

ORIGANUM ONİTES L. UÇUCU YAĞ ALTI SUYUNUN SIÇAN
MİDE FUNDUS, DUODENUM, İLEUM ÜZERİNE ETKİLERİ

ECZ. ESRA ŞEKER

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmakoloji Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman : Yrd.Doç.Dr. Süleyman Aydın

OCAK 1999

Tezisim için teşekkür ederim ve iyi çalışmalar
dilerim.

34

Esra ŞEKER'in YÜKSEKLİSANS tezi olarak hazırladığı " *Origanum onites* L. Uçucu Yağ Altı Suyunun Sıçan Mide Fundus, Duodenum, İleum Üzerine Etkileri " başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

09.02.1999

Üye: Prof. Dr. Kevser EROL

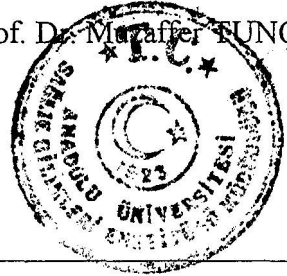
Üye: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Üye: Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun 04/02/1999 gün ve 611 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Mustafa FUNÇEL



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler	i
Tablolar Dizini	iii
Şekiller Dizini	vi
Kısaltmalar Dizini	v
Teşekkür	vi
Özet	vii
Summary	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Kekik (<i>Origanum onites</i> L.)	1
1.1.1. Kekik'in Ekonomik Önemi	3
1.1.2. <i>Origanum onites</i> L.	3
1.1.2.1. <i>Origanum onites</i> L.'nin (Kekik) Botanik Özellikleri	3
1.1.2.2. <i>Origanum onites</i> L.'nin Etnofarmakolojik Kullanımı	4
1.1.2.3. <i>Origanum onites</i> L.'nin Kimyasal Özellikleri	4
1.1.2.4. <i>Origanum onites</i> L.'nin Farmakolojik Özellikleri	5
1.1.2.5. <i>Origanum onites</i> L.'in Toksikitesi	7
1.1.2.6. <i>Origanum onites</i> L. Uçucu Yağ Altı Suyu Anabileşeni Olan Karvakrolün Bazı Özellikleri	7
1.2. Çalışmanın Amacı	9
2. KAYNAK BİLGİSİ	10
2.1. Sindirim sistemi	10
2.1.1. Sindirim Sisteminin Anatomisi	10
2.1.2. Sindirim Sistemi Fizyolojisi	23
2.1.2.1. Sindirim Sistemine Düz Kaslar	23
2.1.2.2. Düz Kasın Kontraktıl Elementleri	25
2.1.2.3. Miyozin Filamenti İle Aktin Filamenti Arasındaki Etkileşme ve Kas Kasılması	26
2.1.2.4. Sindirim Sistemi Düz Kaslarında Elektriksel Aktivite	27
2.1.3. Sindirim Sisteminin Sinirsel Stimülasyonu ve Reseptör Dağılımı	29
2.1.3.1. Enterik Sinir Sistemi	29

2.1.3.2. Sindirim Sisteminin Otonom Kontrolü.....	30
2.1.4. Sindirim Sistemi Hormonları.....	39
2.1.5. Sindirim Sisteminde Görülen Hareketler.....	41
2.1.5.1. Besinleri Çiğneme ve Yutma.....	42
2.1.5.2. Midenin Motor Fonksiyonları.....	44
2.1.5.3. İnce Barsak Hareketi.....	46
2.1.5.4. Kolon Hareketleri ve Defekasyon.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	48
3.1. Deney Hayvanları.....	48
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	48
3.3. Kullanılan Deneysel Sistem.....	48
3.3.1. İzole Organ Banyosu Deneyleri.....	48
3.3.2. Kekik Suyunun GC-MS Yöntemiyle Bileşenlerinin Belirlenmesi.....	49
3.3.3. İstatistiksel Hesaplamalar.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. İzole Mide Deneyleri.....	51
4.2. İzole Duodenum Deneyleri.....	51
4.3. İzole İleum Deneyleri.....	51
4.4. Kekik Suyunun GC-MS Yöntemiyle Bileşenlerinin Belirlenmesi.....	51
5. TARTIŞMA.....	64
6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	68
Özgeçmiş.....	74

Tablolar Dizini

	Sayfa
Tablo 4.1. DeneYlerde kullanılan Kekik yağ-altı suyunun kimyasal bileşimi.....	52
Tablo 4.2. Kekik yağ-altı suyunun sıçan mide fundus üzerine etki.....	53
Tablo 4.3. Kekik yağ- altı suyunun sıçan duodenumu üzerine etki.....	54
Tablo 4.4. Kekik yağ- altı suyunun sıçan ileumu üzerine etki	55

Şekiller Dizini

	Sayfa
Şekil 4.1. Sıçan mide fundusunda YAS yanıtları.....	56
Şekil 4.2. Sıçan Duodenumda YAS Yanıtları.....	57
Şekil 4.3. Sıçan ileumunda YAS yanıtları	58
Şekil 4.4. Sıçan ileum ve mide üzerine YAS etkisi.....	59
Şekil 4.5 Sıçan duodenumunda YAS'un tipik etkisi	60
Şekil 4.6.Sıçan duodenumunda YAS'un gösterdiği peristaltizm artışı	61
Şekil 4.7. Sıçan ileumunda YAS'un spontan aktivite üzerine etkisi	62
Şekil 4.8. Sıçan mide fundusta YAS'un spontan aktivite üzerine iki farklı etkisi.....	63

Kısaltmalar Dizini

ACh: Asetilkolin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADP: Adenozin difosfat

APUD Hücreleri : Amin prekürsörlerin alıp dekarboksile eden hücreler (Amine precursor uptake-decarboxylase)

ATP: Adenozin trifosfat

cAMP: 3'-5'Siklik adenozinmonofosfat

CCK: Kolesistokinin

DAG: Diasilgliserol

DMBA: 9,10-dimetil-1,2-benzantrasen

DNA: Deoksiribonükleik asit

GIP: Gastrik inhibitör peptid

GTP: Guanozin trifosfat

GRP: Gastrin serbestleştirici hormon (gastrin releasing peptide)

gl.: Glandula

i.p.: intra peritoneal

IP₃: İnositol trifosfat

i.v.: intra venöz

KDa: Kilo Dalton

MHZK: Miyozin hafif zincir kinaz

mV: milivolt

nm. : Nanometre

PIP₂: Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat

µm: Mikrometre

RNA: Ribonükleik asit

SSS: Santral sinir sistemi

TRH: Tiroid salıverici hormon

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

YAS: *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyu

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın meydana gelmesi için gerekli laboratuvar desteğini ve teknik imkanları sağlayan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi Müdürü, Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Çalışmamın her aşamasında, her zaman desteğini arkamda hissettiğim Anadolu Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Her konuda ve her zaman yardımını hiç bir zaman esirgemeyen, bir bilim insanı olarak yetişmem için elinden gelen tüm çabayı sarfeden, bilimsel çalışma alanında bildiğim her şeyi öğrendiğim danışman hocam, Anadolu Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr. Süleyman Aydın'a

Test maddemin GC-MS analizlerinde, titizlikle çalışmama yardımcı olan, Yrd. Doç. Dr. Temel Özek'e ve Yrd. Doç. Dr. Mine Kürkcüoğlu'na,

Çalışmamın her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Arş. Grv. Rana Beis ve Arş. Grv. Tuba Demir'e,

En iyi şekilde yetişmem için ellerinden gelen her gayreti gösteren, tüm hayatımda ve attığım her adımda bana her zaman destek olan Anne ve Babama sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

ÇALIŞMANIN ÖZETİ

Kekik, yemeklere verdiği koku ve lezzetin yanı sıra, halk arasında bazı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle gastrointestinal rahatsızlıklarda yaygın kullanımı nedeni ile, *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyunun bu sistem üzerindeki etkileri çalışmamızın konusu olmuştur.

Origanum onites L. uçucu yağ altı suyunun 0.01, 0.02, 0.04 ml./ml. dozlarında sıçan mide fundus, duodenum ve ileumu üzerindeki etkileri izole organ banyosu deneyleri ile açığa çıkarılmaya çalışılmıştır. *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyunun doz bağılı olarak mide fundus, duodenum ve ileum üzerinde asetilkolinle stimüle edilmiş kasılmaları inhibe ettiği bulunmuştur. Çalışmamızda *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyu. ileumun spontan aktivitesini, doza bağılı olarak, tamamen inhibe etmiş, aynı zamanda belirgin bir gevşeme gözlenmiştir. Bu inhibitör etkilerin mide ve duodenumda, ileuma göre daha az olduğu görülmüştür. YAS uygulanmasının, farklı organlarda farklı cevaba neden olduğu gözlenmiştir.

Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar göz önünde bulundurularak gözlenen antispazmodik etkinin uçucu yağ altı suyunda bulunan bileşiklerin %96.923'ünü oluşturan karvakrolden ileri geldiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Origanum onites* L, asetilkolin, mide fundus, duodenum, ileum, karvakrol.

SUMMARY

Origanum onites L. which known as kekik is widely used for its flavour and smell in daily life and also for various diseases in Turkish folk medicine. Since aquaeus distillate which accumulates under the essential oil of *O.onites* L. (YAS) has a widespread use against gastrointestinal disorders, the aim of this study was to investigate the effects of YAS on the gastrointestinal system of rats.

Three different doses (0.01, 0.02 and 0.04 mL/mL) of YAS was investigated on the isolated rat fundus, ileum and duodenum in response to acetylcholine contractions. A dose dependent inhibition was observed by YAS application to the isolated organs. Spontaneous activity of the isolated rat ileum was completely inhibited resulting a dramatic relaxation. On the other hand this inhibitory and relaxing effects of YAS was less on the isolated duodenum and fundus indicating a different sensitivity of gastrointestinal segments to the inhibitory effects of YAS, which gradually increases towards distal segments.

Taking into consideration the previous studies on this subject, it is concluded that antispasmodic actions of YAS may be due to the presence of carvacrol, which is shown to be the major constituent of YAS (96.923%).

Key words: *Origanum onites* L, acetylcholine, fundus, duodenum, ileum, carvacrol.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Kekik

Kekik antik çağlardan beri bilinen ve kullanılan bir bitkidir. Halk timol ve karvakrol kokulu pek çok bitkiyi bu isimle kullanmıştır. Bugün değişik kültürlerde de çeşitli familyalardan çeşitli bitki türleri kekik adı ile bilinmektedir. Labiatae familyasından 23 *Origanum* türü, 38 *Thymus* türü, 4 *Thymbra* türü, 14 *Satureja* türü ve *Corydothymus capitatus* kekik olarak bilinmektedir (1). Bursa yöresinde, eskiden diş ağrıları ve romatizma ağrılarına karşı kekik yağının kullanıldığı ve kekik yağının seyyar satıcılar tarafından sokak sokak dolaşarak satıldığı söylenmektedir.

Kekik eskiden beri tedavi amacı ile kullanılmıştır. Romalı hekim Celcus (MS.3-64) De re Medica adlı eserinde kekik yağının antiseptik özelliğinden bahseder (2). X. yüzyılda Dr. Trotula şiddetli öksürüğü olan çocuklara şarapla kaynatılmış kekik verildiğini belirtmiştir (2). Düstur'ül Edviyede kayıtlı olan kekikten Şerafeddin Mağmumi uyarıcı ve kabız bir madde olarak söz eder (2). Romalı Plinius saralı hastaları kekikten yapılmış yumuşak bir halı üzerine yatırarak tedavi edermiş (3). *O. heracleoticum*, *O. onites*, *O. majorana* dekoksionları zehirli böcek ve yılan ısırıklarına karşı ayrıca bal ile karıştırılarak öksürük tedavisinde, adet bozukluklarının tedavisinde, karın ağrılarında kullanıldığı, dekoksionları ile hazırlanan banyoların sedef gibi deri hastalıklarında, seyreltik yağlı damlalarının burun temizliğinde ve sütle hazırlanan hülasesinin kulak ağrılarında, ayrıca soğan ile kırk gün güneşte bekletilerek hazırlanan preparatın kusma ilacı olarak kullanıldığı Dioscorides'in (M.S. 40-90) De materia medica (İlaç Bilgisi Üzerine) adlı eserinde kayıtlıdır (4). Eskiden Yunanlar bu bitkiyi narkotik zehirlere karşı antidot olarak, konvülsiyonlarda ve cilt altındaki ve ya diğer organlardaki su toplanmasına karşı kullanmışlardır (5).

Kekik halk arasında günümüzde de geniş bir kullanıma sahiptir. *Thymus* türlerinden elde edilen kekik suyu halk arasında mideyi, yatıştırıcı kekik yağı ise dahilen safra artırıcı, kurt düşürücü ve haricen antiseptik olarak kullanılır (6). Karakekik adıyla bilinen Trakya, Batı ve Güney Anadolu'da yetişen *Thymbra spicata*'nın infüzyonu dahilen antiseptik ve uyarıcıdır. *Origanum vulgare* infüzyonu terletici, idrar artırıcı, gaz söktürücü ve yatıştırıcıdır (6). *Origanum majorana* (mercanköşk) soğuk algınlığında, baş ağrısında,

uykusuzlukta, anksiyetede, adet sancılarında, haricen de artrit, kas ağrılarında, burkulmalarda ve eklem ağrılarında kullanılır (7). Masaj yapmak suretiyle baş ağrısında ve saç çıkmasını stimüle etmek için kullanılır (8). *Origanum sipyleum* (tahtacı otu) infüzyonu halsizlik ve zafiyette (9) idrar artırıcı ve hazmettirici olarak kullanılır (6). *Origanum* türlerinden elde edilen yağ antiseptik etkili, hafif tonik ve dijestif, mestruasyonu teşvik edici ve sinir yatıştırıcıdır. Haricen eklem ağrılarında, romatizma ağrılarında masaj yapılarak uygulanır. Diş ağrısında haricen ağrıyan dişin üstüne uygulanması ağrıyı dindirir. İnfüzyonu sabah bulantılarına karşı kullanılır. Kurutulmuş *Origanum* herbası ile doldurulmuş yastık uyumaya yardımcı olur (10).

Kekik uçucu yağı içerdiği timol ve karvakrolden dolayı antiseptiktir ve barsak kurtlarını düşürücü etkiye sahiptir (6). Girit kekiği olarak bilinen *O. dictamnus*'tan elde edilen %5'lik infüzyon uyarıcı, mideyi, gaz söktürücü ve kuvvet verici olarak kullanılır (6).

Kekiğin vücutta oluşan sertlik, tümör, fibrom, polip ve şişliklere karşı iyileştirici etkisi bildirilmiştir (11). *Origanum heracleoticum*'dan elde edilen kurutulmuş bitki erkek genital organ tümörlerine, uterus tümörlerine, fibroid ve poliplere karşı etkili olduğu belirtilmiştir (11). *Origanum dictamnus* dekoksasyonu aynı amaçla kullanılır (11). *Origanum majorana* ise uterus tümörlerine, fibrom ve poliplere karşı ayrıca karaciğer ve dalaktaki sertliklere karşı etkilidir. *Origanum maru*'nun nazal poliplere iyi geldiği belirtilmiştir (11).

Kekik yağı, Türkiye'de boğaz enfeksiyonu gibi rahatsızlıklara karşı gargara olarak hazırlanan Mentoseptol® (Drogsan) isimli preparatın, ayrıca ağrı kesici olarak haricen, nezle, grip, soğuk algınlığı, boğaz enfeksiyonu gibi rahatsızlıklarda dilin üzerine damlatılarak uygulanan, pomat olarak hazırlanan Algo-Wax® (Lokman) isimli preparatın terkibine girer (12).

Türkiye'de yöresel kekik suyu eldesi: Akdeniz Bölgesi'nde özellikle dağlık bölgelerde kekik suyu distilasyon yöntemi ile hazırlanır (1). Genellikle odun ateşi üzerine yerleştirilen bir kazanın içine bitkisel materyal ve üzerini örtecek kadar su konur. Kazanın içine bitkisel materyalin üzerine daha küçük bir kap yerleştirilir. Kazanın üzerine bir tepsi ve içine soğuk su konur. Böylece kaynayan suyun buharı kapakta yoğunlaşarak içteki kaba

akar. Kap distilat ile dolunca distilasyon bitirilir. Kabın üzerinde biriken yağ kaşık yardımıyla toplanır. Yörede elde edilen aromatik suyun gastrointestinal ülsere, kansere ve diyabete iyi geldiği ileri sürülmektedir. Antifungal özelliğinden dolayı incirler kurutulmadan önce bu su ile yıkanır (1).

1.1.1 Kekik'in Ekonomik Önemi

Origanum cinsi bir İran-Turan elementidir. Bu cinse ait bilinen 39 tür vardır. Bu türler 10 seksiyonda toplanmıştır. Türkiye'de bu 10 seksiyondan 8'ine ait 21 tür ve 25 takson yetişmektedir. Bunlardan 14 takson endemiktir (13). Yeni tanımlanan *Origanum husnucan-baseru* H. Duman, A. Aytaç, A. Duran ile ülkemizdeki tür sayısı 22'ye, takson sayısı da 26'ya çıkmıştır (14).

Dünya üzerinde ekonomik önem taşıyan kekik türleri ise şunlardır: Yunanistan kekiki (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum* L. (Boiss.) Hayek), Türk kekiki (*Origanum onites* L.), İspanyol kekiki (*Coridothymus capitatus* L.) ve Meksika kekiki (*Lippia graveolens* HBK) (15).

Türkiye'de ticari öneme sahip, ihracatı yapılan ve karvakrol oranı yüksek kekik adıyla ihraç edilen 5 tür vardır. Bunlar *O. onites*, *O. vulgare* ssp. *hirtum*, *O. majorana*, *O. minutiflorum*, *O. syriacum* var. *bevanii*'dir (16). Son yıllarda kekik ihracatında belirgin artış görülmektedir (13).

1.1.2 *Origanum onites* L.

1.1.2.1. *Origanum onites* L.'nin (Kekik) Botanik Özellikleri

Syn: *Origanum smyrnaeum* L., *Majorana onites* L. Bentham, *Origanum pallidum* Desf., *Majorana smyrnea* L. Kostel (17).

İzmir kekiki, peynir kekiki, akkekik (6), taş kekiki (18)

65 cm kadar yükseklikte hirsut tüylü, yarı çalı bitkileridir. Her gövde 13 cm kadar uzayan 10 çift dal taşır. Yapraklar saplı veya yarı saplı (yaprak sapları yaklaşık 6 mm. uzunluğunda) dır. Yaprak şekli kordat, ovat veya eliptik, damarlar alt yüzde belirgin, kenarları çok hafif serrulat ve ya düz. Spikulalar korimbus çiçek durumunda brakte şekli

obovate ve ya eliptik. Kaliks 2-3 mm. korolla beyaz 3-7 mm. kadardır. Çiçeklenme zamanı nisan-ağustos ayları arasındadır (17).

Kayalık tepeler, yamaçlar ve genellikle kireçli topraklarda bazen gölgelik yerlerde 1400 m. yükseklikte yetişir. Bitki Batı ve Güney Anadolu'da yetişir (17).

1.1.2.2. *Origanum onites* L.'nin Etnofarmakolojik Kullanımı

Halk arasında *O. onites* L.(taş kekiği)'ten hazırlanan çay soğuk algınlığında ve karın ağrısında kullanılır (18). *O. onites* L. herbasının su ile infüzyonu, diş eti nevralljileri ve karın ağrılarına karşı kullanılır (9). Gaziantep yöresinde kekik kurt düşürücü terkinin içine girer. Tıbbi çay olarak dekoksasyonu safra söktürücüdür. *O. onites* L. yağı baş, diş ağrıları ve şeker hastalığına karşı kullanılır (19). %1'lik infüzyonu dolaşım uyarıcısı, antispazmodik, idrar söktürücü, midevi, balgam söktürücü, sinir kuvvetlendirici, yüksek dozda antiseptiktir (20). *O.onites* L. uçucu yağı haricen ağrıyan yerlere masaj yapmak suretiyle omuz tutulmalarında ve romatizmal ağrılarda kullanılır (21). *O. onites* L.'den distilasyon yöntemi ile elde edilen aromatik su halk arasında bazı enfeksiyonlara, gastrointestinal rahatsızlıklara, kansere ve diyabete karşı kullanılır (1,22)

1.1.2.3.Bitkinin Kimyasal Özellikleri

Origanum onites L.'dan elde edilen uçucu yağın bileşenleri detaylı olarak çalışılmıştır. Uçucu yağ içindeki ana bileşenler karvakrol (%65.91), timol (%3.64), p-simen (%3.24) ve γ -terpinen (%2.08) olarak bulunmuştur (23).

Bitki uçucu yağı içindeki kimyasal maddeler gruplarına göre alifatik alkoller (etanol, 6-metil-3-heptenol, 1-okten-3-ol, fenil etil alkol, kumin alkol, dodekanol) %8.82 oranında, oksijenli monoterenler (1,8-sineol, (Z)-linalool oksit, (E)-linalool oksit, linalool, (E)-pinokarvakrol, terpinen-4-ol, pulegon, α -terpineol, isoborneol, karvon, p-simen-8-ol, öjenol, timol, karvakrol, (E)-sabinen hidrat) %25.53 oranında, monoterenler (α -pinen, kamfen, β -pinen, sabinen, Δ^3 -karen, mirsen, α -fellandren, (Z)- β -osimen, (E)- β -osimen, α -terpinen, limonen, γ -terpinen, β -fellandren, p-simen, α -terpinolen, trisiklen) %23.53 oranında, seskiterpenler (α -humulen, β -karyofilen, γ -elemen, paçulan, spatulenol, aromadendron, (Z)- β -farnesen, iedene, β -bisabolen, Δ -kadinen, kalamenon, α -bergamoten)

%17.65 oranında oksijenli seskiterpen ((E)-kadinol) %1.47 oranında ve diğer bileşenler (aldehit, alkan, ester, eter, ve ketonlar) %25 oranında tespit edilmiştir (23).

Origanum onites L. uçucu yağ verimi ve bileşenlerinin oranı Türkiye’de bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Antalya, İzmir, Muğla ve Balıkesir yöresinden toplanan *Origanum onites* L. örneklerinden clevenger apareyinde su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşenleri GC ve GC-MS analizleri ile belirlenmiştir (16, 24). Antalya yöresinden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağın bileşenlerinin %90.9-91.9’unu linaloolun oluşturduğu, karvakrolun ise %0.3-1.8 oranında bulunduğu, Balıkesir, Muğla ve İzmir yöresinden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağın bileşenlerinin %0.04-1.9 ’unu linaloolun oluşturduğu, karvakrolun %80.4-66.5 oranında bulunduğu saptanmıştır. Uçucu yağın bileşenlerine göre *Origanum onites* L. linalool tipi ve karvakrol tipi olmak üzere iki kemotipe ayrılmıştır (16). Farklı bölgelerden toplanan *Origanum onites* L. örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşenlerinin farklı konsantrasyonlarda olması bitkinin uçucu yağının farmakolojik etkisinin de farklı olmasına yol açmaktadır. Antalya’dan toplanan *Origanum onites* L.’ten clevenger apareyinde su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, farelere 0.33-0.03 ml/kg i.p. uygulanmış tail flick testi sonucunda analjezik etkisinin olmadığı görülmüştür. İzmir’den toplanan *Origanum onites*’ten aynı yöntemle elde edilen uçucu yağın aynı dozlarda ve aynı yöntemle uygulanan analjezi testi sonucunda belirgin analjezik etki görülmüştür. Analjezik etkinin İzmir bölgesinden toplanan *Origanum onites* L. uçucu yağının yüksek oranda içerdiği karvakrolden ileri geldiği belirtilmiştir (25)

1.1.2.4. *Origanum onites* L.’in Farmakolojik Özellikleri

1- Antibakteriyel ve antifungal özellikleri: *O. onites* L. uçucu yağının antifungal ve antibakteriyel etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Kekik uçucu yağının *Pseudomonas auroginosa* hariç pek çok bakteri ve küf suşuna karşı etkili olduğu çift katlı agar difüzyon yöntemi ile gösterilmiş ve bu etkinin içerdiği karvakrol ve timolden ileri geldiği öne sürülmüştür (26).

