



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

Zeynep KELEŞ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Mayıs -2019

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

Zeynep KELEŞ

Dumlupınar Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca

Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Süleyman TOPAL

Mayıs- 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Zeynep KELEŞ 'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Sıçan Aortu Düz Kası Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate’ nin Etki Mekanizmasının Araştırılması” başlıklı bu çalışma, jürimizce Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

31/05/2019

Prof. Dr. Önder UYSAL

Enstitü Müdürü, Fen Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Bölüm Başkanı, Biyoloji Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman TOPAL

Danışman, Biyoloji Bölümü



Sınav Komitesi Üyeleri

Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

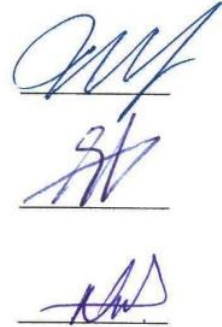
Biyoloji Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman TOPAL

Biyoloji Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Nuriye DEĞİRMEN

Ebelik Bölümü, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığı ve benzerlik oranının % 2.9 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi: Süleyman TOPAL



Zeynep KELEŞ



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

Zeynep KELEŞ

Biyoloji, Yüksek Lisans Tezi, 2019

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üye. Süleyman TOPAL

ÖZET

Amonyum Pirolidin Dityokarbamat (APDTC) NF- κ B' nin inhibitörüdür. Bunun yanında antitümöral, antioksidan, antikanserojenik, antiviral özelliklere sahip olup düz kas hücrelerinde apoptozu inhibe edici etkisi saptanmıştır. Deneylerimizde, APDTC'nin tesir mekanizmasının sıçan aort düz kasında araştırılması amaçlanmıştır. Bazı adrenerjik ve kolinerjik reseptörler, L-tipi Ca^{2+} kanalları ve K^+ kanalları 7 farklı grupta bloke edilerek, APDTC'nin etki mekanizmasında hangi kanal ve reseptörleri kullanıp kullanmadığı, ne derece etkili oldukları belirlenmiştir. KCl ile canlılığı kontrol edilmiş, L-NAME ile NO sentezi engellenmiş, fenilefrin ile ön kasılma meydana getirilmiş aort preparatlarında APDTC, atropin, fentolamin, propranolol, nifedipin, tetraetilamonyum (TEA) ve mix (atropin+fentolamin+propranolol) uygulanması sonrası kasılma gevşeme cevapları incelenmiştir. Elde edilen veriler Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testlerinde değerlendirildi. APDTC aort düz kasında gevşeme yanıtı oluşturmuştur. Kolinerjik reseptör blokeri Atropin, α -adrenerjik reseptör blokeri Fentolamin, β -adrenerjik reseptör blokeri Propranolol, L-tipi kalsiyum kanal blokeri nifedipin ve potasyum kanal blokeri TEA APDTC'nin oluşturduğu gevşeme cevabını değiştirmemiştir. Atropin + fentolamin + propranolol'den oluşan mix grubunda APDTC anlamlı kasılma cevabı oluşturmuştur. APDTC'nin bu sistemlerde farklı mekanizmalar üzerinden etkili olabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: APDTC, aort, NANK sistem, L-NAME, fenilefrin, adrenerjik, kolinerjik, kalsiyum kanalları, potasyum kanalları

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

Zeynep KELEŞ

Biology, M.S. Thesis, 2019

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Süleyman TOPAL

SUMMARY

Ammonium Pyrrolidine Dityocarbamate (APDTC) is an inhibitor of NF- κ B. Besides of these functions, its antitumoral, antioxidant, anticarcinogenic and antiviral properties and also apoptosis inhibiting effect in smooth muscle cells were determined. Our experiments aimed to investigate the mechanism of action of APDTC on rat aortic smooth muscle. Some adrenergic and cholinergic receptors, L-type Ca^{2+} channels and K^{+} channels were blocked in 7 different groups, and therefore the action mechanism of APDTC whether is used or not on which channels and receptors and the extent to which they are effective were aimed to be determined. The contraction relaxation responses after the administration of APDTC, atropine, phentolamine, propranolol, nifedipine, tetraethylammonium (TEA) and mix (atropine+phentolamine+propranolol) on living state controlled with KCl and blocked NO synthesis with L-NAME in the pre-contraction-induced aortic preparations with phenylephrine were investigated. The obtained data were evaluated by Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests. APDTC created the relaxation response in the aortic smooth muscle. Cholinergic receptor blocker Atropine, α -adrenergic receptor blocker Fentolamine, β -adrenergic receptor blocker Propranolol, L-type calcium channel blocker nifedipine and potassium channel blocker TEA did not alter the relaxation response of APDTC. In the mix group consisting of atropine+phentolamine+propranolol, APDTC created a significant contraction response. It has been determined that APDTC can be effective on these systems via different mechanisms.

Keywords: APDTC, aorta, NANK system, L-NAME, phenylephrine, adrenergic, cholinergic, calcium channels, potassium channels

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışmada, fikir ve önerileriyle bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Süleyman TOPAL'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Değerli bilgi ve katkıları ile yol gösteren sayın hocam Araştırma Görevlisi Dr. Ayhan YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Aysun ERDOĞAN, Merve ARAS, Merve AKTAŞ arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Bu güne kadar maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve hayatımın bu aşamasına gelmemde en büyük paya sahip olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
 1.GİRİŞ	 1
1.1. Daha Önceki Çalışmalar	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Kas	4
2.1.1. Düz Kas.....	5
2.1.2.Aort	10
2.2. Antagonist ve Blokerler	12
2.2.1. Atropin	12
2.2.2. Fentolamin	14
2.2.3. Propranolol.....	15
2.2.4. Nifedipin	16
2.2.5. TEA (Tetraetilamonyum).....	17
2.3. NANK Sistemi	18
2.3.1. Nitrik Oksit	18
2.4. L-NAME	19
2.5. Fenilefrin	20
2.6. PDTC (Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat).....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1.Deney Hayvanları	24
3.2. Kullanılan Madde ve Aletler.....	24
3.3. Hayvanları Deneye Hazırlama	26

İÇİNDEKİLER(devam)

