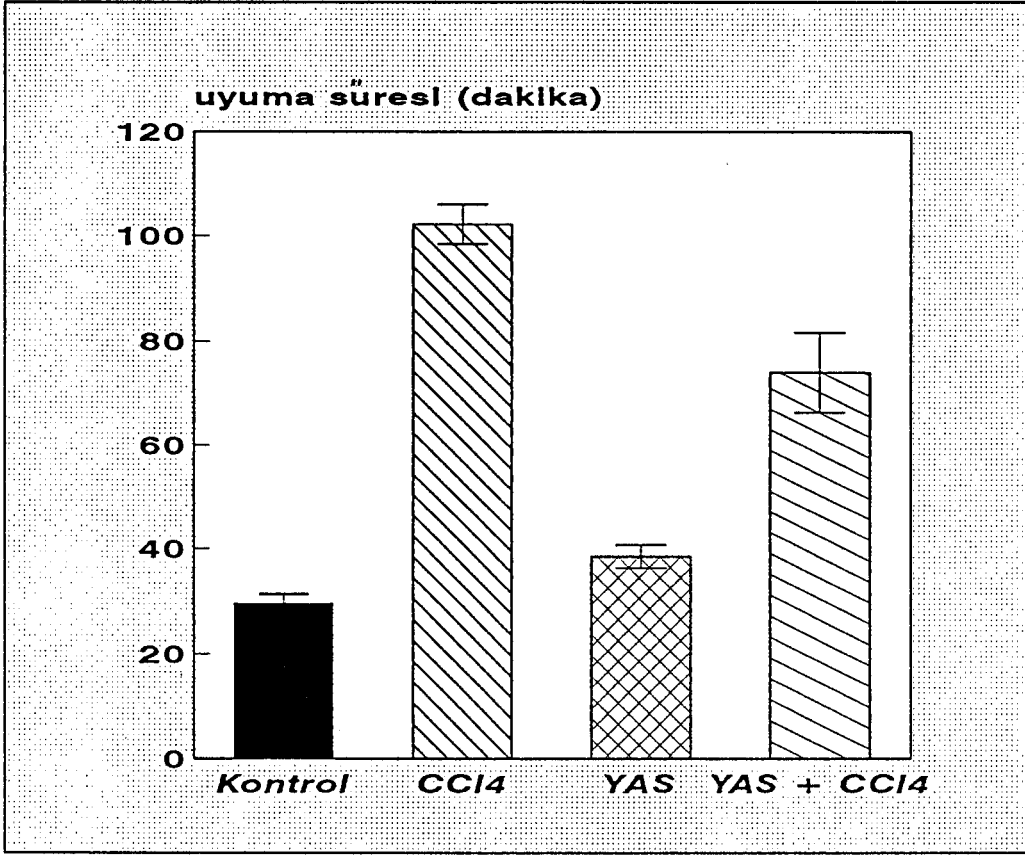
Şekil 5.4. Safra akış testinde toplanan safraların İTK analizi sonuçları (mobil faz,  $\text{CHCl}_3$ ).



Şekil 5.5. YAS'nun İzole Rat İleumu Üzerine etkisi

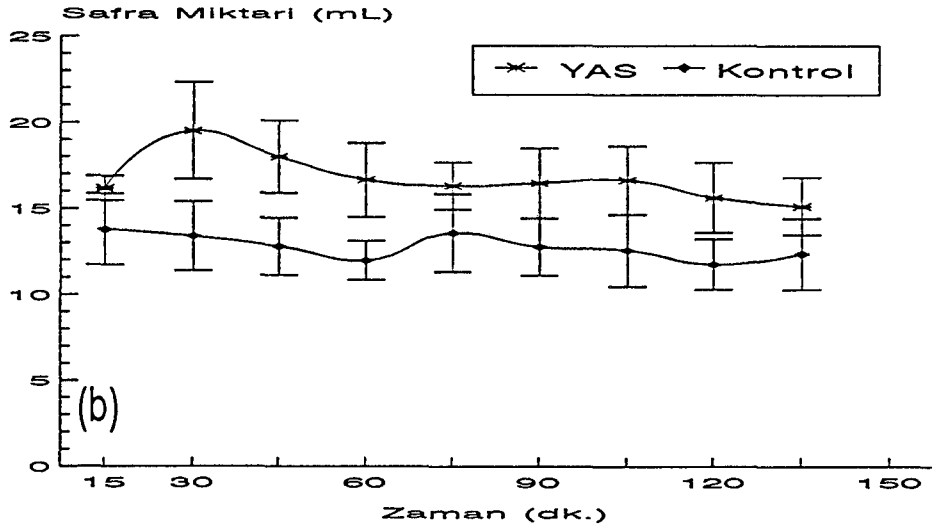
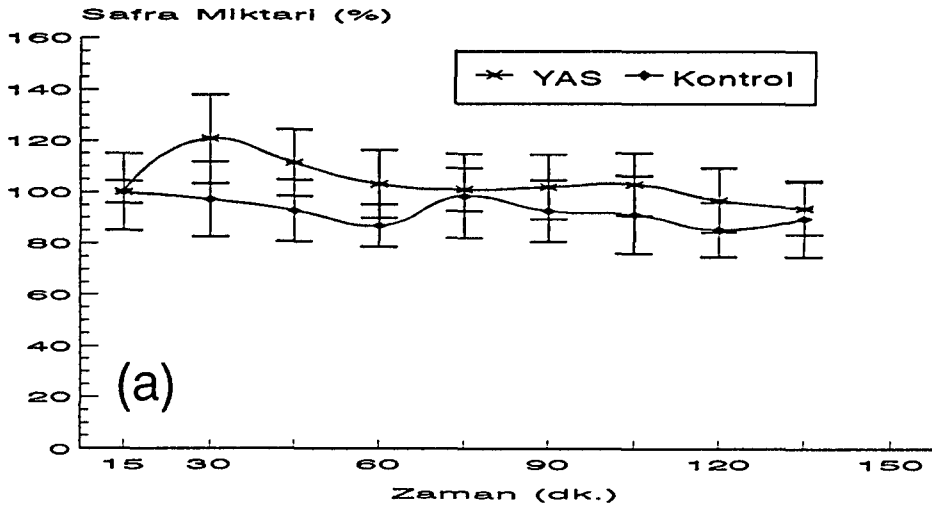


**Şekil 5.6. YASh'nun İzole Kobay İleumu Üzerine etkisi**

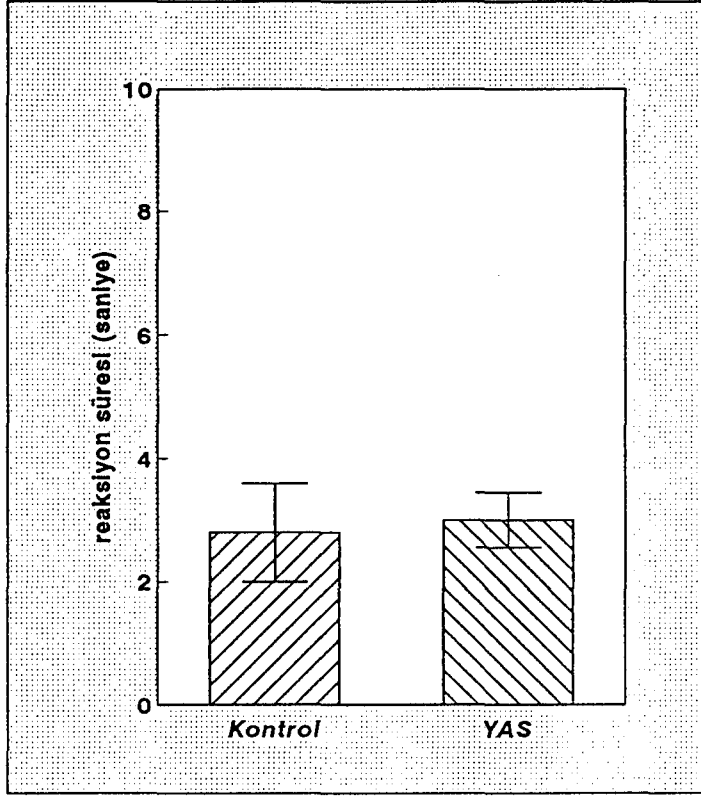


Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hatalari göstermektedir

Şekil 5.7. YAS'nun Barbiturat Uyku Zamani Üzerine Etkisi

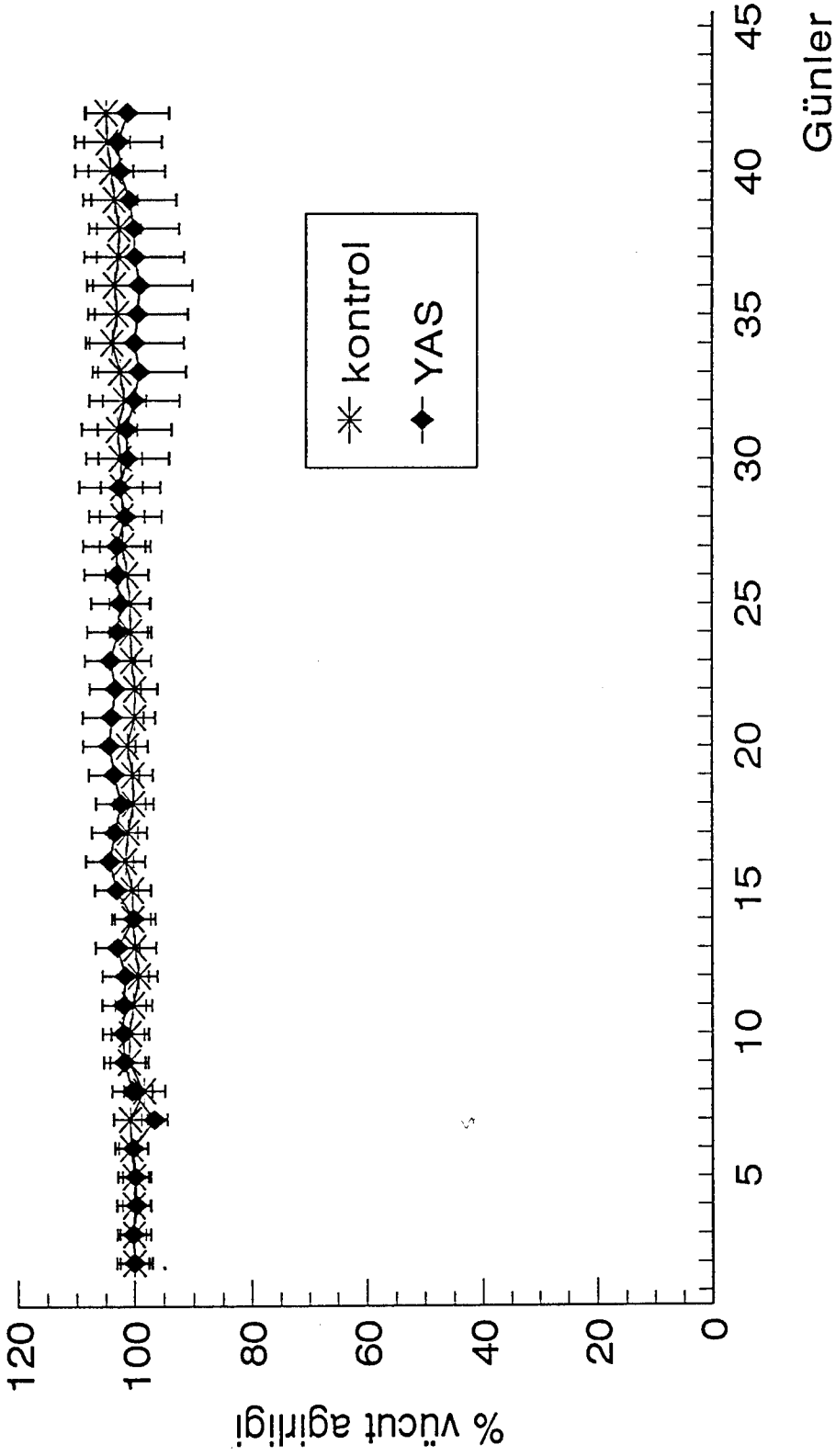


Şekil 5.8. YAS'nun Safra akışına etkisi (a: yüzde b: mL olarak)

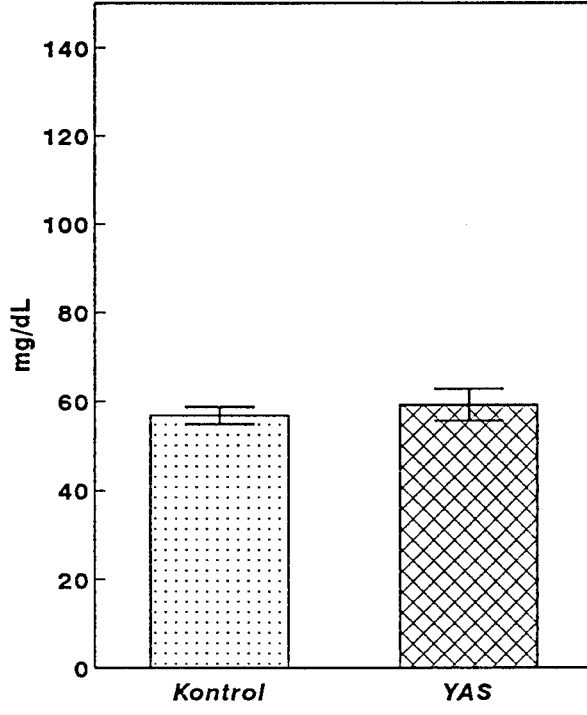


Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hataları göstermektedir

Şekil 5.9. YAS'nun Tail-Flick Testi Üzerine Etkisi

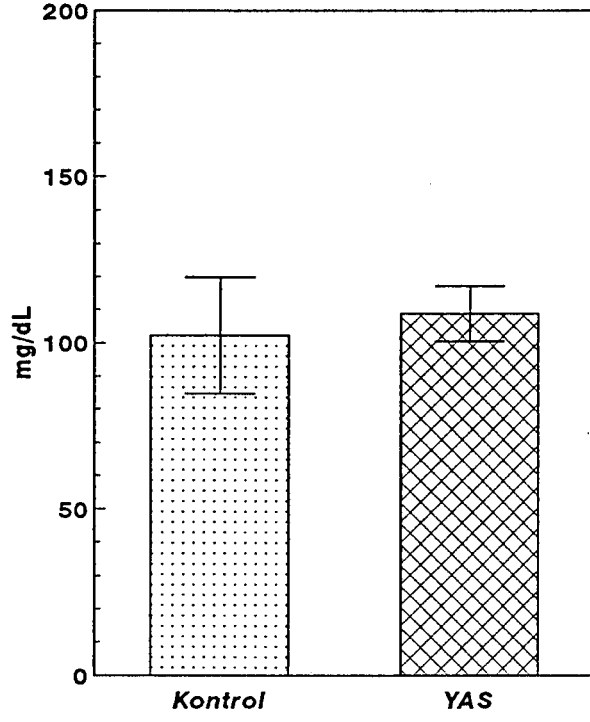


Şekil 5.10. YAS'nun Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi



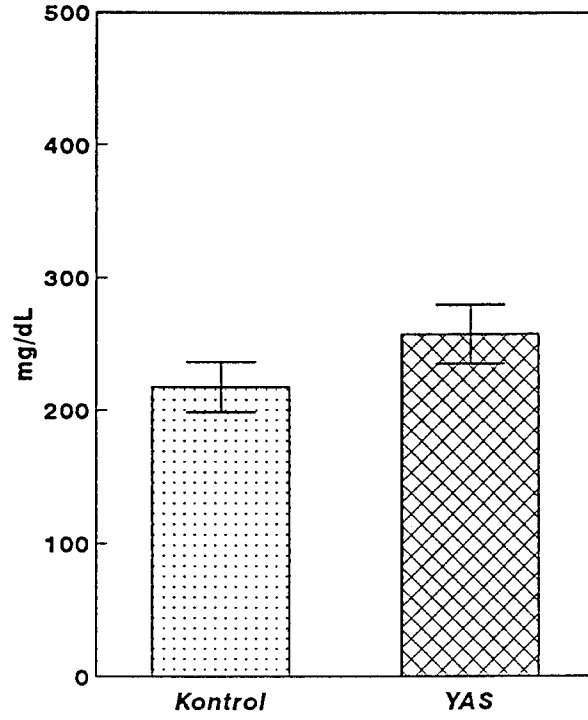
Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hataları göstermektedir

Şekil 5.11. YAS'nun Serum Kolesterol Seviyesine Etkisi



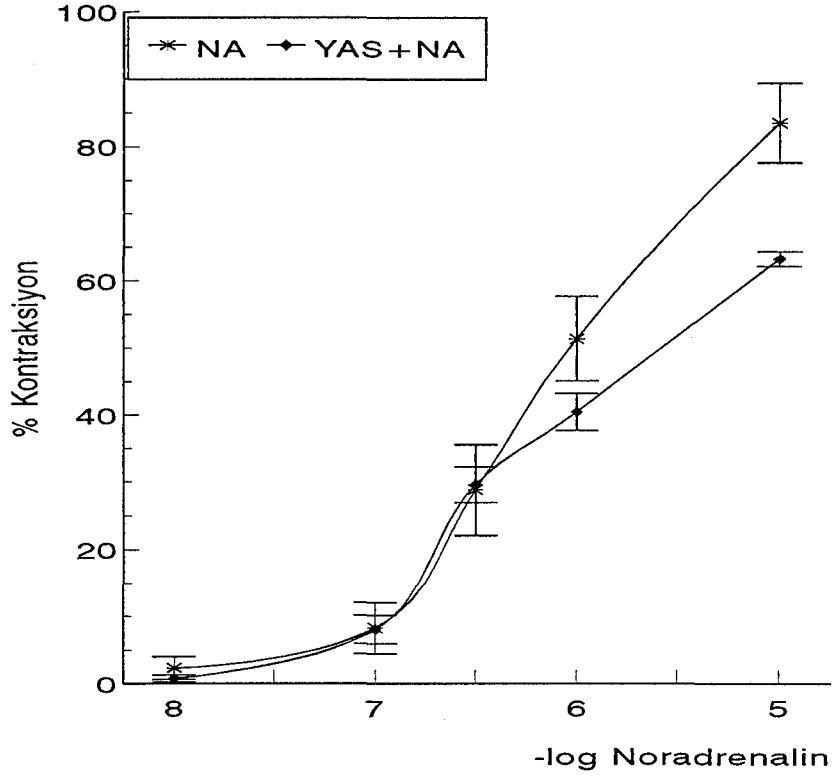
Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hatalari göstermektedir

Şekil 5.12. YAS'nun Serum Trigliserit Seviyesine Etkisi

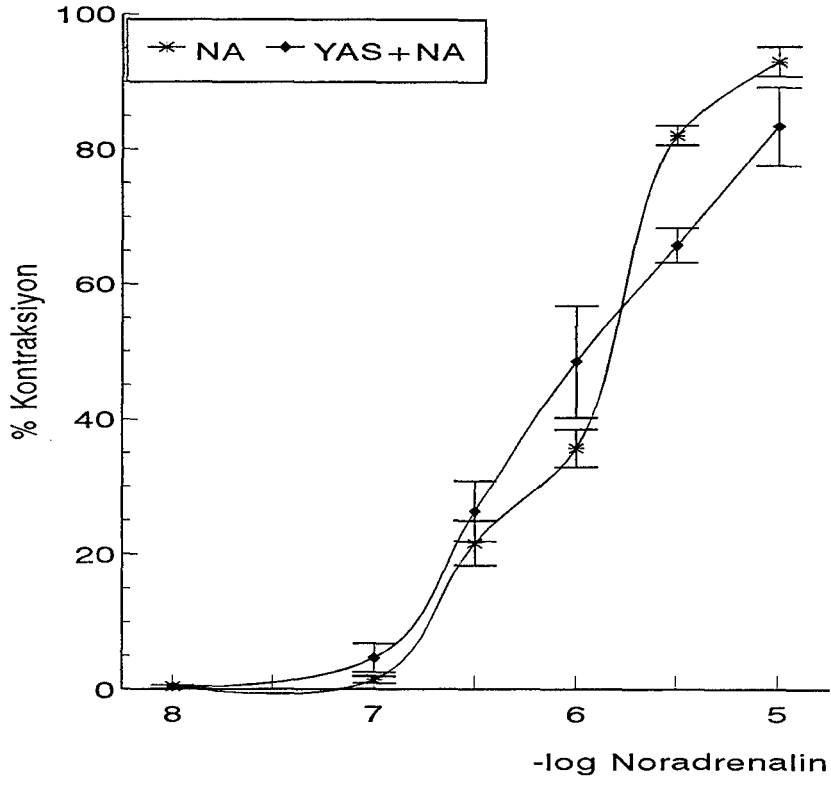


Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hataları göstermektedir

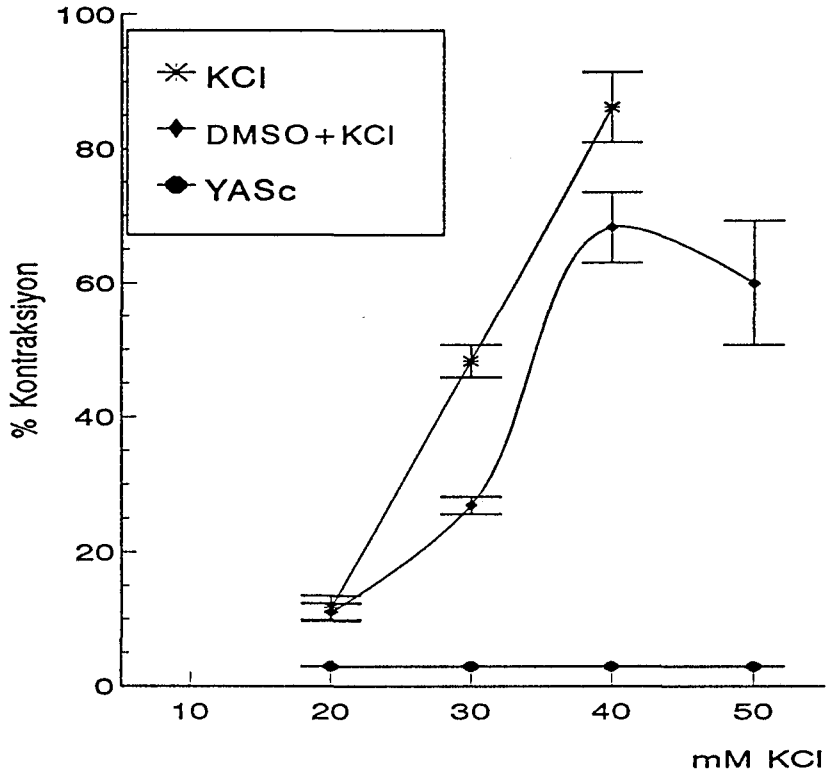
Şekil 5.13. YAS'nun Serum Glukoz Seviyesine Etkisi



