

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ETANOLUN İNCE BAĞIRSAK MEKANİK AKTİVİTESİNE
OLAN ETKİSİNİN İZOLE SIÇAN PREPARATLARINDA
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Ayşegül KAYA

Danışman
Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ

Yüksek Lisans Tezi

Ocak 2012
KAYSERİ

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ETANOLUN İNCE BAĞIRSAK MEKANİK AKTİVİTESİNE
OLAN ETKİSİNİN İZOLE SIÇAN PREPARATLARINDA
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Ayşegül KAYA**

**Danışman
Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSY.10.3317 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

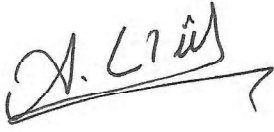
Adı-Soyadı: Ayşegül KAYA

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Etanolun İnce Barsak Mekanik Aktivitesine Olan Etkisinin İzole Sıçan Preparatlarında Araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

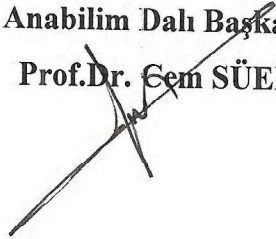
Tezi Hazırlayan
Ayşegül KAYA



Danışman
Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ



Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr. Gem SÜER



Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ Danışmanlığında **Ayşegül KAYA** tarafından hazırlanan “**Etanolun İnce Barsak Mekanik Aktivitesine Olan Etkisinin İzole Sıçan Preparatlarında Araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalı **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

..... / / 2011

JÜRİ

Danışman : Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Üye : Prof. Dr. Cem SÜER

Üye : Prof. Dr. Yusuf CANER

İmza

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yapılanmasında ve gelişiminde bana değerli fikirleri ile yol gösteren, yüksek lisans dönemim süresince akademik hayatımda ufkumun genişlemesini sağlayıp, merak duygusu aşılayarak tam anlamıyla bir bilim insanı sabrı ve heyecanı ile beni bilime bağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Asuman Gölgeli' ye çok teşekkür eder, şükran duygularımı sunarım.

Değerli fikirleri ve önerileriyle bana destek olan Tez çalışmam boyunca hem akademik gelişimime hem de motivasyonumu yüksek tutmada destek olan Sayın Prof. Dr. Sami Aydoğan'a şükran duygularımı sunarım.

Bu tezin hazırlanma safhasına kadar geçen sürede ve eğitim sürecimde emeği geçen Prof. Dr. Cem Süer, Prof. Dr. Nazan Dolu, Prof. Dr. Nurcan Dursun, Prof. Dr. Meral Aşçıoğlu ve Uzm. Seda Artış'a teşekkürü bir borç olarak görüyorum.

Derya Deniz Elalmış'a tezim boyunca sevgi dolu sıcaklıklarıyla bana yol gösterici ve her zaman yanımda olduğu için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca hep yanımda olan, maddi manevi hiçbir desteklerini sevgilerini esirgemeyen, sonsuz destek, sabır ve anlayışları için sevgili anneme, sevgili babama, sevgili ağabeyim Kadir, erkek kardeşim Muttalıp ve eşim Ahmet'e çok teşekkür ederim.

ETANOLÜN İNCE BAĞIRSAK MEKANİK AKTİVİTESİNE OLAN ETKİSİNİN İZOLE SIÇAN PREPARATLARINDA ARAŞTIRILMASI

Ayşegül KAYA

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2012

Danışman: Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ

KISA ÖZET

Alkolün bağırsak aktivitesine olan etkisini araştırmak amacı ile planlanan bu çalışmada 200-250 g ağırlığında 48 Swiss albino türü yetişkin dişi sıçanlar kullanıldı. Anestezi altında sıçanların abdomeni açıldı ve hızlı bir şekilde bağırsak segmentleri izole edildi. Yaklaşık 1 cm uzunluğundaki ince bağırsak preparatları Tyrode solüsyonu içeren 20 ml'lik cam organ banyosu içerisine 1 g tonus altında asıldı. Banyo ortamı %95 O₂ ve %5 CO₂ ile sürekli olarak gazlandırılıp, ortam sıcaklığı 37°C'de sabit tutuldu. Deneysel veriler izometrik transdüser (May FDT 10-A MP30) ile bilgisayar donanımlı farmakolojik veri analiz sistemine (BIOPAC, MP30) kaydedildi.

Dengelenme süresinin sonunda izole sıçan ince bağırsak preparatlarının spontan mekanik aktivitesi kaydedildi, ortama ilave edilen etanol (200 µl) varlığında mekanik aktivitedeki değişiklikler (sarsı gerimi ve tonus değişimi) gözlemlendi. Kontrol grubunda ortama ikinci kez ilave edilen etanolla kas tonusu ve sarsı gerimindeki % değişim hesaplandı. Deney grubunda adrenerjik nöron blokörü guanetidin, muskarinik reseptör blokörü atropin, fosfolipaz C inhibitörü neomisin, potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum, H₂ reseptör blokörü cimetidine, histamine H₁ antagonisti Pirilamine, histamine H₃ agonisti R-alfa methylhistamine, selektif histamin H₃ antagonisti thioperamide ilk etanol ilavesinden sonra ortama ilave edilmiştir. Kimyasalların ilavesinden sonra ikinci kez ortama eklenen etanolla sarsı gerimi ve kas tonusundaki % değişim hesaplanmıştır.

Bütün deneylerde etanol izole sıçan ince bağırsak preparatının kas tonusunda azalmaya neden oldu. Sarsı gerimindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Mekanik aktivitede azalma şeklindeki gevşeme cevaplarından, histamin H₃ reseptörleri hariç muskarinik ve adrenerjik yollar, fosfolipaz C yolu, potasyum kanallarının aktivasyonu ve histamin H₁, H₂ reseptörleri üzerinden aktive olan mekanizmaların sorumlu olabileceğini sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: 1. Etanol 2. İnce bağırsak 3. Mekanik aktivite 4. Sarsı gerimi 5. Kas tonusu

INVESTIGATING THE EFFECT OF ETHANOL ON SMALL INTESTINE ACTIVITY IN ISOLATED RAT PREPARATIONS

Ayşegül KAYA

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi, January 2012

Danışman: Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ

ABSTRACT

Fourty eight adult Swiss albino female rats weighing 200-250 grams were used to investigate the effect of alcohol on intestine activity in the present study. Abdomens of the rats were opened under anesthesia and segments of the intestine were rapidly isolated. Small intestine preparations with a length of nearly 1 cm were hung within 20 ml glass organ bath under 1 g tonus. Bath atmosphere was constantly gassed with 95% O₂ and 5% CO₂ by holding temperature at 37°C. Experimental data were recorded in computer based pharmacological data analysis system (BIOPAC, MP30) by isometric transducer (May FDT 10-A MP30).

Spontaneous mechanical activity of isolated rat small intestine preparations were recorded by the end of balancing period and changes (tremor tension and tonus change) in mechanical activity with supplemented ethanol (200 µl) were observed. Percentage of change in muscular tonus and tremor tension of the control group in which the ethanol was secondly added was calculated. Adrenergic neuron blocker guanetidin, muscarinic receptor blocker atropine, phospholipase C inhibitor neomisin, potassium channel blocker tetratilamonyum, H₂ receptor blocker cimetidine, histamine H₁ antagonist Pyrilamine, histamine H₃ agonist R-alpha methyhistamine, selective histamine H₃ antagonist thioperamide were added after first ethanol supplementation in the experiment group. Percentage of change in muscular tonus and tremor tension by secondly added ethanol was calculated after supplementation of chemicals.

Ethanol led to decrement in muscular tonus of isolated rat small intestine preparations in all experiments. Changes in tremor tension were not found to be statistically significant. It was concluded that mechanisms activated via histamine H₁, H₂ receptors and activations of muscarinic and adrenergic pathways, phospholipase C way and potassium channel except for histamine H₃ receptors might be responsible for relaxation responses in the shape of decrement in mechanical activity.

Key Words: 1. Ethanol 2. Small intestine 3. Mechanical activity 4. Twitch tension
5. Muscular tonus

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
 1.GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNCE BAĞIRSAK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
2.1.1. Sindirim ve Emilim Fonksiyonu	5
2.1.2. Endokrin Fonksiyonlar	6
2.1.3. İmmun İşlevler	7
2.2. İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTESİ VE İNNERVASYONU	7
2.3. ETANOL	9
2.4. ETANOLÜN ABSORBSİYONU	9
2.5. ETANOLÜN METABOLİZMASI	10
2.6. ETANOLÜN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ	11
2.7. ETANOL İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR	12
2.8. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL AJANLAR	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. KONTROL DENEYLERİ	18
3.2. GUANİDİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	18
3.3. ATROPİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	19
3.4. NEOMYCİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	20
3.5. TETRAETHYLAMMONİUM'UN UYGULANDIĞI DENEYLER	20
3.6. CİMETİDİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	21
3.7. PYRİLAMİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	22
3.8. R-ALFA METHYLAMMONİUM'UN UYGULANDIĞI DENEYLER	22

	<u>Sayfa no</u>
3.9. THİOPERAMİDE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER	23
3.10 SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİKSEL ANALİZ	24
3.11 KULLANILAN İLAÇLAR VE SOLÜSYONLARIN HAZIRLANMASI.....	25
4. BULGULAR	25
4.1. KONTROL GRUBU	27
4.2. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE GUANİDİNE'İN ETKİSİ	27
4.3. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE ATROPİNE'İN ETKİSİ	30
4.4. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE NEOMYCİNE'İN ETKİSİ	31
4.5. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE TETRAETHYLAMMONİUM'UN ETKİSİ	34
4.6. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE CİMETİDİNE'İN ETKİSİ.....	36
4.7. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE PYRİLAMİNE'İN ETKİSİ.....	38
4.8. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE R-ALFA METHYLAMMONİUM'İN ETKİSİ.....	40
4.9. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE THİOPERAMİDE'İN ETKİSİ.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
6.KAYNAKLAR	50
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

Ca ⁺²	Kalsiyum iyonu
GİP	Gastrik inhibitör peptid
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
IgA	immunglobulin A
DDL	Düşük dansiteli lipoprotein
YDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
ACTH	Adrenokortikotropin hormonu
BK	Ca ²⁺ ile aktive edilen yüksek kondüktanslı potasyum kanalları
NMDA	N-metil D-aspartat
GABA	Gamaamino butirik asid
IP3	1,4,5-inositol trifosfat
dk	dakika
TEA	Tetraetilamonyum
IK	Ca ²⁺ ile aktive edilen orta kondüktanslı potasyum kanalları
5-HT	5-hydroxytryptamine
GPI	Guinea pig ileum
NMH	N alfa-methylhistamin
β	Beta
CO ₂	Karbondioksit
Ach	Asetilkolin
gr	gram
M	Molar
NaCl	Sodyum klorür
KCl	Potasyum klorür
CaCl ₂	Kalsiyum klorür
NaHCO ₃	Sodyum karbonat
MgSO ₄	Magnezyum sülfat
NaH ₂ PO ₄	Sodyum fosfat

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.1: Kimyasalların varlığında etanolün sarsının geriminde % değişimi ortalama ve standart hata değerleri (n=4)	26
Şekil 2.1 Bağırsağın enine kesiti.	4
Şekil 2.2 Jejunal mukoza	4
Şekil 2.3 İleal mukoza.	5
Şekil 2.4 Etanolün oksidasyonu	10
Şekil 3.1 Anestezisi altında abdomeni açılıp bağırsak segmentleri hızlı bir şekilde izole edilen sıçan.....	16
Şekil 3.2 Rompun- Ketalar anestezisi altında abdomeni açılan sıçan.....	17
Şekil 3.3 Guanidine molekül şekli	18
Şekil 3.4 Atropin molekül şekli	19
Şekil 3.5 Neomycin molekül şekli	20
Şekil 3.6 Tetraetilamonyum molekül şekli	20
Şekil 3.7 Cimetidine molekül şekli	21
Şekil 3.8 Pirilamine molekül şekli.....	22
Şekil 3.9 R-alfa methylhistamine molekül şekli.....	22
Şekil 3.10 Thioperamide molekül şekli.....	23
Şekil 4.1 Kontrol grubunda etanolün (200µl) izole sıçan düz kas tonusunda azalma şeklindeki gevşeme cevabı.....	26
Şekil 4.2 Kontrol grubunda etanol (200µl) varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivite kayıt örneği	27
Şekil 4.3 Guanidine(10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi (n=4). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. (P<0.05)	28
Şekil 4.4.a. Guanidine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	29
Şekil 4.4.b. Guanidine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.....	29
Şekil 4.5 Atropin (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi (n=4). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. (P<0.05)	30

Sayfa No

Şekil 4.6. a	Atropin uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	31
Şekil 4.6. b	Atropin varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.....	31
Şekil 4.7	Neomycine (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$)	32
Şekil 4.8.a.	Neomycine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	33
Şekil 4.8.b.	Neomycine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.	33
Şekil 4.9	Tetraetilamonyum (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$)	34
Şekil 4.10.a.	Tetraetilamonyum uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	35
Şekil 4.10.b.	Tetraetilamonyum varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.	35
Şekil 4.11	Cimetidine (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$)	36
Şekil 4.12.a.	Cimetidine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	37
Şekil 4.12.b.	Cimetidine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.....	37
Şekil 4.13	Pyriamine (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$)	38
Şekil 4.14.a.	Pyriamine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	39
Şekil 4.14.b.	Pyriamine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.....	39
Şekil 4.15	R-alfa methylhistamine (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc:Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).....	40
Şekil 4.16.a.	R-alfa methylhistamine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı	41
Şekil 4.16.b.	R-alfa methylhistamine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.	41

Sayfa No

- Şekil 4.17** Thioperamide (10^{-5} M) uygulanan İzole sıçan incebağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 µl) uygulamasıyla meydana gelen % değişimi. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$)42
- Şekil 4.18.a.** Thioperamide uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı43
- Şekil 4.18.b.** Thioperamide varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı. ..43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol bütün dünyada yaygın olarak tüketildiğinden, alkolün insan sağlığına olan etkileri bir çok araştırmanın konusu olmuştur (1-4). Alkollü içecek alınması halinde etanol mide ve ince bağırsağın içine geçerek hızla emilir ve tüm vücuda dağılır. Etanol, su orantılı vücut dokularına girer. Bu nedenle, vücuda giren fazla miktardaki etanol, kan, beyin, dokusunda daha çok, kas ve yağ dokusunda daha az bulunur. Etanolün gastrointestinal sistemde nekroz oluşturabildiği ve gastrik mukozaya zarar verdiği bilinmektedir (5). Etanol, midede gastrin ve hidroklorik asit salgısını arttırmaktadır (6). Etanole bağlı gastrik hasarda lipid peroksidasyonunun sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (7). Ayrıca, etanolün pro-inflamatuar etkiye sahip olduğu ve bu etkinin de alkole bağlı gastrik hasarda rol oynadığı bildirilmiştir (8). Özofagus ve mide dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada alkolün bu her iki organ morbiditesini anlamlı bir şekilde artırdığı ileri sürülmüştür (9). Sıçan astrositlerinde yapılan bir diğer çalışmada ise etanolün apoptotik etkisinin olduğu ve bu etkinin kafein ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi ile potansiyalize edilebileceği ileri sürülmüştür (10). Etanolün farmakolojik etkilerine yönelik olan ve sonuçları itibari ile ilginç sayılabilecek diğer bir çalışma ise Xiao ve arkadaşları tarafından superior servikal gangliyonlarda yapılmıştır (17). İlgili çalışmada, etanolün hem intraselüler kalsiyum depolarından Ca^{+2} salınımını sağlayarak bazal kalsiyum artışına neden olduğu hem de voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından Ca^{+2} influksunu inhibe ettiği ileri sürülmüştür (11).

Etanol ile ilgili bu çalışmalara karşılık etanolün farmakolojik anlamda kas fonksiyonlarına olan etkileri de araştırılmış (12,14) ancak buna yönelik moleküler düzeydeki çalışmalar yetersiz kalmıştır. Sıçan aortasında etanolün kasılma oluşturduğu ve bu kasılmadan intraselüler (14) Ca^{+2} ve proteinkinaz C'nin (15,16) sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Diğer bir alkol tipi olan metanol'ün, kastırıcı ajana bağlı olarak, sıçan aortik düz kasında hem kasılmaya hem de gevşemeye neden olması ilginç bir bulgudur (17).

Diğer taraftan kedi gastrik fundusunda etanolün kasılmaya neden olduğu bildirilmiş ve bu kasılmada fosfolipaz A₂ ve siklooksijenaz yollarının katkısı olabileceği ileri sürülmüştür (18). Buna zıt olarak, yine kedi gastrik düz kaslarında yapılan diğer bir çalışmada ise etanolün ilgili dokudaki spontan fazik kontraksiyonları inhibe ettiği rapor edilmiştir (19).

Alkolün çok sık kullanılan bir içecek olması, düz kas aktivitesine farklı etkilerinin bildirilmesi bu çalışmayı planlamaya yönlendirmiştir. Etanolün mide düz kasına dual etkisinin gösterilmesi, bağırsaklarda da araştırılmasının gerekliliğini oluşturmuştur.

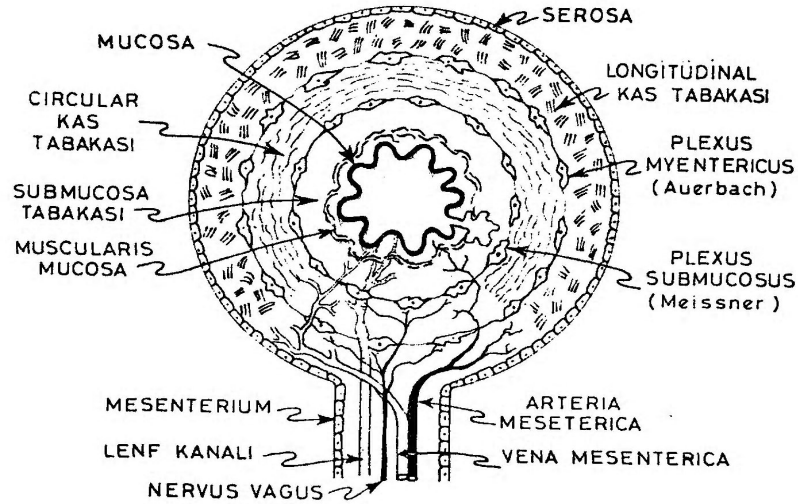
Etanolün mide dokusunda oluşturabildiği gevşeme cevapları ilgi çekicidir ve etanolün bu etkisi de yeterince aydınlatılamamıştır. Vücuda giren etanolün %20 si midede % 80 ni ise ince bağırsaklarda absorbe olur, yani bağırsaklar mideden daha fazla etanolden etkilenebilir. Etanolün bağırsak dokusu üzerindeki etkilerini araştırarak çalışmaya ise rastlamadık. Bu nedenle şimdiki çalışmada, izole sıçan ince bağırsak dokusunda etanolün barsak mekanik aktivitesi üzerinde ne tür etkisi olduğunu ve bu etkiden hangi mekanizmaların sorumlu olabileceğine açıklık getirebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

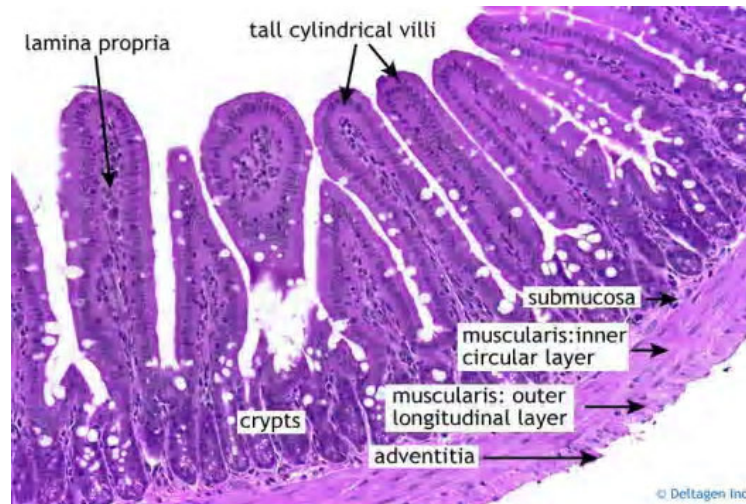
2.1. İNCE BAĞIRSAK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