3.4. Cerrahi İşlem ve Deney Prosedürü	26
3.5.İstatistiksel Analiz.....	27
4.BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
KAYNAKLAR DİZİNİ	39
EKLER	
EK-1. Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. a) Tek birimli düz kas, b) Çok birimli düz kas.....	7
2.2. Aort	11
2.3. Aort' un tabakaları.	12
2.4. Atropinin Kimyasal Yapısı	14
2.5. Fentolaminin Kimyasal Yapısı	15
2.6. Propranolol kimyasal yapısı	16
2.7. Nifedipinin Kimyasal Yapısı	17
2.8. Tetraetilamonyum Klorürün Kimyasal Yapısı	18
2.9. L- NAME' nin Kimyasal Yapısı	20
2.10. Fenilefrinin Kimyasal Yapısı	21
2.11. Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat' ın Kimyasal Yapısı	21
3.1. Sıçan Aortu	26
4.1. Antagonist veya blokör varlığında ve yokluğunda APDTC' nin Fenilefrin ile ön kastrılmış aort üzerine tesirleri	28
4.2. Aort kasılması üzerine atropin maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri.....	29
4.3. Aort kasılması üzerine fentolamin maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri.....	30
4.4. Aort kasılması üzerine propranolol maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri	31
4.5. Aort kasılması üzerine nifedipin maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri	32
4.6. Aort kasılması üzerine tetraetilamonyum maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri.....	33
4.7. Aort kontraksiyonunda fentolamin+ propranolol+ atropin ve varlığında APDTC' nin tesiri	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. APDTC'nin gruplar arası karşılaştırılması	29
4.2. Atropin ve Atropin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	30
4.3. Fentolamin ve Fentolamin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	31
4.4. Propranolol ve Propranolol varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	32
4.5. Nifedipin ve Nifedipin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	33
4.6. TEA ve TEA varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	34
4.7. Mix ve Mix varlığında APDTC'nin karşılaştırılması	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklamalar</u>
4- AP	4-aminopyridine
ACh	Asetilkolin
ADP	Adenozin Difosfat
APDTC	Amonyum Pirolidin Dityokarbamat
ATPaz	Adenozin Trifosfat Sentaz
BaCl ₂	Baryum Klorür
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	Kalsitonin Geni İle İlgili Peptit
DTC	Dityokarbamatlar
EFS	Elektronik Fon Kaynağı
EKGF	Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
eNOS	Endotel Nitrik Oksit Sentaz
H1, H2	Histamin 1, Histamin 2
IP ₃ R	İnositol trifosfat reseptörü
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
K	Potasyum
KCL	Kalsiyum Klorür
NaHS	Sodyum Hidrosülfid
NANK	Nöradrenerjik, Nonkolinerjik
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PE	Fenilefrin
PI3K	Fosfatil inositoz 3 Kinaz
RyR	Ryanodine reseptör
SP	Substans P
TEA	Tetraetilamonyum
THP	Tetrahidropalmitin
TRP	Geçici Reseptör Potansiyeli

SİMGELER VE KISALMALAR DİZİNİ (devam)**Simgeler**

VIP

XO

Açıklamalar

Vazoaktif Bağırsak Peptidi

Ksantin Oksidaz



1.GİRİŞ

Aort vücudun heryerine kanı ileten en fonksiyonel damardır. Kalpten çıktıktan sonra bütün vücuda kanı ileten damardır. Aortun kalınlığı yaklaşık 2.5cm 'dir. Vücudumuzda daha kalın bir damar yoktur. Vücuda giden ana hat işlevi görür. Vücutta kan döngüsü 60 saniye sürer. Aortta meydana gelen herhangi bir hasarda vücut içerisinde kan akışı durabilir. Aortta bir sızıntı ya da patlama oluştuğunda kan basıncı yüksek olduğu için kan saniyeler içerisinde boşalır, insan hayatı tehlikeye girer (<https://tayfunaybek.com/page/aort-anevrizmas-nedir>). Genç erişkin bir insandaki aort, brakial ve diğer büyük arterlerdeki basınç, her kalp döngüsü sırasında yaklaşık 120 mm Hg'lık bir tepe değerine (sistolik basınç) yükselir ve yaklaşık 70 mm Hg'lık bir minimum (diastolik basınç) değere düşer (Barrett, vd., 2010). Bu arter, oksijence zengin kanı kalpten tüm vücuda pompalanmasını sağlar. Aort, kalbin sol ventrikülünden başlar ve göğsün içine doğru uzanır. Daha sonra karnın içine doğru devam eder, burada pelvisin hemen üzerindeki ilyak arterlere dallanır (<https://ufhealth.org/uf-health-aortic-disease-center/aorta-anatomy>).

Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), substans P (SP), vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), nitrik oksit (NO) ve adenosin 5'-trifosfat (ATP) salgılayan duyuşal sinir liflerinden oluşan trans-mural kompleksleri , genellikle bağırsak sisteminin damarlarındaki otonomik sempatik ve parasempatik aktivitenin modölatörleri olarak görev yapar (Legros, vd., 2007).

APDTC'nin müştakı olan amonyum tuzudur. DTC en yaygın antioksidanıdır. HIV, diyabetik retinopati endotoksik şok ve metal zehirlenmesinde DTC 'nin dietil müştakları kullanılmıştır. Sülfidil bileşikler DTC tiol bileşiklerin alt grubudur. DTC' ler NF-KB' nin inhibitör etkisi antioksidan etkisinden farklıdır. PDTC' nin NF-κB engelleyici özelliği antioksidan özelliğinden ayrıdır (Morais, vd., 2006; Kelle, 2008). PDTC, serbest radikalleri temizleyici özelliklere sahip antioksidan kabiliyeti gösterir ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine müdahale eder (Kim, vd., 2001; Yin, vd., 2015).

Bu çalışmada Amonyum Piroolidin Ditiyokarbamat (APDTC)'ın etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasından dolayı aort düz kası kontraksiyon ve dilatasyon cevaplarında α -adrenerjik ve β -adrenerjik almaçlar, kolinerjik almaçlar, L- tipi Ca^{2+} kanalları ve K^{+} kanallarının etkilerini inhibe edip bunların APDTC'nin tesir mekanizmasında etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

1.1. Daha Önceki Çalışmalar

Gelen (2015), *Ziziphora clinopoides* Lam.'nın damar genişletme tesiri ile ilişkili olarak yapısında bulunan bileşiklerden olan 4-HAP'ın in vitro sıçan torasik aortunda meydana getirdiği genişletme etkisi ve bu tesir mekanizmasının ilgili geçitlerinin hücre seviyesinde belirlenmesi hedeflenmiştir. 4-HAP'ın 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M dozlarının fenilefrin ile uyarılmış endotelli aort düz kasında bir nitrik oksit sentetaz enzim inhibitörü olan L-NAME varlığında damar genişletme tesirinin anlamlı derecede engellendiği gözlemlenmiştir. Bu durum 4-HAP'ın damar genişletme tesirinin nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile ilgili olduğunu düşündürmüştür. 4-HAP'ın aynı dozlarının fenilefrin ile indüklenmiş endotelsiz aort düz kas dokusunda K^+ kanal antagonisti olan 4-aminopyridine varlığında damar genişletme tesirinin anlamlı derecede engellendiği gözlemlenmiştir. Yine L-tipi kalsiyum kanal antagonisti olan Nifedipin bulunduğunda damar genişletme etkisinin anlamlı derecede engellendiği belirlenmiştir. Bu durum 4-HAP'ın damar genişletme tesirinin hem K^+ kanal hemde Ca^{+2} kanalları vasıtası ile gerçekleştiğini düşündürmüştür (Gelen, 2015).

Cankara (2011), levodropropizinin etki mekanizmasını ve kalsiyum kanalları ile olan ilişkisini daha ayrıntılı olarak ortaya koymak ve antitusif etkinin meydana gelişindeki temel mekanizmalar yanında bu etkiye kalsiyum iyonunun katkısını araştırmıştır. Fenilefrin ile kasılan tavşan torasik aortasında ortam kümülatif konsantrasyonda uygulanan kalsiyum iyonu ile elde edilen cevaplar antitusif bir ilaç olan levodropropizin tarafından anlamlı olarak inhibe edildiğini göstermiştir. Bu inhibitör etkinin diltiazem ile arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir. Antitusif bir ilaç olan levodropropizinin düz kas hücrelerindeki kalsiyum kanalları üzerine olan etkisini in vitro olarak göstermiştir (Cankara, 2011).