Kekik uçucu yağ altı suyunun ise antibakteriyel ve antifungal özellik göstermediği bulunmuştur (27, 31).

2- *Origanum onites* L.'in karaciğer üzerindeki etkileri: *O. onites* L.'nin uçucu ve uçucu olmayan fraksiyonlarının karaciğer üzerindeki etkisi barbitürat uyku zamanı deneyleri ve safra akış testi kullanılarak araştırılmıştır (27-29). *O. onites* L. uçucu yağının ve uçucu yağ altı suyunun barbitürat uyku zamanını anlamlı derecede uzattığı, uçucu olmayan fraksiyonunun ise barbitürat uyku zamanını kısalttığı saptanmıştır (28). *Origanum onites* L. yağı altı suyunun sıçanlar üzerinde akut dönemde hafif kolerezis oluşturduğu ve bu etkinin barbitürat metabolizmasıyla ilgili olduğu kekik yağ altı suyu içindeki bazı bileşiklerin sitokrom p450 enzimi ile etkileşebileceği öne sürülmüştür (27-29).

3- *Origanum onites* L.'in analjezik etkisi: *O. onites* L. uçucu yağının farelerde hem hot plate (30), hem de tail flick (25) yöntemi kullanılarak analjezik etkili olduğu gösterilmiştir. Uçucu yağ altı suyunun analjezik etki göstermemesine karşın (27) saf karvakrolün farelerde belirgin analjezik etki gösterdiği saptanmıştır (31).

4- *Origanum onites* L.'in antispazmodik etkisi: *O. onites* L. uçucu yağının sıçan, izole mide fundusunda, ileumunda ve koyun üreterinde belirgin antispazmodik etki gözlenmiş bu etkinin, uçucu yağın yüksek oranda içerdiği karvakrolden ileri geldiği öne sürülmüştür (30). Uçucu yağın ana bileşenleri karvakrol, timol ve p-simen olan (32) *Origanum compactum* maseratının asetilkolin, serotonin, histamin, BaCl₂ gibi kastırıcılar kullanılarak kobay ileum, duodenum ve sıçan mide fundus stripleri üzerinde inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (33). Sıçan ileumu üzerinde yapılan çalışmalarda, *O. onites* L. yağ altı suyunun, KCl kasılmalarını inhibe ettiği görülmüştür (27, 31).

5- *Origanum onites* L.'in kardiyovasküler etkileri: Kekik uçucu yağı albino sıçanlarda kan basıncı üzerinde hipotansif etki yaptığı, bu etkinin, salıverilmesi indüklenen bir mediyatör aracılığı ile ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (34). Bu hipotansif etkiden bir kalsiyum kanal blokeri gibi davranan timolün sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (35).

Kekik uçucu yağ altı suyunun albino sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda hipertansif olduğu ve kardiyovasküler sistemi stimüle ettiği ortaya konulmuştur (31, 36).

6-*Origanum onites* L.'in santral sinir sistemi üzerine etkisi: Kekik uçucu yağı farelerde 0.01ml/kg dozda sedasyona sebep olduğu 0.05 ml/kg dozda ise belirgin sedasyon

motor, inkoordinasyon, önce taşikardi ve ardından bradikardi oluşturduğu gözlenmiştir (30).

7- *Origanum onites* L.'in mast hücre degranülasyonuna etkisi: *O. onites* L. uçucu yağının, fare sırt derisinde mast hücre degranülasyonunun inhibe ettiği gözlenmiştir (37).

8- *Origanum onites* L.'in diabet üzerine etkisi: Swiss albino ratlarda, streptozotisin ile oluşturulmuş deneysel diabet üzerine *Origanum onites* L. uçucu yağının etkisi araştırılmıştır. 12 hafta boyunca her 10 lt. içme suyuna 12 mg. *Oleum origani* katılarak kan glukoz seviyesindeki değişiklikler ve bazı dokular üzerindeki etkileri histolojik olarak incelenmiştir. *Oleum origani*'nin streptozotisin ile oluşturulmuş diabette kan glukoz seviyesinde önemli bir değişmeye yol açmadığı fakat streptozotisinin neden olduğu doku harabiyetinde protektif etkili olduğu bildirilmiştir (38).

1.1.2.5 *Origanum onites* L.'in Toksikitesi

O. onites L.'in uçucu yağının akut toksisitesi araştırılmış ve LD₅₀ değeri 1.3 ve 1.6 ml/kg olarak bulunmuştur (31, 28). Uçucu yağ altı suyunun ise verilebilecek en yüksek dozda bile hiçbir akut toksisite göstermediği bildirilmiştir (27, 31). Ayrıca yapılan kronik toksisite testlerinde uçucu-yag-altı suyunun deney hayvanlarında kronik toksisitesi olmadığı gözlenmiştir (27). Ayrıca karaciğer, pankreas ve dalak üzerinde histolojik bir değişime yol açmadığı bildirilmiştir (27).

1.1.2.6 *Origanum onites* L. Uçucu Yağ Altı Suyu Ana bileşeni Karvakrol'ün Bazı Özellikleri

Karvakrol yeni distillendiğinde renksiz fakat ışık ve hava ile rengi koyulaşan ve yapışkan bir hal alan suda az, alkol ve eterde çok çözünen bir sıvıdır. Antiseptik ve germisit olarak dezenfektanlarda, oda spreylерinde ve gargaralarda kullanılır (39, 40). Karvakrol buharının gözler, mukozal membranlar ve üst solunum yollarında irrite edici özelliği vardır (40). Sıçanlarda oral LD₅₀ değeri 810 mg/kg (40), tavşanlarda oral LD₅₀ değeri 100 mg/kg'dır (41). Tavşan derisinde 500 mg/24 h. dozda şiddetli irriasyona sebep olur (40).

Karvakrolun dekonjestan olarak hazırlanan nazal spreylerin terkbine girdiği bildirilmiştir (42). Türkiye’de monoklorkarvakrol, antiseptik özelliğinden dolayı antihemoroidal bir merhem olan Hedensa® (Santa Farma) isimli preparatın terkbine girer (12).

Karvakrol ve timolle yapılan bir çalışmada, karvakrol ve timolün standart antifungal olarak kullanılan nistatin ve talustinden daha yüksek antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (43). Karvakrol ile yapılmış başka bir çalışmada karvakrolun 125 ppm. konsantrasyonda denenen tüm patojen mantarların üremesini durdurduğu ve antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (44). Timol, karvakrol sinnamaldehit ve jenolun tek tek veya birbirleri ile kombine edilerek ağız bakterileri üzerinde antibakteriyel etkili olduğu ve ağız bakterilerinin oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılacakları ortaya konmuştur (45). Ana bileşeni karvakrol, timol, g-terpinen ve p-simen olan *Origanum vulgare* ssp. *hirtum* ve *Origanum dictamnus*'tan elde edilen uçucu yağların gram pozitif ve gram negatif sekiz bakteri türüne karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği, karvakrol ve timolün bu etkiden sorumlu olduğu p-simen ve g-terpinenin ise antibakteriyel etkisi olmadığı bildirilmiştir (46). *Origanum vulgare* ssp. *hirtum* uçucu yağının 1/4000 oranında bakterisit etkili olduğu 1/50000 oranında önemli ölçüde bakteri büyüme oranını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca 1/10000 oranında dile edilmiş aynı uçucu yağın, HeLa (insan serviks, epidermoid karsinom), hep-2 (insan larinx, epidermoid karsinom), Vero (yeşil Afrika maymunu, böbrek) ve RSC (tavşan derisi) hücre kültürlerine karşı sitotoksik etkili olduğu gösterimiştir (46). *Vibrio cholerae* ve *Vibrio parahaemolyticus* zerinde yapılan çalışmalarda karvakrolun bu bakterilerin gelişimi sırasında, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

Karvakrolun güçlü insektisit etkisi vardır (48, 49). Özellikle yn giyeceklerin bozulmasına sebep olan *Attegemus piceus* ’a karşı oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (48).

Karvakrolun güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (50, 51). Yapılan bir çalışmada karvakrolun a-tokoferolden ve butil hidroksi anisolden daha güçlü bir antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir (51). Karvakrol, timol ve 6-gingeroln doğal antioksidan maddeler olarak, yiyeceklerin korunmasında sentetik katkı maddelerinin yerini alabilecekleri bildirilmiştir (50).

Karvakrol, timol ve β -iononun serum kolesterol seviyesini düşürücü etkiye sahip olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (52).

Origanum onites L. uçucu yağdan fraksiyonlu distilasyonla elde edilen saf karvakrolun (%99.3) 0.1 mg/kg i.p. olarak sekiz gün içerisinde dört defa uygulanması sıçanlarda DMBA ile oluşturulmuş pulmoner tumorigenez üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur (53).

Karvakrolun ayrıca 120-150 mikromol/L konsantrasyonunda F10 (B16 melanoma) hücre kültüründe hücre çoğalmasını inhibe ettiği, diyetle 116 mikromol/kg oranında katılan karvakrolun dişi farelere implante edilmiş yüksek metastatik özelliğe sahip B16 melanomunun gelişimini geciktirdiği gözlenmiştir (54).

Ayrıca timol, karvakrol ve sineolun, gastrik ve duodenal ülserlere, dispepsi ve gastrite karşı tedavi edici özellikte olduğu bildirilmiştir (55).

Karvakrolun prostaglandin sentezini inhibe ettiği deneysel olarak kanıtlanmıştır (56). Farelere uygulanan tail-flick testi sonucunda saf karvakrolun belirgin analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (31). Saf karvakrolun, çok güçlü bir antispazmodik etki gösterdiği, KCl ile oluşturulan kasılmaları inhibe ettiği, izole sıçan ileumu üzerinde saptanmıştır (31).

1.2.Çalışmanın Amacı

Son senelerde ekonomik değeri artan ve senelerden beri halk arasında mide barsak hastalıklarında kullanılan kekik (*Origanum onites* L.) üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda halk arasındaki kullanımına paralel olarak kekik yağının midede ve suyunun ileumda antispazmodik etkili olduğu bulunmuştur (27, 30, 31).

Bu çalışmada, kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağı altı suyunun, değişik dozlarda, sıçan mide fundus, duodenum ve ileum üzerindeki etkisi, ayrıca asetilkolin kasılmalarını ne şekilde etkilediği *in vitro* şartlarda izole organ banyosu deneyleri ile açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır.

Origanum onites L. uçucu yağ altı suyunun ileum üzerinde antispazmodik etkili olduğundan yola çıkılarak yapılan bu çalışmada mide ve duodenum üzerinde de benzer etkiler gözlenmiştir.

2.KAYNAK BİLGİSİ

2.1.SİNDİRİM SİSTEMİ

Besinlerin organizmada olduğu gibi doğrudan doğruya kullanılmaları mümkün değildir. Sindirim sisteminin görevi, dışarıdan alınan besin maddelerini, vücudun enerji ihtiyacını çeşitli fonksiyonları için gerekli ısı desteğini ve eskiyen hücrelerin yeniden oluşumuna yarayan maddeleri sağlamak için yapıtaşlarına ayırmak ve emilimini sağlamaktır. Sindirim sistemi vücudun su ve elektrolit gereksinimini dışarıdan alınan maddelerden karşılanmasını sağlar.

2.1.1.Sindirim Sisteminin Anatomisi

2.1.1.1. Sindirim Borusu (*tubus digestorius et Canalis alimentorius*)

Sindirim borusu ağız deliğinden anüse adar uzanan kas ve zardan yapılmış bir borudur. İnsanlarda 10-12 m. kadardır. Omurga (*columna vertebralis*) önündedir. Boyunda gırtlak ve trakea ile komşuluk yapar. Göğüste arka mediastende iki akciğer arasında ve kalbin arkasında yer alır. Karında ve leğende ürogenital sistemin bir çok organı ile komşuluk yapar. Sindirim borusunun yedi parçası vardır (57).

- 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*)

1- Ağız Boşluğu (*cavum oris*): Ağız sindirim borusunun başlangıcında yer alan çiğneme, tükürük salgılama ve tat alma işlevlerini yerine getiren oval bir boşluktur. Burada dudaklardan oluşan ön duvar, yanaklardan oluşan iki yan duvar, damaktan oluşan bir üst duvar dilin yer aldığı alt duvar, yumuşak damaktan oluşan bir arka duvar vardır. Boğaz geçidi yumuşak damağın altında ağız boşluğunu yutaktan ayırır. Ağızda bulunan alveol kemerleri ağız boşluğunu, vestibül (giriş) adını alan bir dış kısım ile gerçek ağız oluşturan iç kısımdan ayırır (58).

Ağız vestibülü, alveol ve diş kemerleri (*arcus dentalis*) dudaklar ve yanakların sınırladığı at nalı biçiminde bir aralıktır (58). Asıl ağız boşluğu dil (*lingua*), diş eti (*gingiva*), dişler (*dentis*), küçük dil (*uvulae*), bademcikler (*tonsilla*), sert damak (*palatum durum*) ve yumuşak damak (*palatum molle*)'tan oluşur (57).

Ağızda besinlerin ilk karşılaştığı sindirim salgısı tükürüktür. Tükürük besinlerin ıslanmasını ve kolayca yutulmasını sağladığı gibi içerdiği amilaz enzimi ile de karbonhidratların ilk sindirim basamağını gerçekleştirir. Ağız çevresinde kulak altı bezi (*gl. parotidea*), çene altı bezi (*gl. submandibularis*) ve dil altı (*gl. sublingualis*) bezi başlıca tükürük bezleridir. Bunlar seröz (parotis) veya karışık tip seröz ve muköz salgılı (dil altı ve çene altı) bezleridir. Bunların içinde en önemlisi seröz salgılı parotis bezidir. Parotis bezinin salgısı α -amilaz enzimini içerir ve Stenon kanalı (*ductus parotideus*) ile ağıza açılır. Dil altı ve çene altı bezlerinin salgısı ise Wharton kanalı ve Rivinus kanalı ile ağza açılır. Bunlar α -amilazdan fakir fakat müsin bakımından zengin bir salgı meydana getirir (58).

2- Yutak (*pharynx*): Sindirim boşluğunun ikinci parçası olan pharynx hem besin maddeleri hem de hava için bir geçittir. Kas ve zardan yapılmış olan *pharynx* burun boşluğu, ağız boşluğu ve larinksin arkasında dikey durumdadır. Omurganın önünde burun boşluklarıyla ağız ve gırtlığın arkasında art kafa kemiğinin taban parçasının (*pars basilaris*) altında bulunur. Yedinci boyun omuru hizasına kadar uzanır. Konuşma ve yutma sırasında aşağıdan yukarı doğru yükselerek beşinci boyun omuru hizasına kadar çıkabilir. Farklı bölge ve yüksekliklerde Waldeyer yutak lenf halkası adı verilen lenf nodüllerine sahiptir. Böylece kuvvetli bir immünolojik bariyer kurulmuş olur (57).

3- Yemek Borusu (*Oesophagus*): Kas ve zardan yapılmış yutak ile mide arasında bulunan yemek borusu insanda ortalama 25 cm. kadardır. Krikoid kıkırdak hizasında *pharinx*'in altından başlayıp midenin kardial bölgesine uzanır. Besin maddelerinin mideye geçişini sağlayan bölümdür. Servikal, mediastinal ve abdominal bölüm olmak üzere üç bölüme ayrılır. *Oesophagus* porto kaval anastomozlara sahiptir (57).

4- Mide (*stomachus, gaster, ventriculus*): Sindirim borusunun torba gibi genişlemiş yemek borusu ile ince barsak arasındaki bölümüdür. Besin mide içinde önemli değişikliklere uğrayarak kimus (*chymus*) haline gelir (57).

Karın boşluğunun yukarı bölümünde ön yüzünün bir bölümünü örten karaciğer sol lobunun altında, diaphragmanın altında, transvers kılın ile bu barsağın mezosunun üzerinde bulunur. Orta derecede dolu bir midenin boyu ortalama 25 cm kadardır. Transvers çapı 12 cm kadardır. Ortalama hacmi 1000-1500 ml. arasında değişir. Kaslardan yapılı bir kese olan midenin iki deliği, bir ön bir arka yüzü büyük ve küçük eğriliği bulunur (57).

Midenin dikey ve yatay olmak üzere iki paçası vardır.

a- Dikey parça

a-1-Kardia: *Oesophagus*'un mide ile birleştii yerdir.

a-2- Mide dibi (*Fundus ventriculi*): Kardia deliğinin üstünde kalan kubbe biçimindeki fundus, kardia deliğinden çekilen horizontal çizginin üstünde kelen mide parçasıdır. Sol diaphragma kubbesine doğru kabarıklık yapar. Fundusun üst sınırı beşinci kaburgaya hatta kalp apeksine kadar uzanır. Bu yakın komşuluk nedeniyle fundus distansiyonu direkt tazyikle kalbi etkisi altında bırakabilir (57).

a-3- Mide cismi (*corpus ventriculi*): Fundusun altında basık bir silindir şeklindedir. Aşağısı midenin yatık olan parçası ile kanal (*canalis ventriculi*) denen bir bölüm ile birleşir (57).

b-Yatay veya pilor parçası (*pars pylorica*) Radyolojide bu bölüm antrum (*antrum pyloricum*) ve kanal (*canalis pyloricum*) olarak ikiye ayrılır (57).

b-1- Pilorik antrum : Korpustan sonra gelen pilor kanalının proksimalinde yer alan mide parçasıdır. Ne yaşayan insanda, ne de kadavrada midenin korpus ve antrum bölümleri arasında kesin bir sınır çizgisi mevcut değildir. Midenin korpusu ile pilor kanalı arasında bulunur. *Incisura angularis*ten büyük kurvatura çizilen dikey çizginin korpus ve pilorik antrumun birleşim yerini gösterdiği kabul edilir (59).

b-2-Pilor kanalı: Yaklaşık 2,5 cm. uzunluğunda, boru şeklinde olan pilor kanalı sirküler kanalın distale doğru kalınlaşması ile pilor bölgesini oluşturur (57).

Midenin Yüzleri:

Konveks olan midenin ön yüzü diaphragma, karaciğer sol lobu ve karın ön duvarı ile komşudur. Midenin arka yüzü ise diaphragma, sol surrenal bez, pankreasın ön yüzü, sol kolon flexurası, transverskolon ve mezokolonun üst yaprakları ile komşudur. Büyük omentum ve transvers kolon mezosu, mideyi *duodeno jejunal flexura*'dan ve ince barsaklardan ayırır (57).

Midenin Eğrilikleri

Büyük eğrilik (*curvatura ventriculi major*): Midenin üst, sol ve alt kenarını teşkil eder. Kardiadan başlayarak yemek borusunun sol kenarı ile bir açı yapar (*incisura cardiaca*). Pilordan sonra duodenumun alt kenarı ile uzanır. Bu kenara *omentum majus* (büyük epiplon) ve gastrolial bağ yapışır (57).

Küçük eğrilik (*curvatura ventriculi minor*): Kardiadan pilora kadar uzanan mideye önemli damar ve sinirlerin geldiği küçük kurvatur, başlangıçta kardial deliğinden sonra hemen hemen düz seyrederek. Daha sonra karaciğerin omental çıkıntısının altında sağa doğru döner. Büyük kurvatura paralel ilerler ve midenin horizontal kısmını ve pilorun üst kenarını yapar. Küçük kurvaturun vertikal ve horizontal kısımları arasında açıklığı sağa bakan açıya *incisura angularis* denir (57).

Midenin kardial deliği (*ostium cardiacum*) oval biçimli yemek borusunun alt ucunda fundusun sağında ve altındadır. Pilor deliği (*ostium pyloricum*) mide ve duodenum arasında dıştan ensiz, oluksu bir darlıkla kendisini gösterir (*sulcus pyloricus*). Pilor sfinkteri sirküler kas tabakasının midenin distal kısmında kalınlaşması ile meydana gelir (57).

Mide boşken mukozada organ eksenine paralel uzanan plikalar (*plicae gastricae*) bulunur. Mide doldukça bu plikalar azalır. Bu plikalar kardiadan pilora doğru ilerlerken başka başka doğrultuda giden diğer plikalarla çaprazlaşarak midenin içyüzünde birçok girinti ve çukurcuklar oluştururlar. Bu çukurcuklara mide alancıkları (*area gastricae*) denir. Büyüteçle bakıldığında görülen bu çukurcuklara mide bezleri ağızlanır. Bunlara *foveola gastricae* denir (59, 60).

Midenin içten dışa doğru tabakaları

i- Tunica mucosae:

1- Lamina epitelialis: Mide iç yüzünü saran mukoza tek katlı silindirik epitelden oluşmuştur. Silindirik epitelden salgılanan mukus mide duvarını koruyucu özellik taşır. Bu koruyucu epitel tabakası midenin iç yüzünü kardiadan pilora kadar kaplar (61).

2- Lamina propria: Epitel ile muscularis mucosae arasında mide bezlerinin gömülmüş olarak bulunduğu gevşek bağ dokusudur. Bağ dokusu hücreleri arasında çok sayıda lenfosit ve plazma hücresi bulunur. Mide bezleri yerlerine göre

a. Kardia bezleri

b. Fundus, Korpus Bezleri

c. Pilor Bezleri olmak üzere sınıflandırılabilir (59).

a. Kardia Bezleri, kısa, dallı, tübüller mukus salgılayan bezlerdir. Esterazlar içerirler.

b. Fundus, Korpus Bezleri: Basit, az dallanan, tübüler bezlerdir. Bezler mukozaya dikey konumdadırlar. Boyları uzun olduğu için muscularis mucosae'ya kadar inebilirler. Bu bezlerin boyun ve ağız kısımlarında mukus salgılayan bez hücreleri vardır. Bu bezlerin salgısı mukus, mide asitinin kendi kendisini sindirmesini önler. Bunun dışında mide bezlerinde esas hücre (zimojenik, peptik hücre), pariyetal (oksintik) hücre, enterokromafin (arjentaflin hücre) hücre ve APUD (Amine precursor uptake-decarboxylase) hücreleri bulunur (61).

Esas hücre (zimojenik hücre, peptik hücre): Pepsinojen, lipaz ve renin bu hücrelerden sentezlenir. Piramit şekilli bu hücreler ribozomdan zengindir. Çok sayıda ve iyi gelişmiş mitokondri ve iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum içerirler.

Parietal hücre (oksintik hücre): Midede hidroklorik asit sentezleyen, epitel hücreler ve esas hücreler arasına kama gibi sokulmuş büyük hücrelerdir. Boyun bölümündekiler lümene ulaşırlar. Diğerleri ise esas hücreler tarafından dışa itilerek periferik bir yerleşim gösterirler. Hepsinin bez ile gerçek bağlantısı vardır. Parietal hücrelerden intrinsek faktör de salgılanır. Kandan alınan CO₂ ve suyun karbonik anhidraz enzimi ile birleştirilerek

karbonik asit oluşması ve karbonik asitten de ayrışmak suretiyle H^+ ve bikarbonat oluşması bu hücreler içinde olur. Bikarbonat kana verilirken H^+ mide lümenine verilir. Klor da ayrı olarak aktif transportla lümene verilir (61).

Enterokromafin Hücre (Arjentafin Hücre): Normal boyalarla görülmeyen ancak krom tuzları ve gümüşleme metodu ile boyanan küçük salgı hücreleridir. Mide barsak kanalında serotonin motilin ve P maddesi bu hücrelerden salgılanır.