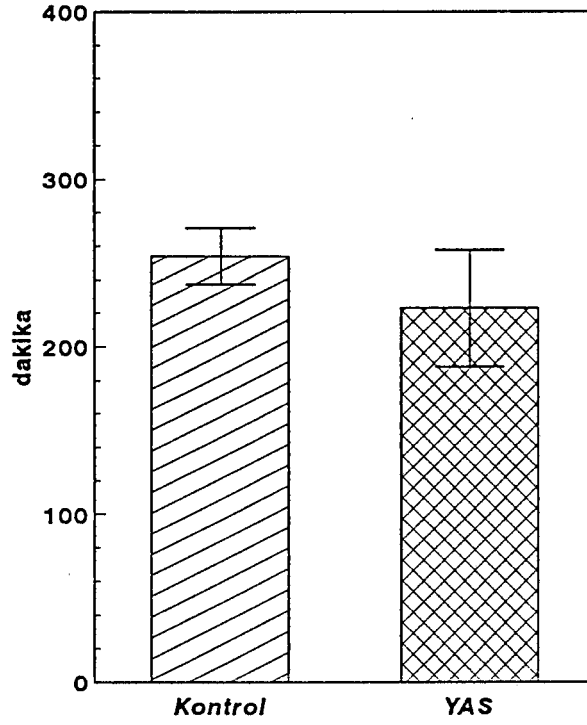
**Şekil 5.14** YAS'nun izole rat aorta üzerine etkisi



**Şekil 5.15** YAS'nun izole kobay Aorta üzerine etkisi

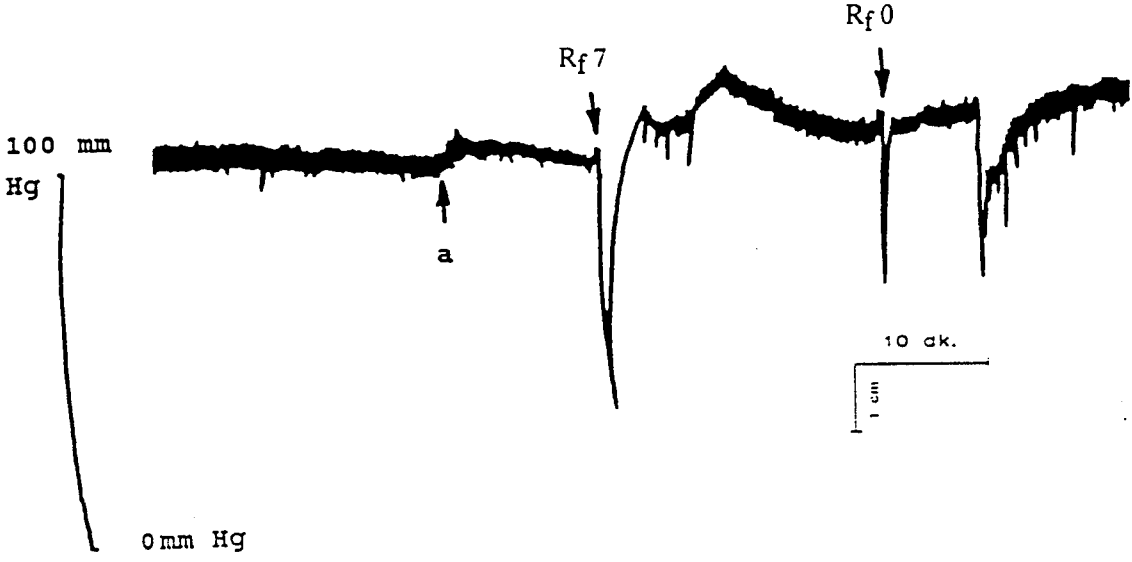


Şekil 5.16. YASc ve Rat Vas Deferens



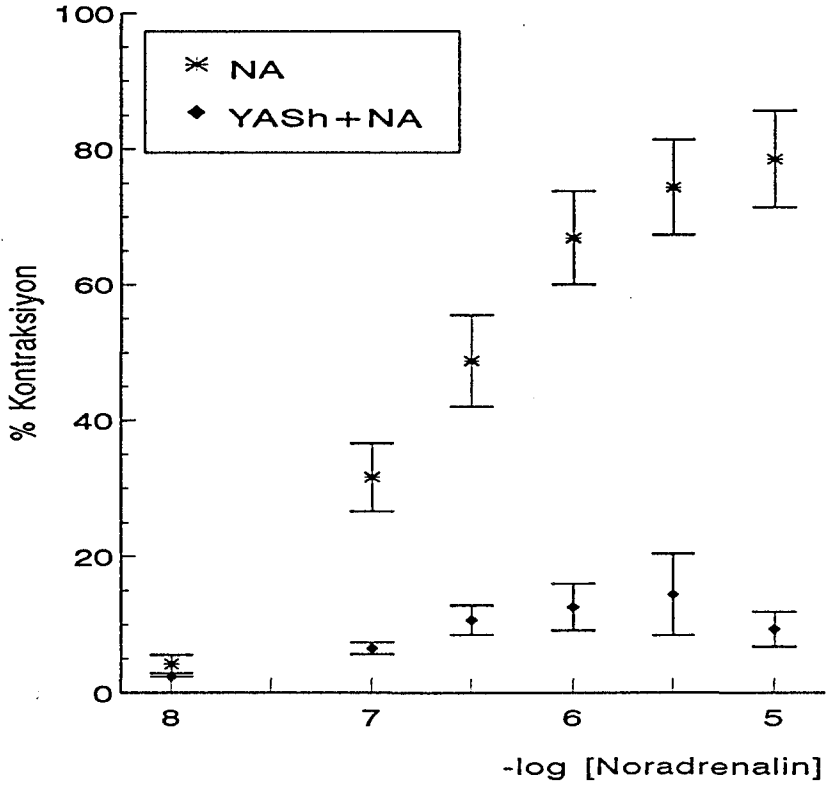
Vertikal çizgiler  $\pm$  standart hataları göstermektedir

Şekil 5.17. YAS'nun Farelerde Yüzme Performasına Etkisi

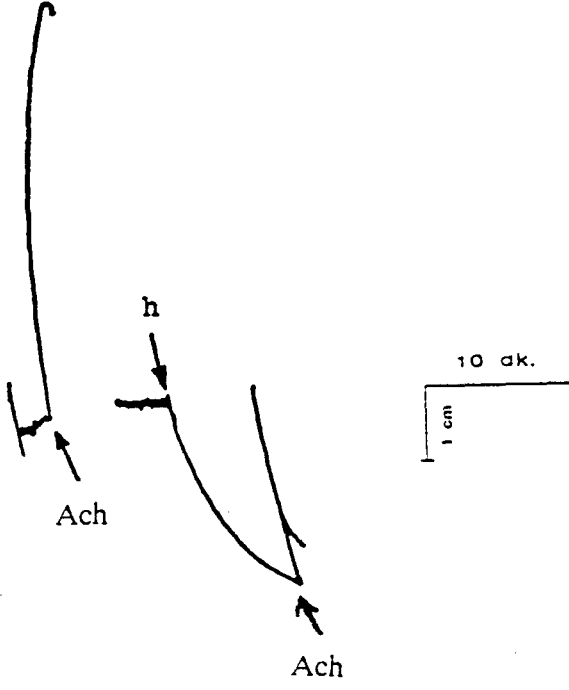


Şekil 5.18. YAS ve R<sub>f</sub> 7'nin in vivo sıçan kan basıncı üzerine etkisi.

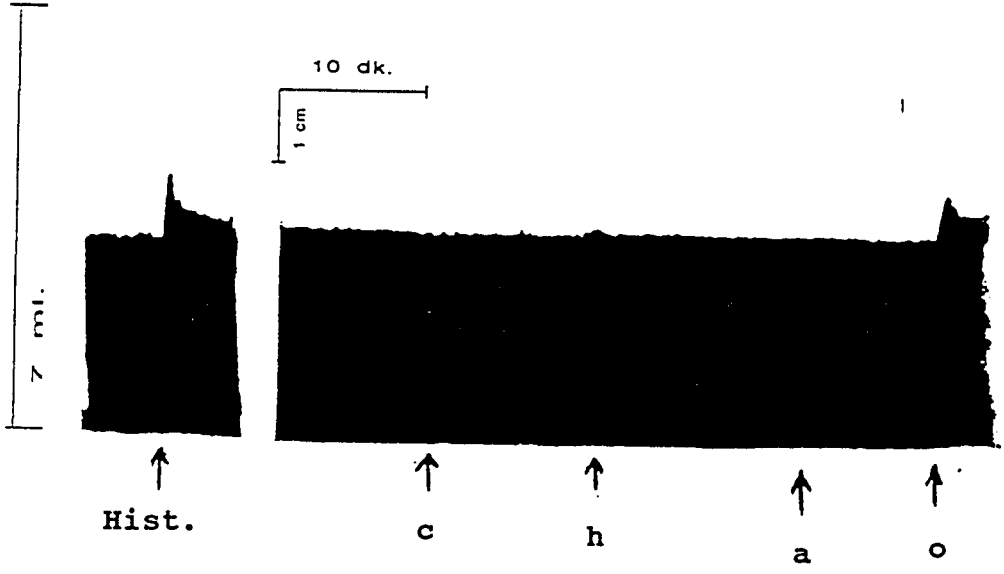
a: YAS (0.3 ml/kg), R<sub>f</sub> 7:YASc fraksiyonunda R<sub>f</sub> değeri 7 olan leke ( $10^{-5}$  g/ml), R<sub>f</sub> 0:YASc fraksiyonunda startta kalan leke ( $10^{-5}$  g/ml).



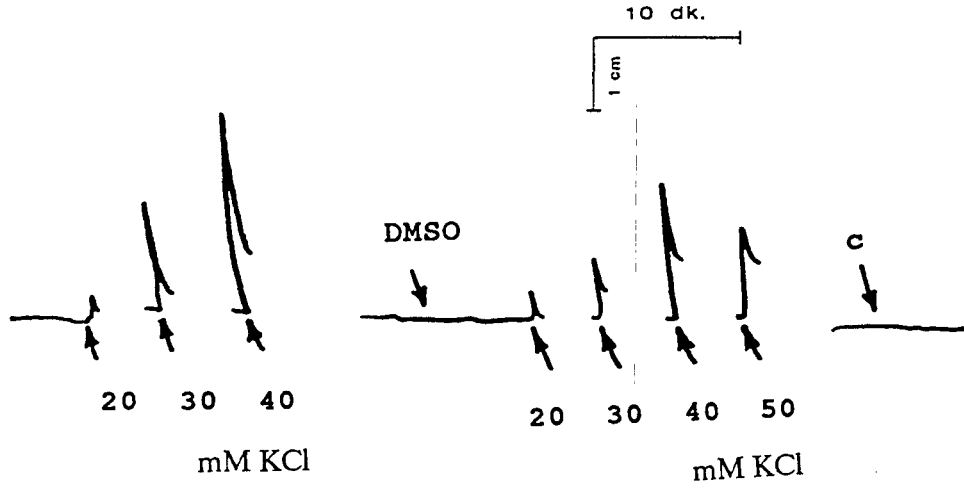
Şekil 5.19. YASH'nin İzole Sığan aorta Üzerine etkisi



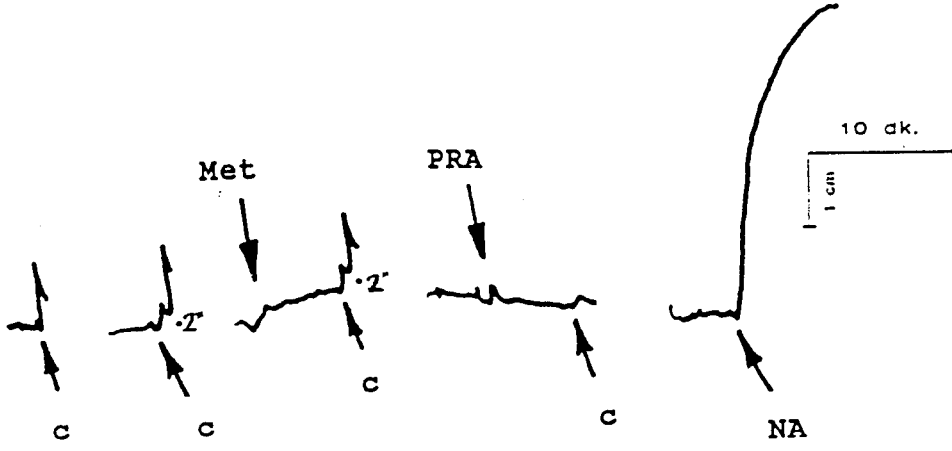
Şekil 5.20. YASh'nin izole sıçan ileum üzerine etkisi. Ach:Asetilkolin ( $10^{-6}$  M), h:YASh ( $10^{-5}$  g/ml).



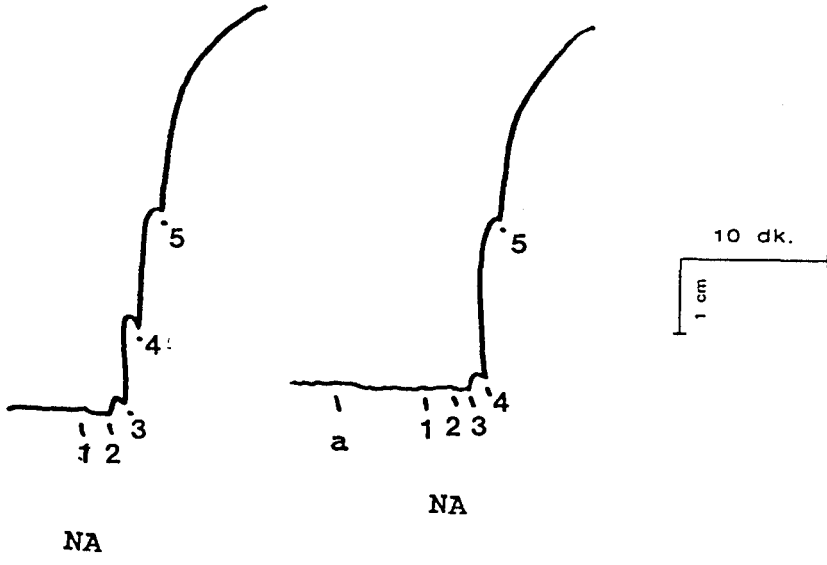
Şekil 5.21. YAS'nun in vivo kobay solunum sistemi üzerine etkisi. Hist.:Histamin ( $2 \times 10^{-5}$  M), a:YAS (0.4 ml/kg), c:YASc ( $10^{-4}$  g/kg), h:YASh ( $10^{-4}$  g/kg), o:Kekik uçucu yağı (0.5 ml/kg).



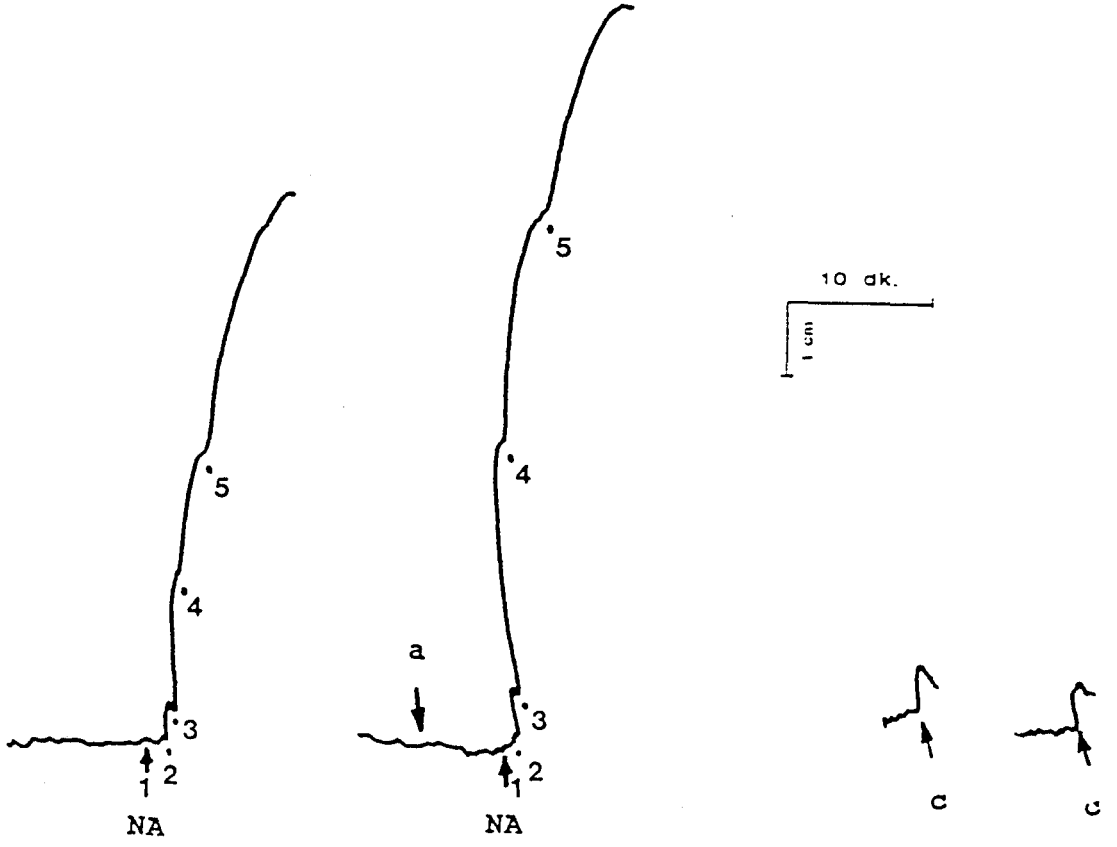
Şekil 5.22. YASc'nin izole sıçan vas deferens üzerine etkisi. DMSO:Dimetilsulfoksit, c:YASc ( $10^{-4}$  g/ml)



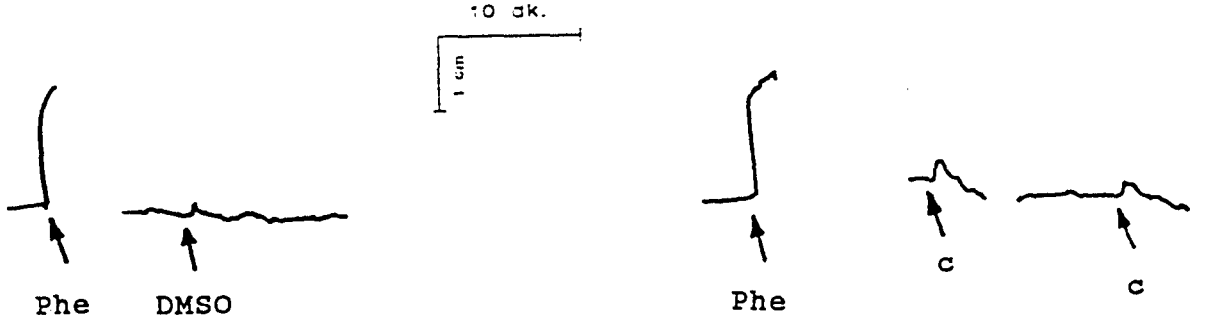
Şekil 5.23. YASc'nin izole kobay aortası üzerine etkisi. NA:Noradrenalin ( $10^{-5}$  g/ml), Met:Metiserjit ( $10^{-5}$  g/ml), PRA:Prazosin ( $10^{-6}$  g/ml), c:YASc ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml)