İnce bağırsak duodenum, jejunum ve ileumdan oluşan, besinlerin sindiriminin ve emiliminin gerçekleştiği hayati bir organdır. Yaklaşık uzunluğu 5 m olup bunun % 60 'ı ilium, % 40'ı duodenum ve jejunum tarafından oluşturulur. İncebağırsağın emilim alanı 200-400 m² kadardır. Yüzey alanındaki bu genişlik intestinal mukoza katlantıları (valvulae conniventes), villuslar ve mikrovilluslar sayesinde oluşturulur. Villuslar ince bağırsak lümenine doğru çıkıntı yapan uzantılardır, mikrovilluslar ise yaklaşık 1 µm uzunluğunda 0.1 µm çapında olup enterositlerin uzantılarıdır. Villüslerin venöz dolaşımı portal sisteme dökülür, lakteal ismi verilen lenfatik damarlar emilen yağın torasik duktusa iletilmesini sağlarlar (20,21) (Şekil 2.1). İncebağırsak hücreleri 4 gruba ayrılabilir. Bunlar enterositler, goblet hücreleri, Paneth hücreleri ve endokrin hücrelerdir. Hücrelerin % 95 i enterositler, enterositlerin mikrovillusları içinde hidrolaz peptidaz gibi enzimler, taşıyıcı proteinler ve çeşitli ligandlar için reseptörler bulunur. Enterositlerin basolateral membranında yer alan Na-K pompası (Na⁺/K⁺ - ATPaz) emilim için gerekli enerjiyi sağlar. Adenilat siklaz enzimi cAMP oluşturarak çeşitli uyarılara karşı su ve tuz sekresyonunu meydana getirir (20,22). İncebağırsakta emilim villuslarda meydana gelirken, kriptlerde (küçük boşluk yahut kesecik) yerleşen hücreler sekresyon yaparlar. İncebağırsakta baskın olay emilim olduğu halde bazı patolojik durumlarda sekresyon ön plana çıkabilir, bakteriyel toksinler, safra tuzları, sitokinler,

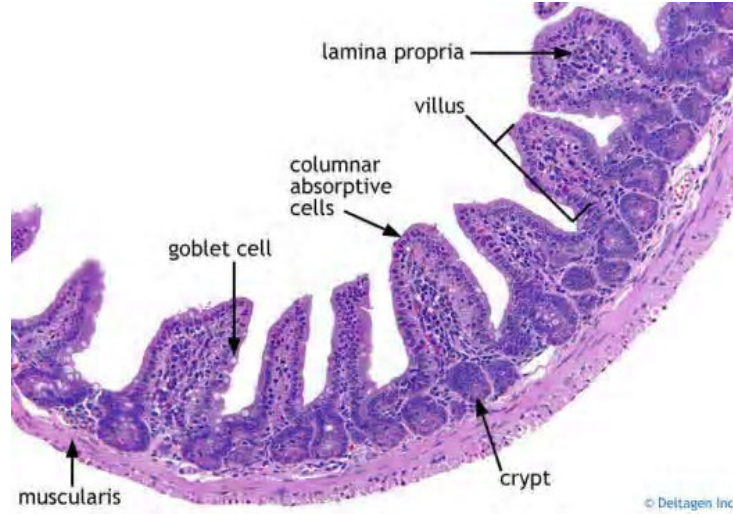
prostoglandinler ve bazı hormonlar sekresyonu uyarabilir. Goblet hücrelerinde mukus oluşturulur, enteroendokrin hücreler peptid hormonlar ve parakrin maddeler sekrete ederler. Paneth hücreleri kriptlerin dip kısmında yer alır ve lizozim ve defensin gibi maddeler salgılayarak mukozanın korunmasında rol alırlar.



Şekil 2.1. Bağırsağın enine kesiti.



Şekil 2.2. Jejunal mukoza.



Şekil 2.3. İleal mukoza anatomisi.

Mide ile kalın bağırsak kısmı arasında bulunan ince bağırsakların fonksiyonları kısaca kimusu (mide özsularına maruz kalmış, ama henüz bağırsaklara geçmemiş besin) distale doğru ilerletmek, sindirim ürünlerinin karışmasını ve emilmesini sağlamak, immün görevler üstlenmek ve endokrin fonksiyonlar göstermek olarak sayılabilir. Bu fonksiyonların hepsi kısaca aşağıdaki gibi anlatılabilir (23, 24).

2.1.1. Sindirim ve Emilim Fonksiyonu

Alt sınıflara ayrılarak şöyle anlatılabilir;

i) **Yağlar:** Pankreatik lipaz yardımıyla hidrolize edilen trigliseritler, miçeller oluşturmak üzere safra tuzları ile birleşir (24). Sonra oluşan miçeller enterositlerin fırçamsı kenarına kadar ulaşır. Bu seviyede miçeller çözünür, safra tuzları tekrar lümene dönerken yağ asitleri ve monogliseridler pasif difüzyonla hücre içine girerler. Hücre içinde trigliseritler tekrar oluşup şilomikron yapısına katılırlar. Oluşan şilomikronların önemli bir kısmı lenfatiklere karışırken bir kısmı ise portal dolaşıma katılır. Yağ asitlerinin kısa zincirli olanları ise doğrudan portal dolaşıma geçebilir. Lümene tekrar gönderilen safra tuzları terminal ileum seviyesinde emilerek portal dolaşım ile karaciğere gider ve tekrar duodenuma salınır bu dolaşıma “**enterohepatik dolaşım**” denir (23). Vücuttaki toplam safra tuzu miktarı 5 gramdır ve her gün bunun yaklaşık %10’u dışkı ile kaybedilir. Kaybedilen bu 0,5 gramlık safra tuzu karaciğer tarafından yeniden üretilerek sindirim işlemi için kullanılır.

ii) **Karbonhidratlar:** Karbonhidrat sindiriminde ana görevi gören pankreatik lipaz (pankreasın duktal hücreleri tarafından salgılanan, trigliserit moleküllerini hidroliz eden, lipaz türü enzimdir) duodenum düzeyinde önemli bir sindirim aşamasını gerçekleştirir. Jejunum düzeyine gelindiğinde karbonhidratların önemli bir kısmı disakkaritlere veya trisakkaritlere kadar indirgenmiş olur. Karbohidratların kalan sindirimi ise ince bağırsak epitelinin fırçası kenarındaki özgün enzimler sayesinde gerçekleşir. Glikoz ve galaktoz enterosit içine aktif transport ile fruktoz ise kolaylaştırılmış diffüzyon ile geçer.

iii) **Proteinler:** Protein sindirimi midede başlar ve en önemli kısmı ise duodenumda yapılır. Mide asidi sayesinde denatüre olan proteinler, pepsin aktivitesiyle parçalanırlar. Tripsin pankreastan salgılanan tripsinojenin duodenumda enterokinaz ile aktifleşmesiyle oluşur ve diğer pankreatik proteazları aktifleştirir. Bu enzimler sayesinde proteinler daha küçük polipeptidlere ya da tek tek aminoasitlere kadar parçalanır. Oluşan yapılar peptid transport mekanizmaları ile enterosit içine taşınırlar.

iv) **Su ve Elektrolitler:** Oral yol ile alınan suya ek olarak mide, safra salgıları, pankreas ile ince bağırsak salgıları sayesinde günlük 8-10 lt. su ince bağırsak lümenine girer. İnce bağırsak lümenine giren bu suyun 500 ml. si dışında kalan miktarı geri emilir. Na, K, Cl, Ca ve bikarbonat da ince bağırsaklardan emilir.

2.1.2. Endokrin Fonksiyonlar

İnce bağırsak mukozasında bulunan nöroendokrin hücrelerden salgılanan çeşitli peptid yapıdaki maddelerin fizyolojide önemli rolleri vardır.

i) **Sekretin:** Asidik yapıdaki mide içeriğinin duodenum mukozasına teması ile salgılanır. Pankreastan su ve bikarbonattan zengin salgı yapılmasını uyarırken, gastrin salgısını inhibe eder.

ii) **Kolesistokinin:** Bazı aminoasitlerin ve yağ asitlerinin bağırsak mukozasına temas etmesi ile salınır. Oddi sfinkter tonusunun azalması, safra kesesinin kasılması ve pankreastan enzim salgılanmasını uyarır. Ayrıca pankreastan insülin salgılanmasını ve bağırsak motilitesini uyarır. Bağırsak lümeni içinde safra salgılarının artması ve tripsin aktivitesinin artması ile kolesitokinin salgısı inhibe olur.

iii) **Diğer peptidler:** Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP) lümen içi yağ ve glikoz artışı ile salgılanır ve insülin salgısını uyarır. Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) vazodilatasyona yol açar, pankreas ve bağırsak salgısını arttırır. Somatostatin, motiliteyi ve tüm bu bağırsak peptidlerinin salgısını inhibe eder.

2.1.3. İmmun İşlevler

İnce bağırsak savunma sisteminin en önemli parçası lamina propriadaki plazma hücrelerinden salgılanan salgısal immunglobulin A (IgA) dır. Bu IgA mukozal yüzeyde bulunarak bağırsak lümeni içerisine giren bir çok toksik etkeni ve bakteriyel ajanı nötralize eder. Bu mukozal IgA yı aşabilen ajanlar submukozal lenfatik ganglionların M hücreleri aracılığıyla lenfoblastlara iletilir ve bu hücrelerin salgıladığı IgA ile etkisiz hale getirilirler (23).

2.2.İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTESİ VE İNNERVASYONU

İncebağırsağın motilitesi sayesinde besin maddeleri pankreas ve safra salgısı ile karışır, oluşan kimus duodenumdan kolona doğru ilerletilir. Bu sayede bir yandan emilim gerçekleşirken bir yandan da emilmeyen maddeler uzaklaştırılır. İncebağırsağın transit zamanı yaklaşık 2-4 sattir (20,22).

İncebağırsakta meydana gelen kasılma hareketi longitudinal ve sirküler düz kasların sayesinde gerçekleşir. İntestinal kas tabakasının her hangi bir yerinde aksiyon potansiyeli oluştuğunda, bu uyarı kas tabakasında her yöne doğru iletilir. Uyarının iletilmesi düz kas liflerini birbirlerine elektriksel olarak bağlayan kolay geçiş bölgeleri (gap juntionlar) ile sağlanır. Kolay geçiş bölgeleri hücreler arası iyon akışını sağlarlar.

Enterik sinir sistemi myenterik ve submukozal pleksuslardan oluşur. Myenterik pleksus (Auerbach) düz kas tabakaları arasında yer alır ve motiliteyi sağlar. Submukzal pleksusun (Meissner) lokal kan akışını ve epitelyal sekresyonu düzenlediği düşünülmektedir. Enterik sinir sistemi otonomik fonksiyon gösterir, ancak parasempatik ve sempatik sinir sisteminin de gastrointestinal sistem fonksiyonu üstüne etkisi vardır. Parasempatik sistemi genel olarak enterik sinir sistemi üstünde uyarıcı etkiye sahipken, sempatik sinir sistemi inhibisyon yapıcı etki gösterir.

İncebağırsakta görülen hareket şekilleri ise segmentasyon, peristaltizm ve migrasyon olarak sınıflanabilir.

Segmentasyon: İncebağırsağın en sık görülen hareket tarzıdır. Yaklaşık 1-2 cm'lik bir bağırsak segmentinde kasılma meydana gelmesi ile kimus hem ileri hem de geriye doğru hareket eder. Kasılma sonlandığında kimus yine eski yerine döner, bu hareket sayesinde kimus pankreas sıvıları ve safra ile karışır ve emilim yüzeyi ile temas etmiş olur. Segmentasyon hareketi duodenumda yaklaşık 12 dakikada 1, ileumda ise yaklaşık 8 dakikada 1 meydana gelir. Kasılmanın süresi 5-6 saniyedir. Segmentasyon hareketi incebağırsağın karıştırıcı hareketi olarak düşünülebilir (20,22).

Peristaltik kasılmalar: Peristaltizm tüm ince bağırsakta görülen bir harekettir ancak kısa segmentlerde meydana gelen bu hareketin kimusun taşınmasındaki rolü kısıtlıdır. Peristaltik hareketlerin meydana gelmesi ince bağırsak lümeninin gerilmesine bağlıdır, incebağırsağa gelen besin maddeleri bağırsak duvarının gerilmesine ve myenterik pleksusun uyarılmasına neden olur (20,22).

Migrasyon: Migratuar motor kompleks emilimin olmadığı interdigestif periyotta meydana gelir. Bağırsağın emilimden geriye kalan kimustan temizlenmesini sağlayan, 84-112 dakikada bir meydana gelen ve 10 dakika kadar sürebilen bir harekettir. Bu hareket mideden başlayarak kolona kadar devam ederek artıkların temizlenmesini sağlar ve ince bağırsakta bakteri çoğalmasını da kısmen engellemiş olur. Migratuar motor kompleks 3 değişik fazdan oluşur, 1.faz durağan ve en uzun süren fazdır. 2. faz aralıklı rasgele kasılmaların meydana geldiği dönemdir. 3.faz ise kuvvetli ritmik kasılmaların olduğu 10-20 cm'lik bağırsak segmentlerinin kasıldığı, yukarıda ifade edilen ince bağırsak temizliğinin meydana geldiği fazdır. Faz 3'ün motilin tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. İncebağırsakta bakteri çoğalması olan kişilerde bu hareket defektif ya da noksandır (20,22).

İntestinal düz kas hücresinin elektriksel aktivitesi 2 çeşit elektriksel dalga sağlanır. Bunlar yavaş dalga potansiyeli ve spike potansiyeli olarak isimlendirilir. Yavaş dalga potansiyeli gerçek bir aksiyon potansiyeli değildir, incebağırsağın çeşitli bölgelerinde frekan değişiklik gösterir. Ortalama dakikada 12 yavaş dalga meydana gelir, frekans ileoçekal bölgeye yaklaştıkça azalır. Spike potansiyelleri ise gerçek aksiyon potansiyelleridir. Düz kas hücresinin istirahat membran potansiyeli pozitifleşince ortaya çıkar (25). Segmentasyon hareketinin gücü ve frekansı yavaş dalgalar ile sağlanır. Segmentasyon kasılması ancak yavaş dalga spike oluşturursa meydana gelir. Spike oluşması için membran potansiyelinin yeterince depolarize olması gerekir.

Segmentasyonun frekansı yavaş dalganın frekansı ile ilişkilidir. Yavaş dalganın frekansını sağlayan hücreler bağırsak duvarında bulunana pace-maker hücreleridir. Düz kas hücreleri arasında yer alan bu hücelere Cajal interstisiyel hücreleri adı verilmektedir. Bu hücrelerinin nöral aktiviteden ve hormonlardan etkilenmediği kabul edilir, intrasellüler Ca'un siklik dalgalanması aktiviteleri için gereklidir (20,21,25). Segmentasyonun kasılma gücü yavaş dalganın oluşturduğu spikelerle ilişkilidir. Yavaş dalga amplitüdü spike frekansını da kontrol eder, dolayısıyla yavaş dalga amplitüdü arttığında spikelerin frekansı da artar ve daha kuvvetli kasılmalar meydana gelir. Yavaş dalga amplitüdü hormonlarla ilişkilidir. Gastrin, kolesistokinin, motilin ve insülin sindirim sırasında yavaş dalga amplitüdünü artırır, sekretin ve glukagon ise azaltır (25).

2.3. ETANOL

Alkol, organik bir bileşik olup doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil gruplarından meydana gelmektedir. Alkollü içeceklerde etil alkol (etanol) bulunmaktadır ve kimyasal yapısı $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ olarak simgelenmiştir (26). Etanol iki karbonlu, alifatik yapıda bir alkoldür. Etanol, vücuttaki tüm bariyerlerden geçebilen, psikoaktif bir ilaçtır.

Günümüzde etanolün cilt antiseptiği olarak kullanımı dışında ilaç olarak fazla bir önemi yoktur (6). Ancak alkollü içkiler şeklinde tüm dünyada sık kullanılan bir içecek olması ve kullanımına bağlı vücuttaki zararlı etkileri nedeniyle etanolün farmakolojik etkilerine yönelik yapılan bilimsel çalışmalar önem arz etmektedir.

2.4. ALKOLÜN ABSORBSİYONU

Ağız yolundan alınan alkol mide-bağırsak kanalında basit difüzyonla hızlı bir şekilde absorbe edilir. Absorpsiyon hızının fazla olması, sıvı olmasına, molekülünün ufak olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Alındıktan beş dakika sonra kanda belirir. Aç karna alındığında içilen miktarın %20'si mideden, geri kalan ince bağırsaktan absorbe edilir. İnce bağırsaktan olan absorpsiyonun hızı mideden olana göre daha fazladır. Normal bir kimsede tek bir dozdan sonra maksimum kan konsantrasyonuna 40-60 dakikada eriştiği halde, gastrektomili hastada bu süre yaklaşık 20 dakikadır. Mide dolu olduğu taktirde, mideden absorpsiyon yavaşlar; ayrıca bu durumda midenin boşalma süresi uzadığından dolayı ince barsağa geçiş gecikir. İnce barsağa gelen alkolün hepsi buradan absorbe edilir; alkol kolona erişemez. Rektal yoldan tatbik edildiğinde kolon mukozasından da kolayca absorbe edilir (26).

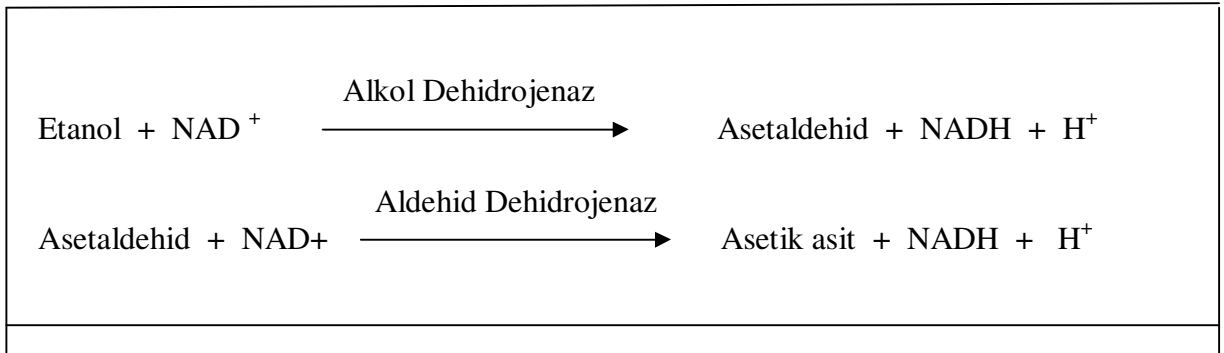
2.5. ALKOLÜN METABOLİZMASI

Dünya’da insanların % 80’inin herhangi bir zaman zarfında tükettiği düşünülmektedir (27). Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücut boşluklarındaki sıvılarda (BOS ve aköz humor gibi) alkol konsantrasyonu kandakine yaklaşık olarak eşittir. Plasentadan fetal dolaşıma kolayca geçer. Fötüs kanındaki konsantrasyonu anne kanındakine eşittir.

Vücuda giren alkolün % 90’ı biyotransformasyon suretiyle elimine edilir. Duodenumdan emilen etanolün % 90’ı alkol dehidrogenaz enzimi ile asetaldehide dönüştürülmekte ve aldehit dehidrogenaz yolu ile asetik aside çevrilerek sitrik asit siklusuna katılmakta veya asetil ko-enzimA’ya çevrilerek metabolize edilmektedir (27).

Etanolden türetilen ve çeşitli hücre yapılarına zarar veren serbest radikallerin, ROT üretimini tetiklediği düşünülmektedir. Deneysel olarak verilen alkol, dokuda oksidan/antioksidan dengesini bozmaktadır. Alkolün etkisiyle oksidanların artışı araştırılmıştır (28,29). Oral yolla alınan etanol, başka bir ürüne dönüştürülmeden gastrointestinal sistemden absorbe edilmektedir.

Etanol Vücutta; % 90-98’i karaciğerde oksidasyon suretiyle metabolize edilir (oksidasyon iki basamakta gerçekleşir; birinci basamak etanolün asetaldehide oksitlenmesi, ikinci basamak ise asetaldehidin asetik aside oksitlenmesidir).



Şekil 2.4. Etanolün oksidasyonu (30)

Geri kalan % 2-10’luk kısmı akciğerlerde alveollerden nefese atılmak suretiyle, böbreklerden idrar içine itrah edilmek ve ter bezleri tarafından salgılanmak suretiyle uzaklaştırılır. Böbrek, mide, ince bağırsak, akciğer, kalp, beyin, kan hücreleri ve iskelet kası da az miktarda fakat belirgin alkol oksidasyon kapasitesine sahiptirler. Etanole akut

maruziyet karaciğer enzimlerinde inhibisyon oluştururken, kronik maruziyet enzim indüksiyonuna neden olur. Bu nedenle uzun süre alkol kullanan kişilerde enzim sistemlerindeki duyarlılık artışı nedeniyle etanolün metabolizması daha hızlıdır (31).