APUD hücreleri (Amine precursor uptake-decarboxylase): Gelişimleri nöral kristadan (*crista neuralis*) olan bu hücreler mide ve barsaklarda yaygın bulunur. Amin prekürsörlerini alır dekarboksilasyona uğrattırılar. Endojen salgı yaparlar. Midede;

G hücresi, gastrin,

D hücresi, somatostatin,

D₁ hücresi, vazoaktif intestinal peptid,

A hücresi, gastroglukagon,

Enterokromafin benzeri hücreler, histamin,

X hücresi, glukagona benzer immunoreaktif salgılar. Bunların dışında ince barsakta bulunan APUD hücreleri

F hücresi, pankreatik polipeptit

S hücresi, sekretin

I hücresi, kolesistokinin

K hücresi, gastrik inhibitör peptit

H hücresi, vazoaktif intestinal peptit

L hücresi, enteroglukagon salgılar (60, 61)

Pilor Bezleri: Lümenleri gastrik fundus ve korpus bezlerinden daha geniş fakat onlardan daha az dallanmıştır. Az sayıda pariyetal hücre ve endokrin hücre dışında tümüyle mukus salgırlar. Mukus hücrelerinin arasında gastrin salgılayan G hücreleri bulunur (61).

3.Muscularis mucosae: Mukoza ile submukoza arasında içte sirküler ve dışta longitudinal kas tabakasından oluşur. Bu kasların kasılması mukoz mebranı sıkıştırarak bezlerin boşalmasına ve salgının besinle temasının kolaylaşmasını sağladığı düşünülmektedir (59).

ii- Tela Submucosae: Damardan zengin elastik gevşek bağ dokusudur. Submukoza pleksusunu (Meissner) içerir. Lenfosit, mast hücreleri ve eozinofilik lökosit içerir (61).

iii- Tunica Muscularis: Dışta longitudinal, ortada sirküler, içte oblik kaslardan yapılmış 3 kas tabakasından oluşur. Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında myenterik (Auerbach) sinir pleksusu bulunur. Sirküler kaslar pilorda kalınlaşarak pilor sfinkterini oluştururlar (61).

iv- Tunica serosa: Visseral periton yaprağından oluşur (61).

Mide ve abdominal özofagusun arteriyel kanı başlıca şu arterler tarafından sağlanır: *a. gastroepiploica dextra*, *a. gastroepiploica sinistra*, *a. lienalis* ve *aa. gastricae breves*, *a. gastroduodenalis*. Başlıca venleri ise arterleri takip eder ve aynı isimleri alırlar. Bunlar portal sisteme dökülürler (59).

Kardioözofageal bölgede *vena porta* sistemi ile *vena cava* sistemi arasında anastomozlar mevcuttur. *Vena porta* sistemine giren büyük damarlarda valvül bulunmadığından portal dolaşımdaki herhangi bir tıkanma portal kanın anastomozlar vasıtasıyla *vena cava* sistemine yönelmesine ve özofagusun alt, midenin üst kısımlarındaki venlerde varikoz genişlemelere sebep olur. Bu varisler öldürücü kanamalara sebep olabilir (57).

Midenin pregangliyonik sempatik sinirleri 6. ve 9. torakal medulla spinalis segmentinden çıkan *n. splanchnicuslar* aracılığı ile *plexus coeliacus*'a gelir. Bu lifler *ggl. coeliacum*'da nöron değiştirirler ve postgangliyonik lifler midenin damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye giderler. Midenin parasempatik inervasyonu ise *n. vagusun* alt dalları ile sağlanır (62).

5- İnce barsak (*intestinum tenue*)

Sindirim borusunun mide kalın barsak arasında kalan parçası olan ince barsak yukarıda pilor ve aşağıda ileum ve çekum arasındaki kolon kapağı (*valva ileocaecalis*) ile sınırlıdır. Kas ve zardan yapılmış 6-8 metre uzunluğunda olan ince barsağın görevi mideden gelen kimus halindeki besin materyalini barsak bezlerinin enzimleri, pankreas enzimleri ve safra ile karıştırıp yapı taşlarına ayrılmasını ve emilmesini sağlamaktır (57).

İnce barsak yukarıdan aşağıya doğru duodenum, jejunum ve ileum adı ile üç bölüme ayrılmıştır.

Duodenum: Normalde U veya yarım halka şeklinde, ortalama 25 cm uzunluğunda ince barsağın en kısa, en geniş çaplı, en kalın duvarlı ve en az hareketli bölümüdür. Arka yüzü peritonsuz olduğu için karın arka duvarına yapışmıştır (62).

Duodenum 4 bölüme ayrılır.

1. *Pars superior*
2. *Pars descendens*
3. *Pars horizontalis*
4. *Pars ascendens*

Pars superior pylorustan başlar ve arkaya yukarıya ve sağa doğru uzanır. *Pars superior*un ilk yarısı diğer bölümlerine nazaran daha geniştir. Bu geniş bölüme ampulla (*bulbus duodeni*) denir. Ampulla (*bulbus duodeni*) mide ile birlikte hareket eder. İntraperitonealdir. Duodenumun en hareketli parçasıdır. Yaklaşık 5 cm kadardır. *Pars duodeni*, *flexura duodeni superior* denilen bir kıvrım yaparak aşağıya doğru ikinci bölüm olarak uzanır. Bu bölüm *pars descendens*'tir. *Pars descendens* 3. lumbal vertebra altı seviyesine kadar insanda yaklaşık 8-10 cm iner. Daha sonra *flexura duodeni inferior* denilen ikinci bir dirsek yaparak sol tarafa ve yukarı doğru kıvrılır. Horizontal olan bu 3. bölüme *pars horizontalis* denir. Yaklaşık 8-10 santim olan bu bölüm aortanın ön tarafından duodenumun dördüncü parçası *pars ascendens* ile birleşir. *Pars ascendens* yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda aortanın önünde veya biraz sol tarafındadır. 2. Lumbal vertebranın üst kenar seviyesinde öne ve aşağıya dönerek *flexura duodeno jejunalis*'te jejunum ile birleşir (57).

Duodenumun aşağısında kalan bölümün proximal 2/5 sini jejunum 3/5 ünü ise ileum oluşturur. İleum ve jejunumun ortalama uzunluğu 6-7 metre kadardır.

Jejunum, *flexura duodenojejunalis*'ten *ostium valvae ileocaecalis*'e kadar uzanır. İleumla devam eden jejunum, kan damarlarının fazla olması sonucu daha kırmızı görünmesi, daha geniş çaplı ve kalın duvarlı olmasıyla ileumdan ayrılır. İleum ve jejunum mezenterium denen iki katlı periton yaprağı ile karın arka duvarına asılmıştır.

İleum jejunumdan daha küçük çaplı ve daha az damarlıdır. Büyük bölümü *regio pubica (hypogastrium)* ve pelvis boşluğunda bulunur. Daha sonra bu boşluktan yukarı çıkarak *ostium valvae ileocaecalis* sonlanır. *Ostium valvae ileocaecalis, caecum* ile *colon ascendens* in birleşme yerinin medial duvarındadır. Lenf folikülleri ileumda kümeler oluşturur. *Folliculi lymphatici aggregati* (Peyer plakları, *tonsilla intestinalis*) denilen bu kümeler mezenteriumun tutunduğu kenarın tam karşısında bulunur ve uzunlukları 2-12 cm arasında değişir. Peyer plakları jejunumda bulunmaz.

İnce barsağın esas fonksiyonu olan emilim olayında üç yapı iş görür. Bunlar *plicae circularis* (Kercking dalgaları), villuslar ve mikrovilluslardır (63).

Kercking dalgaları: Tunica mucosae ve tunica submucosae'nin ince barsak lümenine doğru yaptığı kaba enine veya spiral konumlu katlanmalardır. Bunlar midedeki gibi gerildikçe açılmazlar (63).

Duodenumun mideye yakın parçasında kercking dalgası yoktur. İleumun başlangıç kısmında görülen kercking dalgaları distal ileum bölgesinde bulunmaz.

Villuslar: Bütün ince barsak boyunca bulunan barsak mukozasının serbest yüzeyinde sivrilmiş küçük kabartılardır. Birbirine çok yakın ve çok olduğundan mukozaya kadifemsi bir görünüm kazandırır. Ortalama olarak santimetrekarede 1000 tane bulunur.

Mikrovilluslar: İç yüzeyi kaplayan epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde plazma zarının silindirik şeklindeki çıkıntılarıdır. Mikrovilluslar ve villuslar besin materyali ve ince barsak arasındaki temas yüzeyini genişletirler (63,64).

İnce Barsak Dıştan İç Doğru

- Tunica serosa
- Tunica muscularis
- Tela submucosa
- Tunica mucosa olmak üzere 4 tabakadan oluşur.

Tunica serosa: Bu tabakayı periton oluşturur.

Tunica muscularis: İnce barsağın kas tabakası biri yüzeysel biri derin iki tabaka düz kaslardan yapılıdır. Yüzeysel tabaka kasları oldukça ince olup uzunluğuna (longitudinal)

düz kaslardan oluşur (*stratum longitudinale*). Derin tabaka ise kalın olup birinci tabaka ile çaprazlaşan sirküler kaslardan yapılıdır (*Stratum circuläre*).

Tela submucosa: Mukoza altı tabakadaki submukoza tabakası kaba kollajen lifler ve çok sayıda elastik fibril içeren bağ dokusudur. Submukozada özellikle barsağın ileum bölgesinde çok sayıda ve büyük olmak üzere peyer plakları mevcuttur.

Tunica mucosae: Mukoza epiteli tek katlı prizmatik ve mikrovillilidir. Emilim burada gerçekleşir. Mukozanın kalınlığı 2 mm in altındadır (61).

Mukoza Bezleri

Brunner Bezleri (*Glandulae duodenaes*)

Yalnız duodenumda bulunurlar. Bunların kanalları villusların aralarında olmak üzere mukozanın serbest yüzüne açılır. Brunner bezleri tunica submucosa içerisinde bağ dokusu ile çevrili küçük gruplar halinde toplanmışlardır (64).

Lieberkühn Bezleri (*Glandulae intestinales*)

Pilordan kolon kapağına kadar bütün ince barsak uzunluğunca bulunur. Kanalları mukozaya açılır. Salgıları hemen tamamıyla saf ekstrasellüler sıvı olup pH sı 7.5-8 dolayında hafif alkalidir. İnce barsak mukozasında lieberkühn bezlerinde endokrin fonksiyon yapan APUD hücreleri vardır (61, 63).

Barsak epiteli hücreleri arasında serpiştirilmiş durumdaki *cellula caliciformis*'lerin (Goblet hücreleri) müsinöz salgıları villus yüzeyinin kaygan durum almasını sağlar.

Paneth hücreleri lieberkühn bezlerinin bazalinde asidofil karakterli çok az sayıda piramidal biçimli seröz salgı hücreleridir. Granüllerde çinko bulunur (59,61,63). İnce barsak bezlerinde ve villusların üzerindeki enterokromafin hücrelerden serotonin salgılanır.

Lenfoid Yapılar

Tek foliküller (*folliculi lymphatici solitarii*) : Tüm ince barsak boyunca yayılmıştır.

Gözle bakıldığında mukoza yüzeyinde çıkıntılar yapan beyazımtırak küçük cisimler şeklindedir.

Küme foliküller (*folliculi lymphatici aggregati*, Peyer plakları): Bu plaklar etrafi belirgin olarak sınırlanmış, çok sayıda lenfositin bir araya gelmesi ile oluşmuş yapılardır. İnce barsağın, barsak askısına yapışık olmayan duvarının submukozasında bulunur. En küçükleri insanda 15-18 mm en büyükleri de 10-12 cm kadardır. Yaşın ilerlemesiyle küçülürler (57,64).

İnce barsağın parasempatik uyarısı *nervus vagus*'tan ve sempatik uyarısı *nervus splanchnicus*'un *coeliac* gangliyonlarda sinaps yapması ile *coeliac* gangliyonlardan çıkan sinir dalları ile sağlanır.

Auerbach sinir ağı (*Plexus myentericus*) longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında olup lenf damar ağı ile karışmıştır. Kasların hareketini sağlar. Meissner sinir ağı (*plexus submucosae*) submukoza tabakasında bulunur. Pek çok dallarla Auerbach sinir ağına bağlıdır. Bu sinir ağından çıkan dallar mukozaya girip bezlerde, villuslarda sonlanırlar (57).

İleumun kalın barsağa açıldığı yerde karakteristik bir daralma görülür. İleocaecal valvül ve ya Bachin valvülü adını alan bu daralma ince barsak duvarının içe doğru daralma yapmasından oluşmuştur (64).

6- Kalın Barsaklar (*Intestinum crassum*)

Kalın barsak sindirim borusunun ince barsaktan sonra gelen parçasıdır. İnce barsaktan kolon kapağı (*valvae ileocaecalis*) ile ayrılır. Aşağıda bir sfinkter ile çevrilmiş olan anüs ile dışarıya açılır. Başlangıcında sağ kalça çukurundadır. Buradan dikine yukarı doğru çıkarak karaciğerin altına varınca sağ kolon dirseği (*flexura coli dextra*) adı ile köşe yaparak sağdan sola doğru ilerler. Dalağa kadar gelince burada sol kolon dirseği (*flexura coli sinistra*) yaparak bükülür ve aşağıya doğru iner. Sol kalça çukurunu yukarıdan aşağıya ve dış yandan iç yana doğru geçerek pelvis boşluğuna geçer ve buradan sakrumun ön yüzünden inerek perinede anüs ile sonlanır (57, 64). Kalın barsakta sindirilmeyen besin artıkları dışkıya dönüşür. Dışkı anüs yolu ile atılır. Ayrıca bir miktar su da kalın barsaktan emilir.

Kalın barsak 3 parçaya ayrılır.

1. Kısa ve çıkmaz şeklinde olan başlangıç parçası çekum (kör barsak, *caecum*)
2. Uzun olan ve köşeler yapan parçası olan kolon (*colon*)

Kolon ayrıca 4'e ayrılır.

- a- Yükselen kolon (*colon ascendens*)
 - b- Transvers veya enine kolon (*colon transversum*)
 - c- İnen kolon (*colon descendens*)
 - d- Sigmoid kolon (*colon sigmoideum*)
3. Kalın barsağın son parçası rektum (*rectum*) ve *canalis analis*

Kalın barsağın uzunluğu 1.40, 1.80 metre kadardır. Çapı her yerinde aynı değildir.

Kalın barsakta oluklarla birbirinden ayrılan kabartılara *haustra coli* denir. Yüzlerinde görülen ve uzunluğuna kas liflerinden yapılı yaklaşık 10 mm eninde ve 1 mm kalınlığında kolonun başlangıcından sonuna kadar kesilmeden giden 3 tane şerit vardır. Bunlara *taenia coli* denir. Bunlardan biri önde kolonun ortasında (*taenia libera*) diğer ikisi arkada biri iç yanda (*taenia mesocolica*) ve biri dış yandadır (*taenia omentalis*). Ayrıca peritonun iki yaprağı arasında epiplon apandisleri denen yağ kümeleri bulunur(57, 62).

Genel olarak kalın barsak mukozasında villüs yoktur. Kolon ve rektum epiteli tek katlı silindirik epiteldir. Emici hücrelerde çok sayıda goblet hücrelerini içerir. Goblet hücrelerinin sayısı rektuma doğru giderek artar. Distal rektumda epitel sadece goblet hücrelerini içerir (57).

Lenfoid yapılar kalın barsakta birbirinden ayrı ve tek foliküller (*folliculi lymphatici solitarii*) halindedir. Toplu lenfoid yapılar sadece apandiste vardır (60).

2.1.1.2. Sindirim Borusu Ekleri

Karaciğer

Karaciğer iç organların en büyüğüdür. Karaciğerin temel görevleri kanın depolanması ve filtrasyonu, vücutta metabolik fonksiyonun sağlanması (sekresyon ve vücuttan uzaklaştırma, çeşitli ilaç ve zehirlerin detoksifikasyonu, hormonların inaktivasyonu), safra oluşumu ve sindirim kanalına verilerek yağların sindiriminin

sağlanmasıdır (65, 66).

Karaciğer karın boşluğunun sağ yukarı bölümünde üst ve arka yüzünü kubbe gibi örten diyafragmanın altında bulunur. Peritonun oluşturduğu ligamentler ve bulunduğu yerdeki düşük basınç sebebiyle yerinde oynamadan durur (57).

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi birkaç mm çapındaki lobüllerdir. Karaciğer lobülleri hepatik venlerle oradan da *vena cava*'ya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan yapılıdır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmelerden kaynaklanan safra kanallarına dökülür. Kan bu bölmeler içinde bulunan portal venüllere portal venlerden gelir. Kan venüllerden hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yası hepatik sinusoidlere oradan da santral vene dökülür (65).

Karaciğerin besleyici damarı arteria hepatica fonksiyonel damarı ise vena porta'dır.

Pankreas

Pankreas hem endokrin hem ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Pankreas karının yukarı bölümünde bel omurgasının önünde midenin arkasında sol ucuna komşu olan dalak ile sağını saran duodenum arasında bulunur (57).

Pankreas tarafından yapılan dış salgı (tiripsin, amilaz, lipaz) bir kanal vasıtasıyla (wirsung kanalı, *ductus pancreaticus*) duodenumun ikinci bölümüne (*pars descendens duodeni*) aktılır. Bu salgılar üç temel gıda maddesi olan yağ, protein ve karbonhidratların sindirilmesinde önemli rol oynar (57). Bezin büyük bölümü dış salgı yapan asinar bez dokusundan yapılmıştır. Bu doku içine dağılmış olarak iç salgı yapan langerhans adacıkları bulunur. Langerhans adacıklarında başlıca üç tip hücre bulunur. Alfa hücreleri (A) glukagon, Beta hücreleri (B) insülin delta hücreleri (D) ise somatostatin ve gastrin salgılar. A, B ve D hücrelerine benzeyen daha küçük hücreler pankreatik polipeptit salgırlar ve bunlara PP hücreleri denir (64).

2.1.2. Sindirim Sistemi Fizyolojisi

Sindirim sisteminin esas görevi dışarıdan alınan besin maddelerini vücudun kullanabileceği yapı taşlarına parçalanmak ve vücuda gerekli su ve elektrolitlerle birlikte Emilimini sağlamaktır. Bunu sağlayabilmek için dışarıdan alınan besinlerin sindirim sistemi içinde belirli bir hızla ilerlemeleri gerekir. Bunu sindirim sisteminin spontan hareketi sağlar (65).

Sindirim bölümünün tüm bölümleri anatomik ve fizyolojik olarak farklılıklar gösterir. Ağızdaki dişler besini parçalarken, dil ve damak yutmayı sağlar. Özofagus ve ağız ile mide arasındaki bir geçit görevi yapar. Mide hem besinleri depo edilmesini sağlar, hem de protein sindiriminin ilk basamağını oluşturan, enzimleri içerirler ve besinleri kimus haline getirerek sindirime yardımcı olur. İnce barsaklar ise hem karbonhidrat, yağlar, ve proteinlerin yapı taşlarına tam olarak ayrıldıkları yer hem de emilimin gerçekleştiği yerdir. Kalın barsakta önemli miktarda su absorpsiyonu olur ve oluşturulan dışkı rektum yoluyla vücudu terk eder.

2.1.2.1. Sindirim Sisteminde Düz Kaslar

Sindirim sisteminde düz kas liflerinin boyu 200-500 mikron çapları ise 2-10 mikron arasındadır. Gastrointestinal düz kaslar yüzlerce paralel lifin oluşturduğu demetlerden oluşur. Kas lifi demetlerinin arasında çok sayıda sıkı bağlantılar olduğu için iyonlar hücreden hücreye geçebilir. Bu sıkı bağlantılar elektriksel bağlantı yerleridir. Düz kas lifi demetleri birbirinden bağ dokusu ile ayrılmıştır. Fakat pek çok noktada birbirleri ile kaynaştıkları için her kas tabakası düz kas liflerinden bir ağ yapar ve düz kas tabakası bir sinsisyum gibi çalışır. Yani kas tabakasının herhangi bir yerinden doğan bir elektriksel uyarı teorik olarak her yöne ilerler. Bununla beraber uyarının yayılması bazen bir kaç mm'ye kadar gidebilirken bazen intestinal kanalda baştan başa yayılabilir (65).

Düz kaslar tek birimli düz kaslar (single unit, visseral düz kaslar) ve çok birimli düz kaslar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tek birimli düz kaslarda düz kas hücreleri birbirlerine birçok noktada değerek yarık bağlantılar oluştururlar. Bu bağlantılardan iyonlar bir hücreden diğerine kolayca geçebilir. Böylece fonksiyonel bir sinsisyum oluşur ve düz kaslar geniş alanlarda birlikte kasılırlar. Uterus, barsak, safra kesesi, üreter düz kasları tek

birimli düz kaslara örnektir. Düz kas tabakasının herhangi bir bölümü uyarıldığı zaman nörotransmitter salınımı olmadan elektriksel ileti bu yarık bağlantılardan tüm dokuya yayılarak kas kitlesinin birlikte hareket etmesini sağlar. Çok birimli düz kaslar birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşur. Her bir lif diğerlerinden tamamen bağımsız olarak çalışır. Her lif bir sinir sonlanması ile inerve edilir. Gözdeki silyer kas ve iristeki kas lifleri, piloerektör kaslar ve birçok geniş kan damarlarındaki kaslar çok ünitelidir (65).

Düz kaslarda, iskelet ve kalp kasından farklı olarak mikroskopik incelemede belirgin bantlar görülmez. Kontraktıl elemanları iskelet ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin olduğu halde bunların detaylı yapısı ancak elektron mikroskobu bulunduktan sonra açığa çıkarılabilmektedir (67).

Aktin ve miyozin filamentlerinin hücre içindeki koordinasyonu iskelet kasından ve kalp kasından farklıdır. Düz kas hücresi sitoplazmada ve membranda yaygın yoğun cisimler içerir (Dense bodies) Aktin filamentleri bu yoğun cisimlere tutunur. Yoğun cisimler özel yapısal proteinleri ile birbirlerine tutunmak suretiyle buldukları yerde kalırlar. Birbirine yakın düz kas hücrelerinin membranındaki yoğun cisimler hücreler arası protein köprüleri ile birbirlerine bağlıdır. Böylece düz kas hücresinin kasılma kuvvetleri birbirine eklenir (67).

Birbirine yakın yoğun cisimlere bağlanmış iki aktin filamentleri arasında kalın miyozin filamentleri bulunur.

Hücresel yapıda olduğu gibi kasılmada rol oynayan faktörler düz kaslarda farklıdır. İskelet kasında aktin filamentini saran ve istirahat durumunda aktin zincirlerinin aktif bölgelerini kapatıp miyozinle etkileşmeyi engelleyen tropomyozin molekülleri ile Ca^{2+} iyonlarıyla bağlandığında kasılmayı tetikleyen Troponin kompleksi (Troponin I, T ve C) düz kasta bulunmaz (67).

Miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu kasılmanın başlamasında ve sürdürülmesinde mutlaka gerekli temel olaydır. Miyozin hafif zincirinin fosforilasyonunu miyozin hafif zincir kinaz katalize eder. Miyozin hafif zincir kinazı da Ca^{2+} - kalmodulin kompleksi aktif hale getirir (67).

2.1.2.2. Düz Kasın Kontraktil Elementleri

1. Aktin Filamenti: Düz kas aktin filamenti iki zincirli F- aktin proteininden oluşmuştur. Bu iki zincir bir sarmal oluşturarak her 70 nm. de bir tam dönüş yapar. F aktin filamentlerinin herbiri, her biri yaklaşık 42 Kda. lık G-aktin moleküllerinden oluşur. Her 70 nm. de bu G-aktin moleküllerinden 13 tane bulunur. G- aktin moleküllerinin herbirine birer ADP molekülü bağlanmıştır. Bu ADP moleküllerinin, aktin filamentinin, miyozinin çapraz köprülerinin kafalarıyla etkileşen aktif noktalarını oluşturduğu sanılmaktadır. Her aktif nokta arasındaki mesafe 2 nm. ve aktin filamentinin uzunluğu 1µm. (1000 nm.) dir (67).