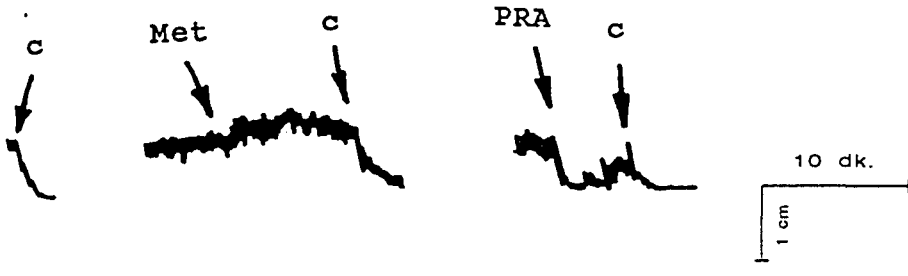
Şekil 5.24. YAS'nun izole sıçan aortası üzerine etkisi. NA:Noradrenalin ( $1:10^{-8}$ ,  $2:10^{-7}$ ,  $3:5 \times 10^{-7}$ ,  $4:10^{-6}$ ,  $5:10^{-5}$  g/ml), a:YAS (0.01 ml/ml)



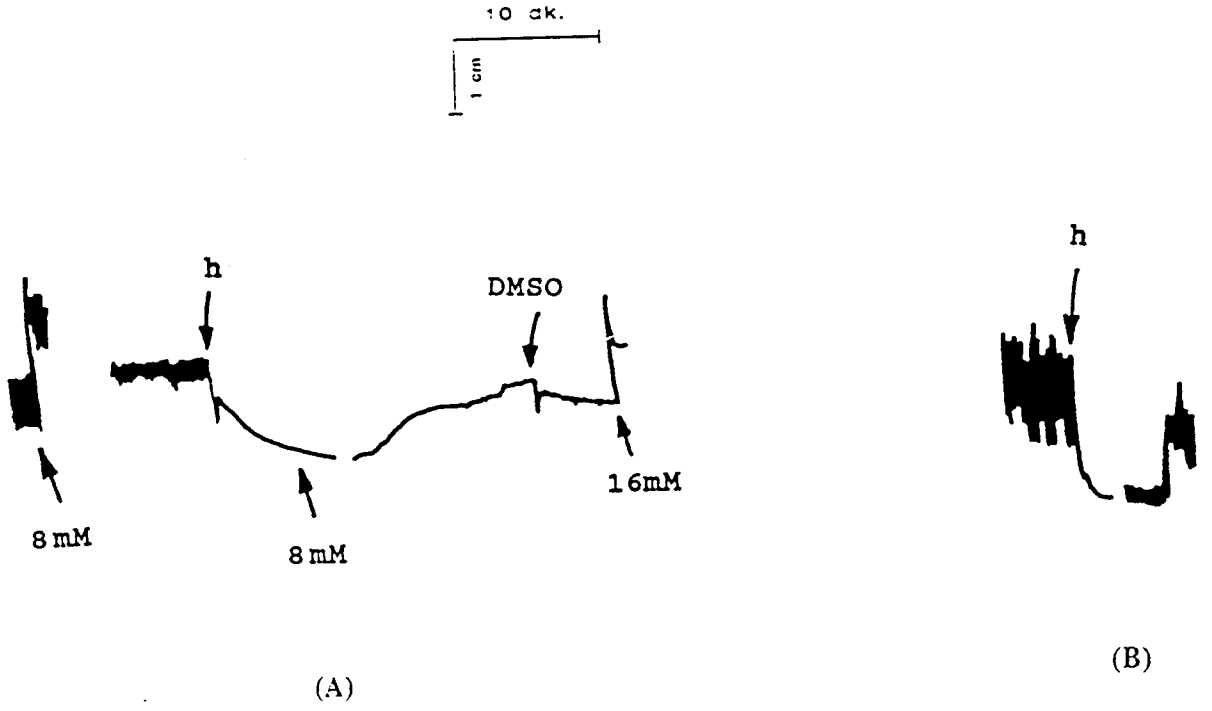
Şekil 5.25. YAS'nun izole kobay aortası üzerine etkisi. a:YAS (0.01 ml/ml), NA:Noradrenalin ( $1:10^{-8}$ ,  $2:10^{-7}$ ,  $3:5 \times 10^{-7}$ ,  $4:10^{-6}$ ,  $5:10^{-5}$  g/ml).



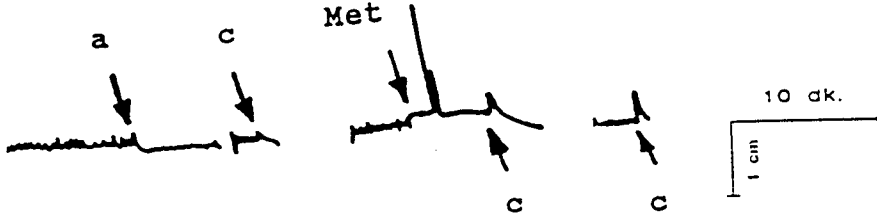
Şekil 5.26. YAS'nun izole sıçan aortası üzerine etkisi. DMSO:Dimetilsulfoksit (0.01 ml/ml), Phe:Fenilefrin ( $10^{-6}$  g/ml), c:YASc ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml).



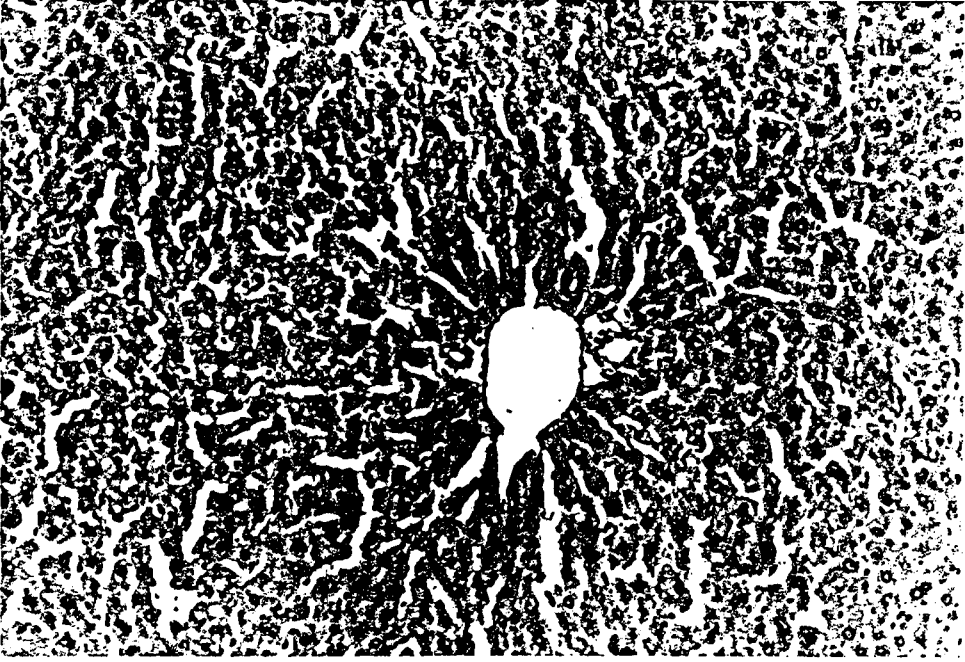
Şekil 5.27. YASc'nin izole kobay ileum üzerine etkisi. c:YASc ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml), Met:Metiserjit ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml), PRA:Prazosin ( $10^{-6}$  g/ml).



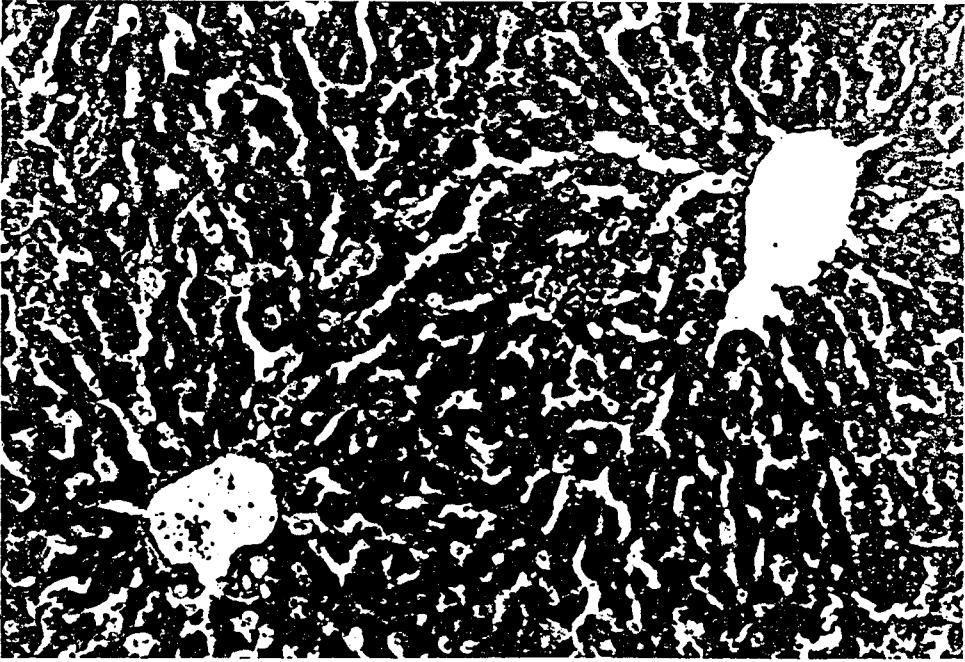
Şekil 5.28. YASH'nin izole kobay (A) ve sıçan (B) ileumları üzerine etkisi (YASH'nin peristaltizm üzerinde reversibl inhibitör etkisinin gösterilmesi). Dozlar mM KCl cinsinden uygulanmıştır. DMSO:Dimetilsulfoksit (0.01 ml/ml), h:YASH ( $10^{-5}$  g/ml).



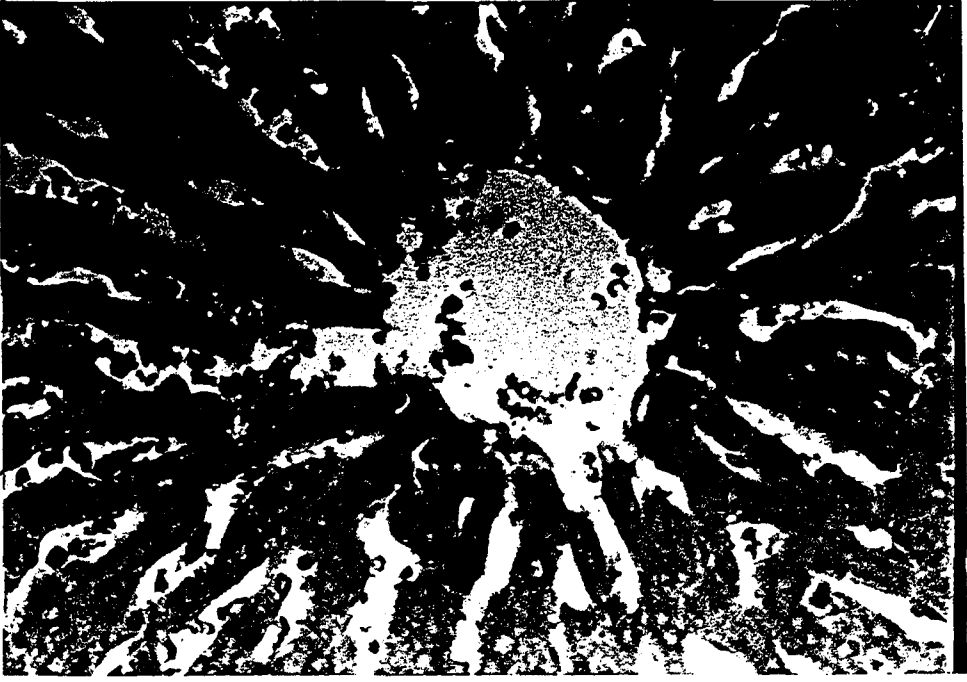
Şekil 5.29. YAS ve YASc'nin izole distal kobay ileumu üzerine etkisi. Met:Metiserjit ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml), a:YAS (0.01 ml/ml), c:YASc ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml).



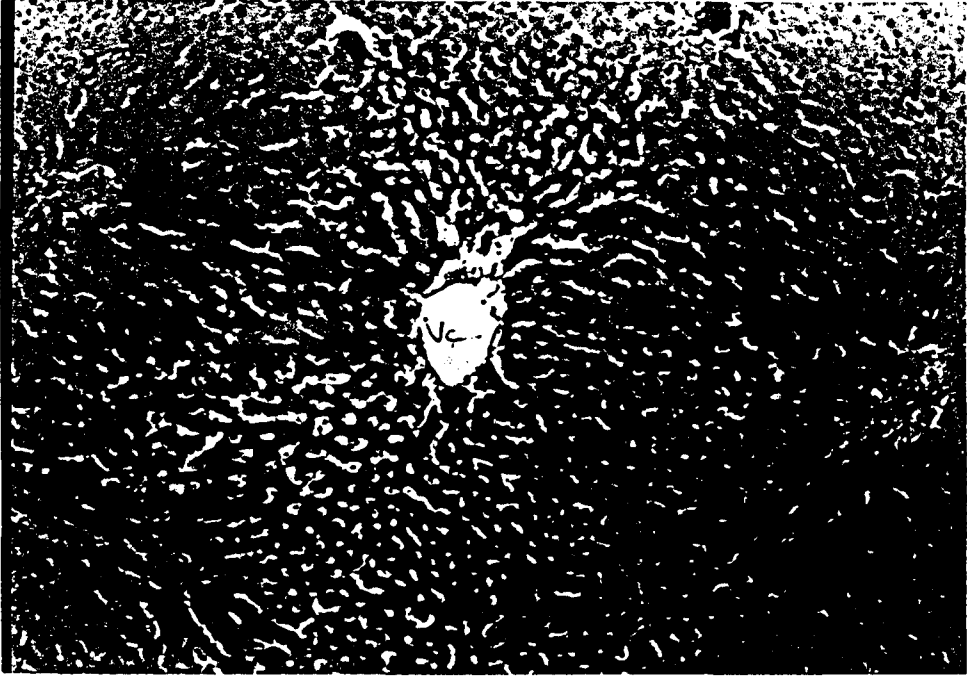
Şekil 5.30. Fare karaciğerinin mikroskobik kesiti (normal). H.-E., x50.



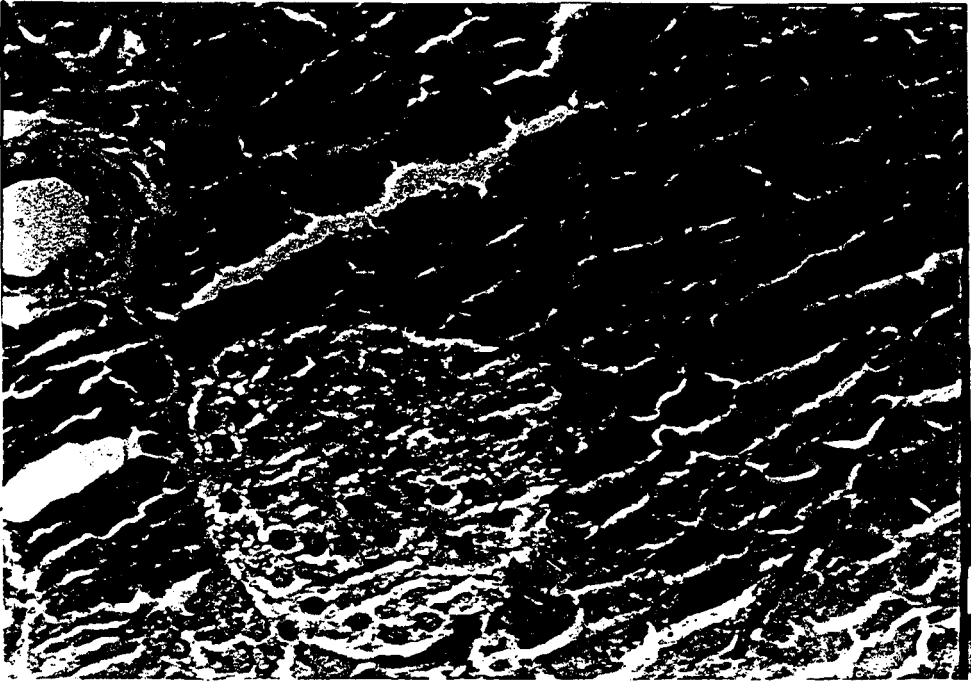
Şekil 5.31. Fare karaciğerinin mikroskobik kesiti (test). H.-E., x100.



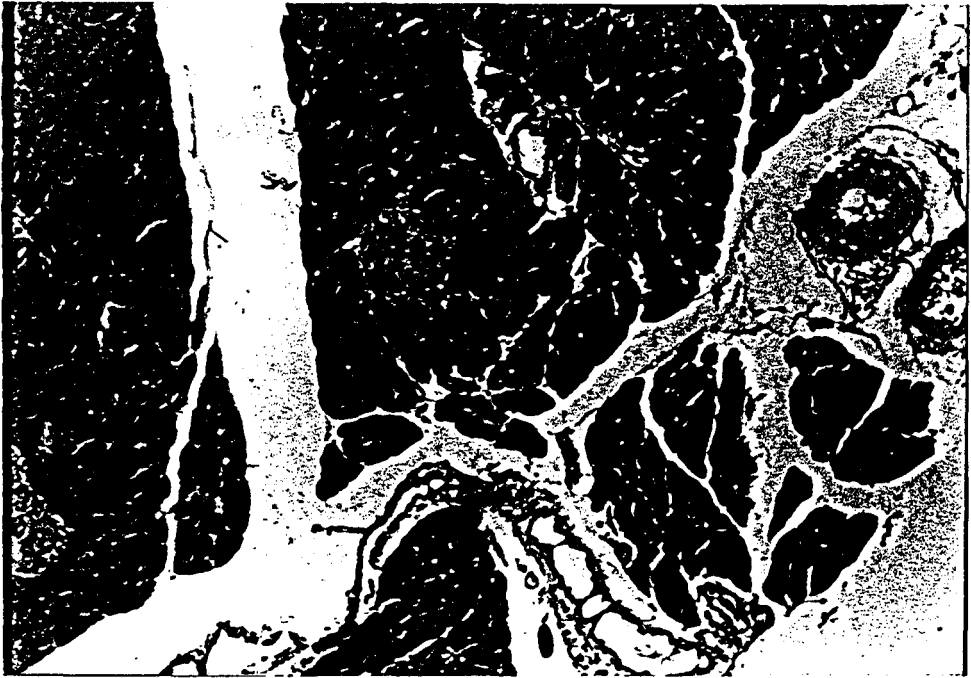
Şekil 5.32. Sıçan karaciğerinin mikroskopik kesiti (normal). H.-E., x132.



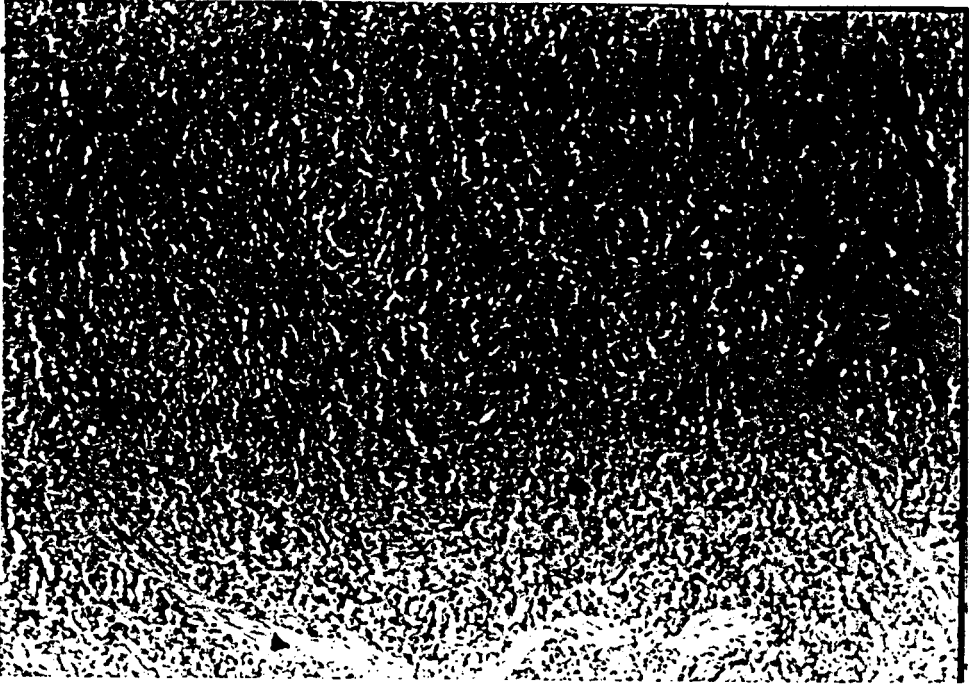
Şekil 5.33. Sıçan karaciğerinin mikroskopik kesiti (test). Hepatik lobül, Vena centralis (Vc) ve portal alan (->). H.-E., x33.