Zhou ve arkadaşları (2019), THP (Tetrahidropalmatin) 'nin vasküler gevşeme etkilerini sıçan aortunda farklı kastırıcılar altında incelediler. Ayrıca THP'nin vasküler gevşeme etkisinde endotel, vasküler düz kas hücresi ve ilişkili sinyal yolu ile iyon kanallarının rolünü değerlendirmişler. Fenilefrin, KCl ve U46619 dahil olmak üzere farklı kastırıcılar tarafından kasılan damarın THP gevşemesi altında yatan mekanizmanın hem endotel bağımlı hem de bağımsız olduğunu ve Ca^{2+} ve K^+ kanallarının yanı sıra PI3K / eNOS / NO / cGMP sinyal yolu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Zhou, vd., 2019).

Dönmez (2008), hipergliseminin sıçan aort kasılmalarında meydana getireceği olası değişiklikleri organ banyosunda değerlendirmiştir. Aort halkaları, farklı glukoz konsantrasyonlarındaki üç grupta sırasıyla 10^{-5} M serotonin, 10^{-6} M fenilefrin ve 60 mM KCl ile

ayrı ayrı kasıldı. Bu çalışmada, farklı glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakılan rat aortlarının KCl' ye olan kasılma cevapları hiperglisemik koşullarda istatistiksel olarak önemli derecede artmıştır. Serotonine olan kasılma cevapları hiperglisemik şartlarda artmış fakat bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Fenilefrine olan kasılma cevapları ise 22 mM glukoz konsantrasyonun da azaldığı fakat azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmiştir. Kısaca hiperglisemi, kasılma cevapları üzerinde artışa neden olabilir. Bu artışlara sebep olan mekanizmalardan biri oksidatif stresle açıklanabilir (Dönmez, 2008).

Bölükbaşı Hatip ve arkadaşları (2009), in vitro organ banyosunda, rat adjuvant artrit modelinde ksantin oksidaz (XO) engellenmesinin vasküler reaktivitedeki meydana gelen değişikliklere tesiri çalışılmıştır. Hayvanlar gruplara bölünmüş ve deney protokolü hayata geçirilmiştir. Bunun sonucunda L-NAME'in allopürinolün tesirini kontrol grubunda azaltması, allopürinolün gevşetici tesirinde normalde nitrik oksit aracılı tesirin daha az sorumlu olduğunu ortaya koymuşlar. Elde edilen verilere göre, artritte sekonder evrede allopürinolün tesirinde nitrik oksit aracılı gevşeme daha önemli olabilir. Sonuç olarak allopürinolün yüksek seviyede tesirinin endotel üzerinden olduğu ve ancak endotelsiz prepartalarda da dilatasyona neden olduğu gösterilmiştir. Allopürinolün asetilkolin gevşetici tesirini azaltması ve L-NAME ile bloklanan dilatasyon yanıtların belli bir miktarda allopürinol ile geriye döndürülmesi, allopürinolün tesirinin yalnızca XO sistemi aracılığıyla olmayıp, nitrik oksit aracılı da olabileceğini göstermektedir (Bölükbaşı Hatip, vd., 2009).

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kas

Kas lifleri kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren yapılardır. Kas hücreleri ATP enerjisini harcayarak kuvvet oluşturur (Berne, vd., 2008). Kas kasılabilen aynı zamanda uyarılabilen bir dokudur. Mikroskobilerine göre çizgili ve düz kas olarak sınıflandırılırlar. Nedeni kasılabilir proteinlerin fiziksel özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanır (Ackermann, 2006).

Kas Dokusunun Özellikleri

- Uyarılabilirlik: Kas ve sinir hücrelerinin uyarılara cevap vermesidir.
- İletibilme: Kas ve sinir hücrelerinin uyarıları iletebilmesidir.
- Kasılabilirlik: Kas hücreleri uyarılara cevaben kısalıp kalınlaşabilir.
- Uzayabilirlik: Eklemlerde bulunan kasların hareket edebilmesi için kısalıp uzayabilmesidir.
- Esneyebilirlik: Kasılma ve gevşemeden sonra kasın eski haline dönebilme özelliğidir (Akçay, 1971).

İnsan bedeninin yüzde kırkı iskelet, yüzde onu düz ve kalp kasıdır. Kas tiplerinin hepsinde kontraksiyon prensipleri aynen geçerlidir (Guyton ve Hall, 2007).

Kas Tipleri

İskelet kası

İskelet kas lifleri en uzun kas hücreleridir ve çizgi olarak adlandırılan belirgin şeritleri vardır. Çoğunlukla reaktifler tarafından aktive olmasına rağmen iskelet kasına istemli kas adı verilir. İskelet kası genel vücut hareketlerinden sorumludur. Hızla kasılabilir ancak kolay yorulur ve kısa süreli faaliyetler ardından dinlenmesi gerekir.

Kalp kası

Kalp kası yalnızca kalpte bulunur. İskelet kası hücreleri gibi çizgili düz kas hücreleri gibi istemsiz çalışır. Sinir sistemi tarafından uyarılmadan kasılma yapar.

Düz kas

Düz kas dokusu mide, idrar kesesi ve solunum yolları gibi içi boş visseral organların duvarında bulunur. Görevi sıvıları ve diğer maddeleri iç vücut kanalları aracılığıyla iletmektir. İskelet kas lifleri gibi düz kas lifleri de uzatılır ama düz kasların çizgileri yoktur (<https://www.hccfl.edu/media/569816/10-muscles%20and%20muscle%20tissue.pdf>).

2.1.1. Düz Kas

Düz kas hücreleri kan damarları, mide, bağırsak, idrar kesesi, solunum yolları, penis, rahim ve klitoral karenozal sinüslerle birlikte vücudun türlü organlarının ve borularının duvarlarında bulunur. Büzüldüğünde düz kas hücrelerinin boyları kısalır böylece lümen içeriğini yürütürler veya içeriğin akışın düzeltmek için borunun çapını değiştirir.

Düz kas hücrelerinin yapısı

Düz kas genellikle 1,5 μm çapında ve 20-500 μm uzunluğunda daha ufak liflerden oluşur (Guyton ile Hall, 2007). Düz kas lifleri tek bir çekirdek bulundurur ve çekirdek bireyin ömrü süresince bölünme yeteneğine sahiptir. Düz kas hücreleri, daha çok doku yıkımına yanıt olarak çeşitli parakrin ajanlarla bölünmeye teşvik edilir. Düz kas liflerinin sitoplazmasında iki tip filament bulunmaktadır: miyozin ihtiva eden kalın filamentler ve aktin ihtiva eden ince filamentler. İnce filamentler plazma zarına veya yoğun cisimler olarak bilinen sitoplazmik yapılara demirlenir, fonksiyonel olarak iskelet kası liflerindeki Z çizgilerine benzer. Kalın ve ince filamentler, çizgili kaslardaki miyofibriller gibi düzenli değildir, bu filamentlerin sarkomerleri düzenli bir hizalaması yoktur bu da bandaj modelinin yokluğunu açıklar. Bununla birlikte düz kas kontraksiyonu kayan filament mekanizması ile oluşur. Düz kastaki miyozin konsantrasyonu, çizgili kastaki miyozinin yalnızca üçte biri iken aktin konsantrasyonu iki kat daha büyük olabilir. Bu farklılıklara rağmen düz kaslardan geliştirilen kesitsel birim başına maksimal gerilim ile iskelet kasında geliştirilen maksimal gerilim benzerdir (Widmaier, vd., 2004).