2. Miyozin Filamenti: Herbiri yaklaşık 480 Kda.'lık miyozin moleküllerinden oluşur. Miyozin mollekülleri ise 6 polipeptit zincirden oluşur. Bu polipeptitlerin 2 si zincir 4'ü ise hafif zincirdir. Ağır zincirler birbirleriyle spiral şekilde sarılarak miyozin molekülünün kuyruk kısmını oluştururlar. Daha sonra ağır zincirler ayrılarak herbiri bir küresel yapı oluşturur. Böylece miyozin molekülünde yan yana iki serbest baş kısım oluşur. Her miyozin başının etrafında iki hafif zincir vardır. Bu hafif zincirler kas kontraksiyonu sırasında başların hareketinin kontrolüne yardımcı olur (67).

Bir miyozin filamenti yaklaşık 200 miyozin molekülünden oluşur. Her miyozin molekülünün kuyruk kısmı birleşerek filamentin gövdesini oluşturur. Miyozin başları ise gövdenin etrafında dışarı doğru asılı olarak dururlar. Miyozin molekülünün kuyruk kısmından ayrılan ağır zincirler başla birlikte aşağıya doğru sarkar. Bu baş ve kollara çapraz köprüler adı verilir. Kollar iki noktada bükülebilir. Bu noktalara menteşe denir. Bu menteşeler kol kısmının miyozin molekülünden ayrıldığı yer ile, kolun baş kısmıyla birleştiği yerde bulunur (67).

Çapraz köprüler miyozin molekülünden hep aynı yöne sarkmazlar iki çapraz köprü arasında 120 derecelik bir dönme vardır. Böylece köprüler filamentten her yöne doğru uzanırlar. Miyozin filamentlerinin kafa kısımları aktine bağımlı ATP'az etkinliği gösterir. Böylece aktinle etkileşme sırasında ATP, ADP'ye dönüştürülerek açığa çıkan enerji menteşelerin hareketine ve kas kasılmasına neden olur (67).

2.1.2.3. Miyozin Filamenti İle Aktin Filamenti Arasındaki Etkileşme ve Kas Kasılması

Miyozin ve aktin filamentlerinin etkileşmesi düzenleyici miyozin hafif zincirinin miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforile edilmesi ile başlar. Miyozin hafif zincir, aktin filamentindeki aktif noktalar ile miyozin başlarının etkileşmesini sağlar. Bu etkileşme sırasında aktinin ardışık aktif noktalarına bağlanan miyozin kafaları menteşeler sayesinde bükülerek aktin moleküllerini miyozin filamentinin merkezine doğru hareket ettirir. Kafanın kola doğru bükülmesi aktif noktayı ve ona bağlı aktin filamentini iki aktif nokta arası kadar hareket ettirir. Bu olaya güç darbesi (power stroke) denir. Bunun için gerekli enerji ATP den sağlanır. Daha sonra miyozin başı aktinin aktif noktasından ayrılarak arkaya kaykılır ve bir sonraki aktif noktaya bağlanır. Böylece bu harekete devam edilirken düz kasın kasılması sağlanmış olur (67).

Düz kas kasılmasının inhibisyonu ise hücre içi Ca^{2+} düzeyinin düşmesi ile miyozin hafif zincirinin defosforile olması sonucu gerçekleşir. Miyozin hafif zincirinden fosfor gruplarının koparılmasına hücre içinde Ca^{2+} düzeyinin düşmesiyle aktive olan miyozin fosfataz sebep olur. Böylece çapraz köprülerin kafası ile aktinin aktif noktaları birbirinden ayrılır (67).

Düz kas kasılmasında en önemli olay hücre içi Ca^{2+} düzeyinin artması ile Ca^{2+} kalmodulin kompleksinin oluşmasıdır. 4 Ca^{2+} bağlandıktan sonra aktif hale geçen kalmodulin, miyozin hafif zincir kinazı aktive ederek kasılmayı başlatır (67).

Düz kaslarda kasılma olabilmesi için iskelet kasındaki gibi mutlaka depolarizasyon olması gerekmez. İskelet kaslarında Na^+ kanallarının açılması ve hücre mebran potansiyelinin değişmesi ile membranda bulunan voltaja bağımlı L- tipi kalsiyum kanallarının açılarak hücre içine Ca^{2+} girmesine ve iskelet kasında kasılmaya neden olurlar. Düz kasta ise depolarizasyon olmaksızın fizyolojik etkenler tarafından (Noromediatörler, hormonlar ve otokoidler) kasılma olabilir. Düz kasta fizyolojik etkenler veya onların etkisini taklit eden agonistler tarafından kasılma olmasına farmakomekanik kenetlenme denir (67).

Farmakomekanik kenetlenme sonucu meydana gelen kas kasılması düz kasta en yaygın fosfoinozitid'in hidrolizi sonucu meydana gelir. Nörotransmitter veya agonistin membran reseptörüne bağlanması sonucu membrandaki G proteini reseptör ve agonisten oluşan bir üçlü kompleks oluşur. G proteinin $\beta\gamma$ ve α alt birimi birbinden ayrılır. α alt birimi membrandaki fosfolipaz C'yi aktive eder. Aktive olmuş fosfolipaz C membran fosfolipidlerinden, fosfatidilinositol 2,4 bifosfat (PIP₂)'ın hidrolizine neden olarak inositol 1,4,5 trifosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG) oluşmasına sebep olur. IP₃ sarkoplazmik retikulumdaki reseptörlere bağlanarak sitoplazmaya Ca²⁺ akışını sağlar. DAG ise membrandaki protein kinaz C yi aktive ederek kasılmanın geç ortaya çıkan tonik fazına katkıda bulunur (67).

Protein kinaz C'nin aktivasyonunun düz kasta Ca²⁺ dan bağımsız kasılma yapabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Aktive edilen protein kinaz C'nin geç faz proteinlerinin fosforile edilmesine neden olduğu bir varsayımdır. Protein kinaz C'nin kaldesmonu fosforile edebileceği gösterilmiştir. Ayrıca protein kinaz C nin Ca²⁺ a bağlı kasılmayı sağladığına ilişkin çalışmalar da vardır. Protein kinaz C damar düz kas hücre membranındaki yavaş açılan kalsiyum kanallarının fosforilasyonundan ve bu kanalların açık kalma olasılıklarını artırdığını gösteren bazı deneysel bulgular vardır (67).

Okadaik asit, düz kas hücrelerinde kalsiyumdan bağımsız olarak direkt hücre içindeki kontraktıl elemanları etkileyerek kasılmaya sebep olabilir. Düz kas hücrelerinde okadaik asit Mg-ATP'az aktivitesini artırarak ve miyozin hafif zincirinin fosforilasyonunu sağlayarak kasılma meydana getirir (68).

2.1.2.4. Sindirim Sistemi Düz Kaslarında Elektriksel Aktivite

Düz kaslarda kasın tipine ve kasın içinde bulunduğu duruma göre membran dinlenme potansiyeli -50, - 60 mV. kadardır (65).

Visseral düz kaslarda aksiyon potansiyeli iki şekilde gelişir.

1. Sivri Potansiyeller: Bu tip aksiyon potansiyellerin süresi 10-15 milisaniye kadardır. Elektriksel uyarı, nörotransmitter, hormon gibi etkilerle uyarılabildiği gibi kendiliklerinden doğabilirler.

2. Platolu Aksiyon Potansiyelleri: Bu aksiyon potansiyellerinin başlangıçları sivri potansiyellere benzer, fakat geciken repolarizasyon sonucu bir plato oluştururlar. Bu tip aksiyon potansiyeli üretir, uterus ve belirli koşullarda bazı vasküler düz kaslarda görülür (65).

Düz kaslarda aksiyon potansiyelinin meydana gelişinde Ca^{2+} 'ın katkısı Na^+ unkinden fazladır. Düz kaslarda oluşan depolarizasyondan esas olarak Ca^{2+} sorumludur (62).

Gastrointestinal düz kaslarda hemen hemen sürekli bir elektriksel aktivite vardır. Gastrointestinal düz kaslarda temel olarak iki tip elektriksel dalga gözlenir.

1. Yavaş Dalgalar: Bunlar gerçek aksiyon potansiyeli olmayıp dinlenme potansiyelinin dalga akımlarıdır. Yavaş dalgaların potansiyelleri 5-15 mV. arasındadır. Elektriksel potansiyel belli bir eşik (-35 mV.) düzeyini aşarsa, aksiyon potansiyelini ve sonuç olarak peristaltizm ve ritmik kasılmalar meydana gelir. Gastrointestinal kanalda bu ritmik kasılmalar 3-12 dakika arasında meydana gelir. Mide korpusta 3, duodenumda yaklaşık 12, ileumda 8-9 dakika arasındadır (65).

Yavaş dalgaların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte düz kas hücre membranındaki Na^+-K^+ pompasının aktivitesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Na^+-K^+ pompası 3 Na^+ atomunu dışarı pompalarken 2 K^+ atomunu içeriye alır. Pompanın çalışması sırasında hücre membranında yük değişimi olur. Pompanın hızlı çalışması sırasında membran potansiyeli daha negatif daha yavaş çalışması sırasında ise daha az negatif olur. Na^+-K^+ pompasının hızının değişimi membran potansiyelinde dalgalanma oluşturur (65).

2. Sivri Potansiyeller: Gerçek aksiyon potansiyelleridir ve kasılmayı sağlarlar. Normalde dinlenme potansiyeli -50, -60 mV olan hücre membranının potansiyeli -40 mV. olduğu zaman sivri potansiyeller oluşur.

Sindirim Sistemi Düz Kaslarında Gerilme

Gastrointestinal düz kaslarda gerilme ile spontan aksiyon potansiyeli oluşur ve kontraksiyon gözlenir. Bu potansiyeller gerilme sonucu membran potansiyelinin artması ile oluşur (65).

Gastrointestinal düz kas hücre membranında yavaş dalgalar ile sivri potansiyeller dışında membran potansiyelini değiştiren başlıca olaylar, şunlardır:

- 1- Kasın gerilmesi
- 2- Asetilkolin ile uyarılma
- 3- Parasempatik uyarım
- 4- Gastrointestinal hormonlarla uyarım

Gastrointestinal düz kas membranını hiperpolarize ederek daha az uyarılabilir hale getiren önemli faktörler ise ;

Düz kas hücre membranına noradrenalin ve adrenalin etkisi, sempatik uyarım sonucu sinir uçlarından noradrenalin salınımıdır (65).

2.1.3.Sindirim Sisteminin Sinirsel Stimülasyonu ve Reseptör Dağılımı

2.1.3.1. Enterik Sinir Sistemi

Enterik sinir sistemi içerisinde sindirim sisteminin fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlayan sinirler intrinsik ve ekstrinsik sinirlerdir.

Ekstrinsik sinirler, nervus vagus ve pelvik sinir içinde gelen pregangliyonik parasempatik lifler, prevertebral gangliyonlardan arterler çevresinde gelen postganglionik sempatik lifler ve nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler ve mide barsak kanalından otonomik gangliyonlara ve SSS'ne giden afferent sinirlerdir (69). Pregangliyonik parasempatik lifler myenterik ve submukoza pleksuslarındaki kolinerjik nöronlarla sinaps yaparlar (65).

Intrinsik sinirler, hem dalları hem de gövdesi ile mide barsak çeperinin içinde bulunan kısa ve ara nöronlardır. Bunlar mide barsak kanalının sirküler ve longitudinal kas tabakası içine ağ şeklinde yayılmış olan myenterik (Auerbach) sinir pleksusu ve submukoza tabakasında bulunan submukoza (Meissner) pleksusunu oluşturan kolinerjik ganglion hücreleridir (69).

Submukoza pleksusu mide barsak kanalının salgı ve kan akımını myenterik pleksus ise gastrointestinal hareketleri düzenler (69).

İntrinsik nöronlar arasında kısa duyuşal nöronlar bulunur. Bu nöronlar kolinerjik nöronlar ve visseromotor nöronlarla sinaps yaparak lokaal refleks yayının bir parçasını oluşturur. Peptiderjik nöronların ekstrinsik ve intrinsik olanları vardır. Bunların ucundan VIP, enkafalinler, somatostatin ve P-maddesi gibi peptit yapıli nörotransmitterler salgılanır (69).

2.1.3.2. Sindirim Sisteminin Otonom Kontrolü

A. Sindirim Sisteminin Parasempatik İnervasyonu: Parasempatik uyarıyı sağlayan nöronlar santral sinir sisteminde mezensafalon, bulbus (*medulla oblangata*) ve omuriliğın sakral kısmında olmak üzere üç ayrı yerde toplanmışlardır. Sindirim sisteminde ağız ve farensi inerve eden az sayıdaki sinir lifi dışında sindirim sisteminin hemen hemen tümünün parasempatikleri medulla oblangata'da bulunan X. kafa siniri (*n. vagus*) içinde santral sinir sisteminden ayrılır (69). Medulla spinalisin üçüncü ve dördüncü sakral segmentlerinden çıkan pelvis sinirleri ise kalın barsağın distal bölümünü inerve eder. Kalın barsağın sigmoid rektum ve anal bölümleri zengin parasempatik inervasyona sahiptir. Bu liflerin defekasyon refleksindeki rolü büyüktür (69).

Asetilkolin postgangliyonik parasempatik lifler ile efektör hücreler arasında impuls aşırımından sorumlu nörotransmitterdir. Burada efektör hücrelerdeki kolinerjik reseptörler muskariniktir (69). (Asetilkolin, adrenerjik ve kolinerjik gangliyonlardaki sinapslarda, adrenal meduladaki sinir lifleri ile kromafin hücreler arasındaki sinapslarda salınan nörotransmitterdir. Bu yerlerdeki efektör hücrelerdeki kolinerjik reseptör nikotinik tiptedir).

Adrenerjik ve kolinerjik reseptörler 7 transmembranal segmentli ve G proteini ile kenetli reseptörlerdir. 400 den fazla aminoasit rezidüsünden oluşan peptit zinciri hücre membranı yedi kez geçer. Peptit zincirinin en dıştaki aminoasitin -NH₂ (amino) ucu hücre dışında diğere uçtaki aminoasitin -COOH (karboksi) ucu ise hücre içindedir. Hücre membranını kesen peptit zinciri α -heliks şeklindedir. En az 20 aminoasitten oluşur. Bu segmentleri birbirine bağlayan aminoasit zinciri hücre içine ve hücre dışına taşarak kangalları oluşturur (69).

Reseptör molekülü, G proteini ile üçüncü intraselüler kanyalda geçici olarak kenetlenir. G proteini α , β γ olmak üzere 3 alt birimden oluşur (69).

Kolinerjik veya adrenerjik agonist reseptör molekülünün membranı kesen heliks yapısına bağlanır. Bağlanma sırasında reseptörün diğer ucu G proteini ile birleşerek agonist reseptör ve G proteininden oluşan üçlü kompleks oluşur. G proteini aktive olarak α alt birimi ile $\beta\gamma$ alt birimi birbirlerinden ayrılır. İnaktif durumdaki G proteini α alt ünitesine GDP (guanozindifosfat) bağlanmış durumdadır. Reseptörle aktivasyon GDP'nin ayrılmasına onun yerini GTP (guanozintrifosfat)'nin almasına neden olur. GTP'nin bağlanması G proteinin, reseptörden ayrılmasına ve reseptörün agoniste afinitesinin düşmesine sebep olur. Ayrıca α alt ünitesine bağlı GTP molekülü efektör makromolekülle kenetlenir ve onu aktive veya inhibe eder. GTP, GTP fosfataz tarafından hidrolize edilir ve GDP ye dönüşür ve α alt birimi ile $\beta\gamma$ alt birimi kompleksi ile birleşerek inaktif duruma geçer (67,70).

M_1 , M_3 , M_5 reseptörlerinin agonistle aktivasyonu membranda reseptör molekülünün $G_{q/11}$ proteini ile kenetlenmesine neden olur. Bu da membranda fosfolipaz C nin aktivasyonuna sebep olur. Aktif fosfolipaz C membran fosfolipitlerinden fosfotidil inositol 4,5 bifosfat (PIP_2) enziminin hidrolizine sebep olur. Bu olay sonucu oluşan inositol 1,4,5 trifosfat (IP_3) endoplazmik retikulumdaki reseptör bölgelerine bağlanarak endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesine neden olur. Ca^{2+} artışı hücresel cevabın ortaya çıkmasını sağlar. (Düz kas kasılması, salgı fonksiyonu). Fosfotidil inositol 4,5 bifosfatın hidrolizi sonucu oluşan ikinci ürün diasilgliserol (DAG) dür. DAG proteinkinaz C yi aktive eder. Proteinkinaz C fonksiyonun ayarlanmasında rol oynar. Fonksiyonel cevabın geç fazında sorumludur (70).

M_2 ve M_4 reseptörlerin aktivasyonu ise membranda muskarinik reseptörün bir G proteinine bağlanmasını (G_i ve G_o) ve adenilat siklaz inhibisyonuna veya reseptör bağımlı K^+ kanalanının aktivasyonuna sebep olur. Adenilat siklaz inhibisyonu hücrede siklik AMP düzeyini düşürür ve düz kaslarda kasılmaya sebep olur (69, 71).

Asetil kolin gastrointestinal kanalda motilite ve sekresyonda uyarıcı etki yapar. İnce barsaktaki M_3 reseptörlerinin aktivasyonu elektrolit sekresyonunu artırır (72).

Muskarinik M_1 reseptörleri myenterik pleksusta lokalize olmuştur ve M_1 reseptörlerinin ileum düz kaslarında kavşak sonrasında bulunması beklenmez. İleumda kolinerjik uyarım sonucu düz kas kasılmasından M_3 reseptörleri sorumludur (73). İleumdaki M_2 reseptörlerin ise cAMP'ye bağlı gevşeme cevabını ayarladığı ve ileumdaki M_3 reseptörlerinin, M_2 reseptörlerinden baskın olduğu gösterilmiştir (72).

Kolonda da kontraksiyonlardan M_2 ve M_3 reseptörler sorumludur. Tavşan proksimal kolonunda yapılan çalışmalarda parasempatik uyarımın kavşak öncesinde M_2 reseptörler, kavşak sonrasında ise M_3 reseptörler tarafından sağlandığı gösterilmiştir (72).

Midede parasempatik uyarı fundus mukozasında M_1 reseptör aracılığı ile, düz kaslarda ise M_3 reseptör aracılığı ile meydana gelir (72). Mide pariyetal hücre membranında bulunan M_3 ve histamin salgılayan hücreler üzerinde bulunan M_1 tipi muskarinik reseptör aktivasyonunun mide asit salgısını stimüle ettiği bilinmektedir (69). Mide antrumunda ise M_3 reseptörlerinin farmakomekanik kenetlenme ile G hücrelerinden gastrin salınımını artırdığı gösterilmiştir (72). Selektif M_1 reseptör antagonisti olan pirenzepin midede asit sekresyonunu inhibe eder (69).

Yemek borusunun muskularis mukoza tabakasının parasempatik uyarısı M_1 reseptör tarafından sağlanır. Özefagealsfinkter'in kontraksiyonu ise M_3 reseptör tarafından modüle edilir (72).

B- Sindirim Sisteminin Sempatik İnervasyonu: Sempatik sistemin birinci sıra noronları omurilikte sekizinci servikal segmentten üçüncü lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Gastrointestinal sistemin sempatik lifleri T-8 ile L-2 arasındaki segmentlerden kaynaklanır. Gastrointestinal sistemin postgangliyonik sempatik lifleri *coeliac* gangliyon ve mezenterik gangliyondan gelir. Sindirim sisteminin sempatik pregangliyonik sinir lifleri medulla spinalisten çıktıktan sonra sempatik zinciri geçerek postgangliyonik nöronlarla çölyak gangliyon ve mezenterik gangliyonlarda sinaps yaparlar (69).

Sempatik sinir uçlarından salınan nörotransmitter noradrenalindir. Sempatik sinir sisteminin stimülasyonu sindirim sistemini genelde inhibe eder. Fakat ileoçekal sfinkterde ve iç anal sfinkterde şiddetli uyarıcı etkisi vardır (69).

Efektör hücrelerde sempatik aktivasyonu sağlayan adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere iki tiptir. α adrenerjik reseptörlerin ise α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) ve α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) alt tipleri vardır. β reseptörlerin β_1 , β_2 , β_3 alt tipleri vardır (65, 73).

Tüm β reseptör tipleri hücre membranındaki G_s proteini ile kenetlidirler. Agonistin β reseptöre bağlanması sonucu G_s molekülünün α alt birimi ile $\beta\gamma$ alt birimi ayrılarak fonksiyonel $G_{s\alpha}$ alt birimi adenilat siklazı aktive ederek Mg-ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü artırır. cAMP artışı düz kaslarda gevşemeye sebep olur. Ayrıca G_s direkt olarak voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarının aktivasyonunu iskelet ve kalp kaslarında artırabilir. cAMP artışı, cAMP'ye bağlı proteinkinazları aktive eder. Proteinkinazlar, hücrel proteinlerin fosforilasyonunu sağlayarak onları aktive veya inhibe ederler (69, 71).

α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} reseptörlerinin aktivasyonu, reseptörün G_i proteini ile kenetlenmesine adenilat siklaz enziminin inhibasyonuna sebep olur. Bazı α_2 reseptörleri G_o proteini ile kenetlenerek, voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe edebilir. α_2 reseptör bazı alt tipleri reseptör bağımlı K^+ kanalları ile etkileşerek membranda hiperpolarizasyona neden olur (73).

α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} türü reseptör hücre membranında G_q proteini aracılığı ile fosfolipaz C enzimini aktive ederler. Bu enzimin aktivasyonu membranda fosfoinozitid hidrolizini artırarak IP_3 ve DAG adlı ikincil ulak oluşumunu hızlandırır. IP_3 ve DAG hücrel cevabın oluşmasını sağlarlar (69). Bu reseptörlerin bir kısmı membranda voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarını aktive eder (73).

Mide barsak kanalından β reseptörlerinin düz kas membranında α reseptörlerin ise kolinerjik sinir ucu membranı üzerinde buldukları saptanmıştır. Sempatik sinir stimülasyonu sonucu salıverilen veya ilaç olarak kullanılan noradrenalin β adrenerjik reseptör stimülasyonu ile ve α reseptör aracılığı ile asetilkolin salıverilmesini azaltarak barsaklarda gevşemeye yol açar (69).

İnce barsaklarda ve kalın barsaklarda sempatik uyarım α_2 reseptörlerin uyarılması ile kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe ederek gevşemeye sebep olur.

Proksimal ve terminal ileumda sempatik uyarım asetilkolin salınımından bağımsız olarak direkt α_1 reseptörlerinin uyarımı sonucu gevşemeye sebep olur (74).

İleumda ileoçekal kavşağa gidildikçe adrenerjik uyarımla, α_1 reseptörlerinin aracılığı ile, kastırıcı etkisi görülmeye başlar ve ileoçekal sfinkterde α_1 reseptör uyarımı şiddetli kontraksiyona sebep olur (74).

Kalın barsakta β_2 reseptörler β_1 reseptörlere göre daha fazla bulunurken ince barsakta β_1 reseptörler daha fazladır (74).