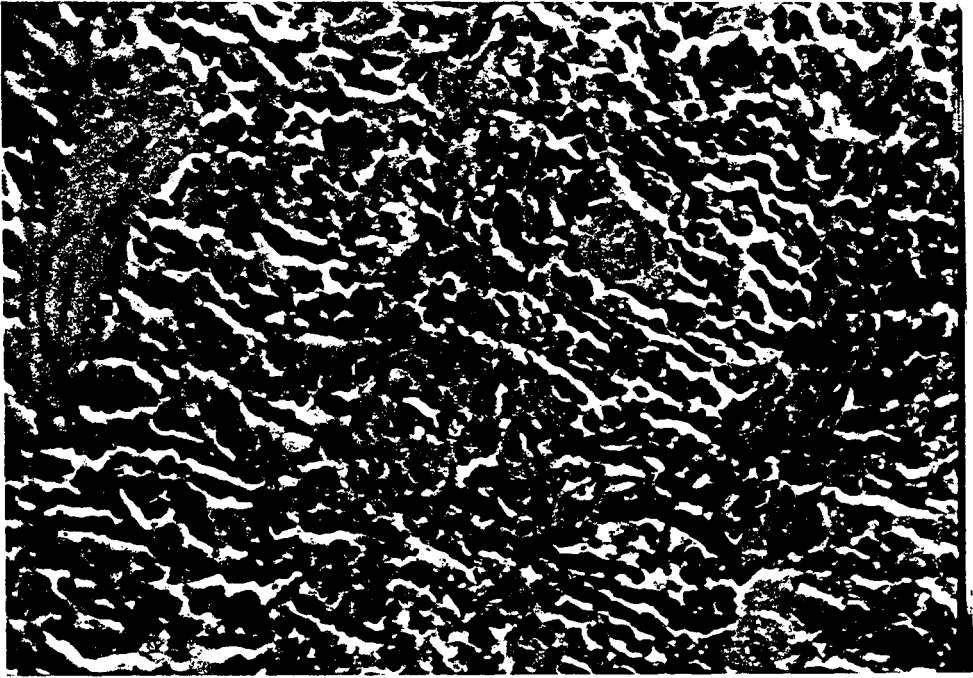
Şekil 5.34. Sıçan pankreasının mikroskopik kesiti (normal). Normal endokrin (→) ve ekzokrin pankreas (\*). H.-E., x132.



Şekil 5.35. Sıçan pankreasının mikroskopik kesiti (test). Normalden farklılığı bulunmayan ekzokrin (\*) ve endokrin (→) yapı. H.-E., x50.



Şekil 5.36. Sıçan dalağının mikroskopik kesiti (normal). Normal beyaz pulpa (->) kırmızı pulpa (\*) ve trabeküller (▲). H.-E., x33.



Şekil 5.37. Sıçan dalağının mikroskopik kesiti (test). H.-E., x132.

TARTIŞMA

## 6. TARTIŞMA

Binyıllardan beri, kekik olarak kullanılmakta olan *O.onites* L., halen soframızda kendine bir yer bulmakta hemen herkesçe tanınan bir baharat olarak ününü korumaktadır. Baharat olmanın ötesinde, en az uygarlık kadar eski bir terapötik kullanıma sahip olmuş bir drog özelliğine sahip olmuştur. Bu köklü ve yaygın kullanıma rağmen, kekik üzerindeki kapsamlı farmakolojik çalışmalar henüz hiç yoktur ve özellikle halen halk arasında terapötik amaçla kullanılan YAS üzerinde hiç bir deneysel çalışma (ne kimyasal ne de farmakolojik anlamda) bulunmamaktadır. Daha önce belirtildiği üzere, son yıllarda kekik olarak kullanılan *O.onites* L. türünün ekonomik önemi yabana atılmayacak düzeydedir. Uçucu yağının elde edilmesi esnasında, bir 'yan ürün' olarak ortaya çıkan ve uçucu yağından çok daha fazla miktarlarda olan YAS'nun değerlendirilebilme olasılığı ayrıca önem taşıyan bir noktadır. Bu çalışmada, YAS'nun farmakolojik özellikleri araştırılmış ve eğer varsa herhangi bir farmakolojik etkisinin ortaya çıkarılmasına yönelik 'genel bir farmakolojik tarama' (blind screening) amaçlanmıştır.

Bu çalışma, tüm pozitif ve negatif verileriyle, YAS üzerinde yapılan ilk deneysel farmakolojik çalışma olma özelliğine sahiptir ve bilindiği gibi bu tür çalışmalarda negatif bulgular dahi önem taşımaktadır (52). Dolayısıyla çalışmamızın bir konuda yeni bir başlangıç olduğu ve yapılacak birçok çalışmayı işaret ettiği hemen şimdiden söylenmelidir. Negatif sonuçları göstermesi ve dolayısıyla takip edilecek yönleri olduğu kadar, uğraşı gerektirmeyecek yönleri göstermesi açısından da çalışmamızın önem taşıdığı rahatlıkla düşünülebilir.

Nitekim, YAS, genel davranışlar üzerinde belirgin herhangi bir etkiye sahip değildir. Ayrıca ne farelerde akut bir toksisite ne de laboratuvarımızda üretilen Wistar ve Bursa, Uludağ Üniversitesinden özel amaçla getirtilen Sprague-Dawley sıçanlarda YAS'nun akut ya da kronik herhangi bir toksik etkisi görülmemiştir. Öte yandan antibakteriyel ve antifungal etkisi hiç bulunmamaktadır. Kekige özgü koku taşıması nedeniyle, kekik (*O.onites* L.) uçucu yağında bulunan antibakteriyel ve antifungal etkinin (37,38) YAS'nda da bulunabileceği beklentilerimiz arasındaydı. Gene kekik uçucu yağında var olan kuvvetli analjezik etkinin (7,40) YAS'nda da var olabileceği beklentileriyle testler yapılmıştır. Ancak, beklentilerimizin aksine, YAS'nun ne antibakteriyel etkisinin ne de herhangi bir analjezik

etkisinin bulunmadığı çalışmamızda görülmüştür. Verilebilecek en yüksek dozlarda dahi i.p. uygulamanın toksik olmadığı çalışmamızda gösterilmiş olması, YAS'nun folklorik kullanımına paralel olarak kullanılabilirliğini deneysel olarak destekler niteliktedir.

Yapılan İTK, GC ve GC/MS analizlerinden anlaşıldığı kadarıyla, YASh ve uçucu yağlar arasında sadece kantitatif değil, kalitatif farklılıklar da bulunmaktadır. Bu farklılıklara dayanarak, etkiye ilişkin çeşitli yaklaşımlarda bulunmak mümkün olabilmektedir. Örneğin analjezik aktivitede önemli olan prostaglandin sentezi ve prostaglandin sentez inhibisyonu yapan ilaçların aynı zamanda terapötik etkili analjezik ilaç olarak kullanılmakta olduğundan hareketle (58,111,128), uçucu yağ bileşenlerinden olan karvakrol'un prostaglandin sentezini kuvvetle inhibe etmiş olmasının bildirilmiş olması (41,42) önemli bir bulgudur. Buradan hareketle, YAS'nda karvakrol miktarının kekik uçucu yağna oranla çok farklı oranda olması ya da etkiye yol açacak yeterli derişimde olmaması, analjezik etkilere ilişkin çeşitli yorumlara ve deneysel çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir. Bu da büyük bir olasılıkla yeni yaklaşımlara yol açabilecektir. Öte yandan, kekik uçucu yağındaki hangi komponentin (yada bileşenlerin) analjezik etkiden sorumlu oldukları henüz kesinliğe kavuşturulmamış olmakla birlikte, karvakrol adındaki ve *O.onites* L. uçucu yağının ana bileşenini oluşturan kimyasal maddeden ileri geldiği ileri sürülmüştür (40).

Yapılan son çalışmalarda, analjezik etkili bileşiklerin belirli bir ortak yapıya [R,R'-CH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-R'',R'''] sahip oldukları ileri sürülmektedir (197). Bu yapının karvakrol gibi kekik uçucu yağındaki bileşenlerle benzerliği dikkate alındığında, kekik uçucu yağının analjezik etkisinin nedeni daha iyi anlaşılacaktır. Kekik uçucu yağdaki bileşiklerin, suya geçen diğer fenolik bileşiklerle birlikte, uçucu yağdan çok daha düşük derişimlerde YAS'nda bulunduğu yapılan İTK analizlerinde gözlenmiştir. Dolayısıyla, kekik uçucu yağında var olduğu bilinen ne toksik etkinin (7,40) ne de analjezik etkinin yaptığımız çalışmalarda gözlenmemiş olması, YAS'nun sadece kimyasal açıdan değil aynı zamanda farmakolojik etki açısından da önemli farklılıklara sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu konuyla ilgili diğer bir nokta, gerek YASh gerekse kekik uçucu yağının hangi komponentlerinin kan-beyin engelini aşabildiklerinin tam olarak ortaya konulmamış olmasıdır. Karvon'un kan beyin engelini aşabildiği bildirilmiştir (48). Fakat kan-beyin engeli aşabilen bileşenlerin gerek spinal düzeyde aljezik yolları, gerekse supraspinal düzeydeki aljezik nükleus ve nöronlar üzerindeki etkileri (ve daha da ileri giderek opiyat reseptörleri ve diğer endojen analjezik yollarla etkileşimi) olasıdır ve bu olasılık şimdye dek üzerinde

hiç durulmamış ve araştırılmamış bir noktadır. Dolayısıyla çalışmamızda, uçucu yağda bulunan etkinin aksine, YAS'nun analjezik etkisinin görülmemesi, yeni çalışmalara işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilmelidir.

Safra akış testlerinde, YAS'nun akut etkili bir koleretik madde olarak sindirim sistemini etkilediği görülmüştür. İzole organ banyosu deneylerinde de YAS ve özellikle YASh fraksiyonunun inhibitör ve antispazmodik etkisinin deneylerimizde gösterilmiş olması, halk arasındaki en fazla kullanım alanının neden sindirim sistemi ile ilgili olduğunu açıklar niteliktedir ki bu etki de daha önce kekik olarak bilinen bitkilerin uçucu yağlarında gösterilmiştir (198). Koleretik etkinin hepatik etkinlikten mi, yoksa safra kanallarını döşeyen hücreler üzerindeki bir etkinin sonucu olarak mı ortaya çıktığı konusu, henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Safra akışı deneylerinde safranın toplanması esnasında, safranın gerek rengi gerekse kokusunda belirgin bir değişmeye uğramamış olmasına karşın, toplanan safralar üzerinde yapılan ITK analizlerinde bir YAS komponentine rastlanmış olması, hepatositler üzerinde bir etkinin varlığını düşündürmektedir. Bilindiği gibi, safranın rengi ve diğer fiziksel özelliklerindeki değişme, özellikle safrada intraduodenal olarak verilen materyalin bulunması, hepatik etkileşme için çok önemli bir bulgudur (62,145), çünkü intraduodenal yolla verilen bir madde, ancak *vena porta* yoluyla karaciğere gelir ve hepatosit içerisinden geçerek safra kanallarına ulaşabilir (55). Yapılan histolojik kesit ve mikroskopik gözlemlerde, sinuzoitlerde ve özellikle sinuzoitlerdeki mononükleer fagositlerdeki çok belirgin olmamakla birlikte bir artışın olması, bize hepatik parenkim dokusuyla YAS arasında bir etkileşimin varlığını düşündürmektedir. Dolayısıyla safranın ITK analizi sonucunda YAS bileşenlerine ait bir lekenin görülmesi, metabolik aktivitesi çok yüksek olan karaciğer enzimleri ve sitokrom p450 gibi, canlılarda en geniş substrata sahip olan enzimlerin (199) dönüştürücü etkileri de dahil olmak üzere, hepatositlerle bir etkileşimi düşündürmektedir.

Farelerde yapılan barbiturat uyku zamanı deneylerinde ve karaciğer histolojik kesilerinde herhangi bir toksik etkinin görülmemesine karşın sadece YAS verilen grupta barbiturat uyku süresinin anlamlı derecede uzamış olması, gene aynı şekilde YAS ile bir etkileşimi ve karvon gibi kan-beyin engelini aşabilen bileşiklerin (48) olası bir santral etkisini düşündürmektedir. Bu etkinin, karvakrolce zengin uçucu yağda gösterilmiş bulunan analjezik etkiyle birlikte değerlendirildiğinde, bu konuda elektrofizyolojik ve nöral çalışmaların kesinlikle yapılması gerektiği ve olası bir santral etkinin aydınlığa kavuşturulması düşünülmektedir.

Sıçan ve kobay izole ileum organları kullanılarak yapılan testler sonucunda, YAS'nun ve özellikle YASh fraksiyonunun sindirim sistemi üzerinde kuvvetli bir inhibitör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. YASh fraksiyonunun yapılan İTK analiz sonuçlarına göre, uçucu yağ benzeri komponentler içerdiği görüldüğünden, YAS'nun ileum ve aorta üzerindeki inhibitör etkisinin YASh fraksiyonunda bulunan bileşiklerden ileri geldiği sonucuna varılmıştır. Bilindiği gibi, kekik içinde bulunan timol gibi uçucu yağ bileşenleri, ileum ve diğer düz kaslar üzerinde, kalsiyum influksını ve hücre içi serbest kalsiyum düzeyini kuvvetle azaltarak reversibl bir şekilde inhibitör etkinlik göstermektedirler (200). Dolayısıyla YASh fraksiyonunun, iyon kanalları ve hücre içi serbest kalsiyum iyonu düzeyi üzerinde **selektif bir şekilde** etki ederek kuvvetli bir inhibisyon yaptığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla, kekiğin iyon kanalları üzerindeki etkisi nedeniyle kuvvetli antidiyareik etkinin varolması mümkündür. Nitekim halk arasında kekiğin kabız yapıcı etkisi olduğu bilinmektedir (12). Bu iyon kanallarıyla etkileşmesinin **selektif** olduğuna ilişkin yorum ilk kez tarafımızdan yapılmaktadır ve bu konuda da YAS ve bileşenleri ile iyon kanalları arasındaki etkileşmenin detaylı olarak (patch-clamp ve intrasellüler fura uygulama teknikleri de dahil olmak üzere) araştırılması gerekliliğine işaret edilmektedir.

Çalışmamızda, kobay solunum sistemi üzerinde YAS'nun en küçük bir spazmojenik etkisi olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, standart bronkospazmojenler (histamin, asetilkolin gibi) kullanılarak YAS'nun bronkokonstriktör etkisinin varlığı da araştırılmış ve YAS'nun bronkospastik bir etkisinin olmadığı (ve dolayısıyla da respiratuvar sisteme ait, histaminerjik, kolinerjik, ve anti-beta adrenoseptör etkinin olmadığı) rahatlıkla söylenebilir. Bilindiği gibi, histaminerjik (128,201-208), kolinerjik (209) ve beta-adrenerjik blokaj (111,128) ile bronkokonstriksiyon, beta-adrenerjik agonistler, ve özellikle beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler ile de bronkodilatasyon görülmektedir (210). Bu veriler ışığında, solunum sistemi çerçevesinde, YAS'nun herhangi bir histaminerjik, kolinerjik ya da beta-adrenerjik etkisinin olmadığı ileri sürülebilir.

YAS'nun kullanılan denek ve deneysel koşullar çerçevesinde obesite üzerinde olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bilindiği gibi, obesite öncelikle vücuda alınan kalori cinsinden besin ile bireyin harcadığı kalori cinsinden enerji arasındaki dengeye bağlı olarak görülmektedir (63,64,111,128). Doku düzeyine bakıldığında, kahverengi yağ dokusunun obesite üzerinde önemli rol oynadığı görülmektedir (211-213). Ayrıca beslenmede hipotalamus çekirdeklerinin önemli rol oynadığı bilinmekte ve bu amaçla amfetamin ve metformin gibi santral etkili ilaçlar ile besin alınması engellenebilmektedir

(55,111,128,214-216). Reseptör düzeylerine inildiğinde ise, serotonin ve adrenerjik (alfa2- ve beta-adrenerjik) reseptörlerin obesite üzerinde rol oynadığı çeşitli araştırmalar tarafından son yıllarda ortaya konulmuş bulunmaktadır (217-226). Çalışmalarımızda YAS'nun obesite üzerinde herhangi bir etkisinin gözlenmemesi, genel metabolizma açısından YAS'nun herhangi bir etkisinin varolmadığı, biyokimyasal veriler de dikkate alındığında, rahatlıkla ileri sürülebilmektedir. Solunum sisteminde olduğu gibi, bu kez de kahverengi yağ dokusu ve bu çerçevede olmak üzere, beta-adrenerjik reseptör düzeyinde YAS'nun herhangi bir etkisinin de olmadığı çalışmalarımızda ortaya çıkmış bulunmaktadır.

Çeşitli bitkilerin adaptojenik etkileri ve genel vücut performansı üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (227). Ayrıca bu amaçla laboratuvarımızda daha önce test edilen çeşitli bitki ekstrelerinin genel vücut performansı üzerinde etkili olduğu ve bu çalışmalardan bazılarında yüzme performansında artış (191), diğer bazı çalışmalarda ise azalma olduğu gösterilmiş bulunmaktadır (228). YAS'nun bu konudaki etkisini test etmek için fareler üzerinde yapılan deneylerde, genel vücut performansı üzerine YAS'nun herhangi bir etkisinin olmadığı çalışmalarımızda gösterilmiştir.

Toksisitesi, antimikrobiyal etkisi, genel davranışlara ve yüzme performansına, bazı biyokimyasal ve histolojik testlerde olduğu gibi, solunum sistemi üzerinde YAS'nun herhangi bir etkisi gözlenmemesine karşın, kardiyovasküler sistem üzerinde anlamlı bir etkinin olduğu bulunmuştur. YAS'nun (0.5 ml/kg i.v.) 10 mm Hg'lik bir kan basıncı artışına yol açtığı ve daha düşük dozlarda R<sub>f</sub>7 maddesinin 0.1 mg dozlarında 20 mm Hg'lik bir kan basıncı artışına neden olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarımızda BYA yöntemiyle etkili kısımlar takip edildiğinde ise, YAS'nun kardiyovasküler etkisinin, YAS kloroform ekstresinde bulunan ve yapılan ince tabaka kromatografisinde R<sub>f</sub>7 uzaklığında bir leke şeklinde görülen kimyasal bileşik(ler)den ileri geldiği anlaşılmıştır. Bu etki, akut ve reversibl'dir. Bu veriler, kekiğin kardiyovasküler sistem uyarıcısı olarak halk tababetinde kullanımını (1) desteklemekte ve bu kullanıma bilimsel bir temel kazandırmaktadır.

İzole sıçan ve kobay aorta deney sonuçlarımızda R<sub>f</sub>7 maddesinin, hiç değilse periferik damar direnci üzerinde etkisi olduğuna ilişkin veriler, çalışmalarımızdan elde edilmiştir. Burada dikkatimizi çeken bir nokta, YAS'nun kobay aortası üzerinde, sıçan aortasına göre daha fazla bir kastırıcı etki göstermiş olmasıdır. Başlangıçta çelişkili gibi gözüken deneysel verilerimizin, aynı standart farmakolojik deney sistemlerinde tekrar tekrar aynı şekilde elde edilmesi sonucunda, sıçan ve kobay aortasında kasılmada rol oynayan reseptör dağılımları üzerinde bir farklılığın olabileceği, daha da ilginç bir şekilde, kobay ve sıçan aortaları üzerinde

YAS'nun farklı etkilerde bulunabileceği ve dolayısıyla "türe özgü bir farklılığın" olabileceğini kuvvetle düşündürmüştür. Deneysel sonuçlarımızın, türler arasında varolan organ duyarlılığı ve reseptör tip ve dağılımındaki farklılığını ve Rf 7 maddesini içeren YAS'nun bu reseptör farklılığını kullanmak suretiyle sıçan ve kobay aortalarında birbirinden farklı cevaplara yol açtığı görülmüştür. Gerçekten de, kasılmada rol oynayan alfa adrenerjik reseptör dağılımlarına bakıldığında, sıçan aortasında alfa<sub>1a</sub> tipi, kobay aortasında alfa<sub>1b</sub>-tipi adrenerjik reseptörlerin çoğunlukta olduğu (229,230) ve bu reseptörlerin farklı mekanizmaları kullanarak kasılmaya yol açtıkları son yapılan çalışmalar ortaya konulmuştur. Alfa<sub>1a</sub>-adrenoseptörlerin kalsiyum kanallarına duyarlı oldukları ve kalsiyum kanallarıyla daha çok ilişkili oldukları, alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptörlerin ise ekstrasellüler kalsiyumdan bağımsız ve fosfoinozitidler (IP<sub>3</sub>) üzerinden kasılmaya yol açtıkları son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (231-235). Aynı şekilde, alfa<sub>1</sub>-adrenoseptörler kadar etkin olmamakla birlikte, alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin de alfa<sub>1a</sub>-adrenoseptörler gibi ekstrasellüler kalsiyum üzerinden aorta üzerinde vazokonstriktör ve santral etkisiyle de hipotansif rolü bilindiğinden, test maddemizin alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerle etkileşme olasılığı bulunmamaktadır (236,237).