Etanol, meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermantasyonu sonucu elde edilebilmektedir. Bu nedenle tarih boyunca hemen hemen her toplumda alkollü içkiler bilinmekte ve kullanılmaktadır. M.Ö. 2000 yıllarında Babil’de Hammurabi Yasaları’nda şarap ticaretinden söz edilmektedir (31).

2.6. ETANOLÜN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

Alkol iştah artırır. Bunda alkollü içkinin lezzeti, öfori hali, inhibasyondan kurtulma ve alkol tarafından mide asit salgısının tenbih edilmesi gibi etkenlerin katkısı vardır. Piyasada mevcut iştah artırıcı bazı müstahzarlar şarap içinde çözünmüş bazı acı maddeleri içerirler. Bunların etkisi, esas itibarıyla, sıvağ (taşıyıcı) olarak kullanılan şarap içindeki alkole bağlıdır.

Alkol midede antrum bölgesindeki lokal etkisi ile gastrin salgılanmasını artırır; böylece hidroklorik asit salgısını çoğaltır. % 7’lik alkol solüsyonu midenin asit salgılama kapasitesini ölçmek için bir test maddesi olarak kullanılabilir. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler sulandırılmadan ve fazla miktarda alınırsa, midede şiddetli irritasyon, motilitede ve asit salgısında azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, mide boşalma süresinde uzama ve bir süre sonra bulantı ve kusma oluşur.

Peptik ülserli hastalarda alkol kontrindikedir. Bu hastalığı geçirmiş olan kişiler, gerektiğinde antikolinergik ve antasid bir ilaçla birlikte alkol alabilirler. Alkoliklerin az bir kısmında midede atrofik gastrit gelişir. Fazla miktarda alınan alkol bağırsak tahrişi ile diyareye sebep olabilir (32).

Etanol, hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe ederek diüreze neden olur. Düşük konsantrasyonda solunum merkezini stimüle ederek solunumu hızlandırırken yüksek konsantrasyonda solunumu belirgin derecede deprese eder. Akut alkol zehirlenmesinde başta gelen ölüm nedeni solunum durmasıdır (33).

Etanol, genellikle vazodilatasyon oluşturarak periferik damar rezistansını düşürür.

Cilt damarlarında oluşturduğu vazodilatasyon nedeniyle ciltte kızarmaya neden olur. Düşük veya orta miktarda alkol alımı bradikardiye neden olabilir. Genellikle kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik aktivasyon nedeniyle taşikardi gelişebilir.

Uzun süre yüksek miktarda alkol alımı sonucu miyokard kontraktilitesinde azalma meydana gelebilir.

Etanol gastrointestinal sistemde gastrin salgılanmasını stimüle ederek hidroklorik asid salgısını artırır. Yüksek konsantrasyondaki etanol midede şiddetli irritasyon, motilitede azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Ayrıca vücudun uzun süre yüksek konsantrasyonda etanole maruz kalması sonucu kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, sinir sistemi, karaciğer ve kas fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelebilir (1,34). Etanolün lipid metabolizması üzerindeki etkileri etanol konsantrasyonuna göre değişkenlik gösterebilir; düşük konsantrasyondaki etanol yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyini artırır iken düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyini düşürür. Yüksek konsantrasyondaki etanol ise DDL düzeyini artırır. Ayrıca etanolün, kullanılan her konsantrasyonda, plazma trigliserid düzeyini arttırdığı belirtilmiştir (6). Etanol glukoneogenezi inhibe ederek hipoglisemiye neden olabilir, aşırı dozlarda ise hiperglisemi oluşturabilir (6).

Etanol, adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Yüksek dozda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve buna bağlı olarak kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Prolaktin salgılanmasını artırır, oksitosin salgılanmasını ise inhibe eder. Erkeklerde testosteron düzeyini azaltarak estrogen düzeyini yükseltir (6). Gebelik esnasında alkol alımı ciddi teratojenik etkilere neden olabilir. Bu etkiler; intrauterin büyümede gecikme, anormal yüz şekilleri ve santral sinir sistemi hasarı şeklinde olup ‘fötal alkol sendromu’ olarak adlandırılır. Bu sendromda santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sisteme ait olan organlarda anormallikler görülür (35). Alkolik gebe kadınlardan doğan bebeklerde bu bozukluklar oldukça sık görülür.

2.7. ETANOL İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Yapılmış olan bazı bilimsel araştırmalar etanolün farmakolojik etkilerini aydınlatmaya yöneliktir (36-39). Santral sinir sistemine yönelik yapılmış olan çalışmalarda, etanolün astroglial bölgelerdeki permeabiliteyi azalttığı bildirilmiştir (40). Buna ilave olarak, etanolün profrontal korteksteki nörofilament proteinlerin ekspresyonunu azalttığı, bu etkinin alkoliklerde görülen davranışsal bozukluklarda rolü olabileceği ileri sürülmüştür (41).

Etanolün kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalları (BK:Ca⁺² ile aktive edilen yüksek kondüktanslı potasyum kanalları) (42), NMDA reseptörleri (43), GABA-A reseptör klorid kanalları (44), glisin reseptör kanalları (45) ve Ca⁺² kanalları (46) gibi hipotetik noktaları hücre düzeyinde etkileyebileceği rapor edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda, etanolün intraselüler depolardan Ca⁺² salıverilmesini indükleyebileceği ileri sürülmüştür (47,48).

Diğer taraftan; etanolün farmakolojik etkilerinin mekanizmasını araştırmaya yönelik olan bazı çalışmalarda, etanolün Ca⁺² seviyesini azaltabileceği yönünde görüşler de öne sürülmüştür. Örneğin sıçan iskelet kas liflerinde yapılmış olan bir çalışmada etanolün intraselüler Ca⁺² 'un geçişini azalttığı bildirilmiştir (49). Keiver ve arkadaşları tarafından yapılmış olan diğer bir çalışmada ise etanolün kandaki iyonize kalsiyumu azalttığı rapor edilmiştir (50).

Kalsiyum kanal blokörleri ile ön muamelenin etanol ile indüklenen gastrik lezyonları engelleyebileceği bildirilmiştir (51).

Etanolün kas fonksiyonlarına olan etkileri ile ilgili bazı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Sanders ve Bauer tarafından köpek antral kasında yapılmış olan bir çalışmada, etil alkolün eksitasyon-kontraksiyon mekanizmasını etkilediği bildirilmiştir (52). Öte yandan, Keshavarzian ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışma bulguları oldukça ilginçtir. Hem insanlarda hem de kedilerde, etanolün alt özofageal kasılmaları inhibe ederken üst özofageal kasılmaları etkilemediği bildirilmiş ve bu bulguya dayanarak yazarlar etanolün özofageal düz kastaki kalsiyum istilasını inhibe ederken çizgili kasta etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir (53). Bu etkiye karşı olarak, sıçan aortasında etanolün tonik kontraksiyonlara neden olduğu bildirilmiş ve bu etkide, en azından kısmen, protein kinaz C ve kafeine duyarlı intraselüler kalsiyum depolarının rolü olabileceği rapor edilmiştir (34).

Yapılan diğer bir çalışmada, nöroblastoma hücrelerinde etanolün muskarinik reseptör sinyalinin aktarılmasını fosfolipaz C yolağı üzerinden baskılayacağı bildirilmiştir (54). Prenatal dönemde etanole maruziyetin selüler sinyal mekanizmalarını bozabileceği bildirilmiştir (55).

Etanole bağılı gastrik lezyonlara karşı endojen prostaglandinler, sülfüdril bileşikleri ve nitrik oksidin koruyucu etki sağlayabileceği ileri sürülmüştür (56).

Hamilelikte etanole kronik maruziyetin fetusta anormal kardiyak ve anormal vasküler gelişime neden olabileceği bildirilmiştir (57). Etanolün ayrıca kardiyak miyositlerin büyümesi ve olgunlaşması sırasında morfolojik değişikliklere neden olabildiği de rapor edilmiştir (58). Buna paralel olarak, prenatal dönemde etanole maruziyetin vasküler kontraktıl cevapları etkileyebileceği ileri sürülmüştür (59).

Yapılmış olan başka bir çalışmada, etanolün endojen membran iletkenliğini etkilediği bildirilmiştir (60).

Etanol NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerini (61), nikotinik reseptörleri (62) ve kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanallarını (63) da modüle edebilmektedir. Etanolün stres proteinlerini ve HERG (ether a go go related gene) potasyum kanallarını da etkileyebileceği rapor edilmiştir (64). Etanole karşı nöronal adaptasyonun selüler membran yapısı ve/veya fonksiyonlarındaki değişiklikten kaynaklandığı (65) belirtilirken etanole kronik maruziyetin nöronal kaybı artırdığı ve bu artışta postsinaptik GABA ve glutamat reseptörlerine ilave olarak Ca^{+2} influksunu etkileyen mekanizmaların da katkı sağladığı bildirilmiştir (66). Ayrıca, etanolün beta-endorfin sekresyonunu stimüle ettiği ve bu stimülasyonun kalsiyum kanal blokörleri ile bloke edilebildiği rapor edilmiştir (67). Bir başka çalışmada da, etanolün inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) reseptörlerini de inhibe edebildiği ileri sürülmüştür (68).

2.8. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL AJANLAR

Guanetidin: Adrenerjik nöron blokörüdür(6).

Atropin: Atropin, *Atropa belladonna* (Güzel Avrat Otu) adlı bitkiden elde edilen bir alkaloiddir. Tıpta çok değişik kullanım alanları vardır. Örneğin, göz dibinin muayenesinde, göz bebeğinin genişletilmesi için, ayrıca anesteziden önce üst solunum yollarında salgıların azaltılması için kullanılır. Ayrıca uyuşurucu madde olarak kullanımı 1984 yılında yaygınlaşmıştır. Ayrıca sinir gazı zehirlenmelerinde panzehir (antidot) olarak kullanılır. Vagus sinirinin mideye gelen dallarından salgılanan asetilkolin hücre içerisine kalsiyum geçişini artırarak hidrojen iyonu salınımını da artırır. Atropin, bu mekanizmayı önleyebilir. Pilor, ince bağırsak ve kolon spazmlarında da (irrite bağırsak sendromu) kullanılmaktadır.

Bir alkaloid olan atropin, kolinerjik-muskarinik reseptörleri bloke ederek kolinerjik nörotransmitter olan asetilkolinin bu reseptörlere bağlanmasını kompetitif olarak engeller. Böylece kolinerjik-muskarinik aktiviteyi inhibe eder (69).

Neomisin: Aminoglikozid türevi olup fosfolipaz C'yi bloke eder (70-73).

Tetraetilamonyum: Nonselektif K⁺ kanal blokörüdür (74).

Cimetidine: H₂ reseptör blokörüdür. Cimetidin histaminin imidazol halkasını taşır. Cimetidin ince bağırsaktan kolaylıkla absorbe edilir, kanda 45-90 dakikada pik düzeyine ulaşır, ve yarı ömrü 2 saattir. Oral alınan simetidin 50% si değişmeden, geri kalanı ise sulfokside metabolize olduktan sonra böbreklerden atılır.

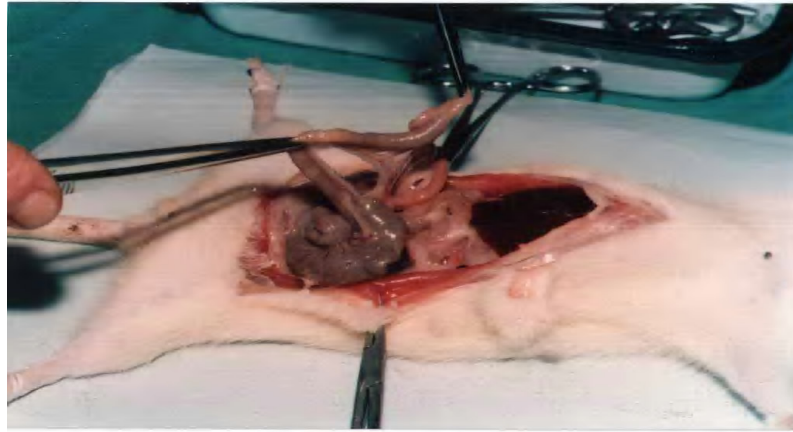
Pyrilamine: Mepyramine, pyrilamin olarak da bilinen birinci kuşak antihistaminik yani histamine H₁ antagonistidir . [1]Uyuşukluk oluşturur, hızlı bir şekilde beyine nüfuz eder. Ayrıca antikolinerjik özellikleri vardır.

R-alpha- methylhistamine: histamine H₃ agonistidir.

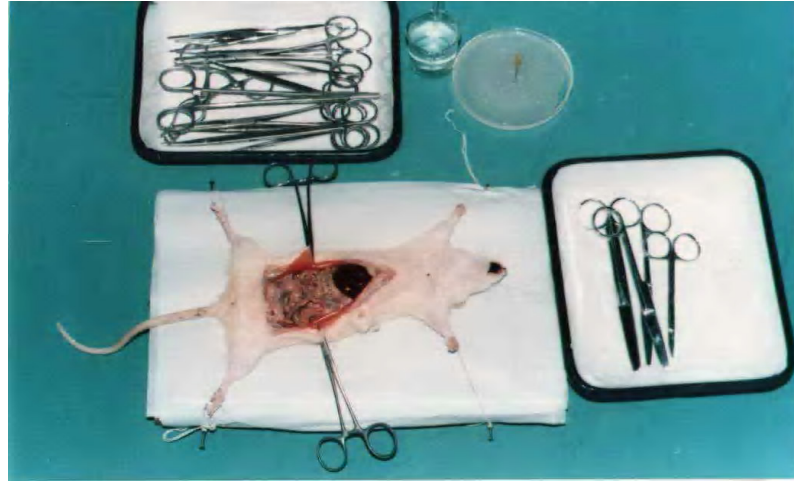
Thioperamide: selektif histamin H₃ antagonistidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden (*DEKAM*) temin edilen 200-250 g ağırlığında 48 Swiss albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deneyden bir gün önce 24 saat aç bırakılan sıçanların sadece su içmelerine izin verildi. Sıçanların rompun ketalar anestezisi altında abdomenleri açıldı, bağırsak segmentleri hızlı bir şekilde izole edildi. Çıkarılan bağırsak preparatları, Tyrode solüsyonu içeren ve oksijen/karbondioksit gaz karışımı (%95/%5) ile gazlandırılan petri kaplarına alındı. Anestezi altındaki sıçanlar bağırsak segmentlerinin alınmasından sonra yüksek doz potasyum solüsyonu intra kardiyak verilerek öldürüldü.



Şekil 3.1. Anestezisi altında abdomeni açılıp bağırsak segmentleri hızlı bir şekilde izole edilen sıçan.



Şekil 3.2. Rompun- Ketalar anestezisi altında abdomeni açılan rat.

Petri kabındaki bağırsak preparatlarına zarar vermeden içerisindeki fekal artıklar uzaklaştırıldı, her bir bağırsak dokusu boyu 1 cm olacak şekilde hazırlandı. Daha sonra Tyrode solüsyonu içeren 20 ml'lik cam organ banyosu içerisine 1 g tonus altında asıldı. İnce bağırsak preparatları alt uçlarından lümen açık kalacak şekilde sabitlenip üst uçlarından da bir force-displacement transdüser 6/0 ipek iplikle bağlandı. Banyo ortamı %95 O₂ ve %5 CO₂ ile sürekli olarak gazlandırılıp, ortam sıcaklığı 37 C'de sabit tutuldu. Dokunun dengelenmesi için 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon periyodunu takiben dokunun bazal tonusunu ve sarsı şiddetini görmek için 5 dakika kayıt alındı. Daha sonra doku taze Tyrode solüsyonu ile üç kez yıkanıp ortama mikropipet yardımı ile 200 µl (% 98) etanol ilave edildi. Etanolle oluşturulan cevap 10 dakika kaydedilip cevaplar izometrik transdüser (May FDT 10-A MP30) ile bilgisayar donanımlı farmakolojik veri analiz sistemi (BIOPAC, MP30)'ne kaydedildi. Daha sonra ortam 3 kez Tyrode solüsyonu ile yıkanıp 30 dakika dinlenmeye bırakıldı. Etanolün etkisi ikinci kez ortama 200 µl (% 98) etanol uygulaması yapılarak tamamlandı. İkinci kez etanol ilavesi sonrasında da 10 dakika kayıt alındı. Etanol öncesi spontan mekanik aktivitenin kaydedildiği dönemde ve etanol uygulamaları sırasında son 5 dakikalık dönemde bağırsak düz kasının ortalama kasılma ve tonus değerleri hesaplandı. İlk etanol uygulamasının spontan değerlere oranı etanolün % değişimini, ikinci etanol uygulamasının ilk etanol uygulamasına oranı ise kontrol grubu değerini oluşturdu.

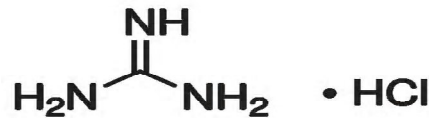
Deney grubunda tek etanol cevabını elde ettikten sonra ortama sırasıyla, adrenerjik nöron blokörü guanetidin, muskarinik reseptör blokörü atropin, fosfolipaz C inhibitörü neomisin, potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum, , H₂ reseptör blokörü cimetidine, histamine H₁ agonisti Pyrilamine, histamine H₃ agonisti R-alfa methylhistamine, selektif histamin H₃ antagonisti thioperamide uygulamaları yapıldı (herbiri için ayrı preparat kullanılarak). Etanolle oluşan cevaplar üzerine bu kimyasal ajanların etkileri kontrole göre % değişme şeklinde ifade edildi.

İstatistiksel değerlendirme için her bir preparatın inkübe olmasının sonrasında alınan 5 dakikalık kayıt, etanol eklendikten sonra alınan 10 dakikalık kayıt ertesinde kimyasal ilavesinden sonra alınan 10 dakikalık ve kimyasal sonrasında eklenen ikinci etanolün 10 dakikalık kaydının son 3 dakikası taranarak sarsı şiddeti ve tonus değerlerinin ortalamaları alındı. Sonuçlar ortalamaların birbirine oranlanması ile % değişim şeklinde istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.1. KONTROL DENEYLERİ

60 dakikalık inkübasyon periyodundan sonra izole sıçan incebağırsak preparatının bazal tonusu 5 dakika (dk) boyunca poligraf veya bilgisayara kaydedildi. Daha sonra 20 ml'lik banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol (% 98'lik) uygulandı. Etanole bağlı gevşeme cevabı 10 dk boyunca kaydedildi. 10dk.'nın sonunda doku taze (yeni hazırlanmış) *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece etanole bağlı 2 adet gevşeme cevabı oluşturulmuş oldu.

3.2. GUANEDİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER

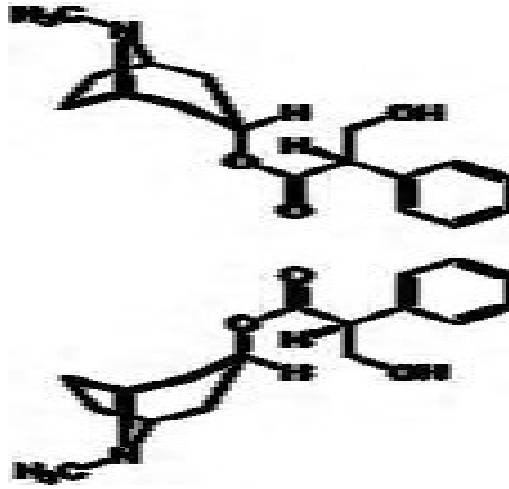


Şekil 3.3. Guanidine molekül şekli.

Bu deney grubunda, preparat 60 dakikalık ön inkübasyondan sonra, preparatın spontan aktivitesi 5 dk boyunca kaydedildi. Daha sonra 20 ml'lik banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol (% 98'lik) uygulandı. Etanollu ortamın 10 dk boyunca gevşeme cevabı izlenerek kaydedildi. Daha sonra preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile 3

kez yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparatlara adrenerjik nöron blokörü guanetidin (10^{-5} M) mikropipet yardımıyla uygulandı. 30 dk'lık guanetidin inkübasyonundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 10 dk boyunca kaydedildi. Preparat 3 kez taze hazırlanmış *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak dokunun mekanik aktivitesi 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Etanole bağlı sarsı gerimi ve tonusdaki değişim % olarak hesaplandı.