Midede sempatik uyarım agonistin konsantrasyonuna, midenin bölümlerine, mekanik aktivitenin varlığına bağlı olarak hem eksitatör hem de inhibitör cevaba yol açar. Kobay mide korpusunda sirküler kaslarda düşük doz adrenalin kasılmaya yol açarken adrenalin konsantrasyonu arttıkça gevşetici etki görülür. Kastırıcı etkiye α_2 , gevşetici etkiye α_1 reseptörlerinin aracılık ettiği sonucuna varılmıştır (74).

Midede β reseptör aktivasyonu hem longitudinal hemde sirküler kaslarda gevşemeye sebep olur. Bu etkiden β_1 , β_2 (73) ve β_3 reseptörler sorumludur (75).

C- Nonadrenerjik Nonkolinerjik Sinir Sistemi : Bazı organ ve sistemlerde parasempatik ve sempatik cevabın bloke edildiği durumlarda elektriksel stimulasyona cevap olması adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinin varlığını gösterir. Buna nonadrenerjik non kolinerjik sinir sistemi denir. Bunlar aminojerjik (serotoninerjik veya dopaminjerjik), purinerjik, petiderjik ve nitrejerjik sinir sisteminden oluşur (70).

Dopaminjerjik Otonomik Sinirler

Özofagus mide düz kası ve intrinsik sinir pleksusunda dopamine özgü reseptörler bulunmuştur. Bunlar DA_1 ve DA_2 olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır.

DA_1 reseptör aktivasyonu sonucu düz kaslı yapılarda adenilat siklaz aktivasyonuna bu da hücrede cAMP artışına sebep olarak düz kaslı yapılarda gevşemeye sebep olur. DA_2 reseptörleri ise sempatik gangliyon hücrelerinde ve onların presinaptik sinir uçlarında bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklazı inhibe ederek sinir uçlarından noradrenalin salınımını engeller (70).

Purinerjik Otonomik Sinirler

Bir purin nükleotidi olan ATP adrenerjik sinir ucundan ve kolinerjik sinir ucundan kotransmitter olarak salınır. ATP'nin purinerjik sinir uçlarından salınan primer nörotransmitter olduğu gastrointestinal düz kaslarda, mesanede ve tavşan vena porta'sında yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (70).

Efektör hücrelerde 3 tip adenozin reseptörü vardır (A_1 , A_2 , A_3). Bunlar ATP den ziyade adenozine ve adenozinmonofosfata duyarlıdır. Adenozin A_2 reseptörlerinin A_{2A} ve A_{2B} olmak üzere 2. alt tipi bulunur. A_{2B} reseptörleri gastrointestinal sistemde bol miktarda bulunur (76).

A_1 reseptörlerinin aktivasyonu $G_{i/o}$ proteini aracılığı ile hücrede cAMP düzeyinin düşmesine neden olur (73). A_{2A} ve A_{2B} reseptör aktivasyonu ise G_s proteini aracılığı ile adenilat siklaz aktivasyonu ve hücrede siklik cAMP artışına sebep olur. A_3 reseptör aktivasyonu membranda $G_{i/o}$ proteini aracılığı ile hücre cAMP düzeyini azaltır (73).

Adenozinin dokularda sitoprotektif etkisi vardır. Özellikle iskemide bu etki çok önemlidir. Adenozin sitoprotektif etkisini vazodilatasyon, iskemik alanlarda hücre içine Ca^{2+} girmesinin engellenmesi, glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımının engellenmesi, presinaptik nöronun K^+ kanallarının aktive edilmesi glukoz transportuyla enerji yapımının artırılması gibi yollarla sağlar. Adenozin A_3 reseptörlerinin sıçan bazofilik hücrelerinde PLC yi aktive ettiği bildirilmiştir. A_3 reseptör aktivasyonu, G_q proteini vasıtasıyla hücre içinde PIP_2 nin hidrolizi sonucu oluşan DAG ve IP_3 , hücre içinde antioksidan enzimlerin aktivasyonun sağlanmasını, iskemi sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin hücresel enzimleri inaktive etmesini ve membran lipitlerin peroksidasyona uğramasını engeller (77).

Peptiderjik Otonomik Sinirler

Otonomik sinir uçlarından nöromedyatör ve nöromodulatör olarak salınan peptit yapılı maddeler vardır. Bunların başlıcaları; VIP (vazoaktif intestinal peptit, nöropeptit Y, P-maddesi, ve diğer taşıkininler (kalsitonin geniyle ilişkili peptit, nörokinin A ve nörokinin B), somatostatin, kolesistoksinin, gastrin, enkefalinler, nörotensin,

bombezin benzeri peptitler, galanin, lüteinleyici hormon salıverici hormon, anjiotensin, ACTH ve vazopresin benzeri peptittir (69).

VIP'erjik nöron veya aksonlar, sindirim sistemini oluşturan yapılar içinde (özofagus, mide, duodenum, ince ve kalın barsaklar, rektum, safra kesesi pankreas) paravertebral ve prevertebral sempatik gangliyonlarda ve splanknik sinirler içinde, trakeobronşiyal kanalda üreter, mesane, üretra, vas deferens, epididimis, prostat, penisin korpus kavernosumları uterus serviksi, tuba uterina ve paraservikal dokuda bol miktarda bulunur (69).

Adrenal medullada pregangliyonik kolinerjik sempatik sinir liflerinin ucund asetilkolin ile birlikte kotransmitter olarak VIP te salıverilir. Kromafin hücrelerden katekolamin salınımını modüle eder. Tükrük ve ter bezlerinde kolinerjik uçlardan Ach ile birlikte salıverilen VIP asetilkolinin salgılatıcı etkisini artırır. Bu etkinin reseptörün asetilkoline afinitesinin artırılmasını ve vazodilatasyon sonucu kan akımının artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (69).

Barsak kanalındaki VIP'erjik nöronlar genelde motiliteyi inhibe ederler. Gastrointestinal kanal da VIP içeren sinir uçları, düz kas hücreleri, ufak damarlar ve epitel hücreleri ile kavşak yaparlar. VIP bu yerlerde çeper, sfinkter ve damar düz kaslarında gevşeme yapan bir nöromedyatördür. Vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu ile mide barsak kanalındaki sinir uçlarından VIP salıverildiği gösterilmiştir (69).

Gastrointestinal kanalda VIP her yerde gevşeme yapmaz. Kobay kolon sirküler kasında VIP inhibitör etki yaparken longitudinal kaslarda stimulatör etki yapar. Fare kolon longitudinal kaslarında VIP'in düşük konsantrasyonları stimulatör etki yapar. VIP'in kobay ileum ve tavşan jejunumundaki konstriktör etkisi indirek olarak asetilkolin salınımını artırmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (78). VIP, serotonin, bombezin, kolesistokinin histamin ve P maddesinin kastrıcı etkisini mide fundus sirküler kasında belirgin bir biçimde nonkompetitif olarak inhibe eder. Asetilkolinin kastrıcı etkisini etkilemez (78).

VIP'erjik lifler barsak *coeliac* ve inferiyor mezenterik gangliyonlarda bulunur. Vagal stimülasyona bağlı olarak pankreasta insülin ve glukagon salgılanmasında vagal VIP'erjik sinir uçlarından bu peptidin salıverilmesi rol oynayabilir (69).

P maddesi, barsak düz kaslarını kasan ve dış salgı bezlerinin salgısını azaltan bir polipeptittir. Damar düz kaslarını gevşeten vazodilatatör etki gösterir. Adrenal medullayı inerve eden splanknik sinirlerde tükürük bezlerine giden parasempatik sinirlerde ve diğer bazı yapılarda bulunur. Kolinergic sinir uçlarından, asetilkolin ile birlikte salıverilen P maddesi postgangliyonik reseptörlerde ACh'e karşı desensitizasyon gelişmesini önler (69).

Nöropeptit Y, 39 aminoasitli bir polipeptittir. Periferik otonomik sinirlerdeki yaygın olarak bulunur. Damar çevresindeki adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinle birlikte salıverilir. Bazı damar yataklarında sadece noradrenalinin etkisini potansiyelize ederken santral ve koroner arterlerde güçlü direkt vazokonstriktör etki gösterir (69). Nöropeptit Y bağlandığı reseptörün G proteini ile kenetlenmesini sağlayarak hücre içi siklik AMP düzeyini düşürerek etki gösterir (71).

Somatostatin, gastrointestinal kanalda mide barsak motilitesini azaltıcı etkisi vardır. G_i proteini aracılığı ile adenilat siklazı inhibe ederek mide asit sekresyonunu inhibe eder. Motilite üzerindeki inhibitör etki ise asetilkolin salınımını azaltmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (69).

Kolesistokinin benzeri immunoreaktivite gösteren sinirlere Auerbach ve Meissner pleksuslarında *coeliac* ve mezenterik gangliyonlarda rastlanmıştır (69).

Kolesistokinin (CCK), periferik ve santral aktivitesini gastrointestinal kanal ve beyinde CCK-A reseptörleri ve sadece beyinde bulunan CCK-B reseptörleri aracılığı ile gösterir. CCK-A reseptörleri değişik düz kas hücrelerinde, daha fazla olarak gastrointestinal düz kaslarda görülür (79).

Kolesistokinin reseptör aktivasyonu hücre içinde IP₃ ve DAG miktarını artırır. Böylece hücre içinde Ca²⁺ artışı ve aktivasyon görülür (79).

Kolesistokinin mide boşalmasını pilor kaslarını kasarak inhibe eder ve fazla yiyecek alınımını engeller. Midede kolesistokinin bağlanma yeri pilor sfinkterinin sirküler kaslarıdır (79).

Enkefalin benzeri immunoreaktivite gösteren nörotransmitter içeren sinirlere, gastrointestinal sistemde ekstrinsik ve intrinsik sinir sisteminde rastlanmıştır. Sinir

uçlarından leu-enkefalin, met-enkefalin ve bazen β -endorfin salgılanır. Salgılanma sonucu mide barsak kanalındaki opioid reseptörlerin uyarılması sonucu etki meydana gelir. Genellikle motilite ve salgılanmada inhibitör etki meydana gelir (69).

Nörotensin, 30 aminoasitli bir peptittir. Santral ve periferik sinir sisteminde ve mukozal hücrelerde bulunur. Hipertansiyon gastrik motilitede artma, gastrik asit sekresyonunda azalma ve diğer ekzokrin salgılanmada stimölasyon yapar. Nörotensin efektör hücrelerde NT-1 ve NT-2 reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Nörotensin yemek sonrası gastrointestinal aktivitenin düzenlenmesinde büyük rol oynar. Lokal vazodilatasyon, gastrointestinal düz kasların inhibisyonu, gastrointestinal ve pankreatik salgı sekresyonlarında artışa nörotensin aktivitesinin katkısı vardır. Nörotensinin direkt inhibitör etkisi K^+ kanallarının açılmasını ve hiperpolarizasyona sebep olması ile açıklanmıştır (80).

Bombezin, 27 aminoasitli bir peptittir. Bombezinin i.v. injeksiyonu köpek ve ratlarda hipertansiyona neden olur. Bombezin gastrin, CCK ve enterogastrin serbestleşmesine neden olabilir. Gastrik ve pankreatik sekresyonu ve gastrik motiliteyi stimüle eder. Safra kanallarının motilitesini artırır. Bombezinin spesifik bağlanma yeri G hücrelerinde, pankreatik asinilerde, beyinde uzun ömürlü fibroblast hücre kültürlerinde ve küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde gösterilmiştir. Bombezinin, membran depolarizasyonunu indüklediği ve PIP_2 'in hidrolizi ile IP_3 ve DAG oluşumunu artırdığı böylece hücre içinde Ca^{2+} düzeyini artırarak ve protein kinaz C nin aktivasyonu sonucu hücre cevabını sağladığı gösterilmiştir (80).

Nitrenjik Sinir Sistemi

Furchgot ve Zawadski 1980 yılında asetilkolin salınımının meydana getirdiği vazodilatasyon için damar endotelinin zarar görmemiş olması gerektiğini kanıtladılar. Bugün endotel kaynaklı gevşetici faktörün, nitrik oksit (NO) olduğu bilinmektedir. Endotel hücrelerindeki spesifik reseptörlerin aktivasyonu endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salınımını sağlar (71).

NO endotele bağımlı vazodilatatör etkiye ve makrofajların sitotoksik etkilerine aracılık eder (70). NO efektör hücrelerde guanilat siklazı aktive ederek hücre içi siklik

GMP miktarını artırarak düz kaslarda gevşemeye sebep olur. NO, lipofilik olduğu için hücre içine kolayca geçerek hedef hücre stoplazmasındaki guanilat siklazın aktif noktası olan Fe⁺⁺ iyonuna bağlanarak enzimi aktive eder. Nitrik oksit santral ve periferik sinir sisteminde bulunur. Myenterik pleksustaki sinirler nitrik oksit ihtiva ederler (70).

2.1.4. Sindirim Sistemi Hormonları

Gastrin: Mide antrumundaki G hücrelerinden salınan gastrinin 3 temel formu vardır. Bunlar 34, 17 ve 14 aminoasit içeren G34, G17 ve G14 tür. G hücreleri noradrenalin ve serotonin yapımı ile ilgili aminleri içerirler. Çünkü, G hücreleri amin prekürsörlerini tutar ve dekarboksile ederler, bu yüzden bu hücrelere APUD (Amine precursor uptake - decarboxylase) hücreleri denmektedir. İnce barsaktaki APUD hücrelerinde de gastrin üretilir. Mide de proteinlerin yıkım ürünlerinin bulunuşu G hücrelerini stimüle eder. Antrumdaki fazla miktardaki asit ise inhibe eder (81).

Gastrin mide asit salgısını artırırken mide ince barsak ve kalın barsak mukozasında trofik etkilidir. Mide motilitesini stimüle eder ve gastroözofageal sfinkteri kastırır (81).

Sekretin: İnce barsaktaki S hücrelerinden salıverilen bir polipeptittir. Protein sindirim ürünlerinin artması ve ince barsak mukozasının asitle karşılaşması sonucu sekresyonu artar. Pankreas ve safra yollarından bikarbonat sekresyonunu artırır. Pankreas hücreleri üzerindeki bu etkisini cAMP aracılığı ile meydana getirir. Mide asit sekresyonunu azaltır ve pilor sfinkterinin kontraksiyonuna sebep olabilir. CCK'in ve sindirim enzimlerinin pankreas sekresyonuna etkisini artırır (81).

GIP (Gastrik İnhibitör Peptit) : 34 aminoasitli bir peptittir. Duodenum ve jejunum mukozasındaki K hücrelerinden salgılanır. Duodenumdaki glikoz ve yağ salınımını stimüle eder. Mide asit sekresyonunu ve motilitesini inhibe eder (81).

Kolesistokinin: Kolesistokininin 58, 33 , 12 ve 8 amino asit içeren çeşitli formları vardır. Barsağın üst kısmındaki endokrin I hücrelerinden salınır. İntestinal mukozanın peptitlerle ve aminoasitlerle temasında ve kısa zincirli yağ asitlerinin bulunmasında sekresyonu artar. Kolesistokinin safra kesesinin kasılmasını sağlar. Mide boşalmasını inhibe eder. Sekretinin aktivitesini artırır ve sekretinle beraber pilor sfinkterinin kasılmasını sağlar. Pankreas üzerinde trofik etkilidir. Pankreas sıvısının salgılanmasını

indükler. Enterokinaz sekresyonunu ve ince ve kalın barsak motilitesini artırır. CCK pankreasta PLC aktivasyonu sonucu IP_3 ve DAG artışını sağlayarak etki gösterir. Protein ağırlıklı yemek salınımını artırır ve gastrin ve glukagon salınımını artırır (81).

GRP (Gastrin Releasing Peptid, Gastrin Salıverici Hormon) : 27 aminoasitli bir polipeptittir. G hücrelerinde sonlanan vagal sinir uçlarında bulunur. G hücrelerinden gastrin salınımını artırır. Vagal sinir uçlarında bulunan bir norotransmitterdir.

Somatostatin: 14 ve 28 aminoasitli iki formu vardır. Pankreas adacıklarındaki D hücrelerinden ve gastrointestinal mukozadaki endokrin hücrelerinden salınırlar. Gastrin, VIP, GIP, sekretin ve motilin sekresyonunu inhibe eder. Parakrin iletişim ile gastrin sekresyonunu inhibe eder. Sekresyonu midedeki asit tarafından stümüle edilir. Mide asit sekresyonunu, motilitesini, pankreas ekzokrin sekresyonunu, safra kesesi kontraksiyonlarını glikoz, trigliserid ve aminoasit emilimini inhibe eder (81).

VIP: 28 aminoasitli bir polipeptit olan VIP gastrointestinal mezenterik sinirlerde, beyinde ve otonomik sinirlerde bulunur. VIP gastrointestinal kanalda elektrolit ve su sekresyonunu stimüle eder. Mide asit sekresyonunu azaltır. Sfinkterler dahil düz kasları gevşetir. Periferik kan damarlarında dilatasyon yapar (81).

Motilin: 22 aminoasitli bir polipeptittir. Duodenum mukozasındaki hücrelerden salgılanır. Düz kaslarda kontraksiyona sebep olur ve sindirim arası motiliteyi düzenler.

Nörotensin: 39 aminoasit içerir. Salınımı yağ asitleri tarafından indüklenir. İleum mukozasından salgılanır. Gastrointestinal motiliteyi inhibe eder ve ileal kan akımını artırır (81).

P maddesi: Gastrointestinal kanaldaki endokrin hücrelerde bulunur ve ince barsak motilitesini artırır (81).

Serotonin: Sinir uçlarında ve enterokromafin hücrelerde bulunur. Hem hormon hem nörotransmitterdir. Serotonin gastrointestinal sistemin değişik yerlerinde değişik etkiler gösterir. İnce barsakta önce spazm ardından motilite artışına sebep olur. Serotonin insanda mide ve kalın barsağı gevşetir ve motilitesini azaltır. Sıçan mide fundusunda ise kasılmaya

sebepler olur. Enterokromaffin hücrelerin stimülasyonu sempatik sinir lifleri ve vagus tarafından kontrol edilir (69).

Pankreatik polipeptit: 39 aminoasit içerir. Kolinerjik yolla sekresyonu kontrol edilir. Pankreasta sentezlenir. Besin emilimini yavaşlatır. Açlık hipoglisemi, egzersiz ve protein içeren yemek alınımını artırır (81).

Mide barsak sisteminde ayrıca dinorfinler, TRH, ACTH de bulunur (81).

2.1.5. Sindirim Sisteminde Görülen Hareketler

Gastrointestinal kanalda temel olarak iki hareket tipi vardır.

1- Karıştırıcı Hareketler

2- İlerletici Hareketler (Peristaltizm)

1. Karıştırıcı Hareketler: Tonik paristaltik yada lokal kasılmalar şeklinde görülür. Sindirim sisteminde organın fonksiyonuna göre değişiklik gösterir (65).

2. İlerletici Hareketler: Gastrointestinal kanalda besinlerin hareketini sağlayan hareket tipidir. Barsakta oluşan bir kontraktıl halka barsak boyunca içeriği ileri doğru iter. Peristaltizm için esas uyarım gerilmedir. Barsağın herhangi bir yerinde toplanan barsak materyalinin yarattığı gerilme barsağın o noktasında bir kontraktıl halka meydana gelir. Teorik olarak bu halka her iki yöne doğru ilerlese de normalde oral yönde olanlar derhal sönerek peristaltizm anal yönde ilerler. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber bunun nedeninin myenterik pleksusun anal yönde polarize olmasından kaynaklandığı sanılmaktadır. Peristaltizme gastrointestinal kanalda irritasyon ve sinir sinyalleri de sebep olur. Peristaltizm gastrointestinal kanalda, safra kanallarında, tüm vücuttaki bezlerin kanallarında üreterde ve düz kaslı yapılarda meydana gelir (65).

Atropin verilerek kolinerjik sinir uçları paralize edilen barsakta peristaltizm ciddi şekilde deprese olur. Bu da etkin peristaltizm için aktif bir myenterik pleksusun gerekliliğini ortaya koyar (65).

Peristaltik Refleks

Bağırsak parçası gerildiğinde kontraktil halka gerilmenin yukarısında (oral yönde) meydana gelir. Bu halka gerilmenin olduğu bölgeye ilerler ve materyalin anal yönde ilerlemesini sağlar. Gerilmenin aşağı tarafında ise aynı zamanda gevşeme olur. Bu gevşemeye reseptif gevşeme denir. Üst taraftan kasılan alt taraftan gevşeyen barsak parçasının içindeki materyal anal yönde itilir. Myenterik plexus gerilen bölgenin üst tarafında kontraktil halkanın oluşmasını sağlarken, alt tarafta da reseptif gevşemeyi sağlar. Bu olaya peristaltik refleks denir. Peristaltik refleksin anal yönde ilerlemesine de barsak yasası denir (65).

2.1.5.1. Besinleri Çiğneme ve Yutma

Çiğneme işlemi, arka beyindeki çekirdekler tarafından kontrol edilir. Retiküler formasyonun arka beyin merkezine yakın yerde tad duyusuyla uyarılması, sürekli ritmik çiğnemeye yol açar. Çiğnemenin sindirim için önemi büyüktür. Bitkisel besinlerin, besin değeri olan bölümlerinin çoğu selüloz membranla çevrilidir. Bunların sindirilip emilmesi için bu selüloz membranın kırılması ve ezilmesi gerekir. Sindirim enzimleri yalnızca besin yüzeyinde etkili olduğu için besinlerin parçalanıp küçük parçalara ayrılması önemlidir (65).

Yutma

Yutma 3 faza ayrılır. İstemli faz, yutma işlemi başlatır. Dilin yukarıya ve geriye doğru damağa basınç yaparak besinleri sıkıştırmasıyla besinler arkaya itilir. Bundan sonra yutmanın istemsiz fazı başlar (65).

Farinks fazı istemsizdir. Besinlerin özofagusa geçişini sağlar. Besinler ağzın arka tarafına geldikleri zaman farinks açıklığı üzerinde ve daha çok olmak üzere bademcik pilillerinin üzerinde bulunan yutma reseptör alanları uyarılır. Burada doğan impulslar trigeminus ve faringeus sinirleri içinde medulla oblongatadan beyine iletilir. Yutmanın oluşması için gerekli kas hareketleri otomatik olarak medulla oblongatanın retiküler formasyonu ve ponsun alt bölümü (yutma merkezi) tarafından ayarlanır (65).

Yumuşak damak yukarı çekilerek burun delikleri lokmanın kaçmaması için kapatılır. Farinksin palatofarengal kıvrımları orta çizgide birbirine yaklaşır. Ses bantları birbirine yapışır. Boyun kaslarının yardımıyla larinks ve hiyoid kemik yukarı çekilir. Epiglottis geriye doğru çekilerek larinksin üst açıklığını kapatır (65).

Larinksin yukarı hareketi özofagusu gerer. Özofagus 3-4 santimlik üst bölümü yutma sırasında gevşer. Üst özofagus sfinkteri (faringoözofageal sfinkter, krikofaringeal sfinkter) gevşer ve besinlerin farinksin arka bölümünden özofagusa geçmesini sağlar. Bu sfinkter yutma aralarında tonik ve güçlü bir kasılma ile havanın özofagusa geçişini önler (65).

Larinksin yükseldiği faringo özofageal sfinkterin gevşediği sırada farinksin superior konstriktör kası kasılarak peristaltik bir dalganın doğmasını sağlar ve farinksi geçerek özofagusta ilerlemesine neden olur (65).

Özetle yutmanın istemsiz farinks fazında trakea kapanır, özofagus açılır. Farinksten başlayan peristaltik halka besini özofagusa iter. yutmanın farinks fazı 1-2 saniye sürer. Yutma sırasında medulla oblangatadaki solunum merkezi inhibe edilerek solunum herhangi bir yerinde kesilir ve lokma farinksten geçer.