Düz kas hücreleri içi boşluklu organların etrafında tabakalar oluştururlar. İçi boşluklu organlardaki düz kas hücrelerinin özellikleri organın fonksiyonuna ve mekanik yönüne bağlı olarak değişir. İçi boşluklu organların hacmi arttıkça duvar stresinin artan payını taşıyan büyük miktarda bağ dokusunda içerir (Berne, vd., 2008).

Düz kas hücreleri ince (aktin) hem de kalın (miyozin) filamentlerini içerirken aynı zamanda proteinden apılmış desmin, vimentin ve filamin gibi filamentler yoğun cisimler ile

bağlantılı hücre içi bir ağ meydana getirirler ve zardaki yoğun yamalara bağlanırlar (Ackermann, 2006).

Düz kaslar;

1-Düzenli bir görüntüsü yoktur.

2-Yavaş halde gerilim oluşturur ve oluşturduğu gerilimi çok az enerji harcayarak uzun süre devam ettirirler.

3- Nörotransmitter ve hormon için reseptör ve ileti mekanizmaları içerirler (Ackermann, 2006).

Düz kas iki tiptir: tek üniteli ve çok üniteli

Tek üniteli düz kas

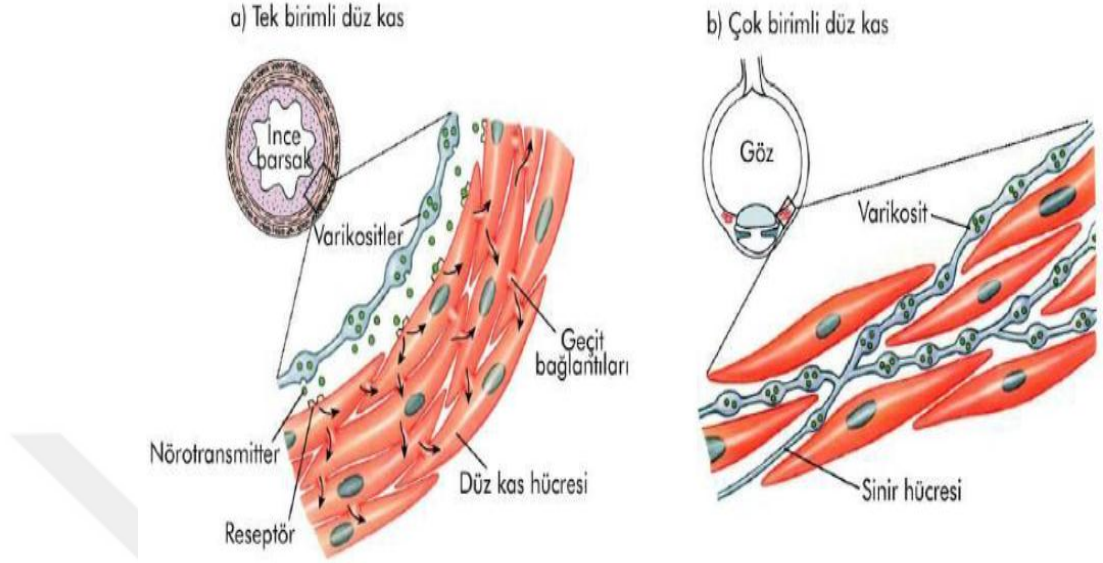
Tek üniteli düz kas büyük tabakalardan oluşur, tek tek kas hücreleri arasında birçok düşük dirençli boşluk bağlantısına sahiptir (Barrett, vd., 2010). Hücrenin elektriksel olarak uyarılmasını komşu düz kas hücrelerinin uyarılması takip eder. Bir kas hücresinde oluşturulan güç yanındakine aktarılabilir. Bununla birlikte vücutta barsak, safra yolları, idrar yolları, uterus ve kan damarları vb. birçok iç organının duvarında bulunur (Berne, vd., 2008)(Şekil 2.1.).

Çok üniteli düz kas

Çok üniteli düz kas birkaç veya hiç gap junction köprülü bireysel birimlerden oluşur (Barrett, vd., 2010). Hücreler her bir lifin bağımsız bir sinir tarafından uyarıldığı ayrı kas liflerine ayrılmıştır (Ackermann, 2006). Çoğunlukla bir sinir ucu innerve edilir. Bu lifler iskelet kas liflerindekiyle aynı lifleri birbirinden ayırtıran ince kollajen ve glikoprotein fibrillerin karışmasından meydana gelen bir bazal zar tabakası ile örtülmüştür (Guyton ile Hall, 2007).

Çok üniteli düz kas hücrelerinin en değerli özelliği her hücrenin bir diğerinden bağımsız olarak büzülmesi ve ana olarak sinir sinyalleri ile kontrol edilmelidir (Guyton ile Hall, 2007). Bu hücreler hormonlara ve dolaşımdaki diğer maddelere tepki verirler. İnce kademeli kasılmaların meydana geldiği göz irisi gibi yapılarda bulunur. Kan damarlarının duvarlarında tek üniteli ve çok üniteli bir düz kas bulunur (Barrett, vd., 2010)(Şekil 2.1.).

Düz kas aktiviteleri farklıdır. Bazı organlarda düz kas hücreleri bir tonus düzeyini sürekli korumak için aktiftirler (Berne, vd., 2008). Ritmik veya aralıklı aktivite gösteren düz kaslar tonik düz kas olarak adlandırılır.



Şekil 2.1. a) Tek birimli düz kas, b) Çok birimli düz kas (<https://docplayer.biz.tr/421549-Duz-kas-fizyolojisi-doc-dr-fadil-ozyener-fizyoloji-ad.html>).

Hücreden Hücreye Bağlantılar

Bağlantılar hücreler arasında iletişime ve mekanik bağlanmaları sağlar. Düz kas hücreleri ard arda dizildiklerinden bu hücreler mekanik yönden bağlantılı olmamalı, ayrıca eş zamanlı bir şekilde ve aynı seviyede aktif olmalıdır. Bu işlevsel ve mekaniksel bağlantı düz kas işlevi için zorunludur. Eğer bu bağlantılar bulunmazsa, bir bölgedeki kasılma çapta orantılı bir azalma veya basınçta artış olmadan diğer bir bölgenin kolayca gerilemesine neden olur. Mekanik bağlantılar, bağ dokusu örtülerinin ekleri ve kas hücreleri arasındaki spesifik bileşimler sayesinde sağlanır (Berne, vd., 2008).