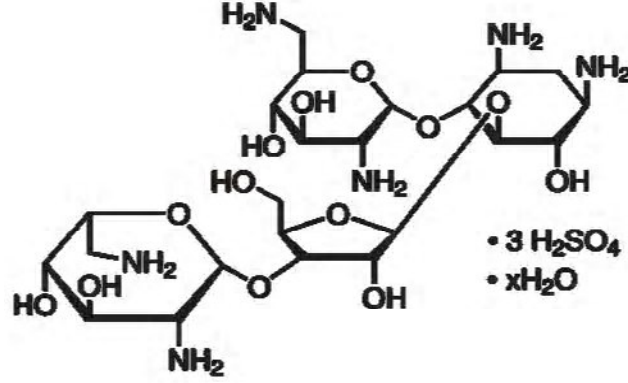
3.3. ATROPİN'İN UYGULANDIĞI DENEYLER



Şekil 3.4. Atropin molekül şekli

Bu deney gruplarında, doku 60 dakikalık dengelenmeye bırakıldıktan sonra, dokunun spontan mekanik aktivitesi 5 dk süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulandı. Etanol'e bağlı gevşeme cevabı 10 dk. boyunca kaydedildikten sonra preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve daha sonra banyo ortamına mikropipet yardımıyla muskarinik reseptör blokörü atropin 10^{-5} M uygulandı. Atropinli ortamda 30 dk.'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 10 dk boyunca kaydedildi. Preparat 3 kez taze hazırlanmış *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak dokunun mekanik aktivitesi 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Etanole bağlı sarsı gerimi ve tonusdaki değişim % olarak hesaplandı.

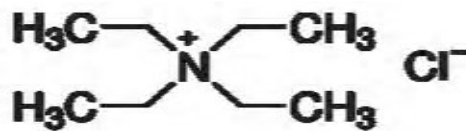
3.4. NEOMİSİN 'İN UYGULANDIĞI DENEYLER



Şekil 3.5. Neomycin molekül şekli

Bu deney grubunda, preparat 60 dakikalık inkübasyon periyodundan sonra, dokunun spontan mekanik aktivitesi 5 dk süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulaması yapıldı. Etanol'e bağlı gevşeme cevabı 10 dk boyunca kaydedildi. Daha sonra preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkanarak banyoya mikropipet yardımıyla fosfolipaz C inhibitörü neomisin 10^{-5} M ilave edildi. 30 dk 'lık neomisin inkübasyonundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 10 dk boyunca kaydedildi. Preparat 3 kez taze hazırlanmış *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak dokunun mekanik aktivitesi 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Etanole bağlı sarsı gerimi ve tonusdaki değişim % olarak hesaplandı.

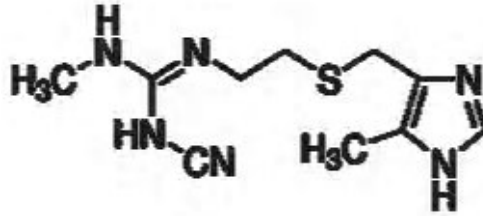
3.5. TETRAETİLAMONYUM 'UN UYGULANDIĞI DENEYLER



Şekil 3.6. Tetraetilamonyum molekül şekli

Bu deney grubunda, preparat 60 dakikalık inkübasyondan sonra preparatın spontan mekanik aktivitesi 5 dk. süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulandı. Etanolün 10 dk boyunca gevşeme cevabı izlenerek kaydedildi. Preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış preparata, potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum 10^{-5} M uygulandı. Tetraetilamonyum varlığında 30 dk'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun bazal tonusu 5 dk boyunca kaydedildi. ve daha sonra banyo ortamına etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece preparat etanol ile ikinci kez gevşetildi ve gevşeme cevapları 10 dk boyunca kaydedildi. Preparat 3 kez taze hazırlanmış *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk.dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak dokunun mekanik aktivitesi 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Etanole bağlı sarsı gerimi ve tonusdaki değişim % olarak hesaplandı.

3.6. CİMETİDİNE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER

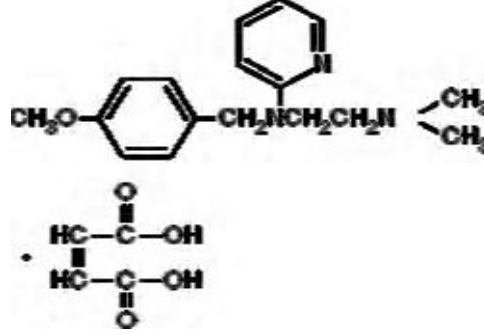


Şekil 3.7. Cimetidine molekül şekli

Bu deney grubunda, preparat 40 dakikalık inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk. süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulaması ile 10 dk boyunca gevşetildi. Daha sonra 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış preparat, H₂ reseptör blokörü cimetidine 10^{-5} M uygulandı. Cimetidine varlığında 30 dk'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 5 dk boyunca kaydedildi. Preparat 3 kez taze hazırlanmış *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 30 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 30 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra banyo ortamına ikinci kez etanol uygulaması yapılarak dokunun mekanik aktivitesi 10

dk. süre boyunca kaydedildi. Etanole bağlı sarsı gerimi ve tonusdaki değişim % olarak hesaplandı.

3.7. PYRİLAMİNE’NİN UYGULANDIĞI DENEYLER

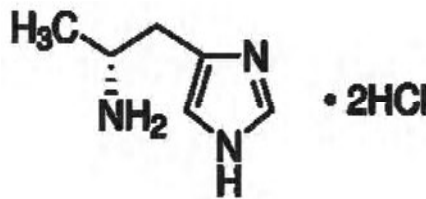


Şekil 3.8. Pyrilamine molekül şekli

Bu deney gruplarında, doku 60 dakikalık dengelenmeye bırakıldıktan sonra, dokunun spontan mekanik aktivitesi 5 dk süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulandı. Etanol’e bağlı gevşeme cevabı 10 dk. boyunca kaydedildikten sonra preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve daha sonra banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulaması ile 10 dk boyunca gevşetildi. Daha sonra 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış preparata, histamine H_1 agonisti Pyrilamine 10^{-5} M uygulandı. Pyrilamine varlığında 30 dk’lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 10 dk boyunca kaydedildi ve daha sonra banyo ortamına etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece preparat etanol ile ikinci kez gevşetildi ve gevşeme cevapları 10 dk boyunca kaydedildi.

3.8. R-ALFA METHYLHİSTAMİNE’NİN UYGULANDIĞI DENEYLER

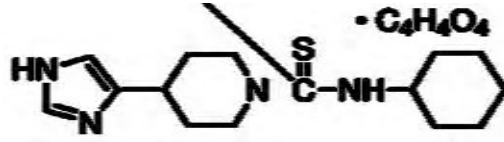
R-alfa-methylhistamine selektif H_3 agonistidir.



Şekil 3.9. R-alfa methylhistamine molekül şekli

Bu deney grubunda, preparat 60 dakikalık inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk. süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulaması ile 10 dk boyunca gevşetildi. . Daha sonra 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış preparata, histamine H_3 agonisti R-alfa methylhistamine $10^{-5}M$ uygulandı. R-alfa methylhistamine varlığında 30 dk'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun bazal tonusu 5 dk boyunca kaydedildi ve daha sonra banyo ortamına etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece preparat etanol ile ikinci kez gevşetildi ve gevşeme cevapları 10 dk boyunca kaydedildi.

3.9. THİOPERAMİDE'İN UYGULANDIĞI DENEYLER



Şekil 3.10. Thioperamide molekül şekli

Bu deney grubunda, preparat 60 dakika inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk. Süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına mikropipet yardımıyla 200 µl etanol uygulaması ile 10dk boyunca gevşetildi. Preparat 3 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış solüsyona, selektif histamin H_3 antagonisti $10^{-5} M$ uygulandı. Thioperamide varlığında 30dk'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra dokunun mekanik aktivitesi 10 dk boyunca kaydedildi ve daha sonra banyo ortamına etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece preparat etanol ile ikinci kez gevşetildi ve gevşeme cevapları 10dk boyunca kaydedildi.

3.10. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİKSEL ANALİZ

Her bir preparatda önce spontan aktivite kayıtları alınarak sarsı ve baze-line değeri kaydedildi daha sonra ilk etanol ilavesi yapıldı, etanole bağlı olarak mekanik aktivitede ortaya çıkan değişiklikler hesaplandı. Mekanik aktivitede sarsı gerimindeki ve kas tonusundaki değişim hesaplandı. Araştırma kontrol grubu ve kimyasalların denendiği deney grubu olarak iki grupta yapıldı. Kimyasalların ortama eklendiği deney gruplarında sarsı gerimi ve baze-line değeri % 100 kabul edildi ve daha sonra ikinci kez ortama ilave edilen etanol varlığında alınan mekanik aktivite kayıtlarının ortalama sarsı

gerimi ve kas tonusu hesaplandı. Bu değerlerin kimyasal varlığındaki değerlere bölünmesiyle sarsı gerimindeki ve tonusdaki değişim % cinsinden ifade edildi.

Kontrol grubu için:

Sarsı gerimindeki % değişim = (ikinci etanollü kaydın sarsı gerimi / ilk etanollü kaydın sarsı gerimi) x 100

Tonusdaki % değişim = (ikinci etanollü kaydın tonusu / ilk etanollü kaydın tonusu) x 100

Deney grubu için:

Sarsı gerimindeki % değişim = (ikinci etanollü kaydın sarsı gerimi / kimyasallı kaydın sarsı gerimi) x 100

Tonusdaki % değişim = (ikinci etanollü kaydın tonusu / kimyasallı kaydın tonusu) x 100

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) istatistik paket programı ile analiz edildi. Verilerin normallik testleri Shapiro-Wilks analizi ile yapıldı. . Bütün % sarsı gerimi ve tonus değerleri ikiden fazla nicel değişkenlerin karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (one way ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testlerinden (Post Hoc Test) Tamhane testi uygulandı. Birimlerin öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımlı t testi (paired t test) kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart hata cinsinden ifade edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.11. KULLANILAN İLAÇLAR VE SOLÜSYONLARIN HAZIRLANMASI

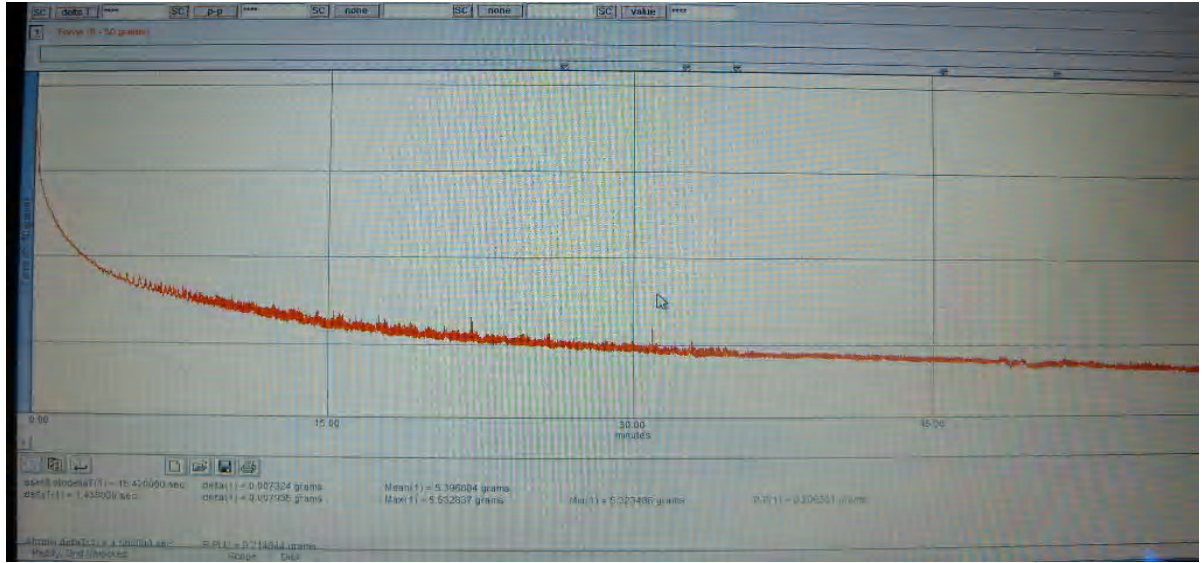
Deneylerde kullanılan kimyasal ajanlardan Etanol CARLO-ERBA, Diethylether MERCK guanetidin hydrochloride, Atropin, tetraetilamonyum klorid, neomisin trisülfate salt hydrate, thioperamide maleate salt, (R)(-)-alfa –methylhistamine dihydrochloride, cimetidine , mepyramine maleate salt SIGMA firmasından temin edildi.

Tyrode solüsyonu NaCl=8,00 g/l, KCl=0,20 g/l, CaCl₂=1,11 g/l, NaHCO₃=1,00 g/l, NaH₂PO₄=0,065 g/l, MgSO₄=0,26 g/l, Glucose=1,00 g/l, Distile su=11 karışımından günlük olarak hazırlandı.

4. BULGULAR

İzole sıçan ince bağırsak preparatlarının 200µl etanol 'e verdiği cevap bütün preparatlar için tonusda azalmayla ortaya çıkan gevşeme cevabı şeklindedir (Şekil 4.1). Preparatlar, 200µl etanol 'e farklı yüzdelerde (% 7,91-19,36) gevşeme şeklinde cevap vermiştir.

Sarsı geriminde ise azalma (%2.1) gözlenmiş ancak bu tonusdaki kadar bariz olmamıştır. Etanolün izole sıçan ince bağırsak preparatlarında mekanik aktiviteye olan bu etkisine açıklık getirmek amacıyla bazı kimyasal maddeler deneylere dahil edilmiş ve onlarında varlığında mekanik aktivitedeki değişimler ve tekrar ortama ilave edilen etanolün etkisi değerlendirilmiştir. Her bir preparatda önce spontan aktivite kayıtları alınarak sarsı ve baze-line değeri kaydedilmiş daha sonra ilk etanol ilavesi yapılmış, etanolla ortaya çıkan değişiklikler kaydedilmiştir. Araştırma kontrol grubu ve kimyasalların denendiği deney grubu olarak iki gruba yapılmıştır. Kimyasalların ortama eklendiği deney gruplarında sarsı amplitüdü ve baze-line değeri % 100 kabul edilmiş ve daha sonra ortama ikinci kez ilave edilen etanolla ortaya gerim ve tonusdaki değişim % cinsinden ifade edilmiştir. Sarsı gerimindeki değişim Tablo 4.1 de görülmektedir.



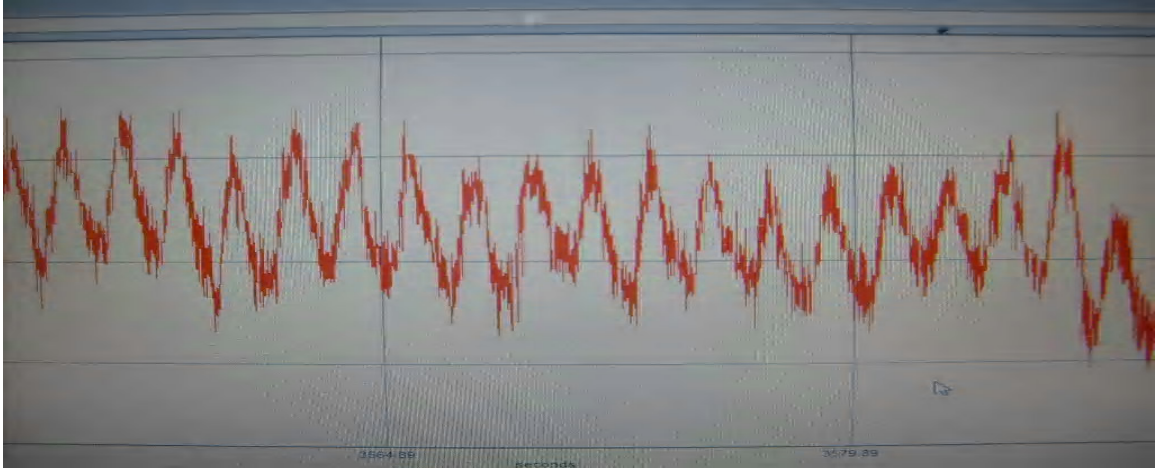
Şekil 4.1. Kontrol grubunda etanolün (200µl) izole sıçan düz kas tonusunda azalma şeklindeki gevşeme cevabı

Tablo 4.1: Kimyasalların varlığında etanolün sarsının geriminde % değişimi ortalama ve standart hata değerleri (n=4).

	% Sarsı gerimi nde değişme % Ortalama	Standart hata
Kontrol	97,9023	9,668
Guanidine	102,4023	8,558
Atropine	102,3276	17,788
Neomycine	109,0542	2,775
Tetraethylammonium	72,0278	6,456
Cimetidine	70,9665	4,385
Pyrilamine	91,765	1,758
R –alfa methyllammonium	84,0132	1,580
Thioparamide	103,1988	2,060

4.1. KONTROL GRUBU

İzole sıçan ince bağırsak preparatlarının etanol (200µl)'e bağlı tekrarlanabilir gevşeme cevapları meydana gelmiştir. Birinci gevşeme cevabından sonra kontrol grubundaki dokular sadece *Tyrode* solüsyonu ile yıkanmıştır. Etanolden uzaklaştırılan dokuya ikinci etanol uygulaması ile ikinci gevşeme cevabı elde edilmiştir. Etanol öncesi kasın tonusu % 100 kabul edildiğinde ilk etanol uygulaması ile tonus % $80,64 \pm 3,76$ 'ya inmiştir. İkinci etanol uygulaması ile tonus % $67,98 \pm 8,20$ 'ye düşmüştür (Şekil 4.1). İlk etanol ilavesindeki sarsı gerimi % 100 kabul edildiğinde, ikinci etanol ilavesi ile sarsı gerimi % $97,90 \pm 6,66$ 'ya inmiştir (n=4) (Şekil 4.2).