Yutmanın özofagus fazı ise peristaltik dalgalarla besinin mideye taşınmasını sağlar. Farinkste başlayan peristaltik dalga özofagusta devam eder. Besin özofagusun bir yerinde takılırsa ve farinksten gelen dalga materyali mideye doğru itmekte yetersiz kalırsa gerilme sonucu myenterik pleksusun yardımı ile sekonder peristaltik dalgalar oluşur. Özofagus peristaltik dalgaları mideye geldiğinde mide myenterik inhibitör nöronlar tarafından gevşetilir. Tüm mide hatta duodenumda bir gevşeme görülür (65).

Özofagusun alt ucunda midenin 2.5-3 cm yukarısında sirküler kasların oluşturduğu alt özofagus sfinkteri (gastroözofageal sfinkter) midedeki asitli içeriğin özofagusa geçmesini önler. Normalde tonik olarak kasılı durumdadır. Özofagusun peristaltik dalgası bu sfinkteri reseptif olarak gevşetir (65).

2.1.5.2. Midenin Motor Fonksiyonları

Mide besinleri için bir depo görevi yaparken besinleri mide enzimleriyle karıştırarak daha kolay emilebileceği kimus haline getirir (65).

Midenin sindirim salgıları mide bezleri tarafından salgılanır. Mide büyüklüğü dolmasına bağlıdır. Mide doldukça korpus çeperi giderek gevşeyerek dışa doğru genişler. Midenin dolması konstriktör (karıştırıcı) dalgaların doğmasını sağlar. Bu dalgalar mide içeriğinin karışmasını ve antrumdan duodenuma geçmesini sağlarlar. Kardiya civarında başlayıp antruma doğru ilerlerler. Bu dalgalar mide duvarında spontan olarak meydana gelen temel elektriksel ritma ile kontrol edilir. Bu dalgalar hem mide sekresyonu ile besinlerin tam olarak karışmasını hem de içeriğin duodenuma itilmesini sağlar. Pilor açıklığı küçük olduğundan ve peristaltik dalga ile beraber pilor da kasıldığından kimusun ancak birkaç mililitresi duodenuma geçebilir. Bu nedenle, antrum içeriğinin çoğu korpusa doğru itilirler (65).

Açlık kasılmaları: Mide uzun süre boş kalırsa meydana gelen kuvvetli kontraksiyonlar açlık kasılmaları adını alır. Bunlar ritmik kontraksiyonlardır. Çoğu kez birbirleriyle kaynaşıp 2-3 dakika gibi uzun bir süre devam eden sürekli tetanik kontraksiyonlara neden olur. Açlık kasılmaları açlık ağrılarını meydana getirir. Kişiyi besin aramaya iten önemli bir etkendir (65).

Mide Boşalması

Pilor sfinkteri normalde tam olmasa da kontraksiyon durumundadır. Fakat mideden gelen sıvı maddenin geçişine engel olmaz. Yarı sıvı kimus ancak güçlü antrum dalgaları ile pilordan geçebilir. Pilorun kasılıp gevşemesi hormonal faktörler yada alınan bazı ilaçlarla değişebilir. Antrumun peristaltik dalgaları çoğu zaman zayıftır. Bu sayede kimusun karışması ve mide salgıları ile daha çok etkileşmesi ve akıcılığının artması sağlanır (65).

Kimusun midede bulunduğu sürenin yüzde yirmisinde antral peristaltik dalgalar şiddetlenerek besinleri duodenuma iter. Mide boşaldıkça peristaltik dalgalar mide korpusun daha üst kısımlarından başlayarak buradaki materyali antrum materyaline katar (65).

Antrum peristaltik dalgaların yoğunluğu midenin boşalmasında önemli rol oynar. Her güçlü antrum peristaltik dalgası birkaç ml. kimusu duodenuma iter. Peristaltik dalgaların sağladığı bu pompaya pilor pompası denir.

Mide Boşalmasına Etki Eden Faktörler

Besinin mide duvarına değmesi ile uyarılan sinirsel sinyaller ve midede bulunan bazı tip besinlere karşı (özellikle et) antrum bölgesinin serbestleşen gastrin hormonu pilorun pompa gücünü artırarak mide boşalmasını hızlandırır. Duodenuma fazla miktarda kimus geldiği zaman ya da belli bazı nitelikteki kimus mide boşalmasını geciktirir (65).

Midedeki büyük hacimli besinler mide boşalmasını hızlandırırlar. Ayrıca mideye gelen sıvı besinler mideyi daha çabuk terk eder. Mideye gelen hipotonik ya da hipertonic sıvılar mide boşalmasını yavaşlatırlar. Bunun nedeni duodenumdaki ozmotik dengenin düzenlenmesini kolaylaştırmak ve intestinal fonksiyonu korumaktır (59).

Kuvvetli açlık sonunda alınan gıdalar mideyi daha çabuk terk eder. Buna açlıkta artan mide kontraksiyonları sebep olur. Ayrıca bazı emosyonel faktörler (endişe, düşmanlık, nefret) midede motor aktiviteyi artırmakta, buna karşın korku üzüntü gibi depresif durumlar mide kontraksiyonlarını yavaşlatmaktadır (59).

Gastrin pilor pompasının etkinliğini artırırken pilor sfinkterinin gevşemesine neden olur. Ayrıca gastroözofageal sfinkteri hafifçe kastırarak asitli kimusun özofagusa geçmesini önler (65).

Duodenuma gelen kimus refleks sinirsel sinyaller doğmasına neden olur. Bu sinyaller pilor pompasının aktivitesini ve pilor sfinkterinin kontraksiyonunun kontrolünde önemli rol oynarlar. Bu sinyaller ekstrinsik sinirlerle beyin sapına ulaşır. Buradan nervus vagus ile mideye gönderilen sinyaller midenin motor ve salgı fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar Duodenum gerilme derecesi duodenum mukozasındaki irritasyon, kimusun asitlik derecesi ve osmolaritesi ve içeriği enterogastrik refleksi doğurur (70).

Mide boşalması sinirsel sinyaller dışında hormonal olarak da kontrol edilir. Jejunumdaki yağlar, jejunum mukozasından kolesistokinin salgılanmasını sağlar. Bu hormon gastrin ile yarışmalı olarak etkileşir. Mide motilitesini azaltır. Ayrıca duodenuma

gelen asitli kimus sekretin hormonunun salgılanmasına sebep olarak gastrointestinal motiliteyi zayıf ölçüde inhibe eder (70).

Gastrik inhibitör peptit salınımı ince barsakta yağlar ve karbonhidratlar tarafından stimüle edilir. Mide barsak hareketlerini hafifçe inhibe eder (70).

2.1.5.3. İnce Barsak Hareketi

İncebarsakta peristaltizm hem ilerleyici hem de karıştırıcı görev yapar. İncebarsağın herhangi bir yerinde kimusun ince barsak çeperini germesiyle kontraktıl halka meydana gelir. Bu halka kimusu anal yönde iter. İnce barsaklarda kontraksiyonlar yavaş dalgaların frekansı ile belirlenir. Duodenuma bu dalgaların frekansı dakikada 12, ileumda dakikada 8-9 kadardır (65).

Myenterik pleksus bulunmadığı ya da atropinle bloke edildiği zaman kontraksiyonlar çok zayıflar. Kontraksiyonlar yavaş dalgalarla kontrol edilse bile etkin peristaltizm için aktif myenterik pleksus şarttır (65).

Peristaltizm ince barsakta sadece kimusun ilerlemesini değil mukoza ile iyice temas etmesini de sağlar. İnce barsağın peristaltik hareketi yemekten sonra artar. Bu midenin gerilmesi sonucu myenterik pleksustan doğan impulsların ince barsak çeperi boyunca yayılması ile oluşur. Buna gastroenterik refleks denir. Gastroenterik refleks ince barsağın hem motilitesini hem de sekresyonunu artırır (65).

Kimus ileoçekal valvüle geldiği zaman bazen saatlerce orada kalır. Kişi tekrar yemek yediği zaman gastroenterik refleks ve ileum peristaltizminin şiddetlenmesi ile kimus ileoçekal valvulden çekuma itilir. İnce barsak çeperindeki kaslar ileoçekal valvulden itibaren kalınlaşması ile ileoçekal sfinkter oluşur. İleoçekal sfinkter kimusun yavaş yavaş çekuma geçmesine izin verir. İleoçekal valvülde boşalmaya karşı oluşan direnç besinlerin daha iyi sindirilmesi için, kimusun daha uzun süre ince barsakta kalmasını sağlar (65).

2.1.5.4. Kolon Hareketleri ve Defekasyon

Fekal maddenin atılincaya kadar depolanması ve su ve elektrolit emilimi kolonda olur. Kolona hareket yavaş olmasına rağmen ince barsaktaki gibi iki tip hareket vardır.

Karıştırıcı hareketler (haustrasyon) ince barsaktaki gibi kontraktil halkanın meydana gelmesiyle olur. Sirküler kasların kasılması bazen tüm lümeni kapatacak kadar güçlüdür. Aynı anda longitudinal kaslarda kasılma ile fekal maddenin itilmesi sağlanır. Barsaktaki ilerletici hareketler haustral kasılmalar ve kitle hareketinden oluşur. Kitle hareketi peristaltizme benzer. Kolonun gerilen segmentinde meydana gelen kontraktil halka kolonda yayılarak fekal maddeyi anal yönde iter (65).

Defekasyon: Normalde rektumda feçes bulunmaz. Bu anüsün 20 santim kadar yukarısında sigmoid kolon ile rektum arasındaki zayıf fonksiyonel sfinkterden ileri gelir. Kitle hareketi ile rektumun feçesle dolması rektumu gererek impuls oluşumunu sağlar. Bu impuls defekasyon isteğinin doğmasına sebep olur. Rektumdaki kontraksiyon anal sfinkterde gevšemeye sebep olur. Defekasyon, defekasyon refleksleri ile başlar. Rektum dolu olduğu zaman çeperin gerilmesi afferent impulsları doğurur. Myenterik plexus inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgalar oluşturarak feçesin anüse doğru itilmesini sağlar ve internal anal sfinkter gevşer. Barsağın intrinsik sinir stimülasyonu tek başına defekasyon için yeterli olmaz. Rektumun gerilmesi ile meydana gelen aferent impulslar medulla spinalise ulaştıktan sonra parasempatik stimülasyonun doğmasına sebep olurlar. Parasempatik uyarı barsaktaki peristaltik hareketleri artırır ve kuvvetlendirir. Internal anal sfinkteri gevşetir. İstemli olarak çalışan ve pudental sinir ile innerve edilen eksternal anal sfinkter, kişinin isteğine bağlı olarak yer ve zaman uygunsa, gevşetilirse medulla spinalisten gelen efferent sinirler aynı zamanda derin bir nefes alınmasına ve glottisin kapanmasına sebep olarak karın kaslarının kasılması sonucu fekal madde aşağı itilerek defekasyon sağlanır. Eğer eksternal anal sfinkter gevşetilmezse defekasyon refleksi söner ve rektum içeriği kolona geri dönerek rektum tekrar feçesle doluncaya kadar defekasyon refleksi oluşmaz (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneyleerde dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları iyi havlandırılmış odalarda, normal gece ve gündüz siklusunda, eşme suyu ve standart yem (Eskişehir Yem Fabrikaları) ile beslenmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Kimyasal Maddeler

NaCl (Merck)

KCl (Merck)

NaH₂PO₄ (Merck)

Glikoz (Merck)

NaHCO₃ (Merck)

CaCl₂ (Merck)

MgSO₄. 7 H₂O (Merck)

Asetilkolin (Merck)

Cihazlar:

Hassas terazi (Mettler)

İzole organ banyosu (Ugo-Basil cat 4050)

Recorder Gemini (Ugo-Basil cat 7070)

GCD Sistemi (Hawlett Packard)

Enjektörler (1,2.5 ml)

Test Maddesi: *Origanum onites* L.'nin TBAM (Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi) pilot tesiste su buharı distilasyonu ile elde edilen uçucu yağının altında kalan (florentin kabında kalan) sulu kısım test maddesi olarak kullanılmıştır.

3.3. Kullanılan Deneysel Sistem

3.3.1. İzole Organ Banyosu Deneyleri

Deneyde kullanılan sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra karın bölgesi açılarak mide fundus, duodenum ve ileum çıkarılmıştır. Hemen Krebs-Henseleit

solüsyonu (NaCl 118 mM/L, KCl 4.7, mM/L, MgSO₄, 7 H₂O 1.2 mM/L., NaH₂PO₄ 1.2 mM/L NaHCO₃ 25 mM/L, Glikoz 11.1 mm/L CaCl₂ 2.5 mM/L) nun içinde çevre dokulardan temizlendikten sonra, izole organ banyosuna aktarılmıştır. İzole organ banyosu temperaturü 37°C de sabitlenmiş ve izole organ banyosundan % 95 O₂ % 5 CO₂ gazları geçirilerek dokuların oksijenlenmesi sağlanmıştır. Mide fundusunun longitudinal stripleri kullanılmıştır. Her çalışmada kullanılacak striplerin aynı bölgeden ve aynı boyutlarda alınmasına dikkat edilmiştir. İzole ileum preparatında, ileumun ileoçekal valvülden 20 cm uzaklıktaki segment kullanılmıştır. Duodenum preparatı ise pilor sfinkterinden hemen sonra duodenumun ilk bölümünden, *bulbus duodeni*'den hazırlanmıştır. İzole organ banyosunda ileum ve duodenuma 1 g., mide fundusa 4 g. gerim uygulanmıştır. Organların cevapları izotonik ve izometrik transducerler aracılığı ile recorder da kaydedilmiştir (82,83)

Test maddesi izole organ banyosunda 0.01ml./ml., 0.02ml./ml. ve 0.04ml./ml. (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml) dozunda organlar üzerindeki etkisi denenmiştir. Test maddesinin asetilkolin cevabında meydana getirdiği değişiklikler kaydedilmiştir.

3.3.2 Kekik Suyunun GC-MS Yöntemiyle Bileşenlerinin Belirlenmesi

Kekik suyunun GC-MS analiz koşulları aşağıdaki gibidir

Sistem: Hawlett Packard GCD Sistemi

Kolon: HP-Innowax, 60 m×0.25 mm id., 0.25 µm film kalınlığı

Sıcaklıklar:

Enjeksiyon:250°C

Kolon: 60°C'de 10 dak, 4°C/dak artışla 220°C'ye

220°C'de 10 dak, 1°C/dak artışla 240°C'ye

Taşıyıcı gaz: Helyum

Split oranı: 50:1

Elektron enerjisi: 70 eV

Kütle aralığı:35-425 m/z

3.3.3. İstatistiksel Hesaplamalar

Sonuçlar ortalama \pm s.e.m. olarak verilmiştir ve gruplar arasındaki önem farkı tek yönlü varyans analizi ile çoklu karşılaştırmalar Tukey's HSD ile yapılmıştır. Farklılıklar $p < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İzole Mide Fundus Deneyleri

Mide fundusa, izole organ banyosunda bir saat inkübe edildikten sonra YAS uygulanmıştır. YAS doza bağlı olarak mide spontan hareketlerini ve tonusu hafifçe azaltmıştır. Bu etki düşük doz YAS'nda pek belirgin değilken, yüksek dozlarda daha belirgindir. Bazı deneylerde ise spontan hareketin hiçbir dozda etkilenmediği gözlenmiştir. YAS, doza bağlı olarak asetilkolin cevaplarını inhibe etmiştir (Şekil 4.1, 4.4, 4.8 ve Tablo 4.2).

4.2. İzole Duodenum Deneyleri

Duodenuma, izole organ banyosunda bir saat inkübe edildikten sonra YAS uygulanmıştır. Duodenumda YAS'nun spontan aktiviteyi ve tonusu ileuma göre daha az inhibe ettiği gözlenmiştir. YAS asetilkolin kasılmalarını doza bağlı olarak inhibe etmiştir (Şekil 4.2 ve 4.5, Tablo 4.3). Bazı deneylerde YAS'nun düşük dozlarının, duodenumda peristaltizmi artırdığı gözlenmiştir. (Şekil 4.6)

4.3. İzole İleum Deneyleri

İleuma izole organ banyosunda bir saat inkübe edildikten sonra YAS uygulanmıştır. YAS uygulanmasından sonra her üç dozda da spontan hareket kaybolmuş ve tonusta belirgin bir azalma görülmüştür (Şekil 4.7). YAS un asetilkolin cevabını doza bağlı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. (Şekil 4.3, Tablo 4.4) .

Duodenum ve midenin YAS'un inhibitör etkisine, ileum kadar duyarlı olmadığı gözlenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda YAS etkisinin reversibl olduğu gözlenmiş, organ yıkandıktan sonra tüm aktivitesinin normale dönmüş olduğu görülmüştür (şekil 4.4)

4.4. Kekik Suyunun GC-MS Yöntemiyle Bileşenlerinin Belirlenmesi:

GC-MS (Gas chromatography-mass spectroscopy) yöntemiyle analiz edilen kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağ altı suyunun içerdiği bileşiklerin % 96.923'ünü karvakrolün oluşturduğu gözlenmiştir. Kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağ altı suyunun içerdiği bileşikler ve oranları tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Deneyleerde kullanılan Kekik yağ-altı suyunun kimyasal bileşimi

<u>Madde adı:</u>	<u>Yüzdesi</u>
Linalol	00.093
Terpinen-4-ol	00.204
Alfa-Terpineol	00.241
Borneol	00.076
*	01.047
Timol	01.416
Karvakrol	96.923

(*) 1,3-di(isobutoxycarbonyl)-2,4,4-trimethylpentane (C₁₆H₃₀O₄; FW=286)

Tablo 4.2. Kekik yağ-altı suyunun sıçan mide fundus üzerine etksi

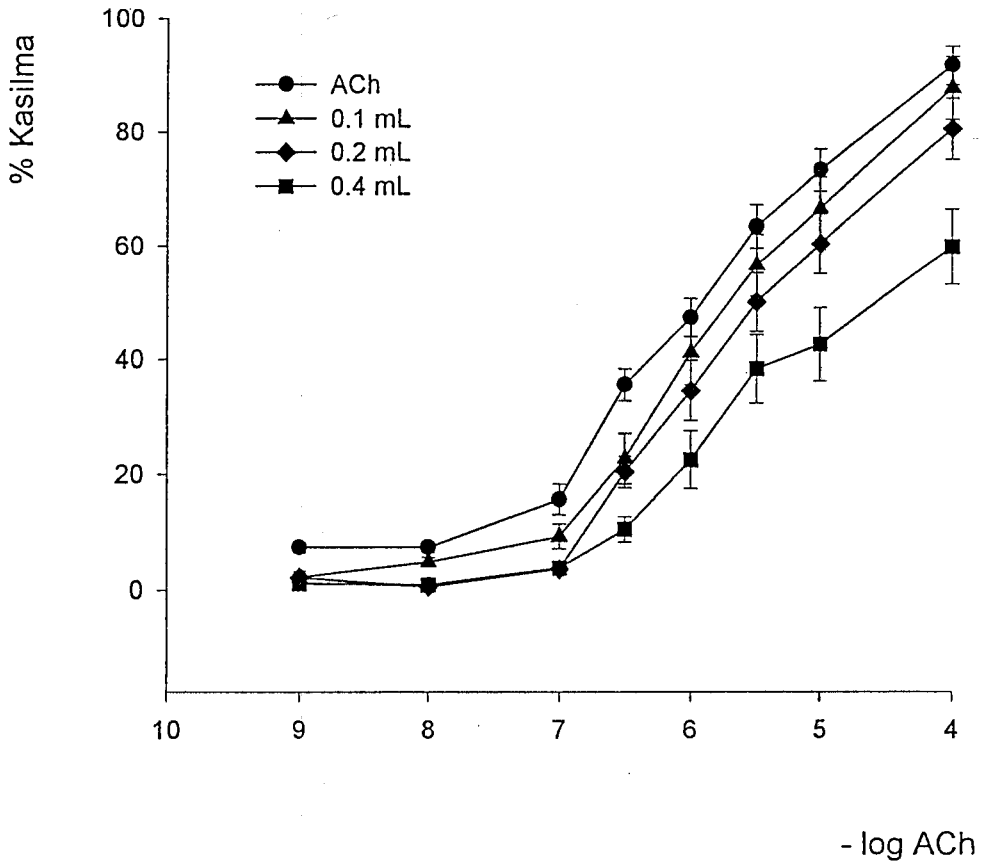
Doz (logM)	Yanıt (ortalama±s.e.m)			
	<u>Asetilkolin</u>	<u>0.1 mL YAS</u>	<u>0.2 mL YAS</u>	<u>0.4 mL YAS</u>
-9	7.443±0.909	2.218±1.01	2.160±0.790	1.170±0.705
-8	7.443±0.909	4.865±0.853	0.594±0.363	0.910±0.515
-7	18.163±2.11	10.341±1.85	5.143±1.08	3.819±1.10
-6.30	35.63±2.78	25.77±3.58	20.45±2.73	13.04±2.32
-6	47.34±3.35	41.2±5.62	34.56±5.23	25.52±4.36
-5.30	63.33±3.82	56.53±5.41	50.05±5.14	40.40±4.72
-5	73.30±3.68	66.53±5.5	60.30±5.22	42.67±6.42
-4	91.73±3.36	87.79±5.52	80.60±5.37	59.76±6.60

Tablo 4.3. Kekik yağ- altı suyunun sıçan duodenumu üzerine etkisi

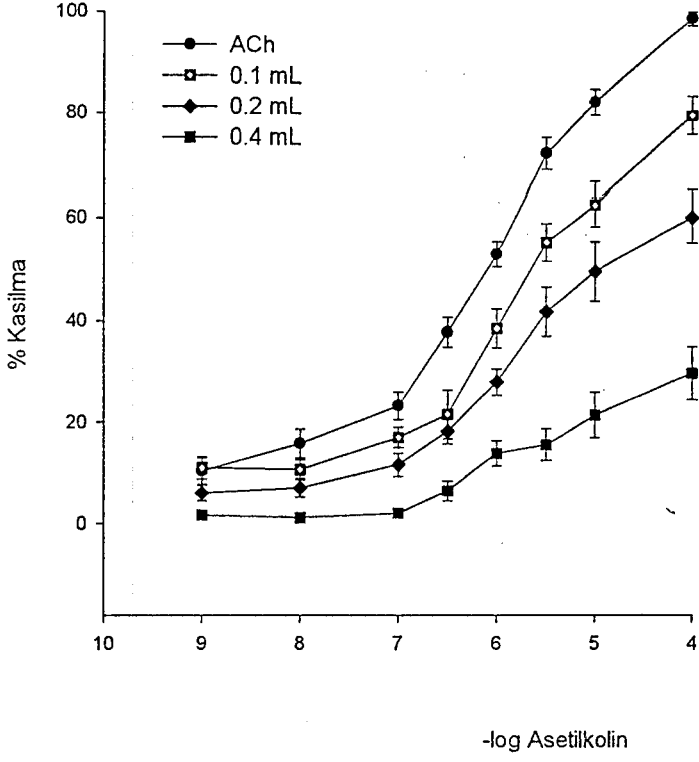
Doz (logM)	Yanıt (ortalama±s.e.m)			
	<u>Asetilkolin</u>	<u>0.1 mL YAS</u>	<u>0.2 mL YAS</u>	<u>0.4 mL YAS</u>
-9	12,86±1.96	11.02±2.19	6.08±1.54	1.645±0.849
-8	15.84±2.84	10.63±1.96	8.11±1.68	1.185±0.631
-7	23.19±2.68	17.04±2.07	12.61±1.88	2.518±0.941
-6.30	37.8±2.86	26.09±3.27	19.29±1.83	6.48±1.98
-6	52.84±2.39	38.57±3.85	28.03±2.59	13.89±2.53
-5.30	72.05±3.13	55.19±3.67	41.85±4.75	15.63±3.13
-5	82.10±2.54	62.44±4.27	49.56±5.70	23.47±3.83
-4	98.61±1.39	79.50±3.75	60.05±4.98	30.78±4.65