Bilindiği gibi adrenerjik reseptörler, 1948 yılında Ahlquist tarafından, farmakolojik ve fizyolojik verilere dayanarak alfa- ve beta-adrenerjik olmak üzere iki farklı grupta sınıflandırılmıştır (238). Daha sonra 1967 yılında Lands tarafından beta adrenerjik reseptörler beta<sub>1</sub> ve beta<sub>2</sub> reseptörler olarak sınıflandırılmış (113,239), ve hemen arkasından 1972 yılında Langer tarafından alfa adrenerjik reseptörler alfa<sub>1</sub>- ve alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörler olarak sınıflandırılmıştır (240,241). Bu farklılık temelinde (prazosin, indoramin gibi) alfa<sub>1</sub>-adrenoseptör antagonistleri ile (klonidin gibi) ve alfa<sub>2</sub>-adrenoseptör agonistleri hipertansiyon tedavisinde yerlerini almışlardır (242). Son yıllarda ise alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörler, önce alfa<sub>1a</sub> ve alfa<sub>1b</sub> olarak önce ikiye sınıflandırılmış (119,243), aralarındaki belirgin mekanizma farklılığından dolayı hemen dikkati çekmiş ve ders kitaplarına girmiş durumdadır (63,64,111,128). Çok yakın zamanlarda ise alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlerin alfa<sub>1a</sub>, alfa<sub>1b</sub>, alfa<sub>1c</sub> ve alfa<sub>1d</sub> olmak üzere (106) ya da alfa<sub>1H</sub>, alfa<sub>1L</sub> ve alfa<sub>1N</sub> şeklinde alt tiplerine ayrıldıkları bildirilmiştir (244-246). Alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlerin bu şekilde sınıflandırılmaları, radyoligand bağlanma ve gen ve protein klonlama çalışmalarıyla desteklenmiş durumdadır (247). Bu sınıflamalardan, alfa<sub>1H</sub>, alfa<sub>1L</sub> ve alfa<sub>1N</sub> şeklinde sınıflamanın öncelikle fonksiyonel bir temele dayandırılarak ortaya atıldığı için ileride tekrar ön plana çıkabileceği düşünülmelidir ancak, daha çok radyoligand bağlanma yöntemine dayanan alfa<sub>1a</sub>, alfa<sub>1b</sub>, alfa<sub>1c</sub> ve alfa<sub>1d</sub> şeklinde sınıflandırma bugün daha çok kabul görmüş

bulunmaktadır. Bu nedenle de IUPHAR alfa-reseptör adlandırma komitesi 1995 yılında yayınladığı bir yazıyla alfa<sub>1c</sub> reseptörünün, moleküler biyolojik gelişmeler ışığında **iptal** edildiğini duyurmuştur (261). Ayrıca, bu sınıflandırma temelinde spesifik olarak alfa<sub>1a</sub>-adrenerjik reseptör agonisti (248) ve *Fissistigma glaucescens* isimli bir bitkiden spesifik alfa<sub>1d</sub>-adrenerjik reseptör antagonistinin tanımlandığı bilinmektedir (249). Bu nedenle, çalışmalarımızda bugün genel kabul görmüş bulunan alfa<sub>1a</sub>, alfa<sub>1b</sub>, ve alfa<sub>1d</sub> şeklinde yapılan sınıflandırma kullanılmıştır. Dolayısıyla çalışmalarımızda elde ettiğimiz verilere dayanarak, YASc ve içinde bulunan R<sub>f</sub> 7 maddesinin alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör alt tiplerinden, ekstrasellüler kalsiyumdan bağımsız olarak vasküler düz kas kasılmasında rol oynayan alfa<sub>1b</sub>-reseptörleri üzerinde selektif ve spesifik bir şekilde agonistik etki ettiği ileri sürülmektedir.

alfa<sub>1a</sub>- ve alfa<sub>1b</sub>-Adrenerjik reseptörlerin moleküler yapı ve dolayısıyla etki mekanizmalarının oldukça farklı olduğu bilinmektedir (şekil 6.1 ve 6.2). Her iki reseptör, hücre membranını yedi kez kateden, amino ucu ekstrasellüler yüzde, karboksil ucu ise sitoplazmada uzanan ve G proteinleri üzerinden etkilerini gösteren reseptörler sınıfındadırlar (111,128,250,251). Bilindiği gibi G proteinleri spesifik reseptörler üzerinden gelen sinyallerin hücre içine iletilmesinde önemli rol oynayan ve sinyallerin hücrelerde farklı etkiler yol açmasına neden olan proteinlerdir. Guanin nükleotitlere bağlı olarak çalıştıklarından **G proteinleri** olarak isimlendirilmişlerdir ve G protein çeşitlerine bağlı olmak üzere, belli başlı olarak şu etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilirler: a) Adenil siklaz aktivasyonu, b) Adenil siklaz inhibisyonu, c) Retinal siklik GMP fosfodiesteraz stimülasyonu, d) Fosfoinozidit stimülasyonu ve e) İyon kanallarının regülasyonu (101). Aynı reseptör ailesinin farklı G proteinlerini kullanarak etki oluşturdukları bilinmektedir. Öte yandan gene aynı reseptör ailesinin bu şekilde farklı G proteinleri kullanmalarından dolayı farklı bir şekilde sınıflandırılmaları gerektiği ileri sürülmüştür. Örnek olarak alfa-adrenerjik reseptörlerin etkileştikleri G protein tipine göre beta- (Gs), alfa<sub>1</sub>- (Gx) ve alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörler olarak yeniden sınıflandırılmaları önerilmiştir (252). Bu sınıflandırma ile hemen aynı tarihlerde alfa<sub>1</sub> adrenoseptörlerin bilinmeyen bir G proteini (Gx) ile değil, fakat **Gh** olarak isimlendirilen bir G proteini tipi ile etkileşerek sinyal transduksiyonunda rol oynadığı ortaya konulmuştur (250,251). Bu yeni izole edilen G proteininin, diğer birçok G proteinlerinden (G<sub>i</sub>, G<sub>s</sub> ve G<sub>o</sub>'dan) farklı olarak ne kolera ne de pertussis toksinine duyarlı olmadığı bulunmuştur. GTPaz aktivitesinin de diğer G proteinlerinden çok daha yüksek olduğu ve adenil siklaz aktivasyonu yapmayıp fosfolipaz C üzerinden etki ettiği gösterilmiş (250,251), ancak bu konuda yapılan moleküler biyolojik araştırmalar sonucunda **Gq** olarak

adlandırılmıştır (253). Bu verilere dayanarak, alfa<sub>1</sub>-adrenoseptörlerin G proteinleri üzerinden sinyal transduksiyonunu gerçekleştirdikleri, fakat şekil 6.1 ve 6.2 den görüldüğü gibi alfa<sub>1a</sub>- ve alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptörlerin etki mekanizmaları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (111,254-256). Bu farklılıklar gözönünde bulundurulacak olursa, alfa<sub>1a</sub>- ve alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptörlerin farklı G proteinleri üzerinden, en azından aynı G proteininin alt-birimleri arasında farklılıklar taşıyan iki ayrı şeklini kullanmaları düşünülmelidir çünkü alfa<sub>1a</sub>-adrenoseptör iyon kanallarıyla etkileşerek hücre içine Ca<sup>2+</sup> girişine neden olurken alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptör PLC üzerinden IP<sub>3</sub> ve PKC aracılığıyla etkisini göstermektedir.

Kekik uçucu yağ bileşenlerinden olan timol gibi terpenik bileşiklerin, iyon kanalları üzerinde blokaj yaparak inhibisyona neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca çalışmalarımızda da uçucu yağ benzeri bileşiklerin bulunduğu YASh fraksiyonun kuvvetli bir düz kas inhibisyonu yaptığı gösterilmiş ve bu eski bilgi tekrar doğrulanmıştır. YAS içinde bu bileşiklerin bulunduğu ve sıçan aortasında kasılmalarda rol oynayan adrenerjik reseptörlerin, büyük bir çoğunlukla alfa<sub>1a</sub> tipi adrenerjik reseptörler olduğu bilindiğine göre, YAS içindeki bu uçucu yağ komponentlerinin, YASc ve R<sub>f</sub> 7 maddesinin varlığına rağmen, inhibitör etkileri nedeniyle NA kasılmalarını azalttığı, oysa kobay aortasındaki alfa<sub>1b</sub> adrenerjik reseptörlerin çoğunlukta olmaları ve bu reseptörlerin ekstraselüler kalsiyuma bağlı olmamaları nedeniyle, YAS içinde bulunan ve sıçan aortası üzerinde etkili olabilen inhibitör bileşiklerin etkisine duyarlı olmayıp R<sub>f</sub> 7 maddesine bağlı olarak kasılmada bir artış görülmesinin sözkonusu olduğu düşünülmektedir. Aksi halde YAS'nun türe özgü farklı etkisini açıklamak olanaksız hale gelmektedir.

Bu çalışmalarda elde edilen bulgulara destek olması ve olası tartışmalara daha da bir açıklık getirmesi amacıyla vas deferens deneyleri yürütülmüştür. Bilindiği gibi sıçan vas deferenslerinde kasılmalarda rol oynayan işlevsel adrenerjik reseptörler homojen bir şekilde alfa<sub>1a</sub>-adrenoseptörlerdir ve bu amaçla alfa<sub>1a</sub>-adrenoseptörler için bir model olarak kullanılmaya başlanmıştır (127,248,257,258). YAS ve YASc fraksiyonlarının izole sıçan vas deferenslerine uygulanması sonucunda hiç bir kastırıcı etkinin olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla izole sıçan vas deferenslerinden elde edilen deneysel sonuçlar da YASc etkisinde izole sıçan ve kobay aortalarındaki tür ve reseptör farklılıklarının önemli rol oynamakta olduğunu ve YASc içinde alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptörler üzerinde selektif etkili olduğunu desteklemektedir.

İzole vas deferens ve izole aorta çalışmalarına ek olarak, spesifik bir alfa<sub>1</sub>-adrenoseptör antagonisti olan prazosin ile YASc etkisinin etkileşmesi olması gerektiği düşünülmüştür. Prazosin kullanılarak yapılan çalışmalarımızda, YASc etkisinin prazosin ile etkileştiği gösterilmiştir. Ancak YASc ancak DMSO içinde çözünebildiğinden ve YASc etkisinin hemen arkasından DMSO'nun çözücü etkisi damarlarda kendini gösterdiğinden dolayı, DMSO etkisine fazla duyarlı olmayan ancak YASc fraksiyonunun etkileyebileceği organ seçilme yoluna gidilmiştir.

Deneyel çalışmalarımız esnasında izole barsakların deneylerimizde kullanılan miktarda DMSO etkisine, damardan çok daha az duyarlı oldukları gözlenmiştir. Bu deneysel verilere ek olarak, distal ileumda alfa-adrenerjik reseptörlerin, ince barsakların diğer bölgelerinin aksine kastırıcı bir rol oynadıkları çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiş bulunmaktadır (68). YAS içinde düz kas inhibitörü maddeler bulunduğu çalışmalarımızda gösterildiği için, özellikle alfa-adrenerjik reseptörlerin kastırıcı olarak rol oynadıkları distal ileum üzerinde deneyler yürütülmüştür. Çalışmalarımızın sonucunda, gerçekten de prazosin ile YASc fraksiyonunun etkileştiği, ancak damar çalışmalarında prazosine duyarlılığın önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu verilere ek olarak serotonin reseptör antagonisti olan "metiserjit" ile YASc etkisi bloke edilememiş ve dolayısıyla YASc'nin serotonin benzeri herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan YAS içinde kardiyovasküler sistem üzerinde etkili bileşiklerinin herhangi bir beta-adrenerjik reseptörlerle etkileşiminin olmadığı solunum sistemi ve obesite üzerinde YAS ile yapılan çalışmalara dayanarak rahatlıkla ileri sürülebilir. Ayrıca histaminerjik ve kolinerjik etkinin olmadığı rahatlıkla düşünülmelidir. Bilindiği gibi, adrenerjik reseptörler ile serotonin reseptörleri yapı ve işlev açısından binişik özellik gösterebilmektedirler (111). Bu veriler ışığında, spesifik bir alfa<sub>1b</sub>-adrenoseptör agonisti ile karşı karşıya olduğumuz rahatlıkla ileri sürülebilmektedir.

YAS'nun kardiyovasküler sistem üzerinde bu şekilde bir etkisi ve üstelik yeni tanımlanmış ancak hiç bir spesifik agonist ve antagonisti bulunmayan bir reseptör üzerinde spesifik etkili olması, incelenen bitkinin kemotaksonomisi dikkate alındığında fazla şaşırtıcı olmamalıdır. Nitekim *Labiatae* familyasından son derece etkili ve yeni bir madde olan forskolin bulunmuştur. Bir diterpen olan forskolin gibi, YASc içinde bulunan Rf 7 maddesinin, hezjana geçebilen tüm bileşiklerden sonra kloroformlu faza büyük affinitesi olan ve kloroformda rahatça çözünen bir bileşik olduğundan, bu bileşiğin, forskolin örneğinde alternatif bir düşünce olarak diterpenik yapıda bileşik olduğu speküle edilebilir. Çünkü diterpenik yapıda bileşiklerin de hidrodistilasyon sonucunda distilata geçebildikleri

rapor edilmiş bulunmaktadır (259). Ancak, yapılan kimyasal çalışmalar sonucunda R<sub>f</sub> 7 lekesini oluşturan kimyasal maddelerin diterpenik yapıda olmadığı, **p-ment-4-en-1,2-diol** ve **3-en isomeri** olduğu, ve bu major bileşiklerin yanısıra karvakrol gibi diğer bazı kimyasal bileşiklerin (şekil 6.3) minor komponentler olarak lekede yer aldığı anlaşılmıştır (262). Bu bulgulara dayanarak, ve belki de daha önemlisi, ülkemizde yaygın olarak çeşitli amaçlarla kullanılan *Labiatae* familyasının çeşitli üyelerinde bu şekilde kardiyovasküler etkili bileşiklerin var olma şansının oldukça fazla olmasıdır. Dolayısıyla, burada bildirilen çalışmalarımız, çeşitli bitkilerin uçucu yağlarının elde edilmesi esnasında bir yan ürün olarak ortaya çıkan Yağ-Altı-Sularının son derece etkili, büyük bir olasılıkla kardiyovasküler sistem üzerinde etkili bileşikleri barındırabileceğidir. Hemen bu noktada, çalışmamızın, bu alanda "**ilk**" olduğu ve gerek farmakolojik, gerekse fitokimyasal ve kemotaksonomik açıdan hiç el atılmamış bir alana işaret eden ve büyük bir rastlantı sonucu bu alanda yeni bir etkili bileşik tespit ederek YAS'ların önemini vurgulayan bir çalışma niteliği kazanmış olduğu belirtilmelidir.

Yeni bir alanda (yağ altı suları alanında) **ilk** çalışma olmasına ek olarak, çalışmamız, **mentendiol grubuna** ait bileşiklerin farmakolojik ve fizyolojik etkilerini **ilk kez bildiren**, ve böylece bu grubun deneysel farmakoloji alanına girmesini sağlamıştır. Mentendiol'lerin noradrenalin gibi endojen katekolaminlerle yapısal benzerliği dikkate alınırca, neden son derece spesifik olarak adreseptörlerle etkileştiği anlaşılabilir. Nitekim, yapılan son çalışmalarda da aynı şekilde spesifik agonistlere ek olarak antagonistlerin de keşfine yol açacağını, burada, bir hipotez olarak ileri sürülmektedir. Örnek olarak 7,8,9'ncü karbonlarının bazıları (ya da tümü) hidroksil grubu taşıyan *p*-simen (*p*-simen-7,8-diol; *p*-simen-8,9-diol gibi) bileşiklerinin son derece spesifik antagonist olma şansı vardır. Aynı şekilde, gama-terpineol, karvakrol ve öjenol gibi diğer monoterpenlerin de farklı ve son derece spesifik etkili olabileceği hipotez olarak burada ileri sürülmektedir. Mentendiol grubunun tüm üyelerinin agonist ya da antagonist olarak etkili olması beklenmemelidir ve nitekim R<sub>f</sub> 7 lekesinin ana bileşenini oluşturan **cis-p-ment-4-en-1,2-diol** (262), kullanılan deneysel sistemlerimiz çerçevesinde, ne gastrointestinal sistemde ne de kardiyovasküler sistemde herhangi bir etki göstermemiştir. Aynı lekede bulunan **cis-p-ment-3-en-1,2-diol** izomeri ve karvakrol (262), bu açıdan incelenmesi gereken bileşiklerdir.

Bu örnekler, deneysel çalışmalar ile daha da zenginleştirilerek, birçok **yeni** bileşiğin terapötik kullanımı mümkün olabilecektir, çünkü farmakolojik çalışmalarımız, bu alana **atılan ilk adım** olmuş ve spesifik etki bulunmuştur.

Buradaki verilerimiz yeterli olmadığı için ayrıca gastrointestinal kanal ve iyon kanallarıyla mentendiol'lerin etkileşmelerine değinmek istemiyorum, ancak böyle bir etkinin varlığı, preliminere gözlem olarak kısaca belirtilmelidir. Adrenerjik reseptörlerin iyon kanallarını spesifik olarak modüle ettikleri bilindiğinden (264, 265), bu primer gözlemler üzerinde yeni deneysel çalışmalara gerek vardır. Ayrıca katekolaminlerin sindirim sistemi üzerindeki bazı spesifik etkileri için etilamin yan zincirinin gerekli olmadığı ve beta karbonu üzerinde bulunan hidroksil grubunun da etki için önem taşımadığı, dolayısıyla bu şekilde NA ile etkileşen reseptörlerin "**C-reseptörleri**" olarak adlandırılması gerektiği önerilmiştir (266). Görüldüğü gibi, mentendiol'lerin yapısı da yukarıdaki tanıma uymakta ve tüm bu verilerden kalkarak, hidroksil gruplarının farklı konumlarda olmaları halinde spesifik agonistlerle birlikte antagonistik etkili mentendiol'lerin varlığı, yukarıda belirtildiği gibi, gösterilebilecektir.

Çalışmamızda gösterildiği gibi, son derece spesifik etkili olan mentendiol'lerin spesifik olmalarının son derece basit ve o denli önemli bir nedeni vardır: Bağ yapabilecek fonksiyonel grupları son derece azdır (iki adet hidroksil). Karvakrol gibi bileşiklere bakıldığında ise bu, sadece bir adet hidroksil'dir ve (etkili bulunması durumunda) spesifiklik derecesinin o oranda artması gereklidir. Belki -diol'ler ile tek hidroksil grubu taşıyan monoterpenlerin önemli derecede farklı etkilere sahip olmaları dahi olasıdır. Dolayısıyla molekül basitliği ile etkinin spesifikliği paralellik göstermektedir. Yapısı basit ve farmakolojik etkili molekülün, etki için biyolojik membranlar ve reseptörlerle etkileştiği ve bağ kurduğu zaman, molekülün aynı zamanda bir başka (ve istenilmeyen) yörelerle bağ kurması ve etkileşmesi olanağı hiç kalmamaktadır. Buna iyi bir örnek olarak noradrenalin gibi katekolaminlerin etilamin yan grubu üzerinden beta etkiler, katekol yapısı üzerinden ise alfa etkiler olmakta ve bu gruplar üzerinde oynanarak elde edilmiş olan ve bugün klinikte kullanılan çok çeşitli agonist ve antagonistler bulunmaktadır. Öte yandan son yıllarda deneysel farmakoloji alanından bir türlü klinik kullanıma geçemeyen bazı spesifik adrenerjik reseptör antagonistleri (WB4101 gibi) bu konuya örnek olarak verilebilirler. Bu maddelerin halen deneysel farmakolojide kullanılmalarının nedeni, henüz daha spesifik etkili alternatiflerinin bulunmaması, öte yandan klinik kullanıma geçilememesinin nedeni de büyük molekül yapısında olduklarından dolayı *in vivo* koşullarda diğer istenmeyen yan etkilere sahip olmalarıdır. Hemen bu noktada, çok büyük yapılu **endojen** moleküllerin (pro-opiomelanokortin ve buradan türeyen endorfinler örneğinde olduğu gibi), spesifikliği

ve etkisi akla gelebilir. Unutulmamalıdır ki her şeyden önce bu büyük yapılı moleküller, her şeyden önce **endojendirler** ve oluşumları milyonlarca yıla yayılan bir evrimsel gelişim sürecinin ürünüdürler.