Geçit bölgeleri hücreler arasında düşük dirençli yollar yaparlar ve aynı zamanda düşük moleküller ağırlıklı bileşiklerin yayılmasıyla kimyasal haberleşmeye izin verirler. Düz kas hücreleri arasındaki mekanik bileşikler adherens bileşikler sağlar. Düz kas hücrelerinde meydana gelen kasılma kuvvetinin komşu düz kas hücrelerine taşınmasına adherens bağlantıya uzanan ince filamanlar izin verir (Berne, vd., 2008).

Düz kas kontraksiyonu

Düz kas hücreleri, kalp ve iskelet kasındaki bantlaşma yapısı bakımından noksandır ve otonom sinir sisteminden uyarılırlar. Bununla birlikte düz kasın kontraksiyon durumu hormonal, otokrin ve parakrin ajanlar ile yerel kimyasal uyarılar tarafından kontrol edilir. Düz kas hücreleri yük veya uzunluk değişikliklerine tepki olarak tonik ve fazik kasılmalara neden olurlar. Uyarıcıdan tamamen ayrı olarak düz kas hücreleri güç üretmek için aktin ve miyozin iplikleri arasında çapraz köprüyü kullanırlar ve Ca^{2+} iyonları kasılmayı tetikler (Webb, vd., 2003).

İskelet ile kalp kasında olduğu gibi Ca^{2+} , düz kas kasılmasını başlamasında belirgin rol oynar. Bununla birlikte, üniter düz kasında Ca^{2+} artışı kaynağı çok farklı olabilir (Barrett, vd., 2010). İki kalsiyum kaynağı düz kas kasılmasını başlatan sitozolik kalsiyum yükselmesine katkıda bulunur: sarkoplazmik retikulum ve hücre dışı kalsiyum. Hücre dışı kalsiyum plazma membran kalsiyum kanalları yoluyla hücrenin içine girmektedir. Bu iki kaynaktan katkıda bulunan kalsiyum miktarı, çeşitli düz kaslar arasında farklılık gösterir. Bazıları sarkoplazmik retikulumdaki depolardan daha fazla hücre dışı kalsiyuma bağımlıdır (Barrett, vd., 2010).

Düz kas hücrelerinin plazma membranlarında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yanı sıra hücre dışı kimyasal haberciler tarafından kontrol edilen kalsiyum kanalları vardır. Hücre dışı sıvı içerisindeki kalsiyum konsantrasyonu sitozole göre 10.000 kat daha fazla olduğundan plazma zarındaki kalsiyum kanallarının açılması hücre içine artmış bir kalsiyum akışı ile sonuçlanır. Küçük hücre boyutları nedeniyle hücre içine giren kalsiyum hücredeki bağlanma bölgelerine ulaşmak için fazla dağılmazlar (Widmaier, vd., 2004). Aktive edici uyarana bağlı olarak Ca^{2+} artışına, voltaj veya ligand kapılı plazma membran kanalları yoluyla Ca^{2+} akışı, hücre içi depolardan RyR (ryanodine reseptör) yoluyla Ca^{2+} akışı, hücre içi depolardan inositol trifosfat reseptörü (IP_3 R) Ca^{2+} kanalı yoluyla akışı ya da bu kanalların kombinasyonu yoluyla neden olur (Barrett, vd., 2010).

Düz kastaki ince filamentler, hem iskelet hem kalp kasında kalsiyum ile tetiklenen çapraz köprü aktivitesine aracılık eden kalsiyum bağlayıcı protein tropoin bulunmaz. Bunun yerine düz kastaki çapraz köprü aktivasyonu miyozini fosforile eden bir enzim tarafından kontrol edilir.

Kalsiyum, çoğu hücrenin sitoplazmasında bulunan bir Ca^{2+} bağlayıcı bir protein olan kalmodulin'e bağlanır. Ca^{2+} – **kalmodulin** kompleksi başka bir sitozolik protein olan **miyozin hafif zincir kinaz**'a bağlanır bu şekilde enzim aktif hale gelir. Aktif miyozin hafif zincir kinaz

MHZ'leri fosforile etmek için adenosin trifosfat kullanır. Fosforile edilen çapraz köprü, aktine tutunur. Burda anlamlı bir farklılık vardır. Düz kastaki çapraz köprü aktivitesi kalın filamanlardaki Ca^{2+} aracılı değişikliklerle meydana gelirken, çizgili kasta Ca^{2+} filamanlardaki değişikliklere aracılık eder.

Düz kastaki miyozin, iskelet kasındaki miyozinden 10 - 100 kat daha az maksimum **ATPaz** faaliyeti oranına sahiptir. Adenosin trifosfat parçalanma hızı çapraz köprü hızını belirlediğinden düz kas kısılması iskelet kasından daha çok yavaştır. Bu düşük enerji harcaması yüzünden düz kas uzun süreli faaliyetlerde yorulmaz. Kasılma düz kası gevşetmek için miyozinin defosforile edilmesi gerekir çünkü defosforile miyozin aktinle bağlanamaz. Bu defosforilasyonda dinlenme ve kasılma dönemlerinde düz kasta sürekli aktif olan miyozin hafif zincir fosfotaz enzimi aracılık eder. Sitosolik kalsiyum yükseldiğinde aktive kinazın miyozin fosforilasyon hızı fosfatazın defosforilasyon hızını aşar, hücre deki fosforile miyozin miktarı artar ve gerginlik artar. Sitosolik kalsiyum konsantrasyonu azaldığında defosforilasyon oranı fosforilasyon oranını aşar, fosforile miyozin miktarı azdır ve gevşeme meydana gelir (Widmaier, vd., 2004). (Şekil 3)

Bununla birlikte, miyozin hafif zincir kinaz'ın defosforilasyonu kesin olarak düz kas gevşemesine yol açmaz. Çeşitli mekanizmalar vardır. Biri mandal köprü mekanizması yani sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu düştükten sonra miyozin çapraz köprülerinin bir süre daha aktin'e tutunmaya devam etmesidir. Bu az enerji harcayarak sürekli kasılma üretir ve özellikle vasküler düz kasında önemlidir (Barrett, vd., 2010).

Miyozin kinaz hem miyozin fosfataz enzimlerinin kuvvetli bir şekilde aktif edilmesi miyozin başlarının döngü frekansı ve kasılma hızını artırır. Enzimlerin aktivasyonunun azalması döngü frekansını azaltır ama bununla birlikte enzimlerin aktivitelerinin kalkması miyozin başlarının döngüsel sürecin daha uzun bir bölümünde aktin filamentlerini daha uzun süre tutunmasına sebep olur. Yani bir zamanda aktin filamentlerine tutunan kafa sayısı fazladır. Aktin filamentlerine tutunmuş kafaların sayısı büzülme gücünü belirlediğinden gerim devam ettirilir, kas aracılığıyla az enerji kullanılır. Çünkü bir kafanın koptuğu istisna haller dışında ATP ADP'ye dönüşmez (Guyton ile Hall, 2007).