Tablo 4.4. Kekik yağ- altı suyunun sıçan ileumu üzerine etkisi

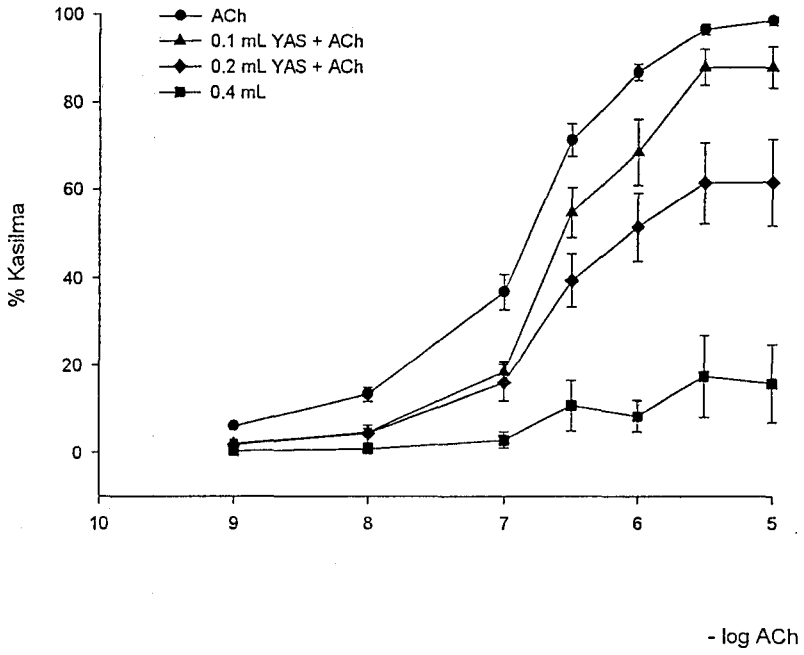
Doz (logM)	Yanıt (ortalama±s.e.m)			
	<u>Asetilkolin</u>	<u>0.1 mL YAS</u>	<u>0.2 mL YAS</u>	<u>0.4 mL YAS</u>
-9	8.273±0.795	2.079±0.615	1.83±1.26	0.417±0.417
-8	13.25±1.70	4.668±0.886	4.35±1.98	0.833±0.833
-7	36.68±4.05	18.52±2.36	16.03±4.25	2.90±1.83
-6.30	71.25±3.81	54.71±5.59	39.31±6.12	10.74±5.74
-6	86.73±1.78	68.52±7.69	51.49±7.69	8.32±3.55
-5.30	96.50±1.26	87.85±4.05	61.45±9.22	17.94±9.27
-5	98.50±1.08	87.92±4.61	61.61±9.86	15.76±8.94



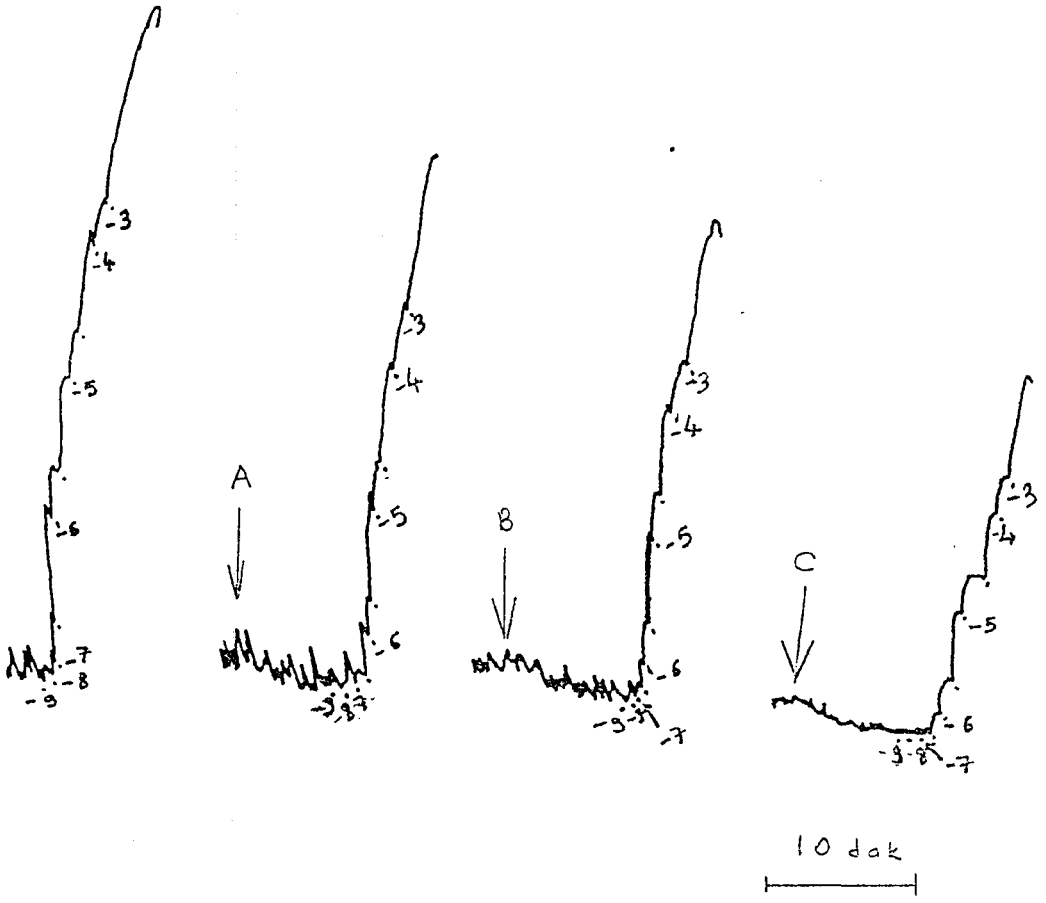
Şekil 4.1. Sıçan mide fundusunda YAS yanıtları



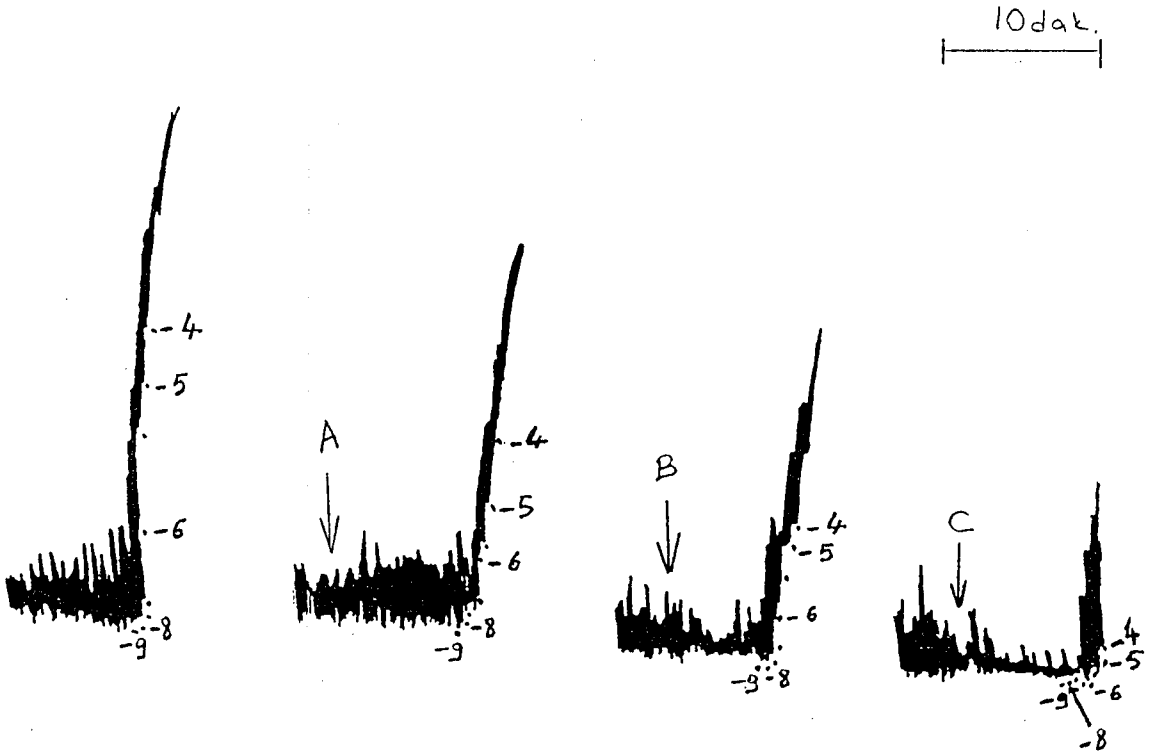
Şekil 4.2. Sıçan Duodenumda YAS Yanıtları



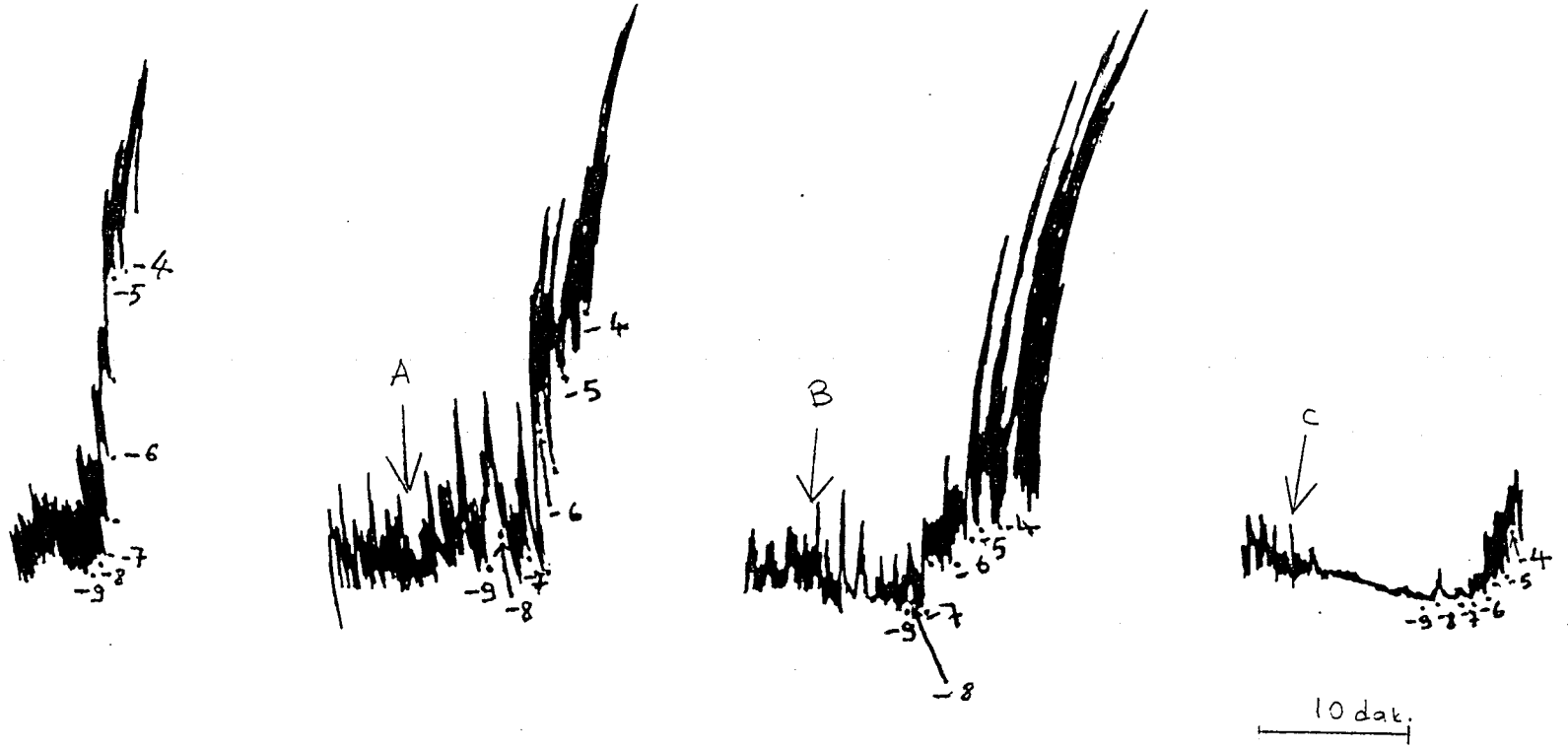
Şekil 4.3. Sıçan ileumunda YAS yanıtları



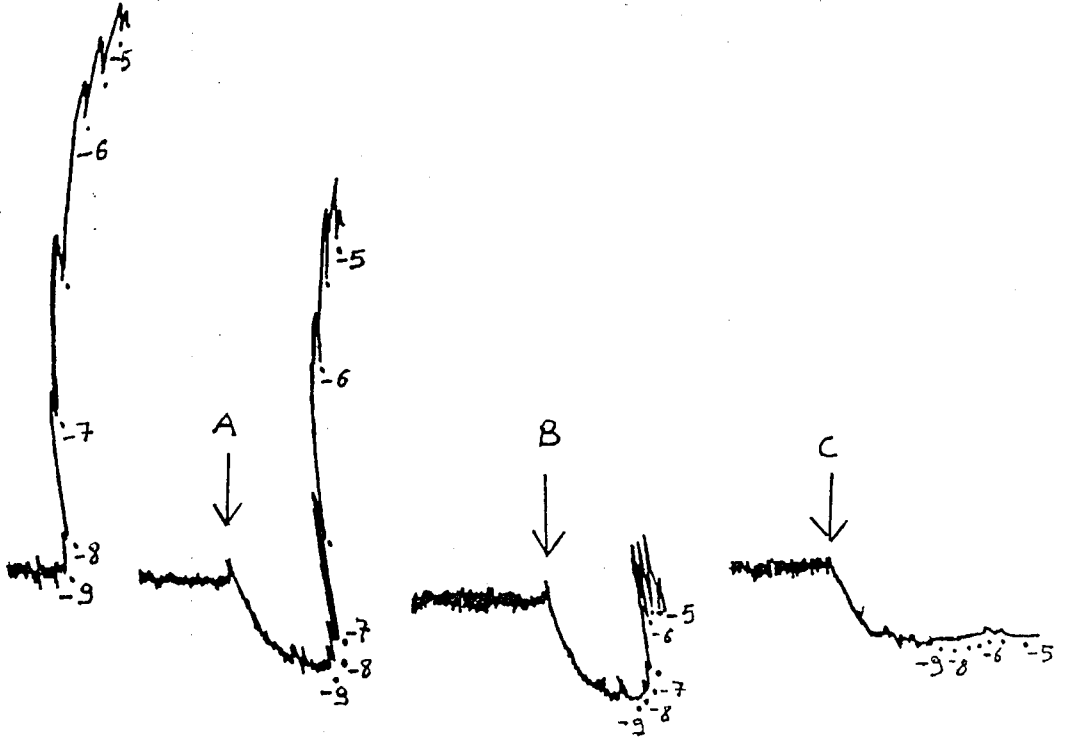
Şekil 4.4. Sıçan mide(üstte) ve ileum (altta) üzerine YAS etkisi. ($-9 \cdot 10^{-9}$ M Asetilkolin, $-8 \cdot 10^{-8}$ M Asetilkolin, $-7 \cdot 10^{-7}$ M Asetilkolin, $-6 \cdot 10^{-6}$ M Asetilkolin, $-5 \cdot 10^{-5}$ M Asetilkolin, $-4 \cdot 10^{-4}$ M Asetilkolin, A: 0.01ml./ml.YAS, B:0.02ml./ml.YAS ve C:0.04ml./ml. YAS (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml)



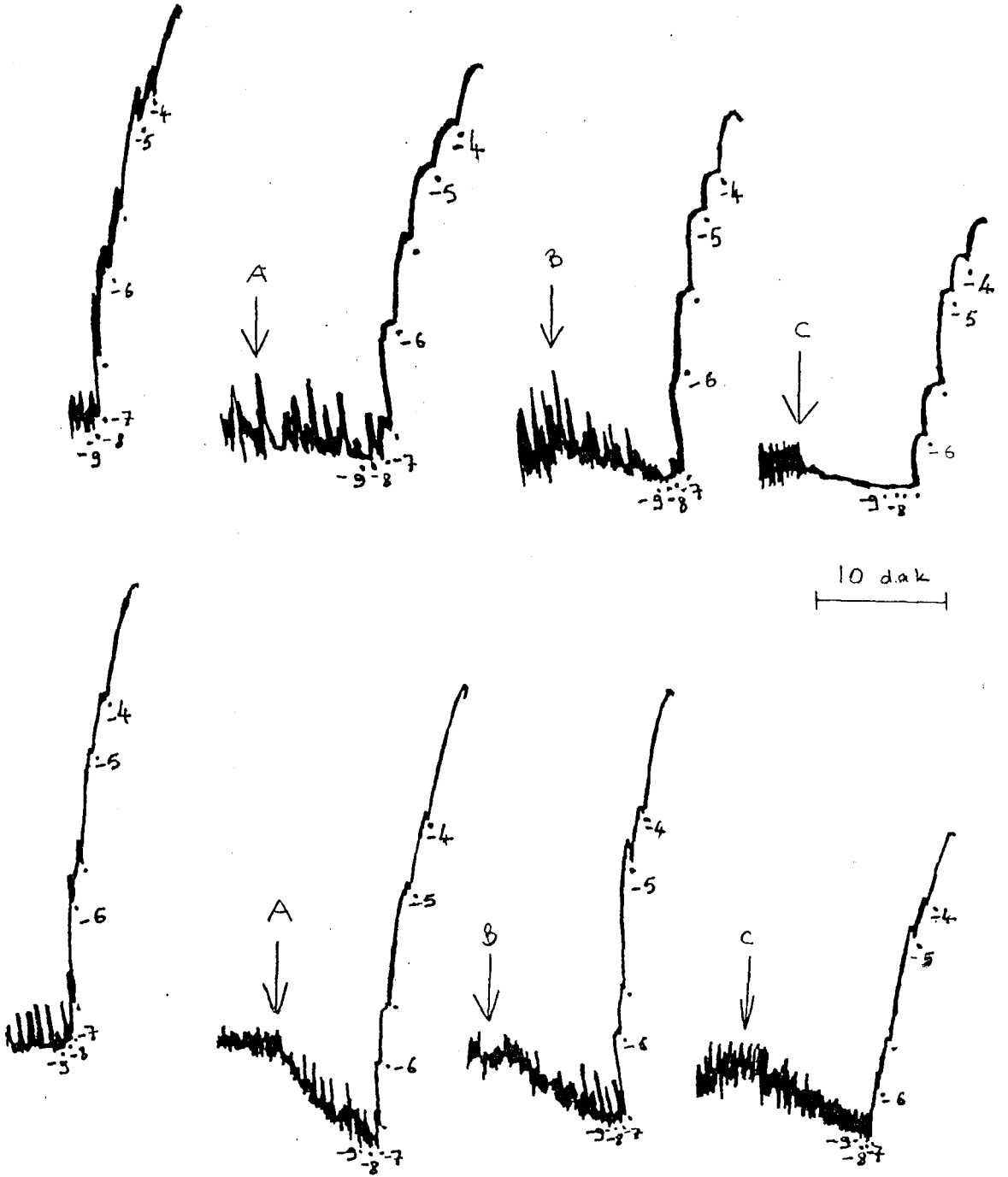
Şekil 4.5 Sıçan duodenumunda YAS'un tipik etkisi. ($-9 : 10^{-9}$ M Asetilkolin, $-8 : 10^{-8}$ M Asetilkolin, $-6 : 10^{-6}$ M Asetilkolin, $-5 : 10^{-5}$ M Asetilkolin, $-4 : 10^{-4}$ M Asetilkolin, A:0.01ml./ml.YAS, B:0.02ml./ml.YAS ve C:0.04ml./ml. YAS (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml).



Şekil 4.6.Sıçan duodenumunda YAS'un gösterdiği peristaltizm artışı. ($-9 : 10^{-9}$ M Asetilkolin, $-8 : 10^{-8}$ M Asetilkolin, $-7 : 10^{-7}$ M Asetilkolin, $-6 : 10^{-6}$ M Asetilkolin, $-5 : 10^{-5}$ M Asetilkolin, $-4 : 10^{-4}$ M Asetilkolin, A: 0.01ml./ml.YAS, B:0.02ml./ml.YAS ve C:0.04ml./ml. YAS (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml)



Şekil 4.7. Sıçan ileumunda YAS'un spontan aktivite üzerine etkisi, ($-9 \cdot 10^{-9}$ M Asetilkolin, $-8 \cdot 10^{-8}$ M Asetilkolin, $-7 \cdot 10^{-7}$ M Asetilkolin, $-6 \cdot 10^{-6}$ M Asetilkolin, $-5 \cdot 10^{-5}$ M Asetilkolin, A: 0.01ml./ml.YAS, B:0.02ml./ml.YAS ve C:0.04ml./ml. YAS (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml).



Şekil 4.8. Sıçan mide fundusta YAS'un spontan aktivite üzerine iki farklı etkisi, $-9:10^{-9}$ M Asetilkolin, $-8:10^{-8}$ M Asetilkolin, $-7:10^{-7}$ M Asetilkolin, $-6:10^{-6}$ M Asetilkolin, $-5:10^{-5}$ M Asetilkolin, $-4:10^{-4}$ M Asetilkolin, A: 0.01ml/ml.YAS, B:0.02ml/ml.YAS ve C:0.04ml/ml. YAS (10 ml lik banyoda 0.1; 0.2; 0.4 ml).

5. TARTIŞMA

Kekik çok eski zamanlardan beri kendine has kokusu ve tadıyla yemeklerde ve bunun yanı sıra, bazı rahatsızlıkların tedavisinde bir halk ilacı olarak kullanım alanı bulmuştur. Kekik'in halk arasındaki kullanımından yola çıkılarak yapılan bilimsel çalışmalarda halk arasındaki kullanımına paralel veriler elde edilmiştir (25, 27-31). *Origanum onites* L.'nin infüzyonunun halk arasındaki gastrointestinal rahatsızlıklarda kullanımı (6) ve bu yönde yapılan çalışmaların çok az ve verilerin yetersiz olması bu çalışmanın yapılmasına sebep olmuştur.

Aynı hayvan türüne ait gastrointestinal kanalının birbirini takipeden segmentlerinde kekik yağ altı suyunun etkisi şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyu, farklı dozlarda olmak üzere, sıçan mide fundus, duodenum ve ileumu üzerindeki etkileri izole organ banyosu deneyleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Sonuçlarımız, kekik yağ altı suyunun, uygulanan tüm dozlarda ileum üzerinde belirgin antispazmodik etkili olduğu, mide ve duodenumda ise bu etkinin düşük dozlarda belirgin olmayıp daha yüksek dozda belirginleştiğini göstermiştir. Mide fundusta YAS'nun 0.2 mL dozunda 10^{-5} M ACh'e karşı yaptığı gevşeme yanıtı (60.3 ± 5.22), duodenumda 0.1 mL YAS ile alınmıştır (Tablo 4.2 ve 4.3). Öte yandan, ileumda aynı dozdaki ACh'e karşı 0.4 mL YAS tarafından oluşturulan gevşeme yanıtları, duodenumdaki gevşeme derecesinden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (duodenumda 23.47 ± 3.83 ve ileumda 15.76 ± 8.94) (Tablo 4.3 ve 4.4). Dolayısıyla proksimalden distale doğru artan bir oranda duyarlılık ve etkide bir artış görülmüştür.