Spesifik etkili mentendiol'lerin farmakolojik ve fizyolojik etkilerinin çalışılması sonucunda, "C-reseptörleri", alfa<sub>1N</sub>-, alfa<sub>1L</sub>- alfa<sub>1H</sub>-adrenerjik reseptörler ya da alfa<sub>1A</sub>- alfa<sub>1B</sub>- ve alfa<sub>1D</sub>-adrenerjik reseptörler gibi henüz tam oturmamış yapı ve kavramlara ait tartışmalara da yeni bir yön verilebilecektir. Son yıllarda moleküler biyolojik ve gen klonlaması teknikleriyle yeni reseptörlerin (alttıplerin) varlığının gösterilmiş, ancak bu alttıplere spesifik etkili farmakolojik maddelerin henüz keşfedilmemiş olması, bir anlamda tarihsel bir şans olarak da karşımıza çıkmaktadır. Her bir reseptör alttipine spesifik agonist ve antagonist keşfedilmesi durumunda, yan etkileri son derece düşük ve terapötik etki potansiyalleri de o denli yüksek ilaçların geliştirilmekte olduklarını ileri sürmek artık bir kehanet değil, bir gerçek olarak karşımızda durmaktadır.

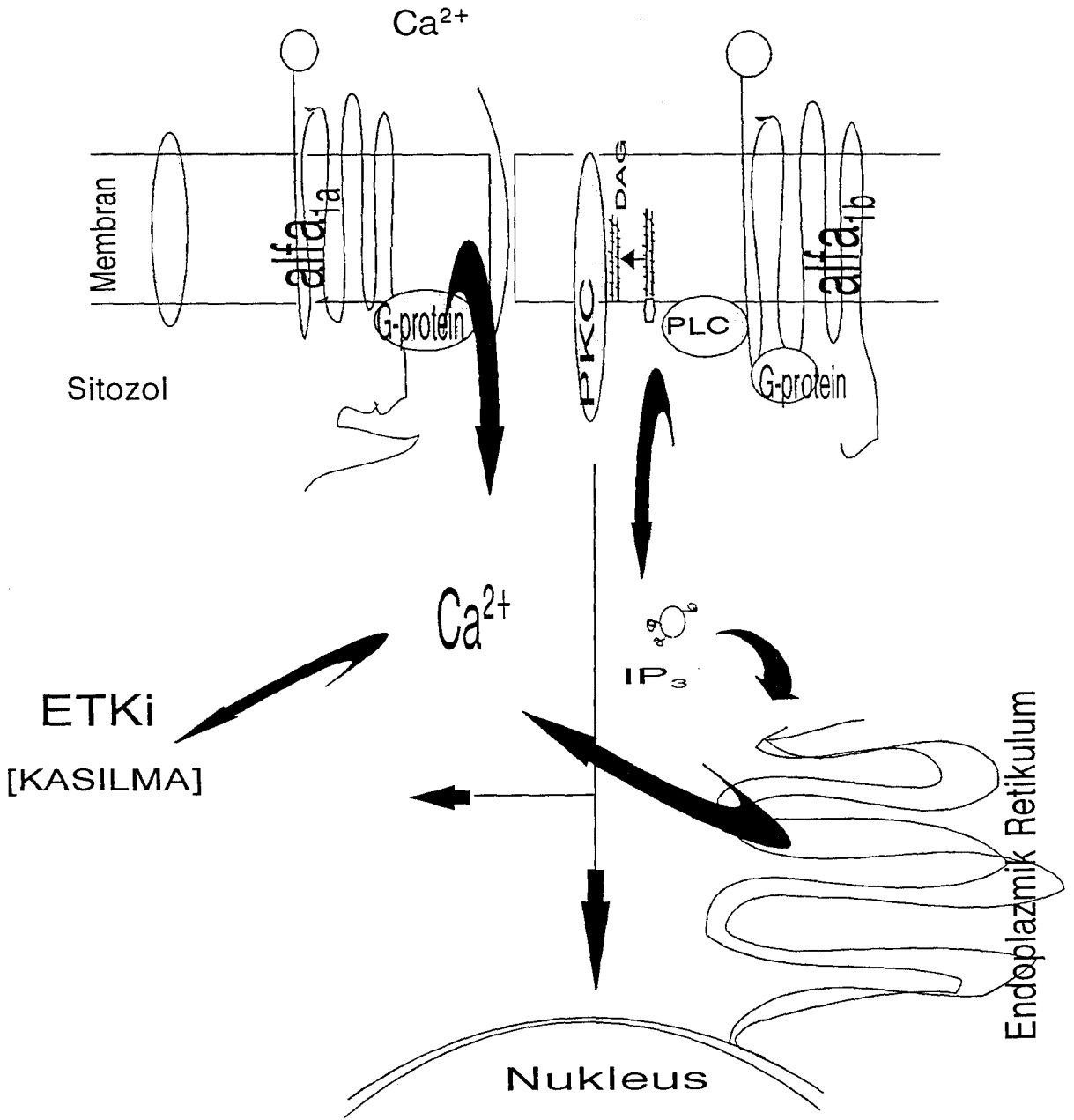
Bu noktada dikkatimizi çeken ve bizce çok daha önemli olan bir diğer nokta; alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör alttıpleri sınıflamalarında ve yapılan diğer çalışmalarda, "sadece antagonistler" ile çalışmaların yapılmakta olduğudur. Sadece antagonistler kullanılarak yapılan radioligand bağlanma deneylerinde ise beklenmedik deneysel hataların sözkonusu olduğu da gözönünde bulundurulursa (260), agonistlerle çalışmanın önemi ve bizim maddemizin agonistik etkisinin ne denli önemli rol oynayacağı rahatlıkla tahmin edilebilir. Nitekim bitkisel kökenli bir çalışmada alfa<sub>1D</sub>-adrenoseptörlere spesifik yeni bir antagonist keşfedildiği bildirilmektedir (249). Bu konuda yapılan çalışmaların olanca hızıyla devam etmesine karşın, bildiğimiz kadarıyla, alfa<sub>1B</sub>-adrenerjik reseptör alttipine spesifik agonist bulunduğu henüz söylenememektedir. Belki YAS içinde bulunan R<sub>f</sub> 7 bu alanda "ilk spesifik etkili agonist" olma şansına sahiptir. YASc ve R<sub>f</sub> 7 alfa<sub>1B</sub>-adrenerjik reseptör alttipine spesifik olduğu gözönünde bulundurulursa, bu reseptörün sadece farmakolojik değil aynı zamanda fizyolojik önem ve işlevlerinin ortaya konulabilmesi mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak; 1.1. kısmında tarihsel, etnofarmakolojik ve ekonomik önemi detaylı olarak belirtilen kekik, halk tababetinde sindirim sisteminde antispazmodik, koleretik/kolagog, kardiyovasküler sistemde uyarıcı olarak kullanımının bilimsel temelleri ortaya konulmuş bulunmaktadır. Ancak, YAS'nun test edilen dozlarında toksik, analjezik, antimikrobiyal, bronkospazmojenik ve şişmanlık üzerine etkilerinin bulunmadığı bu çalışmada gösterilmiştir. Kuvvetli bir gastrointestinal inhibitör olarak antispazmodik etkili, karaciğer ve hepatik sinuzoitlerde etkili ve son olarak da kardiyovasküler etkisi son derece spesifik

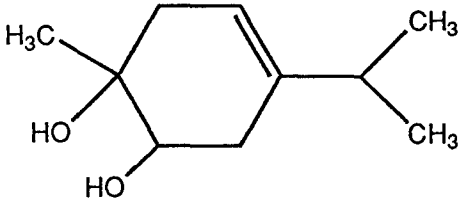
bir şekilde olduğu çalışmalarımızda gösterilmiştir. Bu çalışmanın bir genel farmakolojik tarama amacıyla yola çıkılmasının ötesinde, son derece önemli bir bulgu olarak YASc ve içindeki R<sub>f</sub> 7'nin alfa<sub>1b</sub>-adrenerjik reseptörlere spesifik agonisti olduğunun ve mentendiol grubuna ait kimyasal bileşiklerin spesifik farmakolojik etkili bileşikler kategorisine dahil edildiğinin gösterilmesiyle, amacına ulaştığı ve başlangıçta hedeflenen noktaları aştığı rahatlıkla ileri sürülmektedir.

Son kez tekrar etmek gerekirse, ekonomik olarak 'kekik uçucu yağı' elde edilirken, bol miktarda bir yan ürün olarak ortaya çıkan YAS'nun bu özellikleri nedeniyle, bu satırların yazarı tarafından bizzat gözleendiği gibi artık toprağa dökülmemesi gereken, ekonomik ve tıbbi özellikleri nedeniyle, YAS'nun değerlendirilmesi gereken bir doğal kaynak olduğuna ve ayrıca diğer bitkilerden, özellikle *Labiatae* familyasına ait türlerden elde edilecek YAS'larının da farmakolojik ve kimyasal açıdan araştırılması gerekliliği ortaya konulmuştur.

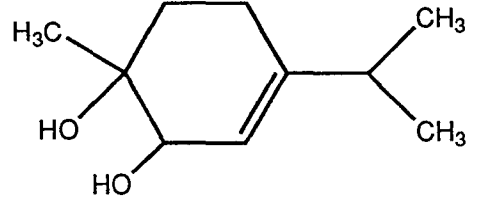




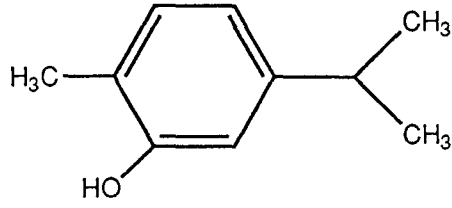
Şekil 6.2 Alfa<sub>1a</sub> ve alfa<sub>1b</sub> adrenerjik reseptörleri



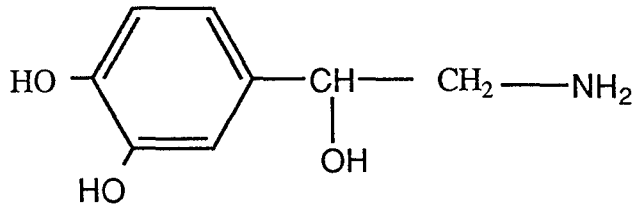
p-mentha-4-en-1,2-diol



p-mentha-3-en-1,2-diol



karvakrol



noradrenalin

Şekil 6.3 R<sub>f</sub> 7 'deki kimyasal bileşikler ve noradrenalin'in yapısı

## Kaynaklar Dizini

## 7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Baytop, T.: Türkiye'de bitkiler ile tedavi. İst. Ün. yay. no.3255, İstanbul, 1984.
2. Başer, K.H.C., Özek, T., Tümen, G. and Sezik, E.: Composition of the essential oils of Turkish Origanum species with commercial importance. *J. Essent. Oil Res.*, 5, 619-623, 1993.
3. Tümen, G., Ermin, N., Özek, T., Kürkçüoğlu, M., Başer, K.H.C.: Composition of essential oils from two varieties of *Thymbra spicata* L. *J. Essent. Oil Res.*, 6:463-468, 1994.
4. Davis, P.H.: Flora of Turkey and east Aegean islands. v.2, Edinburgh Univ. press, Edinburgh, 1982.
5. Sezik, E.: Ülkemizin florası tahrip ediliyor. *Bilim ve Teknik* (tubitak), 23(272):48-51, Temmuz 1990
6. Tümen, G., Sekendiz, O.A.: Balıkesir ve merkez köylerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler, Uludağ Univ. araştırma fonu proje no 86/12, Balıkesir 1989, p. 110
7. Cingi, M.I., Kırimer, N., Sarıkardaşoğlu, İ., Cingi, C., Başer, K.H.C.: *Origanum onites* ve *Origanum minutiflorum* uçucu yağlarının farmakolojik etkileri. IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, Bildiriler kitabı (Ed. K.H.C. Başer), Eskişehir, 1992, p.10-14
8. Tabata, M., Honda, G., Sezik, E.: A report on traditional medicine and medicinal plants in turkey (1986). *Fac. Pharmaceut. Sci.*, Kyoto Univ., 1988.
9. Dymock, W., Warden, E.J.H., Hooper, D.: *Pharmacographia indica*, Thacker Spink & Co., Calcutta, 1890.
10. Boulos, L.: *Medicinal plants of North africa*. Reference publications Inc., Algonac, 1983, Mich.
11. Boukef, M.K.: *Les plantes dans la medecine traditionnelle tunusienne*. Agence de cooperation culturelle et technique, 1986 Paris.
12. Demirhan, A.: Mısır çarşısı drogları. Doktora tezi, İstanbul Univ., İst. Tıp Fak., Tıp Tarihi ve Deontoloji Kürsüsü, 1974.
13. Sotti, M.L., della Beffa, M.I.: *Le piante aromatiche, giorgia manddori & assoc. ed.*, Torino, 1989, p.136.
14. Leporatti, M.L., Pavesi, A., Posocco, E.: Phytotherapy in the Valnerina (central Italy). *J. Ethnopharmacol.*, 14:33-63, 1985.
15. Başer, K.H.C., Honda, G., Miki, W.: Herb drugs and herbalists in Turkey. *Studia Culturae Islamicae* 27, Institute for the study of languages and cultures of Asia and Africa, Tokyo, 1986.
16. Garland, S.: *The herbs and spice book*. Frances Lincoln Publ., 1979 London, p.88
17. Teuscher, E.: *Pharmazeutische biologie*, 4 bearb., Braunschweig, Wiesbaden, Vieweg 1990, p.337.
18. Asil, E., Tanker, M. and Sar, S.: Headache Folk Remedies Used in Central Anatolia Region. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 14:67-80, 1984.
19. Ceylan, A.: Tibbi bitkiler, II. Uçucu yağ içerenler, E.Ü. Ziraat Fak., teksir, no. 13-II, p.6. tarihsiz.
20. Hartwell, J.L.: *Plants used against cancer. A survey*. Quarterman publications, Lawrence, 1982, Mass.
21. Rote Liste 1987, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor, Aulendorf.

22. Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C.: Ege yöresinde yetişen *Origanum onites* L. (İzmir kekiği) üzerinde etnofarmakolojik araştırmalar. (X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs 1993, İzmir), *X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri*, sf.45, 1993.
23. DIE, TC.basbakanlık, DIE ve Haz.Dis Tic.Müsteşarlığı bilgisayar verileri, 1982-1993.
24. Ekim T., Koyuncu M., Erik S., İlarıslan R.: List of Rare, Threatened and Endemic Plants in Turkey. Turkish Association for Conservation of Nature and Natural Resources Publications, Serie no. 18, p. 19, Ankara 1989.
25. Sezik, E., Tümen, G., Başaran, A., Ersöz, T.: Türkiyenin ihraç ettiği ve edebileceği uçucu yağlar, *V. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri*, Ankara 15-17 kasım 1984, Bildiriler kitabı, Ankara, 1987, pp.43-51.
26. Erdemgil, Z.: *Origanum onites* L. uçucu yağının bileşimi. Yüksek Lisans tezi, Anadolu Univ., Eskişehir 1992.
27. Hegnauer,R.: Chemotaxonomie der Pflanzen, bd.4, Birkhauser Verlag, Basel 1966, p.289-345.
28. Hegnauer,R.: Chemotaxonomie der Pflanzen, bd.8, Birkhauser Verlag, Basel 1989, p.597.
29. den Hertog A., Pielkenrood J., van den Akker J.: The effect of forskolin on smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur.J.Pharmacol.*, 106:181-184, 1985.
30. Seamon KB., Daly JW.: Forskolin: Its biological and chemical properties. *Adv. Cyclic Nucleotide Prot.Phosphoril.Res.*, 20:1-150, 1986.
31. Seamon KB., Padgett W., Daly JW.: Forskolin: Unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 78:3363-3367, 1981.
32. Smith DD., Marshall JM.: Forskolin effects on longitudinal myometrial strips from the pregnant rat: relationship with membrane potential and cyclic AMP. *Eur.J.Pharmacol.*, 122:29-35, 1986.
33. Jones AW., Bylund DB., Forte LR.: cAMP-dependent reduction in membrane fluxes during relaxation of arterial smooth muscle. *Am.J.Physiol.*, 246(*Heart Circ.Physiol.* 15):h306-h311, 1984.
34. Ammon, H.P.T., Mueller, A.B.: Forskolin: From an ayurvedic remedy to a modern agent. *Planta Med.*, 51:473-479, 1985
35. Connolly, J.D.A., Hill, R.A.: Triterpenoids, In: *Meth.Plant Biochem.*, (Eds., Charlwood,BV & Banthorpe, D.V.) vol.7, Academic press, 1991, London p.343.
36. Kıvanç, M., Akgül, A.: Antibacterial activities of essential oils from Turkish spices and citrus, *Flavour Fragrance J.*, 1:175-179, 1986
37. Dortuñç, T.: Bazı uçucu yağların antibakteriyel ve antifungal etkileri üzerinde araştırmalar. Yüksek Lisans tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 1990.
38. Dortuñç, T., Çevikbaş, A.: The investigations on the antibacterial and antifungal effects of some volatile oils. *J.Pharm.Univ.Mar.*, 8:117-128, 1992.
39. Caccioni, D.: Inhibition of fungus germination and growth by essential oil components. *23rd Int.Symp. on Essen.Oils*. Scottish agricultural college, Scotland, sept. 9-12 1992, Book of abstracts, p.B-P49.
40. Aydın, S., Arslan, R., Öztürk, Y., Başer, K.H.C.: *Origanum onites* L. (İzmir kekiği) uçucu yağının analjezik etkisi. (X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs 1993, İzmir), *X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri*, sf.43, 1993.

41. Wagner, H., Wierer, M., Bauer, R.: In vitro-hemmung der prostaglandin-biosynthese durch etherische öle und phenolische verbindungen. *Planta Med.*, 184-187, 1986.
42. Wierer M.: Chemische und biologische in-vitro-untersuchungen über prostaglandinsynthese-inhibitoren von arzneipflanzen. *Dissertation* 530-48 der Fakultät für chemie und pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1988.
43. van den Broucke, C.O., Lemli, J.A.: Antispasmodic activity of *Origanum compactum*. *Planta med.*, 38:317-331, 1980.
44. van den Broucke, C.O., Lemli, J.A.: Chemical investigation of the essential oil of *Origanum compactum*. *Planta med.*, 38:264-266, 1980.
45. Jimenez J., Navarro MC., Montilla MP., Martin A., Martinez A.: *Thymus zygis* oil: Its effects on CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity and free radical scavenger activity. *J.Essent.Oil Res.*, 5:153-158, 1993.
46. Younos, Ch., Mortier F.: Pharmacodynamic study of some essential oils of Afghanistan *Labiatae*. *Bull.Soc.Pharm.Nancy*, 90:16-24, 1971. (Chem abstr., 76-149088m, 1972).
47. Zheng, G.-Q., Kenney, P.M., Lam, L.K.T.: Anethofuran, carvone and limonene: Potential cancer chemopreventive agents from dill weed oil and caraway oil. *Planta Med.*, 58:338-341, 1992.
48. Buchbauer, G., Jirovitz, L., Cezjka, M., Nasel, C., Dietrich, H.: New results in aromaterapy research. *23rd Int. Symp. on Essen. Oils*. Scottish agricultural college, scotland, spt. 9-12 1992, Book of abstracts, p.18.
49. Die Liste Pharmindex II/88. IMP Kommunikationgesellschaft mbH, Neu-Isenburg, 1988.
50. Hamburger, M., Hostettmann, K.: Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry*, 30:3864-3874, 1991
51. Xiao, P.: Traditional medicine and new drug development. *Herba Polonica*, 38:372-378, 1992.
52. Turner, R.A.: Screening Methods in pharmacology, Academic press, London 1965.
53. Paton, W.D.M.: On becoming and being a pharmacologist. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 26:1-22, 1986.
54. Petorak, i.: Medikal Embriyoloji, Beta Yay., Ist, 1984.
55. Williams, P.L., Warwick, R.: Gray's anatomy, 36th Ed., Churchill-Livingstone, London, 1980.
56. Zeren, Z.: Sistematik insan anatomisi. Ekim yay. no.2, İstanbul 1972, p.279 et seq.
57. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.: Immunology. 2nd Ed., Churchill-Livingstone, London, 1989.
58. Bowman, W.C., Rand, M.J.: Textbook of pharmacology. 2nd Ed., Blackwell, Oxford, 1980, ch.26.
59. Cameron, G.R., Karunaratne, W.A.E.: Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. *J.Pathol.Bacteriol.*, 42:1-21, 1936.
60. Hoffman, J., Himes, M.B., Lapan, S., Riszki, R., Post, J.: Response of the liver to injury effects of acute tetrachloride poisoning. *Arch.Pathol.*, 59:429-438, 1955.
61. Kalabis, G.M., Wells, P.G.: Biphasic modulation of acetaminophen bioactivation and hepatotoxicity by pretreatment with the interferon inducer polyinosinic-polycytidylic acids. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 255:1408-1419, 1990.