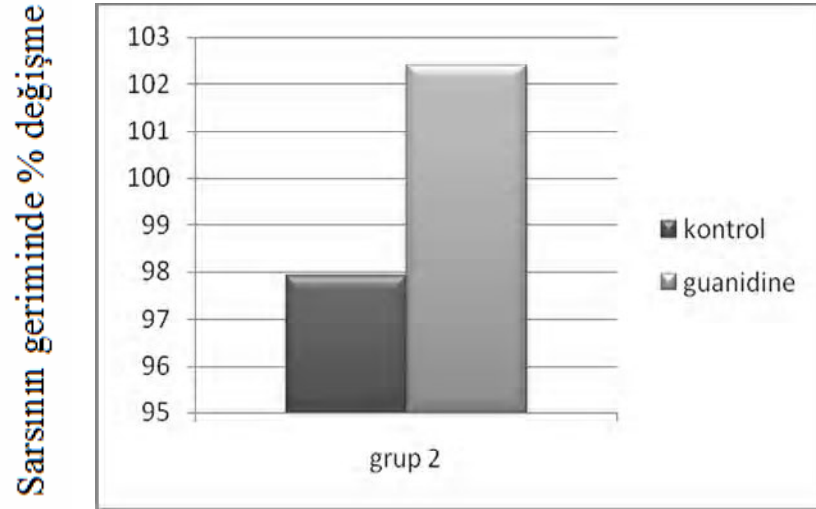


Şekil 4.2. Kontrol grubunda etanol (200µl) varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivite kayıt örneği

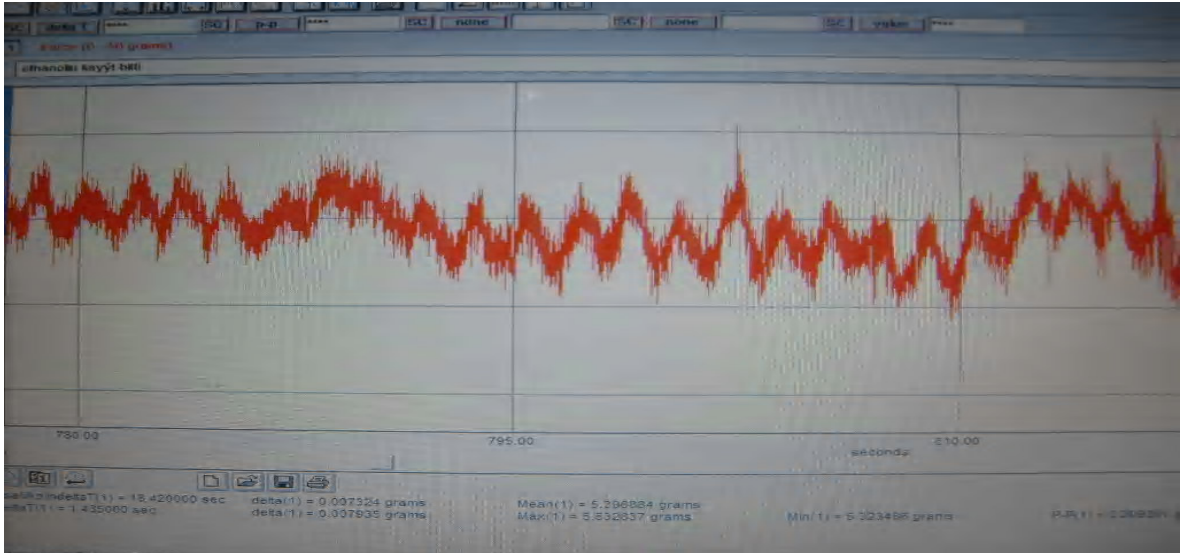
4.2. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE GUANİDİNE'İN ETKİSİ

İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra Adrenerjik nöron blokörü olan guanidine (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Guanidin varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $102,40 \pm 8,55$ ' (n=4) olmuştur (Şekil 4.3). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve guanidine'in tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolun ile tonusa % $91,91 \pm 5,95$ 'ye düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan

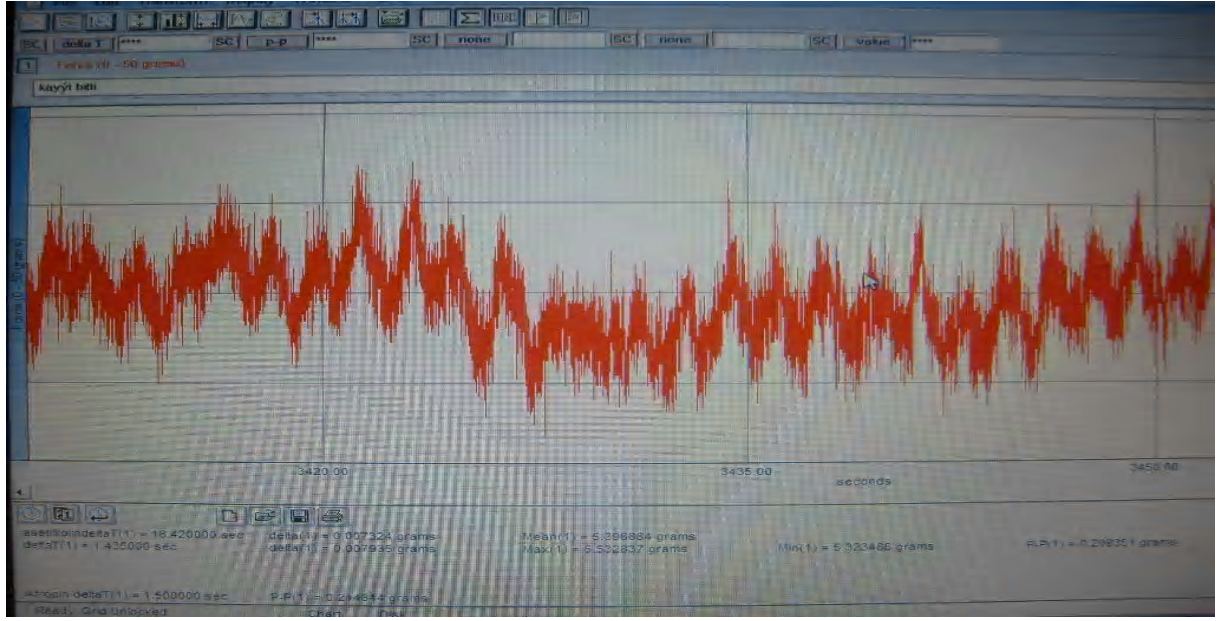
guanidine'le tonus % $81,70 \pm 5,87$ 'ye ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $69,96 \pm 8,05$ 'e düşmüştür. Guanidin uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.4.a ve 4.4.b de görülmektedir.



Şekil 4.3. Guanidine (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P < 0.05$).



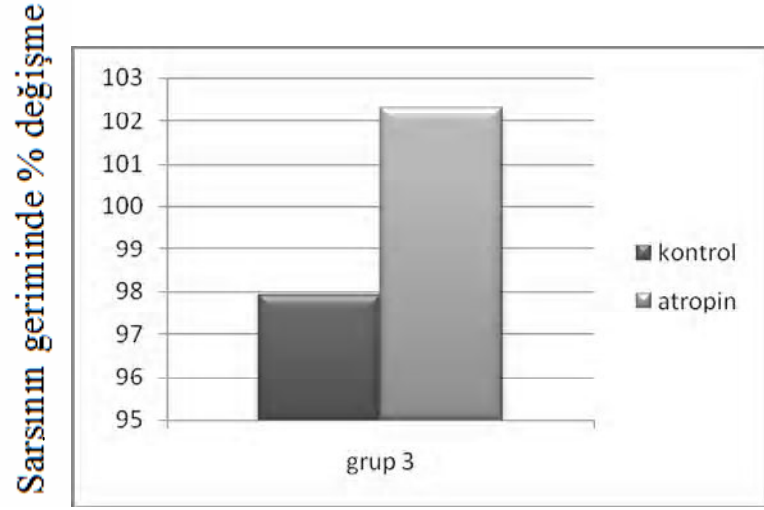
Şekil 4.4.a. Guanidine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



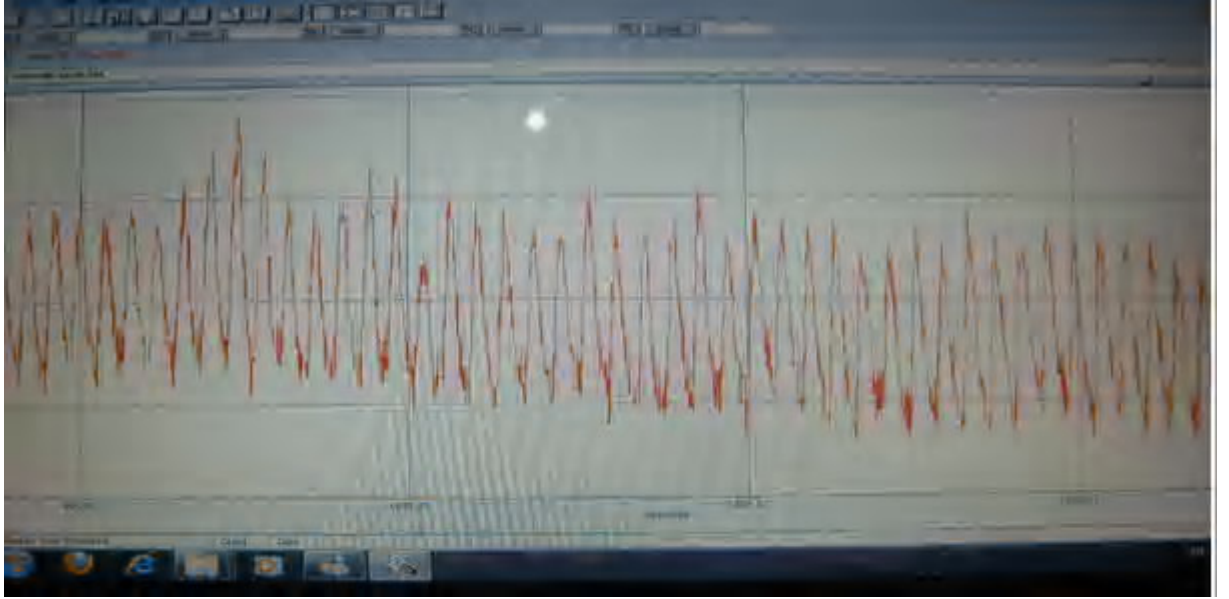
Şekil 4.4. b. Guanidine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

4.3. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE ATROPİN'İN ETKİSİ

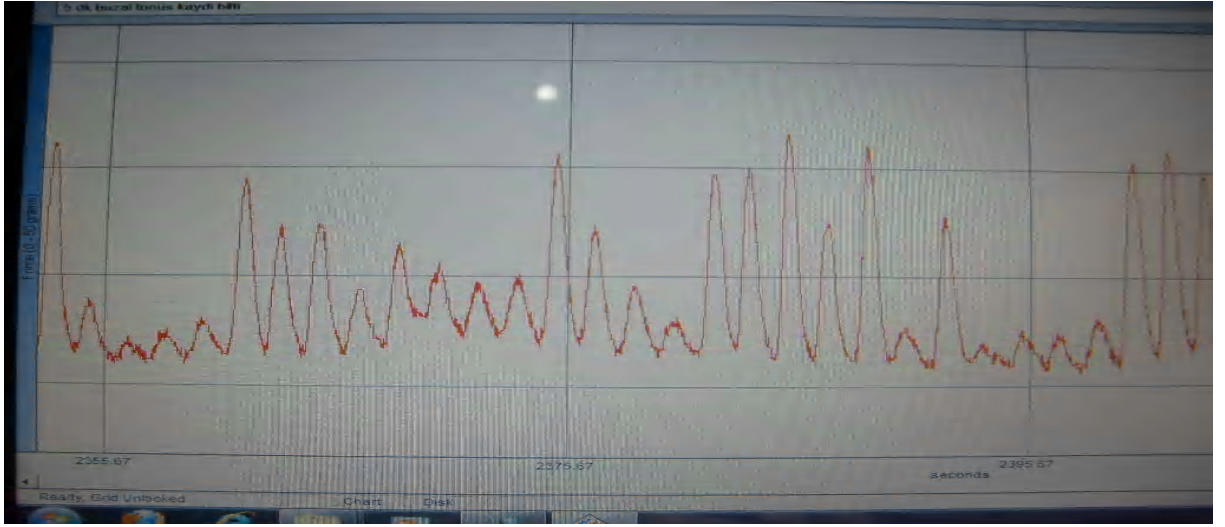
İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra muskarinik reseptör blokörü olan atropin (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Atropin varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $102,32 \pm 17,78$ (n=4) olmuştur (Şekil 4.5). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve atropin'in tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolun ile tonusa % $91,68 \pm 2,75$ ' e düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan atropinle'le tonus % $80,47 \pm 4,13$ 'e ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $78,44 \pm 4,43$ 'e düşmüştür. Atropin sonrası eklenen etanol tonusda %2,03 azalma yapmıştır. Atropin uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.6.a ve 4.6.b de görülmektedir.



şekil 4.5. Atropin (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



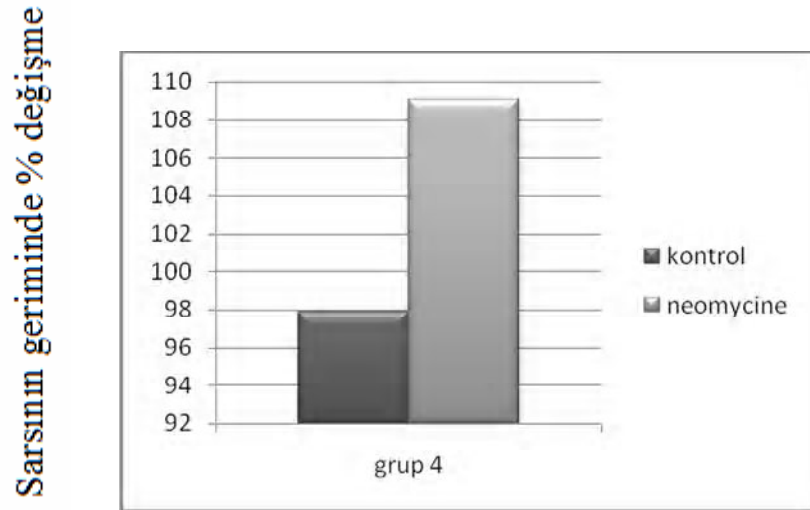
şekil 4.6.a. Atropin uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



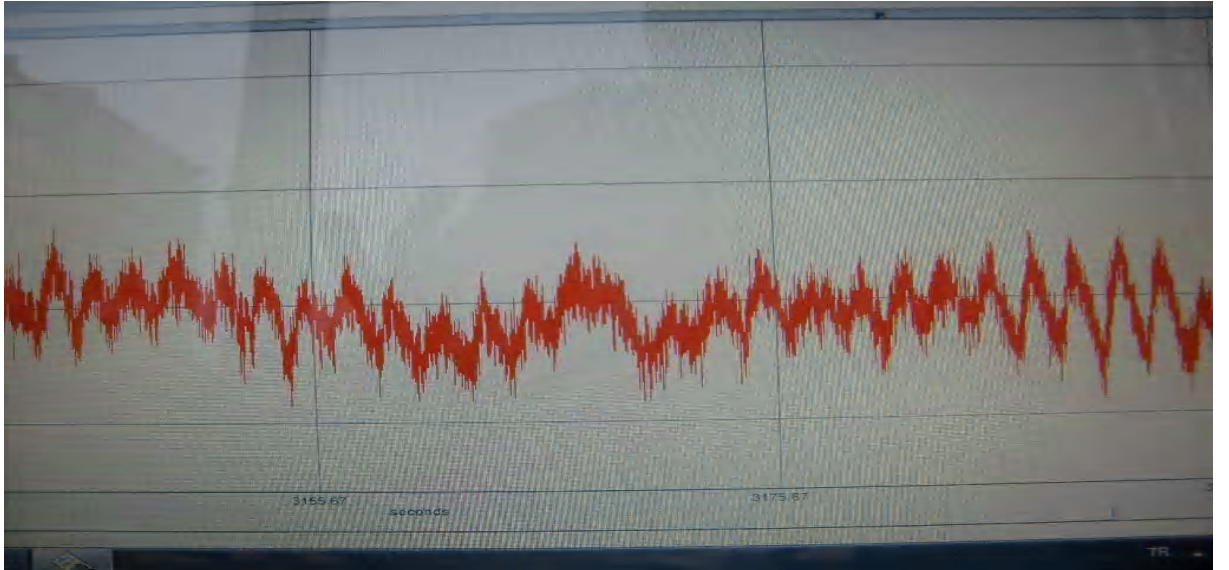
Şekil 4.6.b. Atropin varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

4.4. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE NEOMYCİNE'İN ETKİSİ

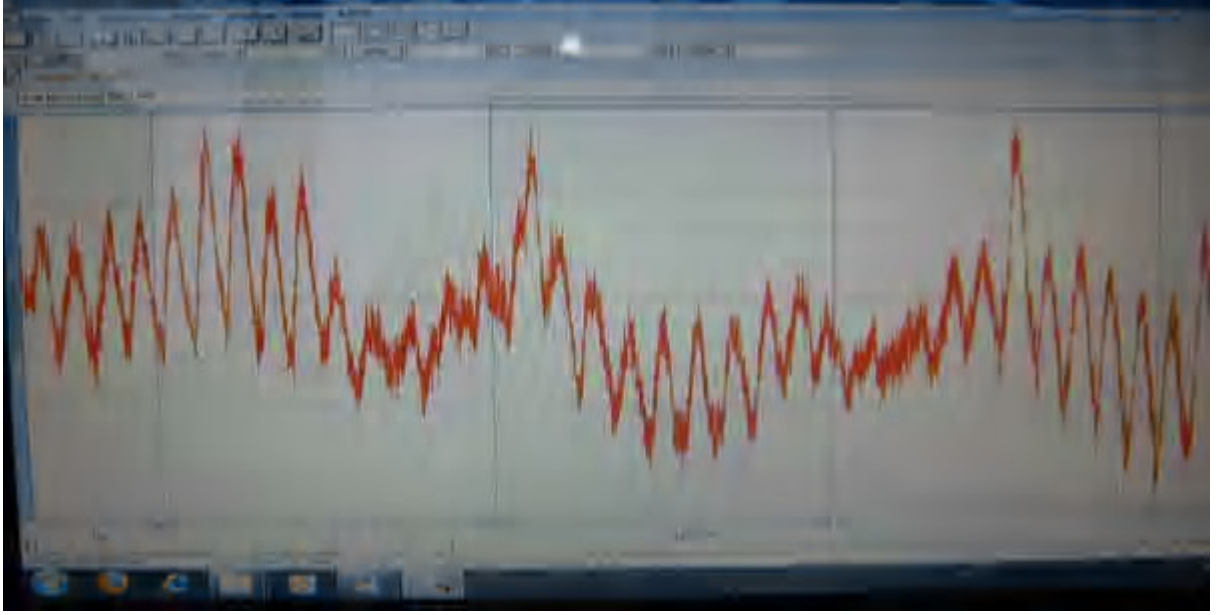
İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra fosfolipaz C inhibitörü neomisin (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Neomycine varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $109,05 \pm 2,77$ ($n=4$) olmuştur (Şekil 4.7). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve neomisin'in tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolun ile tonus % $91,65 \pm 4,64$ ' e düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan neomisin'le tonus % $87,38 \pm 3,55$ 'e ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $78,44 \pm 4,43$ 'e düşmüştür. Neomycine sonrası eklenen etanol tonusda %2,22 azalma yapmıştır. Neomycine uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.8.a ve 4.8.b de görülmektedir.



Şekil 4.7. Neomycine (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



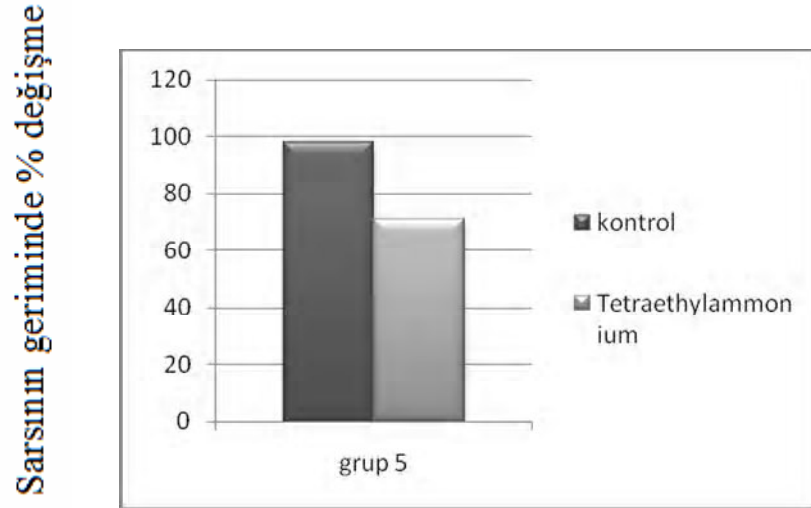
Şekil 4.8.a Neomycine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



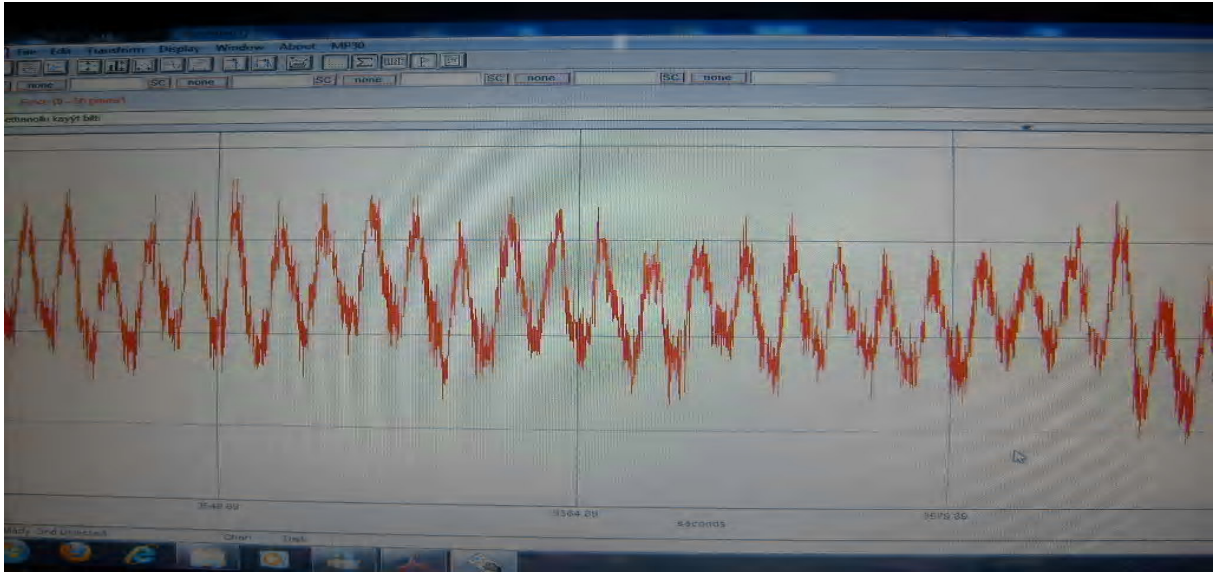
Şekil 4.8.b. Neomycine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