Bu çalışma kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağ altı suyunun değişik dozlarda, sindirim sistemindeki farklı organlardaki etkisinin denendiği ilk farmakolojik çalışma özelliğine sahiptir. Ayrıca kekik uçucu yağ altı suyunun sindirim organları üzerinde meydana getirdiği antispazmodik etkiden, *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyunun içerdiği bileşiklerin yaklaşık %97'sini oluşturan karvakrolün sorumlu olduğu sonucunu düşündürmektedir. Bu bulgular, daha önce rapor edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir (31).

Kekik suyunun, tüm organlarda asetilkolin cevaplarını doza bağlı olarak inhibe ettiği, bu etkinin nonkompetitif antagonizma şeklinde gerçekleştiği görülmüştür. Bilindiği gibi asetilkolin parasempatik sistemde postgangliyonik sinir lifleri ile efektör hücre arasındaki kavşaklarda impuls aşırımından sorumlu nörotransmitterdir. Asetilkolin salınımı, efektör hücre membranındaki muskarinik reseptörleri uyarak hücrenin cevabın ortaya çıkmasını sağlar (65). İleum, duodenum ve mide fundus düz kaslarında asetilkolinin sebep olduğu kasılmadan muskarinik M_3 reseptörleri sorumludur (72). M_3 reseptörlerinin asetilkolinle uyarılması, reseptörün membranda bulunan $G_{q/11}$ proteini ile kenetlenmesine sebep olur. Aktive olmuş $G_{q/11}$ proteininin α altbirimi ile $\beta\gamma$ altbirimi ayrılır, inaktif durumdaki G proteini α alt ünitesine GDP (guanozindifosfat) bağlanmış durumdadır. Reseptörle aktivasyon GDP (guanozindifosfat)'nin ayrılmasına onun yerini GTP (guanozintrifosfat)'nin almasına neden olur. α alt birimi membranda fosfoinoziditaz (fosfolipazC) enzimini aktive eder. FosfolipazC aktivasyonu, membran fosfolipidlerinden, fosfatidilinositol 4,5 bifosfatın hidroizi ile IP_3 ve DAG oluşumunu sağlar. IP_3 endoplazmik retikulmdan Ca^{2+} salınımını sağlayarak sitoplazmik Ca^{2+} miktarını artırır. Ca^{2+} sitoplazmadaki kalmodulin ile birleşerek Ca^{2+} -kalmodulin kompleksi MHZK'ı aktive eder. MHZK miyozin hafif zincirini fosforile ederek kasılmayı başlatır (67). Burada karvakrolun yukarıdaki kontraktıl mekanizmanın herhangi bir basamağını inhibe etmesi sözkonusudur. Karvakrolun hücre içinde meydana getirdiği değişiklikler henüz aydınlığa kavuşmamış ve çalışılması gereken bir konudur.

Bilindiği gibi düz kas hücrelerinde K^+ hücre membranını depolarize ederek membrandaki voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasına sebep olarak hücre cevabının oluşmasını sağlar, düz kaslarda bu cevap kasılmanın başlaması ve devam ettirilmesi şeklinde gerçekleşir (84). *Origanum onites* L. uçucu yağ altı suyunun sıçan ileumunda antispazmodik etkili olduğu ve KCl ile indüklenen kasılma cevabını inhibe ettiği, saf karvakrolde bu etkilerin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (31). Timol ve karvakrolun sıçan duodenumunda, $BaCl_2$ ve ACh kasılmalarını nonkompetitif olarak antagonize ettiği bildirilmiştir (85). Dolayısıyla bu veriler, karvakrolün kalsiyum kanalları ya da kalsiyum mekanizmasını etkilediğini düşündürmekle birlikte, bu konuyu açıklığa kavuşturacak verileri sağlayan herhangi bir çalışma rapor edilmemiştir.

Timolün kobay ileum ve rektum longitudinal düz kas striplerinde hücre membranını hiperpolarize ettiği, fakat mide sirküler kaslarında ise düz kas hücre membranını depolarize ettiği bildirilmiştir. Timolün, kobay *taenia coli*'sinde ise membran potansiyelinde herhangi bir değişiklik meydana getirmediği, değişik organlarda hücre membranı üzerinde farklı etki gösterdiği gözlenmiştir. Timolün, mide sirküler düz kas hücrelerinde depolarizasyon yapmasına ve Na⁺ ve K⁺ geçirgenliğini artırmasına rağmen K⁺ ile oluşturulan kasılmayı inhibe etmesi, membrandan Ca²⁺ influxunu inhibe ettiğini veya Ca²⁺'un hücre içindeki kontraktıl etkisini bloke ettiğini göstermektedir (86). Timolün Wistar sıçanlarında vazodilatasyon, hipotansiyon ve bradikardi oluşturduğu ve bir Ca²⁺ kanal blokörü gibi davrandığı bildirilmiştir (35). İzole kobay ileumunun longitudinal striplerine, kalsiyumsuz ortamda depolarize edildikten sonra uygulanan timolün, dışarıdan verilen Ca²⁺ kasılmalarını inhibe ettiği bildirilmiştir (33). Ayrıca timolün hücre membranında oluşan yavaş dalgaların amplitüd ve sıklığını azalttığı bir süre sonra tamamen ortadan kaldırdığı, dolayısıyla sivri potansiyellerin oluşumunu engellediği bildirilmiştir (86). Timol ve karvakrolun yapısal benzerliğinden yola çıkılarak benzer etkilerin karvakrolde de bulunması düşünülebilir.

Bizim çalışmamızdan ve daha önceki çalışmalardan yola çıkılarak kekik suyunun ve dolayısıyla içindeki anabileşen olan karvakrolun, gastrointestinal düz kas hücreleri üzerinde, etki mekanizması ile ilgili muhtemel şu iki mekanizmanın rol oynadığı düşünülebilir.

- a) Hücre içi kontraktıl mekanizmanın her hangi bir basamağını inhibe etmesi,
- b) Hücre mebranında bulunan voltaja bağımlı Ca²⁺ kanallarını bloke etmesi.

Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biride etkinin doza bağımlı olmasıdır. Doz arttıkça antispazmodik etkinin arttığı gözlenmiştir. Özellikle ileumda denenen en yüksek dozda YAS'nun tüm asetilkolin kasılmalarını inhibe etmesi ve bu etkinin reversibl olması önemli bir bulgudur. Kekik suyunun hiçbir kronik toksisite göstermediği, farelerde intraperitoneal LD₅₀ sinin 21.9 ml/kg dan daha yüksek olduğu bilinmektedir (31). Buradan kekik suyunun gastrointestinal spazmlarda kullanılabilirliği ortaya çıkmaktadır. Kekik suyunun anabileşeni karvakrolun, 10⁻⁵ g/ml dozda antispazmodik etki oluşturması (31) ve sıçanlarda oral LD₅₀ sinin 810 mg/kg olması bir ilaç etken maddesi olarak üzerinde durulmasını gerektirmektedir. Değişik organlarda değişik etki görülmesi diğer organlar üzerinde de deney yapılması gerektiğini göstermektedir.

Daha önceki çalışmalardan çıkan diğer ilginç bulgular ise karvakrolun anljelik (31), sitotoksik (45) ve mast hücre degranülasyonunu inhihe edici (37) etki göstermesidir. Karvakrolun akciğerde kanser gelişimini engellediği bildirilmiştir (53). Ayrıca antibakteriyel, antifungal ve insektisit olduğu pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (43-49). Ayrıca yiyeceklere antioksidan olarak katılabileceği, sentetik katkı maddelerinin yerini alabileceği bildirilmiştir (50, 51). Bizim çalışmamızda ise karvakrolun hücre içi kontraktıl mekanizmaları etkilediği öne sürölmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalardan ve bizim yaptığımız çalışmadan çıkan sonuç karvakrolun, organ sistemleri ve dokularda oldukça selektif mekanizmaları etkilediği ve karvakrolun etki mekanizmalarının gün ışığına çıkarılması için daha özgün deneyler yapılması gerektiğidir.

Sonuç olarak, kekik (*Origanum onites* L) yağ altı suyunun sıçan gastrointestinal sistemin mide fundusdan ileuma doğru distal yönde artan bir etki gücüne sahip olduğu, ileumda bu etkinin maksimuma ulaştığı ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir. Bu özelliği çalışmamızın, yeni ve daha detaylı çalışmalara önemli veriler sağladığı düşünölmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Başer K.H.C. Essential Oils From Aromatic Plants Which Are Used As Herbal Tea In Turkey, Flavours Fragrances and Essential Oils, Proceeding of 13th International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils, 15-19 October 1995. İstanbul Turkey, Ed. K.H.C. Başer, AREP Publ, İstanbul Vol. 2 pp. 67-79 (1995).
2. Demirhan A., Mısır Çarşısı Droğları, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Deontoloji Kürsüsü, İstanbul, 1974.
3. İzer M, Baharatın İzleri, Redhouse Yayınevi, İstanbul, 7, 1988
4. Meriçli F., Ötük G., Aldınar K., Anadolu'da Yetişen Bazı Origanum Türlerinin (*Origanum hypericifolium* Q Schwarz & P.H. Davis, *O. leptocladum*. Boiss ve *O. sipyleum* L.) Uçucu Yağları, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Temel Bilimler Araştırma Grubu, Proje No: TBAG 1125, 1993.
5. Holtam J.A., Hylton W.H., The Complete Guide to Herbs. Rodale Press, Aylesburg, 434- 442, 1979.
6. Baytop T., Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, No: 3255, İstanbul, 282-284, 325-326 1984.
7. Bown D., Encyclopedia of Herbs and Their Uses, Doling Kindsley Limited, London, 319, 1995.
8. Genders R., The Complete Book of Herbs and Herb Growing, Word Lock Limited, London, 121, 1982.
9. Tümen G., Sekendiz A., Balıkesir ve Merkez Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler, Uludağ Üniversitesi, Necatibey Eğitim Fakültesi, Balıkesir, Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu, Proje no 86/12 (1989).
10. Garland S., The Herb & Spice Book, Frances Lincoln Publishers Limited, London, 86-87, 1979.
11. Hartwell J.L., Plants Used Against Cancer, Quarterman Publications, Lawrence Massachusetts, 269-270, 1982.
12. Abacıoğlu N., Onursal E., Hatunoğlu K., Abacıoğlu H., Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi, Palme Yayıncılık Ankara, 324, 598-599, 1998.
13. Tümen G., Başer K.H.C., Kırmıner N., The Essential Oils of Turkish Origanum Species: a Treatise, Flavours Fragrances and Essential Oils, Proceeding of the 13th International Congress of Flavours & Fragrances and Essential Oils, 15-19 October 1995, İstanbul Turkey, Ed. K.H.C. Başer, AREP Publ, İstanbul, Vol 2, pp. 200-210, 1995
14. Duman H., Aytaç Z., Ekici M., Karaevliogulları F. A., Dönmez A., Duran A., Three new species (Labiatae) from Turkey, *Flora Mediterranea*, 5, 221-228, (1995).

15. Lawrance B.M., Reynolds R.J., The botanical and chemical aspect of *Oregano*, *Perf. Flav.*, 9, 41-44, (1984).
16. Başer K.H.C., Özek T., Tümen G., Sezik E., Composition of Turkish *Origanum* species with commercial importance, *J. Essent. Oil Res.*, 5, 619-23, (1993).
17. Davis P.H., Flora of Turkey and East Aegean Islands, Volume 7, 297-313, Edinburg University Press 1982.
18. Tabata M., Honda G., Sezik E., A Report on Traditional Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1986), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, March 1988.
19. 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 1988.
20. Baytop T., Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri. İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1039, İstanbul, 340-350, 1963.
21. Tabata M., Honda G., Sezik E., Yeşilada E., A Report on Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1990-1991), Faculty of Pharmaceutical Sciences. Kyoto University 1993.
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 Kitabı, pp.45 (1993).
23. Erdemgil F.Z., *Origanum onites* Uçucu Yağının Bileşimi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Lisans Tezi, Eskişehir, 1992
24. Kırımer N., Başer K.H.C., Tümen G., Carvacrol rich plants in Turkey, *Chem. Nat. Comp.*, 31, 37-41, (1995).
25. Aydın S., Öztürk Y., Beis R., Başer K.H.C., Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* essential oils for analgesic activity. *Phytother. Res.*, 10, 342-344, (1996).
26. Dortunç T., Çevikbaş A., Bazı uçucu yağların antibakteriyel ve antifungal etkileri üzerine araştırmalar. *Marmara Üniv. Ecz. Der.*, 8, 117-128, (1992).
27. Aydın S., Kekik (*Origanum onites* L.) Yağı Alt suyunun Farmakolojisi, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir 1996.
28. Aydın S., Öztürk Y., Başer K.H.C., *Origanum onites* L. (İzmir Kekiki)'nin uçucu ve uçucu olmayan fraksiyonlarının barbiturat uyku zamanı üzerine etkisi ve akut letal toksisitesi, X. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Mayıs 1993 İzmir, X.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri Kitabı, pp.44 (1993).
29. Aydın S., Öztürk Y., Başer K.H.C., Kekik (*Origanum Onites* L.) Yağ altı suyunun koleretik etkisi. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Ankara 22-24 Mayıs, 1996, Ed. Maksut Coşkun, pp. 345-351 Ankara (1997).

30. Cingi M.İ., Kırimer N., Sarıkardaşoğlu İ., Cingi C., Başer K.H.C., *Origanum onites* ve *Origanum minutiflorum* uçucu yağlarının farmakolojik etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. 16-19 Mayıs 1991, Eskişehir Türkiye, Ed. K.H.C. Başer, Eskişehir, pp 10-15 (1992).
31. Aydın S., Başer, K.H.C., Öztürk Y., The chemistry and pharmacology of origanum (kekik) water, Proceeding of the 27th International Symposium on Essential Oils, September 8-11, 1996, Vienna, Austria, Eds. Franz Ch., Mathe A., Buchbauer G., Carol Stream, pp. 52-60, (1997).
32. Van Den Broucke C.D., Lemli J.A., The essential oil of *Origanum compactum*, **Planta Med.**, 38, 264-266, (1980).
33. Van Den Broucke C.O., Lemli J.A., Antipasmodic activity of *Origanum compactum*, **Planta Med.**, 38, 317-331, (1980).
34. Aydın S., Öztürk Y., Başer K.H.C., Kekik (*Origanum onites* L.) Uçucu Yağının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Ankara, Türkiye, 22-24 Mayıs, 1996, Ed. Maksut Coşkun, pp.332-338, Ankara, (1997).
35. Alta-ur Rahman, K.A., Usmanghani, K., Blood pressure lowering action of active principle from *Trachyspermium ammi* (L) sprague, **Phytomedicine** , 2, 35-40 (1992).
36. Aydın S., Öztürk Y., Başer K.H.C., Kekik (*Origanum onites* L.) Yağ-alt- suyu'nun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Ankara, Türkiye, 22-24 Mayıs, 1996, Ed. Maksut Coşkun, pp. .339-344, Ankara,(1997).
37. Aydın S., Aral E., Aydın Y., Öztürk Y., Başer K.H.C., Kekik (*Origanum onites* L.) uçucu yağının mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etkisi, XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 2-7 Kasım 1997, Antalya, Turkey , XIV. Ulusal Farmakoloji Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, TFD Yayın no: 16, pp. 81 (1997)
38. Lermioğlu F., Bağcı S., Önderoğlu S., Ortaç R., Tuğrul L., Evaluation of the long-term effects of *oleum origani* on the toxicity induced by administration of streptozotocin in rats, **J. Pharm. Pharmacol.**, 49, 1157-61, (1997).
39. Guenther E., The Essential Oils, Robert E. Krieger Publishing Co. New York, Vol 2, 503-505, 1975.
40. Lenga R.E., The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety Data, Volume I-II, Sigma- Aldrich Corporation USA, 1988.
41. Budavari S., J. O'neil K., Smith, A., Heckelman A., The Merc Index, 11th Edition, Merck and Co., Inc, N.J., USA, 1989.
42. Tibori A. G., Nasal spray, Intreprinderea de Medicamente, Bucuresti Rom. Ro 67, 352, (Cl A. 61K9/12), 01Oct. 1979, 3 pp. CA 96:1172p.

43. Agarwal I., Mathela C.S., Study of antifungal activity of some terpenoids, **Indian Drugs Pharm Ind.**, 14, 19-21, (1979), CA 92:191865t.
44. Caccioni, D., Inhibition of fungus germination and growth by essential oil components, 23rd International Symposium on Essential Oils, September 9-12, 1992. Scottish Agricultural College, Auchincruive Ayr, Scotland, pp. .B-P49 (1992).
45. Didry N., Dubreuil L., Pinkas M., Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehydhe and eugenol on oral bacteria., **Pharm. Acta Helv.**, 69, 25-28, (1994).
46. Sivropoulou A., Papanikolaou E., Nikolaou C., Kokkini S., Lanaras T., Arsenakis, M., Antimicrobial and cytotoxic activities of *Origanum* essential oils. **J. Agric. Food. Chem.**, 44, 1202-5, (1996).
47. Ghosh A., Chakraverti D., Adhikari P.C., Action of thymol, carvacrol (isothymol) and p-cymene on the synthesis of macromolecules of *V. parahaemolyticus* and *V. cholerae*, **J. Inst. Chem (India)**, 58, 101-2, (1986), CA 105: 84405x.
48. Inoe K., Kosugi K., Insecticides containing cedar oil or its components for clothes. Ikari pharmaceuticals. Co., Ltd., Jpn. Kokai Tokyo Koho J.P. 01, 175, 914, 12 Jul 1989, pp.4, CA 112: 32166f
49. Rice P.J., Coats J.R., Insecticidal properties of several properties monoterpenoids to the house Fly (Diptera: *Muscidea*), red flour beetle (Coleoptera: *Tenebrionidae*) and sauthern corn-root worm (Coleoptera: *Chrysomelidae*), **J. Econ. Entomol**, 87 (5), 11072-9, (1994), CA 122: 349s.
50. Aeschbach R., Loliger J., Scott B.C., Murcia A., Butler J., Halliwell B., Aruoma O.I., Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingeron and hydroxytyrosol, **Food. Chem. Toxicol.**, 32, 31-36, (1994), CA 120: 268566c.
51. Schwarz K., Ernst H., Ternes W., Evaluation of antioxidative constituents from Thyme, **J. Sci Food. Agric.**, 70, 217-23, (1996), CA 124: 14404z.
52. Case G.L., He, L., Mo, H., Elson C.E.: Induction of geranyl pyrophosphate pyrophosphatase activity by cholesterol suppressive isoprenoids, **Lipids**, 30, 357-359, (1995), CA 122: 264287f.
53. Zeytinoğlu M., Aydın S., Öztürk Y., Başer K.H.C., Inhibitory effect of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats, **Acta Pharmaceutica Turcica**, 40, 93-98, (1998).
54. He L., Mo H., Hadisusilo S., Qereshi A. A., Elson C. E., Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas *in vitro* and *in vivo*, **J. Nutr.**, 127, 668-74, 1997.
55. Gueldetina S., Treatments of gastritis, gastric and duodenal ulcers and dyspepsia with tyme components, Ger. Offen. DE 4,213,167 (Cl A61 K35/78), 28 Oct.1993, 2pp, CA 119: 278739e.
56. Wagner H., Wierer M., Bauer, R., *In vitro* inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds, **Planta Med.**, 3, 184-87, 1986.
57. Zeren Z., Kısa insan anatomisi. Ekim Yayınları, No: 2, İstanbul, 1972.

58. Vannini V., Dianzen V., de Rosa E., Anatomi Atlası. Çev. Editörü Ergun Birol. Birol Basın Yay. Dağ., İstanbul, 1997.
59. Minkari T., Ünal, G., Mide Tümörleri ve Cerrahisi, Karaköy 1. Baskı, İstanbul, 1976.
60. Erbenli T., Histoloji 2. Güneş Kitabevi, Ankara, 1992.
61. Pakar Ş., Histoloji, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı. Yayın No: 32, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1990.
62. Arıncı K., Elhan, A., Anatomi, Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
63. Murathanoğlu O., Histoloji. İstanbul Üniv. Fen Fakültesi Yayınevi, İstanbul Üniversitesi Yayınları. No: 3916, İstanbul, 1996.
64. Kayalı, H., Özel Histoloji., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınevi. No: 3916, İstanbul, 1982.
65. Guyton A.C.: Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, 1986.
66. Noyan A., Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan A.Ş., Ankara, 1996.
67. Kayaalp S.O., Düz Kas Fizyolojisi ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri. Türk Farmakoloji Derneği, Eğitim Sempozyumları Dizisi II. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara, 1993.
68. Ozaki H., Ishihara H., Kohama K., Nonamura Y., Shibata S., Karaki H., Calcium independent phosphorylation of smooth muscle myosin light chain by okadaic acid isolated from black sponge (*Helichondria okadaï*), **J. Pharm. Exp. Ther.**, 243, 1167-73, 1987.
69. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. C I-III. Feryal Matbaası, Ankara, 1990.
70. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. C -III Feryal Matbaası, Ankara, 1993.
71. Gilman A.G., Hardman J.G., Limbird L.E., Molineff P.B., Ruddon R.W., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition McGrawHill Press, New York, (1991).
72. Eglen M.R., Hegde, S.S., Watson N., Muscarinic reseptor subtypes and smooth muscle function, **Pharmacol. Rev.**, 48, 531- 565, (1995).
73. Trends Pharm. Sci. 1997. Receptor & ion channel nomenclature supplement.
74. Bulbring E., Tomita T., Cathecolamine action smooth muscle, **Pharmacol. Rev.**, 39, 49-96, (1987).
75. Cohen M.L., Grannemen J.G., Chaudry A., Schenck K.W., Cushing D.J., Palkowitz A.D., Is the "atypical" β reseptor in the rat stomach fundus the rat β_3 reseptor. **J. Pharm. Exp. Ther.**, 272, 446-451, (1995).

76. Ongini E., Fredholm B.B., Pharmacology of adenosine A₂ receptors, **Trends. Pharm. Sci.**, 17, 364-372, (1996).
77. Ramkumar V., Niez Rybak L.P., Maggirwar S.P., Adenosine, antioxidant enzymes and cytoprotection, **Trends. Pharm. Sci.** 16, 283- 285, (1997).
78. Mandrek K., Milenov K., Response of porcine gastric and duodenal smooth muscle to VIP, **J. Auton. Pharmacol**, 11, 353- 364, (1991).
79. Morgolis, R.L., Moran T.M., Mc Hugh P.K.: *In vitro* response of rat gastrointestinal segments to cholecystokinin and bombesin, **Peptides**, 10, 157-161 (1989).
80. Regoli D., Rouissi N., D'Orleans-Juste P., Neuropeptides (Neurokinins, bombesin, neurotensin, cholecystokinins, opioids) and smooth muscle, *Pharmacology of smooth muscle*, Eds. Szekeres, L., Papp. J.G., Springer-Verlag 1994.
81. Ganong, F.W., *Tıbbi Fizyoloji*. Prentice Hall International Inc. 1995., Çev. Ed. Ayşe Doğan, Barış Kitabevi, 1995.
82. The staff of the department of pharmacology University of Edinburgh and McLeod, L.J., *Pharmacological experiments on intact preparations*, E.S. Livingston, Edinburgh and London (1970).
83. Magnus R., Versuche am überlenden dünn darm von saugtieren, **Pflüger's Arch. ges. Physiol.**, 102, 123-151 (1904).
84. Barany, M. *Biochemistry of smooth muscle contraction*, Academic Press Inc. Sandiego-California, 227-229, 1996.
85. Cabo J., Crespo M.E., Jimenez J., Zarzuelo A., The spasmolytic activity of various aromatic plants from the province of Granada 1.- The activity of the major components of their essential oils, **Plant. Med. Phytother.**, 20, 213-218, (1986).
86. Ito Y., Osa T., Kuriyama H., The effect of thymol on the electrical and mechanical activities of the guinea pig alimentary canal, **Jap. J. Physiol.**, 24, 343-357 (1974).