Kasın gevşemesi Ca-Kalmodulin kompleksi ayrıldığında ortaya çıkar ya da başka bir mekanizma devreye girdiğinde üniter düz kas diğer kas türlerinden farklı olarak herhangi bir dışsal innervasyon yokluğunda gerildiğinde kasılır. Bu çok üniteli düz kasta da bu şekildedir (Barrett, vd., 2010).

Düz kas gevşemesi

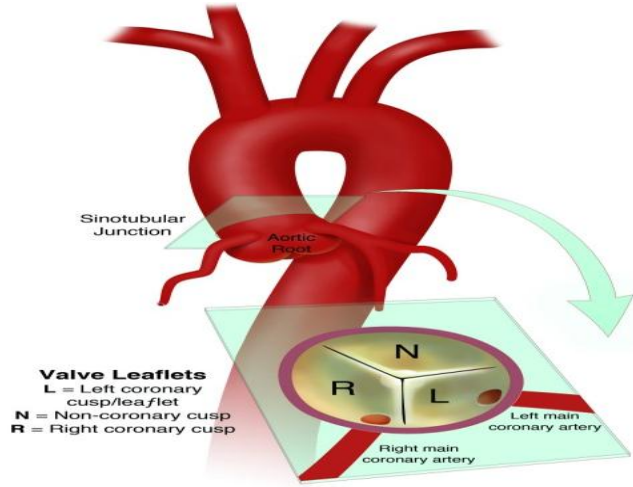
Düz kas kasılmasını arttıran hücrel mekanizmalara ek olarak rahatlamasına yol açan hücrel mekanizmalar da vardır. Kan dolaşımını arttırmak için kan damarlarını çevreleyen düz kaslarda bu özellik önemlidir. Kan hücrelerinin iç kısmını kaplayan endotel hücrelerinin düz kası gevşeten bir maddeyi(endotel kaynaklı gevşeme faktörü, EKGf) salgıladığı uzun süredir biliniyordu. EKGf daha sonra Nitrik oksit(NO) olarak belirlendi. Endotel hücrelerinde üretilen NO etki etmek için düz kas içine yayılabilir. Kas içine girdikten sonra NO, başka bir ikinci haberci molekül olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretmek için çözünür guanilat siklazı doğrudan aktive eder. Bu molekül düz kas gevşemesine yol açan iyon kanallarını, Ca homeostazını, fosfatazları ve ya bunların hepsini etkileyebilen cGMP spesifik protein kinazları aktive eder (Barrett, vd., 2010).

2.1.2.Aort

Aort insan vücudundan çıkan en büyük arterdir. Sol ventrikülden çıkar ve karnın aşağısına doğru sistemik dolaşımla attırır (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Aort>). Aort vücuttaki en büyük damar olup, direk kalpten çıkıp ve organlara temiz kan götüren ana kan yoludur. Bir kişinin boyu ve kilosu göz önüne alınarak, bir dakikada 3 - 7 litre kan taşır. Damarda bu kan taşınıyorken kalbin atış gücü ve vücudun durumuna bağlı olarak belirli bir basınç vardır. (80-140 mmHg) (<https://tayfunaybek.com/bulletin/1213-aort-anevrizmasi-genislemesi-nedir>) (Şekil 2.2).

Trake ve özefagusun önünde yer alan aort ön tarafta pulmoner arter ile komşudur. Temel fonksiyonu vücudun en önemli damarlarının kaynağını oluşturmasıdır (https://www.umke.org/images/dosyalarim/UMKE_E_T_M_SUNUMLARI/CANAN_KVC_umke_org.pdf).

Aort dört kısımdan oluşur. Aort oksijenlenmiş kanı kalpten periferi taşıyan ana arterdir. Aortun sol ventrikülden çıkıp yukarı yönde uzanan kısmına ascending aort, kıvrım oluşturduğu kısma aortik ark aşağı yönde uzanan kısmına ise descending aort denir. Descending aort, torasik aort ve abdominal aort olarak devam eder (<https://docplayer.biz.tr/268108-Kardiyovaskuler-sistem-anatomisi-doc-dr-mitat-koz.html>).



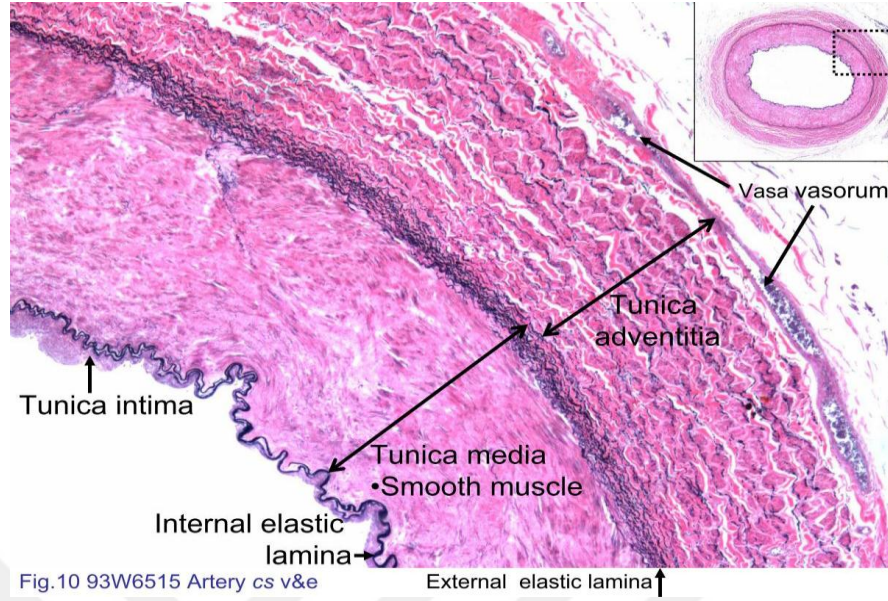
Şekil 2.2. Aort (<https://ufhealth.org/uf-health-aortic-disease-center/aorta-anatomy>).

Aort genişleyen elastik bir arterdir. Tunica intima, Tunica media, Tunica adventitia tabakalarından oluşur (<https://people.ohio.edu/witmerl/Downloads/Witmer-aorta.PDF>).

Tunika intima: Boşluğa bakan yüzeyinde tek sıra endotel hücre sırası vardır. Komşu hücreleri boşluk kavşakları ile bağlanmışlardır. Endotelin hemen alt tarafında bazal lamina ve fibroelastik bağ dokusundan meydana gelen subendotelyal tabaka yer alır. Bu tabakanın dışa bakan tarafında elastik fibrillerin yoğunlaşmasıyla elastika interna oluşur. Subendotelyal tabaka arasında düz kas hücreleri de bulunur. Bu tabakadaki bağ doku fibrilleri ve düz kas hücreleri genellikle uzunlamasına sıralanmıştır (Özcan, 2001).

Tunika media: Genel olarak halkasal sıralanmış düz kas hücrelerinden oluşur. Kas hücrelerinde değişen seviyeler elastik ve kollojen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks burada bulunan düz kas hücreleri sayesinde meydana getirilir (Özcan, 2001). Tunika media aortta 500 µ kalınlığına kadar çıkabilir (Ackermann, 2006).