4.5. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE TETRAETİLAMONYUM'UN ETKİSİ

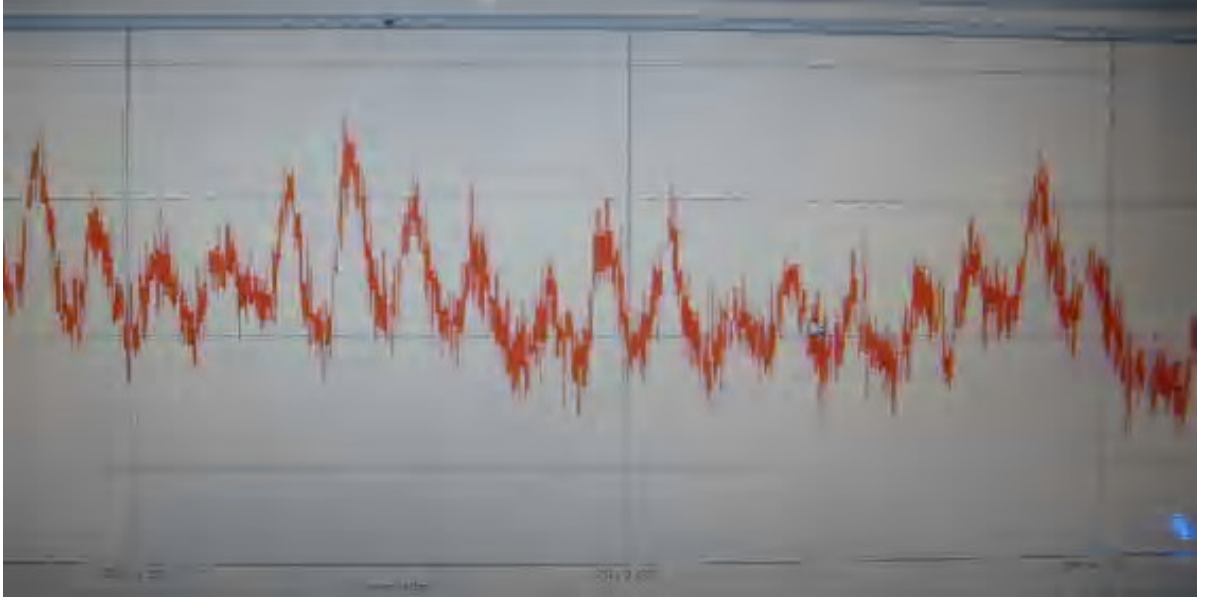
İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Tetraetilamonyum varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $72,02 \pm 6,45$ (n=4) olmuştur (Şekil 4.9). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve tetraetilamonyum'un tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolün ile tonus % $84,99 \pm 3,56$ 'ya düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan tetraetilamonyum'la tonus % $75,17 \pm 3,66$ 'ya ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $74,39 \pm 2,32$ 'ye düşmüştür. Tetraetilamonyum sonrası eklenen etanol tonusda %1,78 azalma yapmıştır. Tetraetilamonyum uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.10.a ve 4.10.b de görülmektedir.



Şekil 4.9. Tetraetilamonyum (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



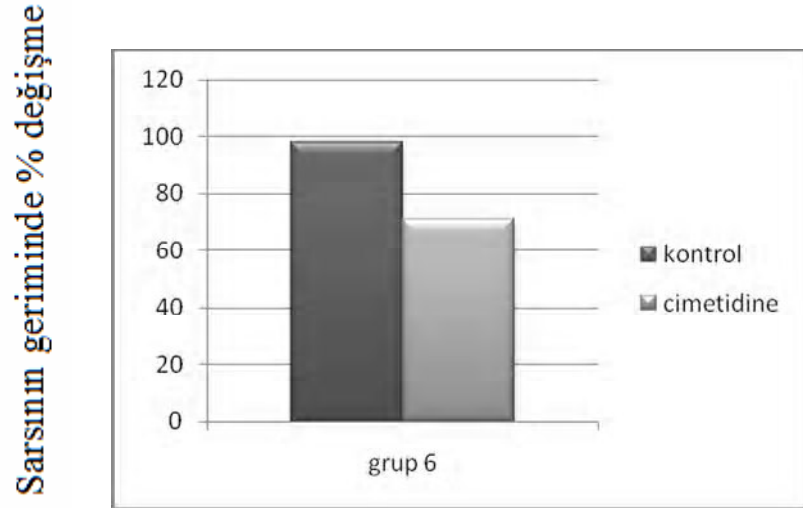
Şekil 4.10.a. Tetraethylammonium uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



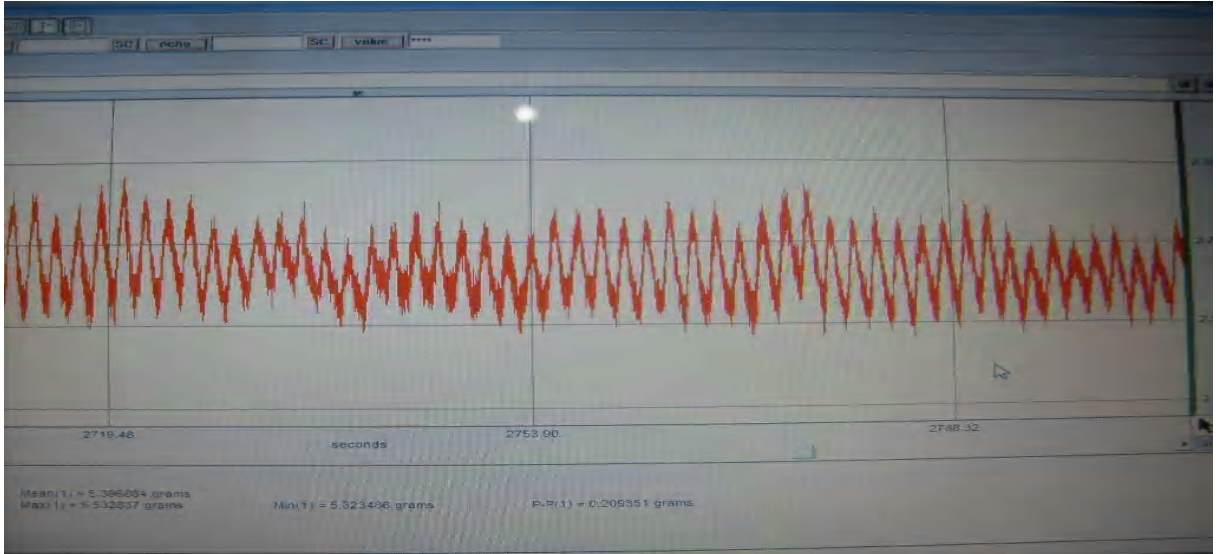
Şekil 4.10.b. Tetraethylammonium varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

4.6. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE CİMETİDİNE'İN ETKİSİ

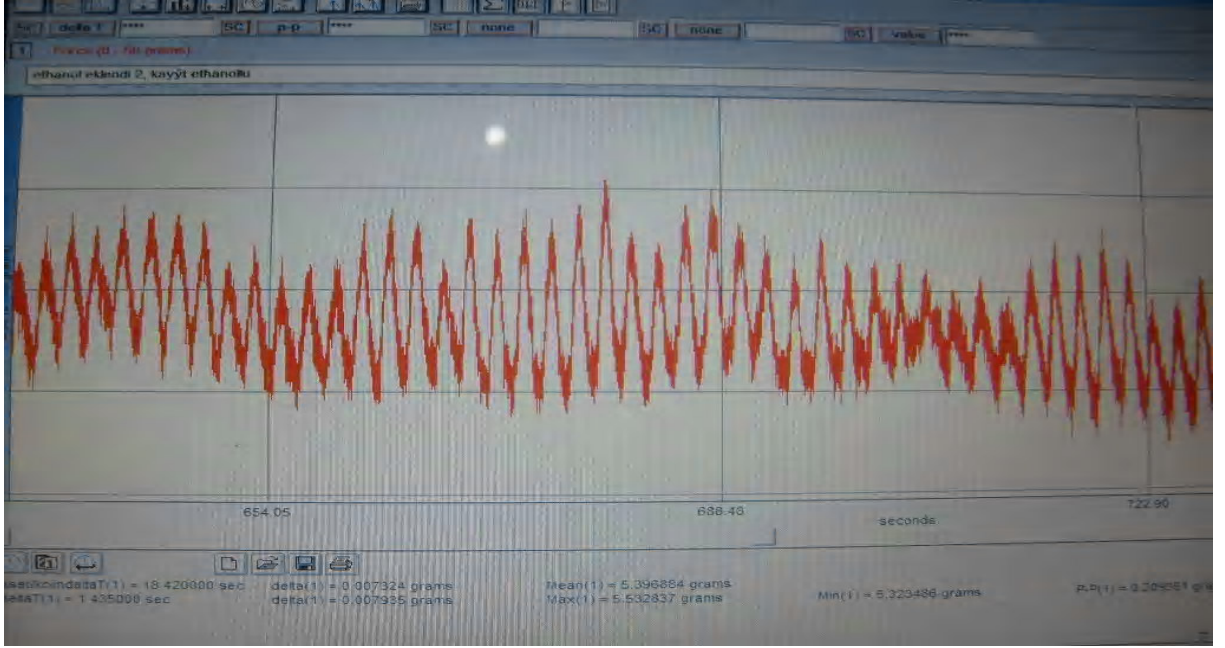
İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra H_2 reseptör blokörü cimetidine (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Cimetidine varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $70,96 \pm 4,38$ ($n=4$) olmuştur (Şekil 4.11). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve cimetidine'un tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolün ile tonus % $92,19 \pm 3,59$ 'a düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan cimetidine'le tonus % $87,15 \pm 2,45$ 'e ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $65,47 \pm 4,94$ 'e düşmüştür. Cimetidine sonrası eklenen etanol tonusda %21,68 azalma yapmıştır. Cimetidine uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.12.a ve 4.12.b de görülmektedir.



Şekil 4.11. Cimetidine (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



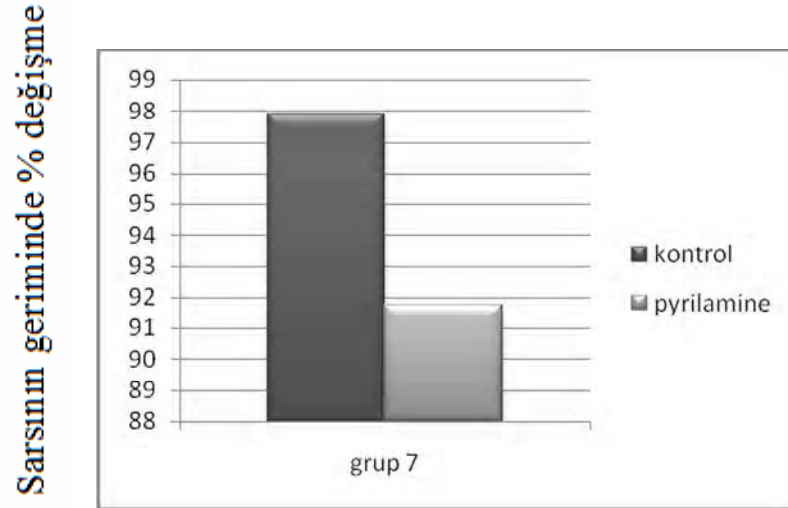
Şekil 4.12.a. Cimetidine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



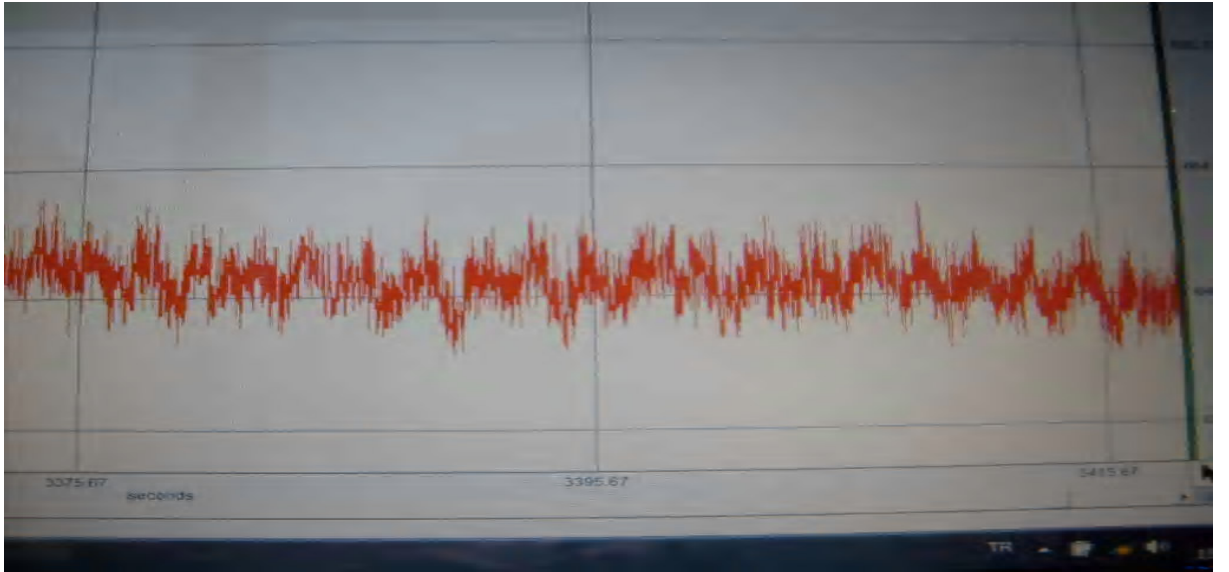
Şekil 4.12.b. Cimetidine varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

4.7. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE PYRILAMİNE'İN ETKİSİ

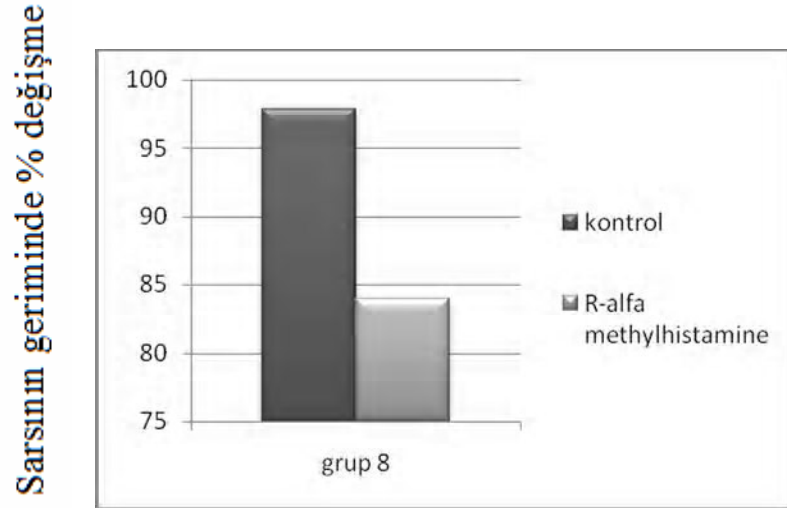
İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra histamine H_1 agonisti Pyrilamine (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Pyrilamine varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $91,76 \pm 1,75$ ($n=4$) olmuştur (Şekil4.13). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve pyrilamine tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolun ile tonus % $53,06 \pm 1,91$ 'e düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan Pyrilamine'le tonus % $49,42 \pm 1,27$ 'ye ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $32,17 \pm 2,90$ 'a düşmüştür. Pyrilamine sonrası eklenen etanol tonusda %17,25 azalma yapmıştır. Pyrilamine uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.14.a ve 4.14.b de görülmektedir.



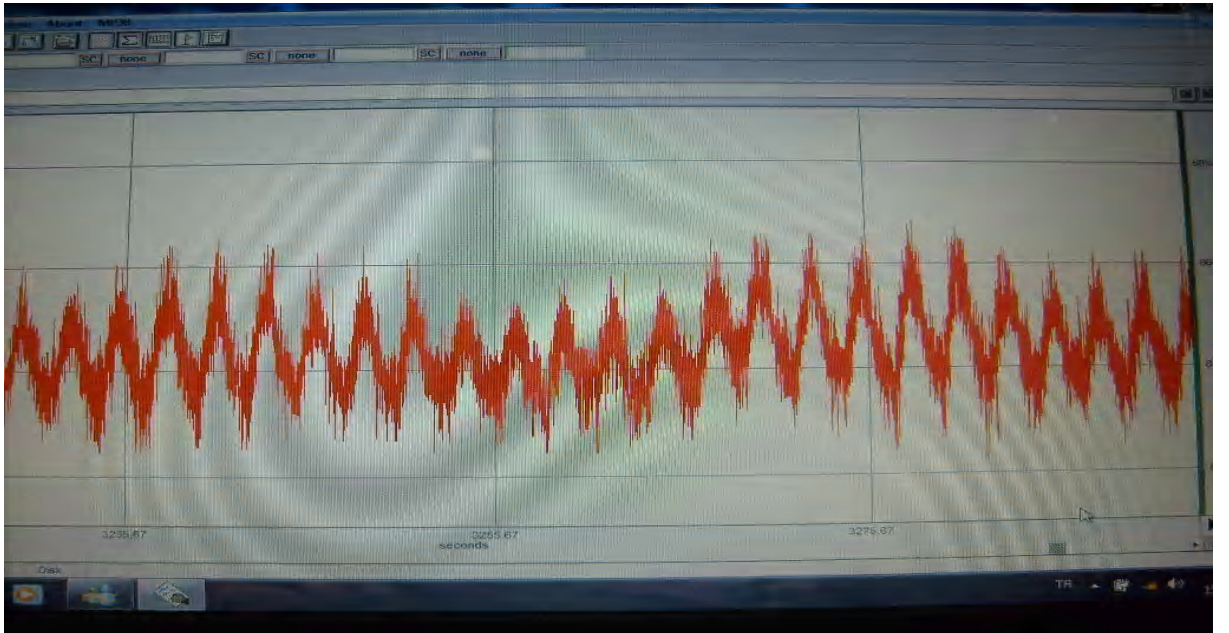
Şekil 4.13. Pyrilamiine (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz:One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



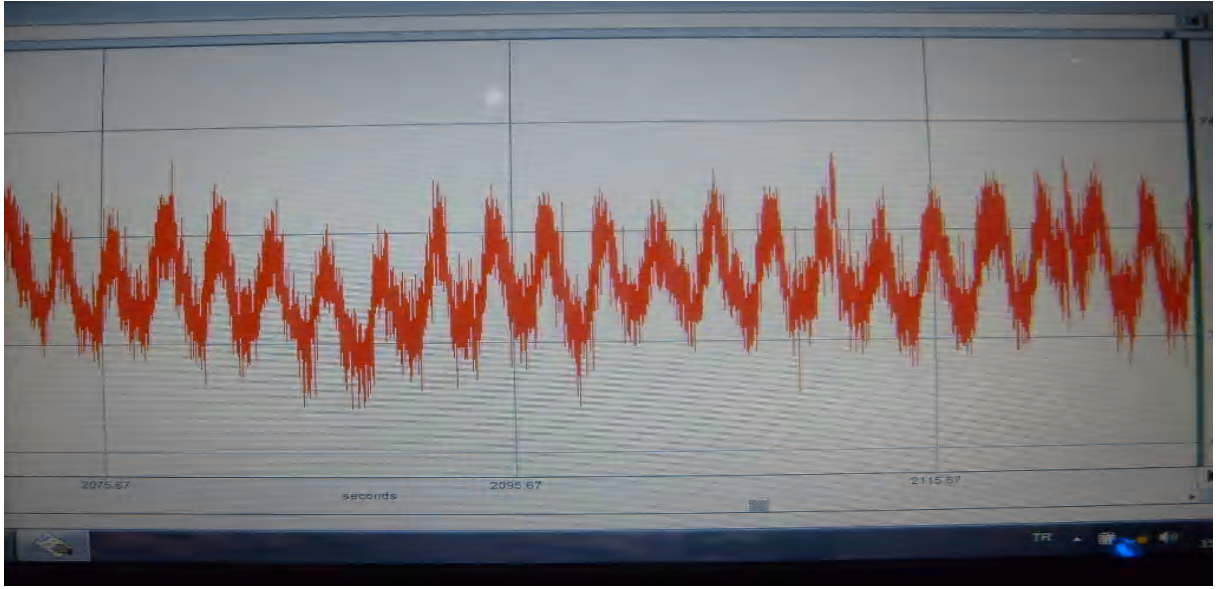
Şekil 4.14.a. Pyrilamine uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