62. Aydın S.: *Hypericum perforatum*'un hepatoprotektif etkileri, Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bil. Enst., Eskişehir 1990.
63. Guyton, A.C.: Textbook of medical physiology. 7th Ed., W.B.Saunders, Philadelphia 1986.
64. Ganong, W.F.: Review of medical physiology. 15th Ed., Appleton and Lange, California 1989.
65. Bozler, E.: Conduction, automaticity and tonus of visceral smooth muscles. *Experientia*, 4:213, 1948.
66. Bülbring, E.: Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J.Physiol.*, 128:200-221, 1955.
67. Creed, K.E.: Functional diversity of smooth muscle. *Br.Med.Bull.*, 35:243-247, 1979.
68. Bülbring, E., Tomita, T.: Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacol.Rev.*, 39:49-96, 1987.
69. Kayaalp, O.: Düz kas fizyolojisi ve farmakolojide kullanılan ölçüm yöntemleri. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları dizisi II. İzole organ preparatları 1. Düz kas preparatları. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara 1993, p.5-22.
70. Garfield R.E. & Herzberg, E.L.: Cell to cell coupling in the myometrium: Emil Bozler's prediction. "Frontiers in Smooth Muscle Research" (Eds., N.Sperelakis & J.D. Wood), Wiley-Liss, New York 1990, p.673.
71. Carafoli, E.: Intracellular calcium homeostasis. *Annu.Rev.Biochem.*, 56:395-433, 1987.
72. Nicotera, P., Bellomo, G., Orrenius, S.: Calcium-mediated mechanisms in chemically induced cell death. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, 32:449-470, 1992.
73. Somlyo, A.V., Somlyo A.P.: Electromechanical and pharmaco-mechanical coupling a vascular smooth muscle. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 159:129, 1968.
74. Rasmussen, H.: Messenger  $Ca^{2+}$ , protein kinase C, and smooth muscle contraction. "Frontiers in Smooth Muscle Research" (Eds., N.Sperelakis & J.D. Wood), Wiley-Liss, New York 1990, p.89.
75. Evans, D.H.L. & Schild, H.D.: Mechanism of contraction of smooth muscle by drugs. *Nature*, 180:341, 1957.
76. Braiding, A.F. ve Aickin, C.C.: Ions, transporters, exchangers and pumps in smooth muscle membranes. Frontiers in Smooth Muscle Research" (Eds., N.Sperelakis & J.D. Wood), Wiley-Liss, New York 1990, p.323.
77. Makhlof, G.M., Grider, J.R.: Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut. *News Physiol.Sci.*, 8:195-199, 1993.
78. Palmer, R.M.J, Ferrige, A.G., Moncada, S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327:524-526, 1987.
79. Deman, J.G., Boeckstaens, G.E., Pelckmans, P.P., Dewinter B.Y. Herman, G., van Maercke, Y.M.: Prejunctional modulation of the nitrenergic innervation of the canine ileocolonic junction via potassium channels. *Br.J.Pharmacol.*, 110:559-564, 1993.
80. Innes, I.R., Kosterlitz, H.W., Robinson, J.A.: The effects of lowering the bath temperature on the responses of the isolated guinea-pig ileum. *J.Physiol.*, 137:396-409, 1957.
81. Beleslin, D.B., Samardzic, R., Terzic, B., Jovanovic-Micic, D.: The effect of nifedipine and verapamil on the pendular movements of the rabbit isolated ileum. *J.Pharm.Pharmacol.*, 37:276-277, 1985.

82. Menkes, Hç, Baraban, J.M., Snyder, S.H.: Protein kinase C regulates smooth muscle tension in guinea-pig trachea and ileum. *Eur.J.Pharmacol.*, **122**:19-27, 1976.
83. Stopp, G., Jung, F.: Der einfluss der wasserstoffionenkonzentration, der kaziumpkonzentration und der temperatur auf die durch eledoisin und eledoisinpeptide hervorgerufene kontraktion des meerschweinchenileums. *Acta Biol.Med.Germ.*, **20**:345-363, 1968.
84. Schneider, R.: The longitudinal muscle component of the peristaltic reflex in the guinea-pig isolated ileum. *Br.J.Pharmac.Chemother.*, **27**:386-388, 1966.
85. Day, M., Vane, J.R.: An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. *Br.J.Pharmacol.*, **20**:150-170, 1963.
86. Nijs, G., Dewitte, P., Geboes, K., Meulemans, A.: In vitro demonstration of a positive effects of rhein anthrone on peristaltic reflex of guinea pig ileum. *Pharmacology*, **47(suppl.1)**:40-48, 1993.
87. Honda, K., Takano, Y., Kamiya, H.: Pharmacological profiles of muscarinic receptors in the longitudinal smooth muscle of guinea pig ileum. *Japan.J.Pharmacol.*, **62**:43-47, 1993.
88. Zholos, A.V., Bolton, T.B.: G-protein control of voltage dependence as well as gating of muscarinic metabotropic channels in guinea-pig ileum. *J.Physiol.*, **478**:195-202, 1994.
89. The Staff of the Department of Pharmacology University of Edinburgh. Pharmacological experiments in isolated preparations. E.S.Livingstone, Edinburgh and London 1970.
90. Kojima, S., Ishizaki, R., Shimo, Y.: Investigation of nicotine-induced relaxation of circular smooth muscle of the guinea-pig gastric fundus. *Eur.J.Pharmacol.*, **241**:171-175, 1993.
91. Montuschi P., Preziosi P., Navarra P.: Interleukin-1-alpha and tumour necrosis factor inhibit rat gastric fundus motility in vitro. *Eur.J.Pharmacol.*, **233**:303-304, 1993.
92. Smiths G.J.M., Lefebvre, R.A.: Influence of age on responsiveness of rat gastric fundus to agonists and to stimulation of intrinsic nerves. *Eur.J.Pharmacol.*, **223**:97-102, 1992.
93. McLaughlin, D.P., MacDonald A.: Characterization of catecholamine-mediated relaxations in rat isolated gastric fundus - evidence for an atypical beta-adrenoceptor. *Br.J.Pharmacol.*, **103**:1351-1356, 1991.
94. Parekh, A.B., Syed, M.M., Tomita, T.: Mechanical responses to catecholamines in the longitudinal muscle of guinea-pig gastric fundus. *Br.J.Pharmacol.*, **103**:1530-1534, 1991.
95. Lazareno, S., Birdsall, N.J.M.: Pharmacological characterization of acetylcholine-stimulated <sup>35</sup>S'-GTPγS binding mediated by human muscarinic m1-m4 receptors: anatagonistic studies. *Br.J.Pharmacol.*, **109**:1120-1127, 1993.
96. Loffeld, R.J.L.F., Stobberingh, E., Flendrig, J.A., Arends, J.W.: Helicobacter-Pylori in Gastric Biopsy Specimens - Comparison of Culture, Modified Giemsa Stain, and Immunohistochemistry - A Retrospective Study. *J.Pathol.*, **165**:69-73, 1991.
97. Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N., Sibley R.K.: Helicobacter-Pylori Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, **325**:1127-1131, 1991.

98. Hemalatha, S.G., Drumm, B., Sherman P.: Adherence of Helicobacter-pylori to Human Gastric Epithelial Cells In vitro. *J.Med.Microbiol.*, **35**:197-202, 1991.
99. Hawkey, C.J., Hawthorne, A.B., Hudson, N., Cole, A.T., Mahida, Y.R., Daneshmend T.K.: Separation of the Impairment of Haemostasis by Aspirin from Mucosal Injury in the Human Stomach. *Clin.Sci.*, **81**:565-573, 1991.
100. Stein, T.A., Keegan, L.M., Auguste, L.J., Bailey, B., Wise L.: Stress-Induced Gastric Lesions and the Synthesis of Prostaglandins and Leukotrienes. *J.Surg.Res.*, **51**:368-371, 1991.
101. Gilman, A.G.: G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu.Rev.Biochem.*, **56**:615-649, 1987
102. Birnbaumer, L., Yatani, A., VanDongen, A.M.J., Graf, R., Codina J., Okabe K., Mattera R., Brown, A.M.: G protein coupling of receptors to ionic channels and other effector systems. In: **G proteins and signal transduction** (eds., Nathanson, N.M., Harden, T.K.) Society of General Physiologists Series, vol. 45, Rockefeller Univ. press, 1990, p.169-183.
103. Gürgen, T.: Özetlenmiş cerrahi bilimi, cilt 2, Ist. Univ., Cerrahpaşa Tıp Fak yay., Rekt. no.2983, ist. 1982.
104. Anderson, P.H., Gingrich, J.A., Dearry, A., Falardeau, P., Senogles, S.E., Caron, M.G.: What is a receptor subtype? *Trends Pharmacol.Sci.*, **11**:234, 1990.
105. Hulme, E., Birdsall, N.J.M., Buckley, N.J.: Muscarinic receptor subtypes. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, **30**:633-673, 1990.
106. *Trends Pharmacol.Sci.*, (TIPS), Receptor Nomenclature Supplement, 1994.
107. Askenazi, A., Winslow, J.W., Peralta, E.G., Peterson, G.L., Schimerlik, M.I., Capon, D.J., Ramachandran, J.: An m2 muscarinic receptor subtype coupled to both adenylyl cyclase and phosphoinositide turnover. *Science*, **238**:672-675, 1987.
108. Nathanson, N.M.: Molecular properties of the muscarinic receptor. *Annu.Rev.Neurosci.*, **10**:195-236, 1987.
109. Dorje, F., levey, A.I., Brann, M.R.: Immunological detection of muscarinic receptor subtype proteins (m1-m5) in rabbit peripheral tissues. *Mol.Pharmacol.*, **40**:459-462, 1991.
110. Dorje, F., Wes, J., Lambrecht, G., Tacke, R., Mutschler, E., Brann, M.R.: Antagonist binding profiles of five cloned human muscarinic receptor. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **256**:727-733, 1991.
111. Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. cI-cIII, 5.baskı, Feryal matbaa., Ankara 1990.
112. Eglen, R.M., Harris, G.C.: Selective inactivation of muscarinic M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> receptors in guinea-pig ileum and atria in vitro. *Br.J.Pharmacol.*, **109**:946-952, 1993.
113. Lands, A.M., Luduena, F.P., Buzzo, H.J.: Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.*, **6**:2241-2249, 1967.
114. Lefkowitz, R.J., Caron, M.G.: Adrenergic receptors, *J.Biol.Chem.*, **263**:4993-4996, 1988.
115. Dixon, R.A., Sigal, I.S., Rands, E., Register, R.B., Candelore, M.R., Blake, A.D., Strader, C.D.: Ligand binding to the beta-adrenergic receptor involves its rhodopsin-like core. *Nature*, **326**:73-77, 1987.
116. Öztürk, Y., Altan, M., Yıldızoğlu-Arı, N.: B-Adrenergic responsiveness of the gastrointestinal tract in diabetic rats. *Pharmacol.Toxicol.*, **1**:250-253, 1992.

117. Lefkowitz, R.J.: Turned on to ill effect. *Nature*, **365**:603-604, 1993.
118. Morrow, A.L., Creese, I.: Characterization of alpha1-adrenergic receptor subtypes in rat brain. *Mol.Pharmacol.*, **29**:321-330, 1986.
119. McGrath, J., Wilson, V.: alpha-adrenoceptor subclassification by classical and response-related methods: same question, different answers. *Trends Pharmacol.Sci.*, **9**:162-165, 1988.
120. Minneman, K.P.: alpha-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca<sup>2+</sup>. *Pharmacol.Rev.*, **40**:87-119, 1988.
121. Wilson, V.G., Brown, C.M., McGrath, J.C.: Are there more than two types of alpha-adrenergic receptors involved in physiological responses? *Exp.Physiol.*, **76**:317-346, 1991.
122. Rokosh, D.G., Bailey, B.A., Stewart, A.F.R., Karns, L.R., Long, C.S., Simpson, P.C.: Distribution of alpha<sub>1c</sub>-adrenergic receptor mRNA in adult rat tissues by RNase protection assay and comparison with alpha<sub>1b</sub> and alpha<sub>1d</sub>. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, **200**:1177-1184, 1994.
123. Schwinn, D.A., Lomasney, J.W., Lorenz, W., Szklut, P.J., Fremneau, R.T., Yang-Feng, T.L., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J., Cotecchia, S.: Molecular cloning and expression of the cDNA for a novel alpha1-adrenergic receptor subtype. *J.Biol.Chem.*, **265**:8183-8189, 1990.
124. Perez, D.M., Piascik, M.T., Graham, R.M.: Solution-phase library screening for the isolation of rare clones: isolation of an alpha1d-adrenoceptor. *Mol.Pharmacol.*, **40**:876-883, 1991.
125. Flavan, N.A., Vanhoutte, P.M.: alpha-Adrenoceptor subclassification in vascular smooth muscle. *Trends Pharmacol.Sci.*, **7**:347-349, 1986.
126. Muramatsu, I., Ohmura, T., Kigoshi, S., Hashimoto, S., Oshita, M.: Pharmacological subclassification of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptors involved in noradrenaline-induced contractions of rat thoracic aorta and dog carotid artery. *Jpn.J.Pharmacol.*, **57**:535-544, 1991.
127. Aboud, R., Shafii, M., Docherty, J.R.: Investigation of the subtypes of alpha1-adrenoceptor mediating contractions of rat aorta, vas deferens and spleen. *Br.J.Pharmacol.*, **109**:80-87, 1993.
128. Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P. (eds.): Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed., McGraw Hill, Pergamon Press, New York, 1990.
129. Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**:373-376, 1980.
130. Cocks, T.M., Angus, J.A.: Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature*, **305**:627-630, 1983.
131. Ward, S.M., McKeen, E.S., Sanders, K.M.: Role of nitric oxide in non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory junction potentials in canine ileocolonic sphincter. *Br.J.Pharmacol.*, **105**:776-782, 1992.
132. Boeckxstaens, G.E., Pelckmans, P.A., Bult, H., Deman, J.G., Herman, A.G., Van Maercke, Y.M.: Evidence for nitric oxide as mediator of non-cholinergic, non-adrenergic relaxations induced by ATP and GABA in the canine gut. *Br.J.Pharmacol.*, **102**:434-438, 1991.

133. Marshall, B.J., Royce, H., Annear, D.I.: Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microb.Lett.*, **25**:83-88, 1984.
134. Goodwin, C.S., Armstrong, J.A., Marshall, B.J.: *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J.Clin.Pathol.*, **39**:353-365, 1986.
135. Sarosiek, J., Slomiany, A., Slomiany, B.L.: Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand.J.Gastroenterol.*, **23**:585-590, 1988.
136. Blaser, M.J.: Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterol.*, **102**:720-727, 1992.
137. Siegers, C.P.: Antranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends Pharmacol.Sci.*, **13**:229-231, 1992.
138. Belkin, M., Fitzgerald, D.B.: Tumor-damaging capacity of plant materials. 1.Plants used as cathartics. *J.Nat.Cancer Inst.*, **13**:139-155, 1952.
139. Lavie, D., Willner, D.: The constituents of *Ecballium elaterium* L. III. Elatericin A and B. *J.Am.Chem.Soc.*, **80**:710-714, 1957.
140. Hartwell, J.L.: Types of anticancer agents isolated from plants. *Cancer Treatm.Rep.*, **60**:1031-1067, 1976.
141. Burwen, S.J., Schmucker, D.L., Jones, A.L.: Subcellular and molecular mechanisms of bile secretion. *Int.Rev.Cytol.*, **135**:269-313, 1992.
142. Yalçın, S., Çolakoğlu, Y., Sivas, A.: Karaciğer sirozunda silymarin (Legalon) tedavisinin protein sentezine etkisi. *Dirim*, **62**(1-2):10-13, 1987.
143. Uzunyol, E., Kosuy, S., Simşek, İ., Zileli, N.: Silymarin tedavisinin karaciğer protein sentez yeteneğine etkisi. *Dirim*, **63**(5-6):131-135, 1988.
144. Vogel, G.: Natural substances with effects on the liver. In:**New natural products and plant drugs with pharmacological, biological and therapeutical activity**. Wagner, H., Wolff, P. (Eds.), Springer, Berlin, 1977, pp.249-265.
145. Öztürk, Y., Aydın, S., Başer, K.H.C., Kırimer, N., Kurtar-Öztürk, N.: Hepatoprotective activity of *Hypericum perforatum* L., *Phytother. Res.* **6**:44-46, 1992.
146. Zucker, M.B.: Platelet physiology: a personal perspective. *Platelets*, **1**:3-9, 1990.
147. Aspirin, myocardial infarction study group. A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA*, **243**:661-669, 1979.
148. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in preventing of death after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*, **307**:701-708, 1982.
149. Prince RC., Gunson DE.: Rising interest in nitric oxide synthase. *Trends Biochem.Sci.*, **35**-36, 1993.
150. Greenberg, S., Diecke, J.J.P.: Endothelium-derived relaxing and contracting factor: New concepts and new findings. *Drug Dev.Res.*, **12**:131-149, 1988.
151. Mccall T., Vallance P.: Nitric oxide takes centre-stage with newly defined roles. *Trends Pharmacol.Sci.*, **13**:1-6, 1992.

152. Wang Y.-X., Poon CI., Pang CCY.: In vitro and ex vivo inhibitory effects of L- and D-enantiomers of N<sup>G</sup>-Nitro-Arginine on endothelium-dependent relaxation of rat aorta. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **265**(1):112-119, 1993
153. Feelisch M., de Poel M., Zamora R., Deussen A., Moncada S.: Understanding the controversy over the identity of EDRF. *Nature*, **368**:62-65, 1994.
154. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, **332**:411-415, 1988.
155. Masaki, T.: The discovery, the present state, and the future prospects of endothelin. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, **13**:s1-s4, 1989.
156. Statz, D., Coon, F.B.: Preparation of plant extracts for antitumor screening. *Cancer Treatm.Rep.*, **60**:999-1006, 1976.
157. Abbott, B.J.: Bioassay of plants extracts for anticancer activity. *Cancer Treatm.Rep.*, **60**:1007-1030, 1976.
158. Suffness, M., Douros, J.: Drugs of plant origin. *Meth.Cancer Res.*, **16**:73-126, 1979.
159. Koneman, E.W., Allen,S.D., Janda, WM., Schreckenberger, PC., Winn, WC.: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 4th ed., J.P.Lippincott, Philadelphia 1992.
160. Lorke, D.: A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch.Toxicol.*, **54**:275-287, 1983.
161. Scales, M.D.C.: Implications of recommendations from the International Conference on Harmonization (ICH) for the safety evaluation of new medicines involving animal studies for the industry. *Adverse Drug React.Toxicol.Rev.*, **11**:5-12, 1992.
162. Malone, M.H.: Pharmacological approaches to natural product screening and evaluation. In:**New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity.** Wagner, H., Wolff, P. (Eds.), Springer, Berlin, 1977, pp.23-53.
163. Ritzman, R.F., Lee, J.M., Fields, J.Z.: Modification of morphine-induced changes in striatal (<sup>3</sup>H)-spiroperidol binding and stereotype-behavior by cyclo(Leu-Gly). *Life Sci.*, **30**:1573-1580, 1982
164. Ritzman, R.F., Lee, J.M., Fields, J.Z.: Peptide inhibition of morphine-induced dopaminergic supersensitivity. *Life Sci.*, **31**:2287-2290, 1982.
165. Gary W., Osterberg A. and Scuto T., Measurement of the Analgesic Efficacy and Patency of Pentazoline by the D'Amour and Smith Method., *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **192**:154-163, 1979
166. Bianchi C. and Francese I. Experimental Observations on Haffner Method for Testing Analgesic Drugs. *Br.J.Pharmacol.*, **9**:280-284, 1954.
167. Fujimoto, J.M., Pearce, K.B., Plaa, G.L.: Barbiturate metabolism as affected by certain agents acting on the liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **129**:139-143, 1962.
168. Klaassen, C.D.: Biliary flow after microsomal enzyme induction. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **168**:218-221, 1969.
169. Klaassen, C.D., Plaa, L.: Effect of Carbon tetrachloride on the metabolism, storage and excretion of sulphobromophtalein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **12**:132-139, 1968.