Tunika advensitiya: Bu kısım genellikle boylamasına sıralanmış kollojen ve elastik fibrillerden oluşur. Venlerde, bu kısımda düz kas hücreleri bulunur. Tunika media tabakasına bakan kısmında elastik fibrillerin konsantre olmasıyla elastika eksterna oluşur. Bu tabaka bağ dokusu ile sürer. Büyük damarlarda tunika adventisyada vaza vazorum olarak isimlendirilen ufak kan damarları bulunur. Arterlerde bu damarcıklar daha az olmakla birlikte kalın olduklarından difüzyonla beslenemeyen adventisya ve media tabakalarını besler (Williams, 1995; Junquera, 1998). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Aort' un tabakaları (<http://anatomy.kmu.edu.tw>).

İnsanlar yaşlandıkça, arteriyel sistemlerdeki basınç hacim eğrileri aşağı doğru kayar, ve eğrilerin eğimi azalır. Böylece, 80 mm/Hg'nın üzerindeki her basınçta, yaşlanma ile birlikte kompiyans azalmaktadır. Kompiyansdaki bu değişim arter duvarlarının kollajen ve elastin içeriklerinin ilerleyen değişimine bağlı olarak sistemin sertliğinin artmasının (arteriyoskleroz) bir göstergesidir (Berne, vd., 2008).

Aort kalpten çıkıp organlara dağıtılan kanı taşıyan ana atardamardır. Aortun çapı, çıktığı kısımda hemen hemen 2,5 cm'dir. Vücutta bu denli geniş bir ağa sahip olan herhangi bir damar yoktur. Farklı sebeplerle aort çapı büyür, genişler bu olay anevrizma olarak tanımlanır. Anevrizma belirli bir süre sonra daha da büyür ise yırtılma durumu vardır. İçindeki kan dışı doğru akar ve yakınındaki organları etki edecek düzeye gelirse rüptür (patlama) meydana gelir. Genişleyen aortun bir başka bozukluğu ise diseksiyon (içe yırtılma) olarak isimlendirilir. Bunlar oldukça tehlikeli patolojiler olup, hemen veya çok süratli tedavi edilmeyi gerektiren, hayatı tehlikeye sokan durumlardır (<https://tayfunaybek.com>).

2.2. Antagonist ve Blokerler

2.2.1. Atropin

Atropin ya da L- hiyosiyanimin, Solanacea familyasından Atropa Bellodona ile Datura Stramonium bitkilerinin yapraklarından elde edilen ve perifer sistemde etkili olan bir alkaloiddir

(Dökmeci, 2000). Bellodonna kelimesi İtalyanca güzel kadın kelimesinden gelmiştir. Nedeni ise göze uygulandıklarında göz bebeklerini büyütürken daha güzel göstermektedir (Dural, 2008).

Atropin non-selektif muskarinik almaç antagonistidir. Muskarinik almaç antagonistlerinin almaça olan bağlanma gücü çeşitli alt tipler arasında üst üste gelebilir (Altinkurt, 1981). Sempatik etkinliği yüksek tutacak şekilde parasempatik tonusu azaltır. Atropin kardiyak ritmini değitirebilme özelliğine sahiptir (Dökmeci, 2000).

Atropin ve bomatropin; skopolamin gibi benzeri ilaçlar, kolinerjik efektör organların muskarinik tipleri üzerine asetilkolinin etkisini inhibe ederler (Guyton & Hall, 1996).

Hyosiyamin aminalkol niteliğindeolan organik bazın tropin (3-hidroksi tropin)’ın tropik asid ile birleştiği esterdir. Yaşayan bitkide L- hyosiyamin bulunur; kurutma ve ekstrasyon işlemlerinden sonra elde edilen madde rosemazasyona uğrar ve atropin halini alır. D-hyosiyamin parasempatolitik tesir göstermez (Kayaalp;2002).

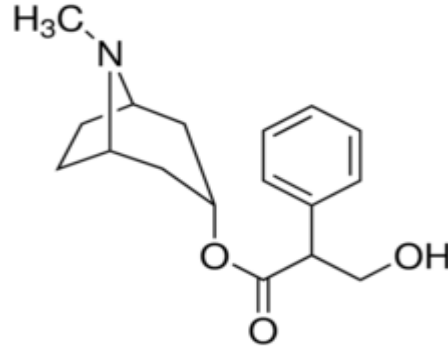
Damarlarda parasempatik tonus olmadığından atropinin vasküler etkileri bulunmaz. Terapotik dozda kalp atım hızını arttırır, arteriyel basınçta değışiklik yapmaz.

Düz kaslara etkisi ;

Atropinin antispazmolitik etkisi safra yolları, bronşlar, idrar yolları üzerinde oluşmaktadır. Üreterlerin atropin tarafından gevşediği ürograflerde görülmektedir.

Kardiyolojide genellikle tanı amacıyla kullanılır. Miyokard infarktüsünde başlangıç fazında kalp atım sayısını arttırır ve ritim bozukluğunu önler. Kusma, bulantı, barsak hipermotilitesini azaltabilir ve sistemik debiyi düzenleyebilir. Atropin, Wolf-Parkinson- White sendromunun tanısının konmasında yardımcı olur (Dökmeci, 2000).

Royal jelly ile indüklenen gevşeme aort düz kasında neredeyse NO sentaz inhibitörü olan L-NAME ve muskarinik reseptör antagonisti olan atropin ile ortadan kaldırılmıştır (Pan, vd., 2019).



Şekil 2.4. Atropinin Kimyasal Yapısı (<https://www.sigmaaldrich.com>).

2.2.2. Fentolamin

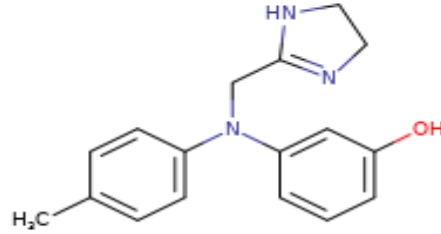
Imidazolin türevi olan fentolamin seçici davranmayan α -adrenerjik almaç antagonistidir. Fentolamin etkileri nonselektiftir. Fentolamin alfa-1 ve alfa-2 reseptörler üzerinde eşit derecede bağlanma noktaları bulunmaktadır (Bökesoy, vd,2000) Feokromositomanın tanısında kullanılır. Fentolamin , serotonin cevaplarını inhibe eder (Süzer, Ö., 2005).

Fentolamin α reseptörleri bloke edebilme etkisine sahiptir (Guyton & Hall, 1996). Alfa adrenerjik almaçları bloke edebilmesinin yanısıra 5-h.t' nin etkilerini engeller. Fentolamin muskarinik almaç, histamin 1 ve histamin 2 almaçları üzerinde agonistik bir tesir gösterebilir (Bökesoy, vd., 2000).

Katekolaminlerin aşırı salınımına bağlı oluşan klinik durumların tedavisinde fentolamin kullanılmıştır (Bökesoy, vd., 2000).

2000 yılında FDA anestezi zamanını kısaltmak ve tersine döndürmek için fentolamin kullanımını onaylamıştır. Fentolamin, anestezi ihtiyacı sona erdiğinde α reseptörünün indüklediği vazokonstriksiyonu antagonize ederek tersine çevirir (Brunton, vd., 2010).