Şekil 4.15. R-alfa methylhistamine (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



Şekil 4.16..a R-alfa methylammonium uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

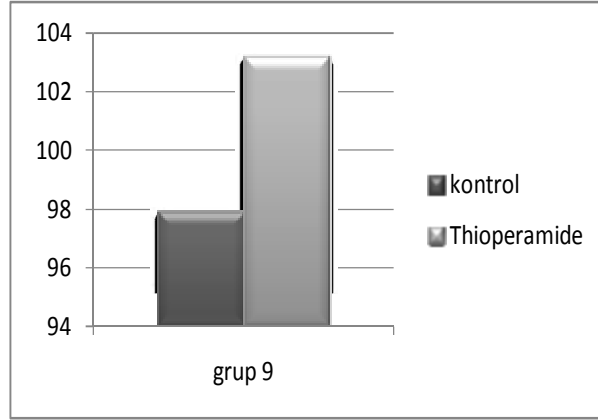


Şekil 4.16.b. R-alfa methylammonium varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

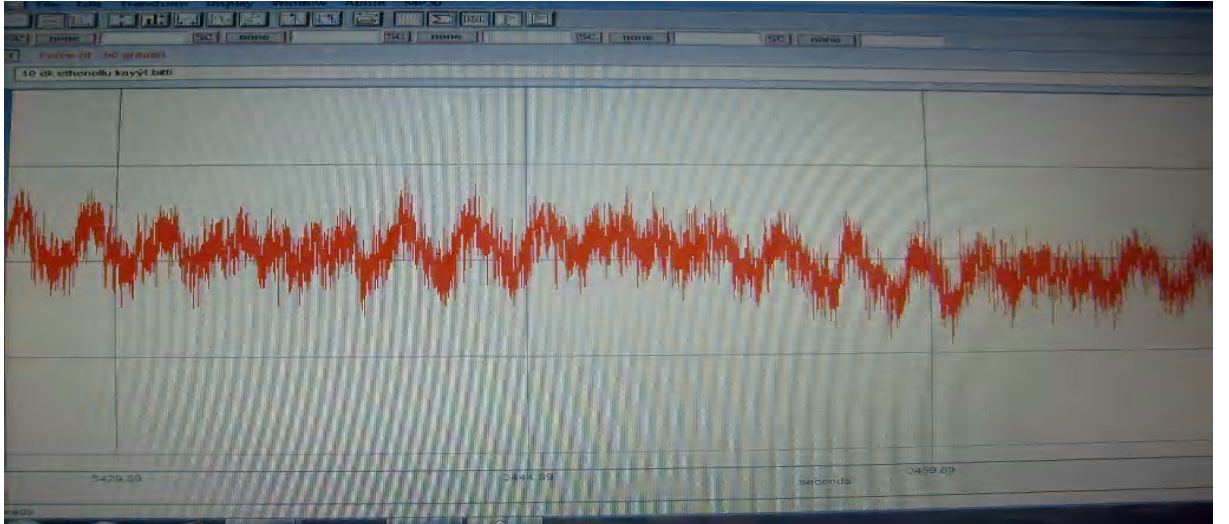
4.9. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GEVŞEME CEVAPLARI ÜZERİNDE THİOPERAMİDE 'İN ETKİSİ

İzole sıçan ince bağırsak preparatlarına ilk etanol uygulamasından sonra selektif histamin H_3 antagonisti thioperamide (10^{-5} M) eklenmiş ve barsağın mekanik aktivitesi kaydedilmiştir. Thioperamide varlığındaki sarsı gerimi % 100 kabul edilmiş daha sonra ortama ikinci etanol ilavesi yapılmıştır. İkinci etanol varlığında alınan kayıtlarda sarsı gerimi % $103,19 \pm 2,06$ ($n=4$) olmuştur (Şekil 4.17). Ayrıca yapılan deneylerde etanol ve thioperamide tonusa etkisine % olarak incelenmiştir. İlk etanol uygulaması öncesi spontan aktivite kayıtlarındaki tonus % 100 kabul edildiğinde daha sonra verilen etanolün ile tonus % $89,68 \pm 2,28$ 'e düşmüştür. Etanol sonrası uygulanan thioperamide 'le tonus % $73,91 \pm 1,80$ 'e ikinci etanol uygulaması sonrasında da % $68,60 \pm 3,15$ 'e düşmüştür Thioperamide sonrası eklenen etanol tonusda %5,31 azalma yapmıştır. Thioperamide uygulanan preparatların mekanik aktivite kayıt örnekleri Şekil 4.18.a ve 4.18.b de görülmektedir.

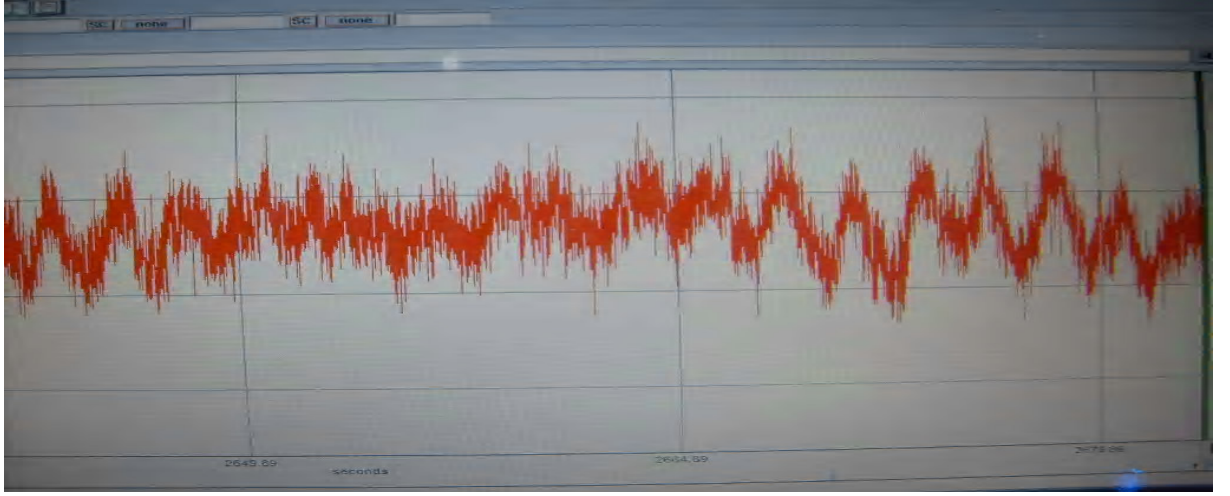
Sarsının geriminde % değişme



Şekil 4.17. Thioperamide (10^{-5} M) uygulanan izole sıçan ince bağırsak düz kasının sarsı geriminde etanol (200 μ l) uygulamasıyla meydana gelen % değişim. Veriler ortalama $\pm$ Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Tamhane*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermemektedir. ($P<0.05$).



Şekil4.18.a. Thioperamide uygulama öncesi ortama eklenen etanol varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.



Şekil 4.18.b. Thioperamide varlığında izole sıçan düz kasının mekanik aktivitesinin örnek kaydı.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Etanolün ince bağırsak mekanik aktivitesine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada izole sıçan düz kas spontan aktivitesi ve tonusunda azalma şeklinde elde edilen gevşeme cevapları daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Etanol, metanol, aseton, gliserol gibi çeşitli çözücülerin ve deterjanların düz kas üzerine etkisinin araştırıldığı benzer bir çalışmada sıçanların izole mide fundusu, gunia-pig ince bağırsak preparatları ve fare vas deferens kası kullanılmıştır (75). Karbakol, histamin, 5-HT ve elektriklerle oluşturulan kasılmaları ortama ilave edilen etanol inhibe etmiş ve gevşeme cevapları oluşturmuştur (75).

Alkolün düz kas kontraksiyonları üzerine olan inhibitör etkisi karbon zinciri uzunluğu ile orantılıdır, bu da düz kas hücre membranında kalsiyum hareketi ile ilişkilendirilmiştir (76). Yüksek konsantrasyonda etanolla düz kas spontan kasılmalarında artış meydana gelmiş ancak düşük konsantrasyonda etanol spontan kas kontraksiyonlarında ve tonusunda da azalma şeklinde gevşeme cevapları oluşmuştur (77). İletinin ve hücre membranı depolarizasyonunun blokajı bu gevşemeden sorumlu olanbildiği gibi intraselüler kalsiyum salınımı da olabilir. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki artış gevşemeden sorumlu mekanizmaları tetiklerken kısmen rat ileumun da yüksek konsantrasyonda etanol ile oluşturulan kasılmalardan da sorumlu tutulmuştur(77). Nitekim, Belia ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada

etanolün, intraselüler Ca^{+2} üzerinde hem aktivator hem de inhibitör etkisinin olduğu rapor edilmiştir (47).

Buna ilave olarak, Li ve arkadaşları tarafından sıçan aortik düz kaslarında yapılan bir çalışmada ise alkol yapısında olan metanolün, kullanılan kontraktil ajana bağlı olarak, kasılma ve gevşeme cevabı şeklinde birbirine zıt olan farmakolojik cevaplara neden olduğu ileri sürülmüş ve etanole bağlı olan gevşeme cevabının Ca^{+2} 'a bağımlı olduğu ve asetilkoline bağımlı olmadığı rapor edilmiştir (16).

Superior servikal gangliyon nöronlarında yapılan bir çalışmada etanolün bazal Ca^{+2} 'u arttırdığı rapor edilmiş ve bu artıştan intraselüler Ca^{+2} 'un sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (17). Buna ilave olarak, insanların mide hücrelerinde etanol ile oluşturulan gastrik hasarda Ca^{+2} 'un çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiş (11) ve verapamil ile ön muamelenin etanole bağlı gastrik lezyonları azalttığı rapor edilmiştir (78). Bu bulgulara paralel olarak sıçan astrositlerinde etanol tarafından indüklenen hücre ölümlerini Ca^{+2} 'un potansiyalize edebileceği gösterilmiştir (10). Etanol tarafından midede oluşturulan morfolojik değişiklikler ekstrasellüler Ca^{+2} girişinin engellenmesi ile önemli derecede azaltılmış ve intraselüler Ca^{+2} depolarının boşaltılması ile de etanole bağlı morfolojik değişikliklerin inhibisyonu potansiyalize edilmiştir (78). Ayrıca, sıçanlardaki fetal hipotalamik hücreler üzerine etanolün etkisini araştıran bir çalışmada, etanolün direkt olarak sitoplazmik kalsiyum seviyelerini ekstrasellüler kalsiyum kanallarını içeren yollar üzerinden modüle edebileceğini ileri sürmüşlerdir (79). Bu bulgulara paralel olarak, Altura ve arkadaşları serebral kan damarlarında alkol ile oluşan spazmın kalsiyum antagonistleriyle önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (80).

Etanole bağlı gevşemelerde intraselüler Ca^{+2} 'un önemli bir role sahip olduğunu telkin etmektedir. Etanolün oluşturduğu selüler Ca^{+2} seviyesindeki bu artış, muhtemelen gevşeme cevabında rolü olan diğer mekanizmaları aktive etmektedir. Yang ve arkadaşlarının (48) iskelet kas lifleri ve serebral arteriyel düz kasında yapmış oldukları bu çalışmada, etanolün intraselüler Ca^{+2} salıverilmesini indüklediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, sıçan ventrikül miyositlerinde yapılan bir çalışmada, etanol ile oluşan ve myokardiyal depresyona neden olan mekanizmadan sarkolemmal kalsiyum kanallarının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (81).

Etanolün bağırsak düz kasındaki gevşeme cevaplarına açıklık getirmek amacı ile çeşitli kimyasal maddelerin kullanıldığı bu çalışmada kas tonusu histamin H_1 antagonisti pyrilamine ve H_2 antagonisti cimetidine varlığında ortama konan etanolla belirgin olarak azalmıştır. Adrenerjik nöron blokörü guanidine, muskarinik reseptör blokörü atropin, fosfolipaz C inhibitörüneomycine, potasyum kanal blokörü tetraethylamonium, histamin H_3 agonisti R- α methylhistamin ve histamin H_3 antagonisti thiperamide varlığında ortama eklenen etanol kas tonusunu etkilememiştir, gevşeme cevapları gözlenmemiştir.

İzole fare mide fundus dokusunda etanole bağlı gevşemelerin kolinerjik muskarinik reseptör blokörü olan atropin ile inhibe edilmesi bu gevşemelerde muskarinik aktivasyona bağlı fosfoinozidit yolağının rolünü telkin etmektedir. Sonuçta selüler düzeyde Ca^{+2} artışı gevşemede rol oynayan diğer mekanizmaları aktive edebilir. Bu çalışmadaki bulgulara zıt olarak neonatal sıçanlarda yapılan bir çalışmada, etanolün beyindeki muskarinik reseptör stimülasyonuna bağlı olan fosfoinozidit hidrolizini inhibe edebileceği rapor edilmiştir (82).Yapılan bu çalışmada ise izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite üzerine eklenen etanol gevşemeyi oluştururken daha sonra ortama eklenen atropin varlığında etanolün gevşeme cevabının görülmemesi muskarinik aktivasyona bağlı fosfoinozidit yolağının gevşemeden sorumlu mekanizmalarda rol alabileceğini düşündürmektedir.

Fosfolipaz C inhibitörü neomisin izole mide dokusunda etanole bağlı gevşemeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etmesi, ilgili dokuda etanol ile indüklenen gevşemelerde fosfolipaz C'nin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, sıçanların hipokampusünde ve medial frontal korteksinde yapılan bir çalışmada, etanolün fosfolipaz C aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (83).Yapılan bu çalışmada izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite üzerine eklenen etanol gevşeme cevapları oluşturmuş, etanol sonrası verilen fosfolipaz C inhibitörü olan neomycine ile etanolün indüklediği gevşemeleri inhibe ettiği görülmüştür. Neomycine varlığında sadece sarsının gerimi anlamlı olmayacak şekilde artmıştır. Neomycine varlığında etanolla elde edilen kas tonusundaki azlamanın gözlenmemesi etanolün düz kas üzerindeki gevşeme cevaplarında fosfolipaz C yolunun da etkili olabileceğini gösterir.

Adrenerjik nöron blokörü Guanidine midenin bazal ve uyarılmış asit sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir (84). İnce bağırsakta enterokromafin hücrelerinden 5-

hydroxytryptamine (5-HT) üzerinden spazm oluşturan noradrenalinin spontan aktivite sonrası etanolun gevşetici etkisinin inhibe edildiği bildirilmiştir (85). Noradrenalin blokörü guanidin'in ise etanolla olan gevşemenin inhibe olmasını engellediği, etanolun gevşetici etkisinin devam ettiği ve gevşemede azalma meydana getirdiğini rapor etmişlerdir (85). Yapılan bu çalışmada ise izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite sırasında eklenen etanol spontan aktiviteyi azaltırken etanol sonrası verilen guanidin ile inhibe edilmesi bu gevşemelerde Adrenerjik nöronlardan salınan transmitterinde etkili olabileceğini düşündürür. Guanidine varlığında sarsının geriminde anlamlı olmayan artış görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada K⁺ kanal blokörü olan tetraetilamonyum etanole bağlı gevşemeleri inhibe etmiştir. Bu bulgu izole fare mide fundusunda etanole bağlı gevşemelerde potasyum kanallarının rolünü telkin etmektedir. Bununla birlikte, Namba ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonucunda etanolün kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanallarını (IK) inhibe edebileceğini ileri sürmüşlerdir (86). Yapılan bir başka çalışmada ise nonselektif K⁺ kanal blokörü tetraethylammonium guinea pig ileum (GPI)'unda spontan kasılmaları arttırdığı bu artışı da 5-hidroksitriptomin (5-HT₃) reseptör aracılıklı kasılma yaptığı belirtilmiştir (87). Yapılan bu çalışmada izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite sırasında eklenen etanol gevşemeyi artırırken, etanol sonrası verilen K⁺ kanal blokörü tetraethylammonium varlığında etanolla kas tonusundaki azalma engellenmiş gevşeme cevapları inhibe edilmiştir. Tetraethylammonium varlığında sarsının gerimi ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır.

Yapılan bir çalışmada izole GPI preparatlarında H₂ reseptör antagonisti Cimetidine benzer olan diğer H₂ reseptör antagonistinin de kasılmaları etkilediği gösterilmiştir. Cimetidine H₂ reseptör antagonisti olarak peptik ülser ve asit ilişkili hastalıklarda ilaç olarak kullanılmaktadır (88). Yapılan bu çalışmada ise H₂ reseptör antagonisti Cimetidine varlığında etanolla oluşan gevşeme cevapları inhibe olmamış ve gevşeme devam etmiştir. Bu bulgu etanolla oluşan düz kas gevşemelerinden histamin H₂ reseptörlerinin rolü olmadığını düşündürür.

Gunea-pig ileumunda coaxial elektrotlarla izole düz kasın sarsı cevapları elde edilmiş, H₁ aracılıklı kasılmaları bloklamak için pyrilamin ilavesinden sonra histamine ve N alfa-methylhistamin (NMH) sarsı cevaplarını inhibe ettiği gösterilmiştir. NMH'in cevabı

cimetidine, hexamethonium, α - β reseptör blokajı, naloxone, 8-phenyltheophylline, gamma-aminobutyric acid reseptör desensitasyonundan etkilenmemiştir (89). Yapılan bu çalışmada da izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite sırasında eklenen etanol gevşemeyi artırırken, etanol sonrası verilen Histamine H_1 antagonisti pyrilaminde varlığında etanolle oluşan gevşeme cevapları inhibe olmamış ve gevşeme devam etmiştir. Bu bulgu etanolle oluşan düz kas gevşeme cevaplarında histamin H_1 reseptörlerinin rol almadığını düşündürür.

Periferik kolinerjik nöronlardan Ach salınımı kontrolünde histamin H_3 reseptörlerinin rolünün GPI'da araştırıldığı bir çalışmada H_1 ve H_2 blokajı, histamine ve R alfa-methylhistamine doza bağlı olarak elektriksel stimulasyon ile meydana gelen cevapta kolinerjik salınımında azalma meydana geldiği rapor edilmiştir (108). H_3 reseptör blokörü thioperamide ve impromidine histaminle indüklenen inhibitör etkiyi tersine çevirir (90). İntestinal kolinerjik nöronlar histamin H_3 reseptörleri ile donatılmıştır. Histamin H_3 reseptör artışının ise Ach salınımında inhibe etki oluşturduğu bildirilmiştir (90). Yapılan başka bir çalışmada izole GPI'da parasempatik nöronların H_3 reseptörleri ile sarılı olduğu ve Histamin H_3 reseptörü artışı ile Ach salınımının inhibe edildiği belirtilmiştir (91). Yapılan bu çalışmada izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da spontan aktivite sırasında eklenen etanol gevşemeyi artırırken, etanol sonrası verilen selektif histamin H_3 antagonisti thioperamide varlığında etanolün kas tonusundaki gevşeme cevapları inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu etanole bağlı düz kas gevşemesinden H_3 reseptörü aracılığıyla Ach salınımının azaltılmasının da sorumlu olabileceğini düşündürür.

Sonuç olarak, deney protokolünde kullanılan hayvan sayısına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir fakat deneysel bulgular daha önceden yapılmış çalışmalardaki gibi izole sıçan ince bağırsak preparatlarında da etanol (200 μ l) ile oluşturulan gevşemeler verilerde net olarak görülmektedir.

Bulgularımızla yapılan çalışmalar arasındaki farklılığın nedenleri; deney protokolü, kullanılan doku veya deneylerde kullanılan hayvan sayısının farklılık göstermesine bağlı olarak istatistiksel anlamlılık oluşmamış olabilir.