170. Sharma, A.K., Anand, K.K., Pushpangadan, P., Chandan, B.K., Chopra, C.L., Prabhakar, Y.S., Damodaran, N.P.: Hepatoprotective effects of *Wedelia calendulaceae*. *J. Ethnopharmacol.*, **25**:93-102, 1989.
171. Stahl, E.: Thin-Layer Chromatography, Springer-Verlag, Springer Student Ed., Toppan Co. Ltd., Berlin, Tokyo, 1969.
172. The Staff of the Department of Pharmacology University of Edinburgh and McLeod, L.J.: Pharmacological experiments on intact preparations. E.S.Livingstone, Edinburgh and London 1970.
173. Lessin, A.W., Kramer, R.L.: The bronchodilator action of analeptics in the guinea pig. *J.Pharm.Pharmacol.*, **21**:309-313, 1969.
174. Greenberg, R., Osman, J.R., O'Keefe, E.H., Antonaccio, M.J.: The effects of captopril (SQ 14,225) on bradykinin-induced bronchoconstriction in the anesthetized guinea pig. *Eur.J.Pharmacol.*, **57**:287-294, 1979.
175. Magnus, R.: Versuche am überlenden Dünndarm von Säugethieren. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, **102**:123-151, 1904.
176. Schini VB., Vanhoutte PM.: L-arginine evokes relaxations on the rat aorta in both the presence and absence of endothelial cells. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, **17**(suppl.3):s10-s14, 1991.
177. de Bariglio SR., Lacuara JL., Grana MG.: Effects of sodium nitroprusside on potassium induced contracture in isolated vascular smooth muscle. *Acta Physiol.Pharmacol.Latinoam.*, **38**:69-75, 1988.
178. Pinto A., Abraham NG., Mullane KM.: cytochrome p-450-dependent monooxygenase activity and endothelial-dependent relaxations induced by arachidonic acid. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **236**:445-451, 1986.
179. Ebeigbe, A.B., Aloamaka CP.: Role of endothelium in magnesium-induced relaxation of rat aorta. *Res.Exp.Med.*, **187**:25-31, 1987.
180. Ross, R., Harker, L.: Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*, **193**:1094-1100, 1976.
181. Gohar M., Daleau P., Atkinson J., Gargouil Y.-M.: Ultradian variations in sensitivity of rat aorta rings to noradrenaline. *Eur.J.Pharmacol.*, **229**:69-23, 1992.
182. Leach, G.D.H.: Estimation of drug antagonisms on the isolated guinea-pig vas deferens. *J.Pharm.Pharmacol.*, **8**:501-503, 1956.
183. Birmingham, A.T., Szolcsanyi, J.: Competitive blockade of adrenergic alpha-receptors and histamine receptors by thymoxamine. *J.Pharm.Pharmacol.*, **17**:449-458, 1965.
184. Mottram, D.R.: Pharmacological evidence for high affinity alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor binding sites in rat vas deferens. *Arch.int.Pharmacodyn.*, **264**:28-39, 1983.
185. Borda, E.S., Agostini, M.C., Gimeno, M.F., Gimeno, A.L.: Alpha and beta sympathetic responses to isoproterenol by the isolated rat vas deferens. *Pharmacol.Res.Comm.*, **13**:487-499, 1981.
186. Ellis, J.L., Burnstock, G.: Neuropeptide Y neuromodulation of sympathetic co-transmission in the guinea-pig vas deferens. *Br.J.Pharmacol.*, **100**:457-462, 1990.
187. Bancroft, J.D., Stevens, A.: Theory and practice of histological techniques. 3rd Ed., Churchill Livingstone, London 1990.
188. Culling, C.F.A., Allison, R.T., Barr, W.T.: Cellular Pathology Technique. 4th Ed., Butterworths, London 1985.

189. Yenson, M.: Klinik biyokimya laboratuvar çalışmaları, 5.baskı, İstanbul Üniv. Tıp Fak. yay.no:139, İstanbul, 1982.
190. Aras, K., Erşen, G.: Klinik biyokimya. Ankara Üniv.Diş Hek.Fak. yay. 2, Ankara Üniv. basımevi, Ankara 1975.
191. Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C., Kırımer, N., Kurtar-Öztürk, N.: Effects of *Alcea pallida* L.(A.) and *Tilia argentea* Desf. Ex DC infusions on swimming performance in mice. *Phytother. Res.* 6:219-220, 1992.
192. Bhargava, K.P. and Singh, N.: Antistress activity of *Ocimum sanctum* Linn. *Indian J.Med.Res.*, 73: 443-451, 1981.
193. Porsolt, R.D., Bertin, A. and Jalfre, M.: Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229: 327-335, 1977.
194. Kutsal, A., Muluk, F.Z.: Uygulamalı temel istatistik, H.Ü. Fen Fak. yay., Ders kitapları dizisi 8, H.Ü. Fen Fak. Basımevi, Beytepe 1978.
195. Anderson, T.W., Sclove, S.L.: An introduction to the statistical analysis of data. Houghton Mifflin Co., Boston 1978.
196. Clark, G. (Ed.):Staining procedures. 4th Ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1981.
197. Galvez, J., Garcia-Domenech, R., de Julian-Ortiz, V., Soler, R.: Topological approach to analgesia. *J.Chem.Inf.Comput.Sci.*, 34:1198-1203, 1994.
198. Reiter M., Brandt W.: Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzn.Forsch.*, 35:408-414, 1985.
199. Bairoch, A.: Enzyme data bank, release 7, Univ. Geneva, Geneva [EMBL file server ve *expasy.hcuge.ch*, internet], 1991-1994.
200. Kuriyama, H.: Excitation-contraction coupling in various visceral smooth muscles. In: **Smooth muscle** (Eds., Bülbbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W., Tomita, T.), Edward Arnold publ., London 1981.
201. Greeff K., Moog E.: Vergleichende untersuchungen uber die bronchoconstrictorische und gefassconstrictorische wirkung des bradykinins, histamins und serotoninins an isolierten lungpreparaten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak.*, 248:204-215, 1964.
202. Yanaura S., Hosokawa T., Goto K., Misawa M.: Histamine receptors in the bronchial musculature and vasculature of the dog. *J.Pharm.Dyn.*, 4:685-690, 1981.
203. Wilkens HJ., Back N.: Bronchoconstriction and apnea in canine anaphylaxis: possible role of histamine and plasma kinins. *Arch.int.Pharmacodyn.*, 190:14-33, 1971.
204. Drazen FM., Austen KF.: Effects of intravenous administration of slow-reacting substance of anaphylaxis, histamine, bradykinin, and prostaglandin f<sub>2</sub>-alpha on pulmonary mechanics in the guinea pig. *J.Clin.Invest.*, 53:1679-1685, 1974.
205. Newball HH., Keiser HR.: Relative effects of bradykinin and histamine on the respiratory system of man. *J.Appl.Physiol.*, 35(4):552-556, 1973.

206. Jacques CAJ; Spur BW; Johnson M; Lee TH.: The effect of epithelium removal on leukotriene e4-induced histamine hyperresponsiveness in guinea-pig tracheal smooth muscle. *Br.J.Pharmacol.*, **106**:556-562, 1992.
207. Bjorck T; Dahlen SE.: Leukotrienes and histamine mediate ige-dependent contractions of human bronchi - pharmacological evidence obtained with tissues from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Pulmon.Pharmacol.*, **6**:87-96, 1993.
208. Galland BC; Blackman JG.: Enhancement of airway reactivity to histamine by isoprenaline and related beta-adrenoceptor agonists in the guinea-pig. *Br.J.Pharmacol.*, **108**:1016-1023, 1993.
209. Finnerty JP; Holgate ST.: The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise-induced asthma. *Eur.Resp.J.*, **6**:1132-1137, 1993.
210. Maconochie JG; Denyer LH; Hassani H.: Dose-related protection against histamine-induced bronchoconstriction by inhaled salmeterol. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.*, **32**:329-334, 1994.
211. Petersdorf, R.G., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Martin, J.B., Wilson, J.D. (Eds.): Harrison's principles of internal medicine. 10th Ed., McGraw-Hill, London 1982.
212. Brounell, K.D.: The psychology and physiology of obesity: Implications for screening and treatment. *J.Am.Diet Assoc.*, **84**:406-411, 1984.
213. Rouru, J., Isaksson, K., Santti, E., Huupponen, R.: Metformin and brown adipose tissue thermogenetic activity in genetically obese zucker rats. *Eur.J.Pharmacol. (Mol.Pharmacol.)*, **246**:67-71, 1993.
214. Storlien, L.H.: The role of the ventromedial hypothalamic area in periprandial glucoregulation. *Life Sci.*, **360**:505-514, 1985.
215. Giugliano, D., Quatraro, A., Consoli, G., Minei, A.: Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients - improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, **44**:107-112, 1993.
216. Inoue, S., Satoh, S., Tanaka, K., Takamura, Y.: Determinants of fasting hypertriglyceridemia in ventromedial hypothalamic obesity in rats. *Am.J.Physiol.*, **265**:R786-791, 1993.
217. Taouis, M., Valet, P., Estan, L., Lafontan, M.: Obesity modifies the adrenergic status of dog adipose tissue. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **250**:1061-1066, 1989.
218. Currie, P.J., Wilson, L.M.: Potentiation of dark onset feeding in obese mice (genotype ob ob) following central injection of norepinephrine and clonidine. *Eur.J.Pharmacol.*, **232**:227-234, 1993.
219. Rouru, J., Pesonen, U., Isaksson, K., Huupponen, R.: Effect of chronic treatment with tfmpp, a 5-ht(1)-receptor agonist, on food intake, weight gain, plasma insulin and neuropeptide messenger RNA expression in obese zucker rats. *Eur.J.Pharmacol.*, **234**:191-198, 1993.
220. Bousquetmelou, A., Galitzky, J., Carpene, C., Lafontan, M.: Beta-adrenergic control of lipolysis in primate white fat cells - a comparative study with nonprimate mammals. *Am.J.Physiol.*, **267**:R115-R123, 1994.
221. Santti, E., Rouvari, T., Rouru, J., Huupponen, R.: Effect of chronic treatment with ici d7114, a selective beta(3)-adrenoceptor agonist, on macronutrient selection and brown adipose tissue thermogenesis in sprague-dawley rats. *Pharmacol.Toxicol.*, **75**:166-169, 1994.

222. Klein, C.E., Nies, A., Gerber, J.: The effect of age on the beta-adrenergic lipolytic response in healthy humans. *Clin.Pharmacol.Ther.*, **56**:210-216, 1994.
223. Nisoli, E., Tonello, C., Carruba, M.O.: SR 58611A - A novel thermogenic beta-adrenoceptor agonist. *Eur.J.Pharmacol.*, **259**:181-186, 1994.
224. Largis E.E., Burns, M.G., Muenkel, H.A., Dolan, J.A.: Antidiabetic and antiobesity effects of a highly selective beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist (CL-316,243). *Drug Dev.Res.*, **32**:69-76, 1994.
225. Vanliefde, I., Vanwitzenburg, A., Vauquelin, G.: Isoproterenol and selective agonists stimulate similar atypical beta-adrenoceptors in rat adipocytes. *Biochem.Pharmacol.*, **45**:974-977, 1993.
226. Yoshida, T., Sakane, N., Wakabayashi, Y., Umekawa, T.: Anti-obesity and anti-diabetic effects of cl 316,243, a highly specific beta(3)-adrenoceptor agonist, in yellow kk mice. *Life Sci.*, **54**:491-498, 1994.
227. Wagner, H., Nörr, H., Winterhoff, H.: Plant adaptogens. *Phytomedicine*, **1**:63-76, 1994.
228. Tecik, B.: Bazı *Ziziphora* uçucu yağlarının yüzme performansı üzerine etkileri. Yüksek Lisans tezi, Anadolu Univ., Sağl.Bil.Enst., Eskişehir 1993.
229. Beckering, J.J., Vila, E.: Coexistence of alpha<sub>1a</sub>- and alpha<sub>1b</sub>-adrenoceptors in rat aorta, anococcygeus and vas deferens. *Pharmacology Congress, Joint meeting of the Association Francaise des Pharmacologistes and the Nederlandse Vereniging voor Farmacologie*, Paris March 2-3, 1989.
230. Veenstra, V.M.J., van Buuren, K.J.H., Nijkamp, F.P.: Correlation between radioligand binding- and functional data indicate that the predominant alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor in rat aorta is of the alpha<sub>1a</sub>-subtype and in guinea-pig aorta and rat spleen of the alpha<sub>1b</sub>-subtype. *Eur.J.Pharmacol.*, **183**:734-735, 1990.
231. Han, C., Abel, P.W., Minneman, K.P.: alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> in smooth muscle. *Nature*, **329**:333-335, 1987.
232. Han, C., Li, J., Minneman, K.P.: Subtypes of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptors in rat blood vessels. *Eur.J.Pharmacol.*, **190**:97-104, 1990.
233. Hanft, G., Gross, G.: Subclassification of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor recognition sites by urapidil derivatives and other selective antagonists. *Br.J.Pharmacol.*, **97**:691-700, 1989.
234. Tsujimoto, G., Tsujimoto, A., Suzuki, K.: Glycogen phosphorylase activation by two different alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtypes: methoxamine selectively stimulates a putative alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtype (alpha<sub>1a</sub>) that couples with Ca<sup>2+</sup> influx. *Mol.Pharmacol.*, **36**:166-176, 1989.
235. Suzuki, E., Tsujimoto, G., Tamura, K., Hashimoto, K.: Two pharmacologically distinct alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtypes in the contraction of rabbit aorta: each subtype couples with a different Ca<sup>2+</sup> signalling mechanism and plays a different physiological role. *Mol.Pharmacol.*, **38**:725-732, 1990.
236. Nichols, A.J., Ruffolo, R.R.Jr.: The relationship of alpha-adrenoceptor reserve and agonist intrinsic efficacy to calcium utilization in the vasculature. *Trends Pharmacol.Sci.*, **9**:236-239, 1988.
237. Xiao, X.H., Rand, M.J.: Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists enhance vasoconstrictor responses to alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor agonists in the rat tail artery by increasing the influx of Ca<sup>2+</sup>. *Br.J.Pharmacol.*, **98**:1032-1038, 1989.

238. Ahlquist, R.: A study of the adrenotropic receptors. *Am.J.Physiol.*, **153**:586-600, 1948.
239. Lands, AM., Arnold A., McAuliff JP., Luduena FP., Brown TG.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, **214**:597-598, 1967.
240. Langer, S.Z.: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem.Pharmacol.*, **23**:1793-1800, 1972.
241. Langer, S.Z., Shepperson, N.B.: Recent developments in vascular smooth muscle pharmacology: the post-synaptic alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor. In: *Receptors Again*. J.W. Lamble, A.C. Abbott (Eds.) Elsevier, 1984 Amsterdam, pp.60-68.
242. Grahame-Smith, D.G., Aronson, J.K.: Oxford textbook of pharmacology and drug therapy. Oxford Un. Press, Oxford, 1984.
243. Ruffolo, R.R.Jr.: The alpha<sub>1</sub> adrenergic receptors. Humana Press, Clifton, NJ, 1987.
244. Muramatsu, I., Ohmura, T., Kigoshi, S., Hashimoto, S., Oshita, M.: Pharmacological subclassification of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor in vascular smooth muscle. *Br.J.Pharmacol.*, **99**:197-201, 1990.
245. Oshita, M., Kigoshi, S., Muramatsu, I.: Three distinct binding sites for [<sup>3</sup>H]-prazosin in the rat cerebral cortex. *Br.J.Pharmacol.*, **104**:961-965, 1991.
246. Ohmura, T., Oshita, M., Kigoshi, S., Muramatsu, I.: Identification of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtypes in the rat vas deferens: binding and functional studies. *Br.J.Pharmacol.*, **107**:697-704, 1992.
247. Voigt, M.M., Kispert, J., Chin, H.: Sequence of a rat brain cDNA encoding an alpha<sub>1b</sub>-adrenergic receptor. *Nucleic Acid Res.*, **18**:1053, 1990.
248. Eltze, M., Boer, R.: The adrenoceptor agonist, SDZ NVI 085, discriminates between alpha<sub>1a</sub>- and alpha<sub>1b</sub>-adrenoceptor subtypes in vas deferens, kidney and aorta of the rat. *Eur.J.Pharmacol.*, **224**:125-136, 1992.
249. Ko F.N., Guh J.H., Yu S.M., Hou Y.S., Wu, Y.C., Teng, C.M.: (-)-Discretamine, a selective alpha<sub>1d</sub>-adrenoceptor antagonist, isolated from *fissistigma glaucescens*. *Br.J.Pharmacol.*, **112**:1174-1180, 1994.
250. Im, M.J., Graham, R.M.: A novel guanine-binding protein coupled to the alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor. I. Identification by photolabeling of membrane and ternary complex preparation. *J.Biol.Chem.*, **265**:18944-18951, 1990.
251. Im, M.J., Riek, R.P., Graham, R.M.: A novel guanine-binding protein coupled to the alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor. II. Purification, characterization and reconstitution. *J.Biol.Chem.*, **265**:18952-18960, 1990.
252. Bylund, D.B.: Classification of adrenoceptors - a proposed move from tradition. *Trends Pharmacol.Sci.*, **9**:357, 1988.
253. Taylor, C.W., Marshall, I.C.B.: Calcium and inositol 1,4,5-triphosphate receptors: a complex relationship. *Trends Biochem.Sci.*, **17**:403-407, 1992.
254. Wu, D., Katz, A.: Activation of phospholipase C by alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors is mediated by the alpha subunits of G<sub>q</sub> family. *J.Biol.Chem.*, **267**:25798-25802, 1992.
255. Asaoka, Y., Nakamura, S., Yoshida, K., Nishizuka, Y.: Protein kinase C, calcium and phospholipid degradation. *Trends Biochem.Sci.*, **17**:414-417, 1992.

256. Karin, M., Smeal, T.: Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end. *Trends Biochem.Sci.*, **17**:418-422, 1992.
257. Mallard N.J., Marshall R.W., Sithers A.J., Spriggs T.L.B.: Separation of putative  $\alpha_{1a}$ - and  $\alpha_{1b}$ -adrenoceptor mediated components in the tension response of the rat vas deferens to electrical field stimulation. *Br.J.Pharmacol.*, **105**:727-731, 1992.
258. Bültmann, R., Kurz, A.K., Starke, K.:  $\alpha_1$ -adrenoceptors and calcium sources in adrenergic neurogenic contraction of rat vas deferens. *Br.J.Pharmacol.*, **111**:151-158, 1994.
259. Misra LN., Tyagi BR., Ahmad A., Bahl JR.: Variability in the chemical composition of the essential oil of *Coleus forskohlii* genotypes. *J.Essent.Oil Res.*, **6**(3):243-247, 1994.
260. Veenstra, D.M.J., van Buuren, K.J.H., Kriclaart M.J., Nijkamp, F.P.: Errors introduced in radioligand binding studies due to displaceable, cation dependent, [ $^3H$ ]prazosin binding to glass-fibre filters and glass surfaces. *J.Receptor Res.*, **13**:801-814, 1993.
261. Hieble, J.P., Bylund, D.B., Clarke, D.E., Eikenburg, D.C., Langer, S.Z., Lefkowitz, R.J., Minneman, K.P., Ruffolo, R.R.: International Union of Pharmacology X. Recommendation for Nomenclature of  $\alpha_1$ -adrenoceptors: Consensus update. *Pharmacol.Rev.*, **47**:267-270, 1995.
262. Başer, K.H.C.: Essential oils from aromatic plants which are used as herbal tea in Turkey. In: *Flavours, Fragrances and Essential Oils. Proceedings of the 13th International congress of flavours, fragrances and essential oils, Istanbul, Turkey 15-19 oct. 1995.* AREP Publ. Istanbul, v.2, pp.67-79.
263. Ruffolo, R.R., Nichols, A.J., Stadel, J.M., Hieble, J.P.: Pharmacologic and therapeutic applications of  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, **32**:243-279, 1993.
264. Su, M.J., Nieh, Y.C., Huang, H.W., Chen, C.C.: Dicentrine, an  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist with sodium and potassium channel blocking activities. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*, **349**:42-49, 1994.
265. Poli, E., Pozzoli, C., Coruzzi, G., Bertaccini, G.: Signal transducing mechanisms coupled to histamine  $H_3$  receptors and  $\alpha_2$  adrenoceptors in the guinea pig duodenum: Possible involvement of N-type  $Ca^{2+}$  channels. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **270**:788-794, 1994.
266. Muraki, K., Bolton, T.B., Imaizumi, Y., Watanabe, M.: Receptor for catecholamines responding to catechol which potentiates voltage-dependent calcium current in single cells from guinea-pig taenia caeci. *Br.J.Pharmacol.*, **111**:1154-1162, 1994.