Deneyler sonucunda Etanol (200 μ l) izole sıçan ince bağırsak dokusunda gevşemelere neden oldu. Yapılan deneylerde etanolün preparatlar üzerine gevşeme etkisi net bir şekilde görülmüştür. Bütün preparatlarda gevşeme değerinin sonrasında uygulanan kimyasallardan adrenerjik nöron blokörü guanetidin, muskarinik reseptör blokörü

atropin, fosfolipaz C inhibitörü neomisin, selektif histamin H_3 antagonisti thioperamide etanol ile indüklenen gevşemeleri inhibe ettiği kimyasalların varlığında sarsının amplitüdlerinin arttığı görülmüştür. Potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum, H_2 reseptör blokörü cimetidine, histamine H_1 agonisti Pyrilamine, histamine H_3 agonisti R-alfa methylhistamine’de ise gevşeme değerlerinde artma sarsının geriminde azalma görülmüştür.

İzole sıçan ince bağırsak preparatlarında etanol (200 μ l) ile oluşturulan gevşeme cevapları üzerine eklenen kimyasalların gözle görülen etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasındaki başlıca neden hayvan sayısının dolayısı ile preparat sayısının sınırlı tutulması olabilir. Etanole oluşan gevşeme cevaplarının mekanizmasının araştırıldığı çalışmaların ve kullanılan kimyasalların, preparatların sayısının arttırılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Altura BM, Altura BT. Alcohol the cerebral circulation and strokes. Alcohol. 1984; 1: 325-331.
2. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in-vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, 31P-NMR spectroscopy and a unique magnesium ion-selective electrode, Alcohol. Clin. Exp. Res. 1994; 18: 1057-1068.
3. Altura BM, Gebrewold A. Alpha-tocopherol attenuates alcohol-induced cerebral vascular damage in rats: possible role of oxidants in alcohol brain pathology and stroke. Neurosci. Lett. 1996; 220: 207-210.
4. Dicker E, Cederbaum AI. Increased oxygen radical-dependent inactivation of metabolic enzymes by liver microsomes after chronic ethanol consumption, FASEB J. 1988; 13: 2901-2906.
5. Hummadi YMA-M, Najim RA, Farjou IB. A new in vitro model for ethanol-induced gastric mucosal damage, J. Pharmacol. Toxicol. 1999; 41: 167-172.
6. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9. Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara 2005; Cilt 2,45-54.
7. Atamer Y, Koçyiğit Y. Sıçanlarda alkolün oluşturduğu gastrik hasarda lipid peroksidasyonu, glutatyon düzeyindeki değişiklikler ve pentoksifilinin koruyucu etkisi. Dicle Tıp Dergisi, 2002; 29: 17-29.

8. Siegmund S, Haas S, Schneider A, Singer MF. Animal models in gastrointestinal alcohol research: a short appraisal of the different models and their results. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003; 17: 519-542.
9. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig. Dis*. 2005; 23: 204-213.
10. Hirata H, Machado LS, Okuna CS, Brasolin A, Lopes GS, Smaili SS. Apoptotic effects of ethanol is potentiated by caffeine-induced calcium release in rat astrocytes. *Neurosci. Lett*. 2006; 39: 136-140.
11. Kokoska ER, Smith GS, Deshpande Y, Wolff AB, Rieckenberg C, Miller TA. Calcium accentuates injury induced by ethanol in human gastric cells. *J. Gastrointest. Surg*, 1999; 3: 308-318.
12. Li W, Zheng T, Altura BT, Altura BM. Antioxidants prevent ethanol-induced contraction of canine cerebral vascular smooth muscle: relation to alcohol-induced brain injury. *Neurosci. Lett*. 2001; 301: 91-94.
13. Altura BM, Edgarian H, Altura BT. Differential effects of ethanol and mannitol on contraction of arterial smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1976; 197: 352-361.
14. Werber AH, Morgan RA, Zhou P, Yang C. Intracellular mechanism of constriction of rat aorta by ethanol. *Alcohol*. 1997; 14 : 351-360.
15. Jover T, Altura BT, Altura BM. Effects of protein kinase C inhibitors on ethanol induced contraction in isolated rat aorta. *Alcohol*. 1999; 18: 17-22.
16. Li W, Altura BT, Altura BM. Differential effects of methanol on rat aortic smooth muscle. *Alcohol*. 1998; 16 : 221-229.
17. Xiao Z, Li L, Yu S, Lu Z, Li C, Zheng J. Effects of extracellular Ca^{2+} influx and release on ethanol-induced cytoplasmic Ca^{2+} overload in cultured superior cervical ganglion neurons. *Neurosci. Lett*. 2005; 390: 98-103.
18. Sim SS, Choi JC, Min DS, Rhie DJ, Yoon SH, Hahn SJ, Kim CJ, Kim MS, Jo YH. The involvement of phospholipase A2 in ethanol-induced gastric muscle contraction. *Europ. Journ. Pharmacol*, 2001; 413: 281-285.
19. Sim SS, Choi JC, Min DS, Rhie DJ, Yoon SH, Hahn SJ, Kim CJ, Kim MS, Jo YH. Effect of ethanol on spontaneous phasic contraction of cat gastric smooth muscle. *Scand J Gastroenterol*, 2002; 37 : 23-27.
20. Michel J, Giannella. *Physiology of the small intestine*. 2008; 75: 45-51.

21. Ganong WF. Regulation of gastrointestinal function. In Ganong WF, ed. Review of medical physiology, edn 21. McGraw-Hill. 2003: 483-517.
22. Kumar PJ, Clark ML. Gastroenterology. In Kumar PJ, Clark ML eds. Clinical Medicine, edn 4. Saunders. 2001: 246-260.
23. Kalaycı G, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi 2002; 123: 1299-1377
24. Schwartz S., Shires T, Spencer F, Daly J., Fisher J., Galloway A., Manual of Principles of Surgery, Özçelik M.F. (çeviri editörü), Nobel Tıp Kitabevi, Prof.Dr.Ersan 2002; 25: 619-631.
25. Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. In Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, edn 4.Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003; 220-248.
26. Kayaalp O"Alkoller.Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji",Ed.Kayaalp O. 9. Baskı Hacettepe Taş Yayıncılık,Ankara 2000; cilt 2: 921-933.
27. Schuck_t MA. Alcohol and Alcoholism in Harrison's Principle of Internal Medicine. 2005; 372: 2562-2566.
28. Albano E, Tomasi A,Goria-Gatti L,Poli G, Vannini V,Dianzani M. Free radical metabolism of alcohol by rat liver microsomes. Free Radic Res Commun 1987; 3: 243-249.
29. Slater TF. Free radicals mechanisms in tissue injury with special reference to the cytotoxic effects of etanol and related alcohols. İn " Alcohol Toxicity and Free Radikal Mechanisms,Advances in Biosciences "Ed. Nordmann R, Ribiera C, Rouach H, Pergamon Press, Oxford 1988; 71: 1-9.
30. Akkuş i. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya 1995; 1-132.
31. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 1. Cilt. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997; 265-270.
32. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9. Baskı Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara 2005; 2. Cilt: 858-863.
33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9. Baskı Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara 2005; 2. Cilt: 863-864.
34. Werber AH, Morgan RA, Zhou P, Yang C. Intracellular mechanism of constriction of rat aorta by etanol. Alcohol. 1997; 14 : 351-360.

35. Turcotte LA, Aberle NS, Norby FY, Wang GJ, Ren J. Influence of prenatal ethanol exposure on vascular contractile response in rat thoracic aorta. *Alcohol*. 2002; 26: 75-81.
36. Tachibana I, Okabayashi Y, Akiyama T, Koide M, Matsushita K, Otsuki M. Ethanol inhibits CCK-induced enzyme secretion by affecting calcium-pump activity in isolated rat pancreatic acini. *Pancreas*. 1996; 13: 316-323.
37. Imamura M, Sasaki I, Tsuchiya T, Sato T. Effects of intragastric ethanol administration on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone release in dogs. *Tohoku J. Exp. Med*. 1985; 147: 247-259.
38. Nakamura T, Okabayashi Y, Fujii M, Tani S, Fujisawa T, Otsuki M. Effect of ethanol on pancreatic exocrine secretion in rats. *Pancreas*. 1991; 6: 571-577.
39. Singh SP, Handa RK, Depala V, Gao Y, McIlroy PJ, Ravindra R. The effect of ethanol on muscarinic receptor-G protein coupling in the rat cortex. *Pharmacol. Toxicol*. 1997; 81: 294-299.
40. Adermark L, Olsson T, Hansson E. Ethanol acutely decreases astroglial gap junction permeability in primary cultures from defined brain regions. *Neurochem*. 2004; 45: 971-978
41. Iwamoto K, Bundo M, Yamamoto M, Ozawa H, Saito T, Kato T. Decreased expression of NEFH and PCP4/PEP19 in the prefrontal cortex of alcoholics. *Neurosci. Res*. 2004; 49: 379-385.
42. Crowder CM. Ethanol targets: a BK channel cocktail in *C. Elegans*, *Trends Neurosci*. 2004; 27: 579-582.
43. Boyce-Rustay JM, Cunningham CL. The role of NMDA receptor binding sites in ethanol place conditioning. *Behav. Neurosci*. 2004; 118: 822-834.
44. Mediratta PK, Mahajan P, Sharma KK, Bhandari R, Dubey SP. Involvement of GABA-A receptor chloride channel complex in isolation stress-induced free choice ethanol consumption in rats, *Indian J. Exp. Biol*. 2003; 41: 47-52.
45. Eggers ED, Berger AJ. Mechanisms for the modulation of native glycine receptor channels by ethanol. *J. Neurophysiol*. 2004; 91: 2685-2695.
46. Oz M, Tchugunova YB, Dunn SM. Direct inhibition of voltage-dependent Ca²⁺ fluxes by ethanol and higher alcohols in rabbit T-tubule membranes. *Eur. J. Pharmacol*. 2001; 418: 169-176.

47. Belia S, Mannuci R, Lisciareli M, Cacchio M, Fano G. Double effect of ethanol on intracellular Ca^{2+} levels in undifferentiated PC12 cells, *Cell Signal*. 1995; 7: 389-395.
48. Yang ZW, Weng J, Zheng T, Altura BT, Altura BM. Importance of extracellular Ca^{2+} and intracellular Ca^{2+} release in ethanol induced contraction of cerebral arterial smooth muscle. *Alcohol*. 2001; 24: 145-153.
49. Cofan M, Nicolas JM, Fernandez-sola J, Robert J, Tobias E, Sacanella E, Estruch R, Urbano-Marquez A. Acute ethanol treatment decreases intracellular calcium-ion transients in Mouse single skeletal muscle fibers in vitro. *Alcohol*, 2000; 35: 134-138.
50. Keiver K, Duggal S, Simpson ME. Ethanol administration results in prolonged decrease in blood ionized calcium levels in the rat. *Alcohol*. 2005; 37: 173-178.
51. Ghanayem BI, Matthews HB, Maronpot RR. Calcium channel blockers protect against ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Gastroenterology*, 1987; 92: 106-111.
52. Sanders KM, Bauer AJ. Ethyl alcohol interferes with excitation-contraction mechanisms of canine antral muscle. *Am. J. Physiol*, 1982; 42: 222-230.
53. Keshavarzian A, Zorub O, Sayeed M, Urban G, Sweeney C, Winship D, Fields J. Acute ethanol inhibits calcium influxes into esophageal contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 270: 1057-1062.
54. Larsson C, Thomas AP, Hoek JB. Carbachol-stimulated Ca^{2+} increase in single neuroblastoma SHSY5Y cells. *Alcohol*. 1998; 22: 637-645.
55. Allan AM, Weeber EJ, Savage DD, Caldwell KK. Effects of prenatal ethanol exposure on phospholipase C-beta 1 and phospholipase A2 in hippocampus and medial frontal cortex of adult rat offspring. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 1997; 21: 1534-1541.
56. Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, Kashima Y, Nakano K, Yoshikawa M. Protective effects of polygodial and related compounds on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats: Structural Requirements and mode of action. *Bioorg.&Medical Che. Lett.* 2002; 12: 477-482.
57. Loser H, Majewski F. Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. Report of 16 cases. *Br Heart J*. 1977; 39: 1374-1379.
58. Adickes ED, Mollner TJ, Lockwood SK. Ethanol induced morphologic alterations during growth and maturation of cardiac myocytes. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1990; 14: 827-831.

59. Turcotte LA, Aberle NS, Norby FY, Wang GJ, Ren J. Influence of prenatal ethanol exposure on vascular contractile response in rat thoracic aorta. *Alcohol*. 2002; 26: 75-81.
60. Clayton R, Woodward J. Effects of ethanol three endogenous membrane conductances present in *Xenopus laevis* oocytes. *Neuroscience International*. 1999; 36: 67-74.
61. Masood K, Wu C, Brauneis U, Weight FF. Differential ethanol sensitivity of recombinant Nmethyl-D-aspartate receptor subunits. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 324-329.
62. Covernton PJ, Connolly JG. Differential modulation of rat neuronal nicotinic receptor subtypes by acute application of ethanol. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122: 1661-1668.
63. Chu B, Treistman SN. Modulation of two cloned potassium channels by 1-alkanols demonstrates different cutoffs. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997; 21: 1103-1107.
64. Mühlbauer E, Rommelspacher H. Ethanol differently affects stress protein and HERG K⁺ channel expression in SH-SY5Y cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 459: 121-129.
65. Miles MF, Diaz J, De Guzman V. Mechanisms of neuronal adaptation to ethanol. Ethanol induces HSC70 gene transcription in NG108-15 neuroblastoma x glioma cells. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 2409-2414.
66. Molder KL, Fu T, Melbostad H, Cormier RJ, Isenberg KE, Zorumski CF, Mennerick S. Ethanol-induced death of postnatal hippocampal neurons. *Neurobiol. Dis.* 2002; 10: 396-409.
67. Sarkar DK, Minami S. Effect of acute ethanol on β -endorphin secretion from rat fetal hypothalamic neurons in primary cultures, *Life. Sci.* 1990; 47: 31-36.
68. Renard-Rooney DC, Seitz MB, Thomas AP. Inhibition of hepatic inositol 1,4,5-triphosphate receptor function by ethanol and other short chain alcohols. *Cell Calcium*. 1997; 21: 387-398.
69. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Reviews. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti, 1998; pp 45.
70. Han HJ, Heo JS, Lee YJ, Min JJ, Park KS. High glucose-induced inhibition of 2-deoxyglucose uptake is mediated by cAMP, protein kinase C, oxidative stress and mitogen-activated protein kinases in Mouse embryonic stem cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 211-220.
71. Galeotti N, Bartolini A, Calvani M, Nicolai R, Ghelardini C. Acetyl-L-carnitine requires phospholipase C-IP3 pathway activation to induce antinociception. *Neuropharmacology*. 2004; 47 : 286-294.

72. Heo JS, Han HJ. PKC and MAPKs pathways mediate EGF-induced stimulation of 2-deoxyglucose uptake in Mouse embryonic stem cells. *Cell Physiol Biochem*. 2006; 17: 145-58.
73. Lee MY, Heo JS, Han HJ. Dopamine regulates cell cycle regulatory proteins via cAMP, Ca²⁺/PKC, MAPKs and NF-kappaB in Mouse embryonic stem cells. *J Cell Physiol*. 2006; 208 :399-406.
74. Adams CM, Price MP, Snyder PT, Welsh MJ. Tetraethylammonium block of the BNC1 channel. *Biophys J*. 1999; 76: 1377-1383.
75. Braak K, Frey HH. Effects of solvents and detergents on the contractions of isolated smooth muscle preparations. *J Pharm Pharmacol*. 1990; 12: 837-841.
76. Yashuda Y, Cabral AM, Antonio A. Inhibitory action of aliphatic alcohols on smooth muscle contraction. *Pharmacology*. 1976; 14: 473-478.
77. Wali FA, Suer AH, Hayter A, Tugwell AC. The effect of ethanol on spontaneous contractions and on the contraction produced by periarterial nerve stimulation and by acetylcholine in the rat isolated ileum. *Gen pharmacol*. 1987; 18: 631-635.
78. Ghanayem BI, Matthews HB, Maronpot RR. Calcium channel blockers protect against ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Gastroenterology*, 1987; 92: 106-111.
79. Simasko SM, Boyadjieva N, De A, Sarkar DK. Effect of ethanol on calcium regulation in rat fetal hypothalamic cells in culture. *Brain research*. 1999; 82: 89-96.
80. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A. Alcohol induced spasms of cerebral blood vessels: Relation to cerebrovascular accidents and sudden death. *Science*. 1983; 22: 331-333.
81. Ren J, Brown RA. Hypertension augments ethanol-induced depression of cell shortening and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes. *Biochem. & Biophys. Research Communications*. 1999; 261: 202-208.
82. Balduini W, Reno F, Costa LG, Cattabeni F. Developmental neurotoxicity of ethanol: Further evidence for an involvement muscarinic receptor-stimulated phosphoinositide hydrolysis. *Eur. J. Pharmacol*. 1994; 266: 283-289.
83. Allan AM, Weeber EJ, Savage DD, Caldwell KK. Effects of prenatal ethanol exposure on phospholipase C-beta 1 and phospholipase A2 in hippocampus and medial frontal cortex of adult rat offspring. *Alcohol: Clin. Exp. Res*. 1997; 21: 1534-1541.

84. Pinelli A, Trivulzio S, Pojaga G, Rossoni G. Effects of 2-guanidine-4-methylquinazoline on gastric acid secretion in rats. *Pharmacol Res.* 1996; 34: 225-230.
85. Hirafuji M, Ogawa T, Kato K, Hamaue N, Endo T, Parvez H, Minami M. Noradrenaline stimulates 5-hydroxytryptamine release from mouse ileal tissues via $\alpha(2)$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 2001; 432: 149-152.
86. Namba T, Ishii TM, Fukuda K. Action and mechanism of etanol on Ca^{2+} -activated potassium channels. *International Congress Series.* 2005; 128 : 177-180.
87. Yuan YM, Yang HH, Hu GY. Tetraethylammonium and 4-aminopyridine enhancement of 5-HT₃receptor-mediated contraction of guinea pig ileum in vitro. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998; 19: 451-455.
88. Susumu Okabe, Keiko Takagi, Hideki Igata, Shinichi Kato, Kenichi Shimosaka, Yoshiaki Yamaji, Masao Seiki. Effects of a new Histamine H₂-Receptor Antagonist, Z-300 on Gastric Secretion and Gastro-Duodenal Lesions in Rats: Comparison with Roxatidine. *Pharmacol.* 1992; 59: 275-289.
89. Trzeciakowski JP. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine reseptor resembling the H₃ subtype. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 ; 24: 874-880.
90. Poli E, Stark H, Bertaccini G. Histamine H₃-reseptor activation inhibits acetylcholine release from the guinea pig myenteric plexus. *Agents Actions.* 1991; 33: 167-169.
91. Rizzo CA, Tozzi S, Monahan ME, Hey JA. Pharmacological characterization of histamine H₃reseptors in isolated guinea pig pulmonary artery and ileum. *Eur J Pharmacol.* 1995; 294: 329-335.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 11/082010

Toplantı Sayısı: 7

Karar No: 10/56

Etik kurul toplantısı

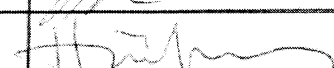
11/08/2010

tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda

Prof.Dr.Zübeyde GÜNDÜZ

başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

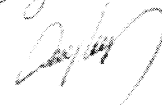
Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun Tez	Doç. Dr.	Fen Edebiyat Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Ahmet Öztürk	Öğrt.Gör.Dr		
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Halil Tekiner	Eczacı		

Yürütücülüğünü Üniversitemizin Tıp Fakültesi Prof.Dr: Asuman Gölgeli tarafından yapılan " Etanolün İnce Bağırsak Mekanik Aktivitesine Olan Etkisinin İzole Sıçan Preparatlarında Araştırılması"adlı araştırması incelenerek ,yüksek lisans tezi olarak planlanan çalışmada çalışmayı yapacak öğrencinin Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası bulunmamaktadır.Hayvan deneylerini danışmanın kontrolünde (birlikte) yapmak kaydı ile yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

ASLININ AYNI DİR

Okumam Sekreteri

Birgül Kocaman



Tarih : 11/082010

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Zübeyde GÜNDÜZ



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ayşegül KAYA

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 20 Kasım 1984/ Adana

Medeni Durumu: Evli

Tel: 0554 6527351

email: ecenaz-01@hotmail.com

Yazışma Adresi: Yeşilevler mah. 506. Cad. 1. Etap Karşıyaka toki blokları C1 blok daire 47

Yenimahalle/ ANKARA

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Sağlık Bil Ens. Fizyoloji ABD	Devam ediyor
Lisans	EÜ Fen-Edebiyat Fakültesi	2008
Lise	50. Yıl Yabancı Dil Ağırlıklı Lise (süper lise)	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-2011	MEB	Öğretmen

YABANCI DİL

İngilizce