PE, düz kas hücrelerinin plazma zarında alfa1-adrenerjik reseptörleri uyararak ve daha sonra sarkoplazmik retikulum üzerinde inositol 1,4,5-trisfosfat reseptörlerinin (IP3R'ler) aktivasyonu ile vazokonstriksiyonu indükler. Fentolamin bir α 1-adrenerjik reseptör antagonistidir, ve alfa 1-adrenerjik reseptörlerin PE ile indüklenen aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla vazorelaksasyon indüklenmiştir (Jin, vd., 2017).



Şekil 2.5. Fentolaminin Kimyasal Yapısı (<https://toxnet.nlm.nih.gov>).

2.2.3. Propranolol

Propranolol, 1965 yılında tedavide kullanılmaya başlanan ilk β -blokerdir (Lüllman, vd, 2005). Beta blokerler adrenerjik nörotransmitterin β adrenoreseptörler üzerine tesirini baskılayan antagonistler arasında yer alırlar. Beta reseptörler Beta-1 ve Beta -2 olmak üzere iki grupta incelenirler. Bunların başlıcaları tiamol, pindol, metaprolol ve propranololdur (Leale, Labreze, 2008) . Non selektif kompetitif antagonistir. İntrensek etkileri sempatomimetrik bulunmaz (Dural, 2008).

Propranolol tüm B- adrenerjik reseptörlerini bloke edebilir (Guyton & Hall, 1996).

Propranolol B- adrenoreseptörün antagonizması dışındaki adrenoreseptörler üzerine başka yollarda etki gösterebilir. Mesela; Propranolol α adrenoreseptör aktivitesinin nörepinefrin salınması veya nörepinefrin geri alınması engellenmesi yoluyla artmasını sağlayabilir (Young ile Glennon, 2009).

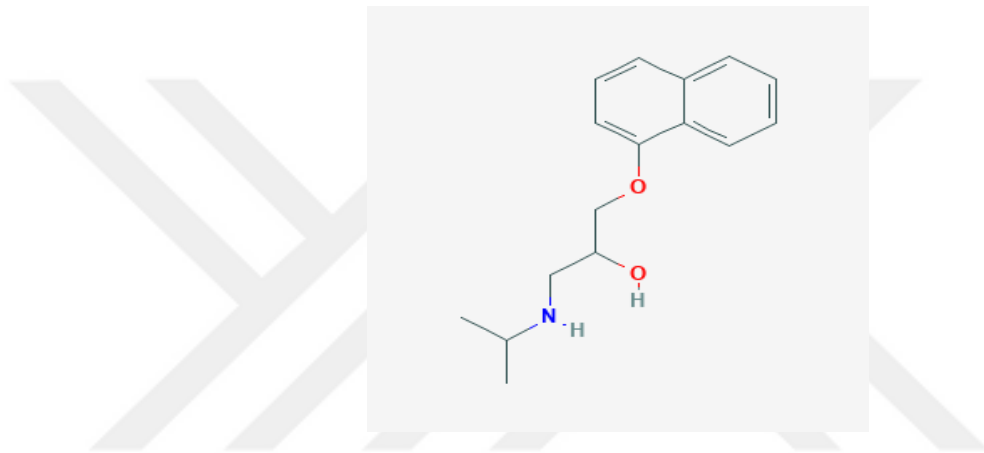
Beta- adrenerjik reseptör blokerlerinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde ciddi etkileri vardır. Katekolaminler Beta- adrenerjik reseptörlerini uyararak adenil siklaz enziminin aktivasyonunu ve cAMP düzeyini azaltırlar. Sempatometrik etkili ilaçların ya da sempatik sinir sitümülasyonunun neden olduğu plazma serbest yağ asidi artışını yok eder (Süzer, 2005).

Propranololun lokal anestezik etkileri vardır. Fakat çok yüksek dozlarda ortaya çıkan bu etki membranı stabilize eden aktivitedir(Süzer, 2005).

Propranololun lipofilik özelliği vardır. Bu sebeble kan beyin bariyerine penetre olurlar. Santral reseptörler üzerinde etkilidirler (Süzer, 2005).

Seçici olmayan beta antagonisti olan propranolol'un yumurtalık kanseri olan hastalarda tümörün ilerlemesini azalttığı görülmüştür. Propranolol uygulanması malign melanomalı hastaları ölüm riskinin azalması ile ilişkilidir. Meme kanseri ilerlemesinde ve mortalite azalmasında ve kanamalı olmayan akciğer kanseri hastalarında sonuçları iyileştirmiştir (Campos, vd., 2018).

Torakik aort şeritlerinde oluşan gevşeme yanıtlarını propranololun bloke ettiği gösterilmiştir (Fleisch, vd., 1970).



Şekil 2.6. Propranolol kimyasal yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/com>).

2.2.4. Nifedipin

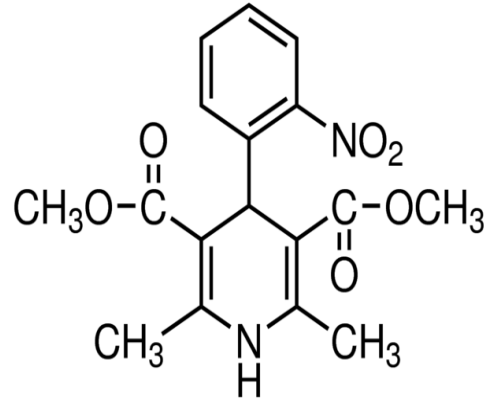
Nifedipin vasküler etkileri baskın bir kalsiyum antagonistidir. Nifedipin kalp ilgili ve düz kas hücre zarlarında voltaj bağımlı L tipi Ca^{2+} kanallarını engeller. Nifedipin kısa süre tesirli bir Ca^{2+} antagonistidir (Dökmeci, 2000).

Kısa etkili nifedipin kullanıldığında miyokard infarktüsü ve mortalite insidansında atrtış olduğu belirtilmiştir. Kronik hipertansiyon tedavisinde yavaş salınımlı nifedipin preparatları ve uzun yarılanma zamanlı ilaçlar daha güvenli bir şekilde kan basıncını kontrol eder. Albümine büyük ölçüde bağlanma özelliğine sahiptir. Nifedipin en çok düz kaslar üzerinde etkilidir (Süzer, 2005).

Dihidropiridinlerden nifedipin yüksüz hidrofobik madelerdir. Özellikle arteriyel yataklarda vasküler düz kas gevşemesine neden olurlar (Lüllman, vd, 2005).

Nifedipin ile diğer dihidropiridin ajanları vazodilatörler olarak daha seçicidir ve verapamil ile diltiazemden daha az kardiyak engelleyici etkiye sahiptir. Hipertansiyon için kısa

etkili nifedipin alan hastalarda bazı epidemiyolojik çalışmalarda miyokard enfarktüsü veya mortalite riskinde artış olduğunu rapor edilmiştir. Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisinde kısa etkili oral nifedipine kullanılmıştır (Katzung, vd., 2012).



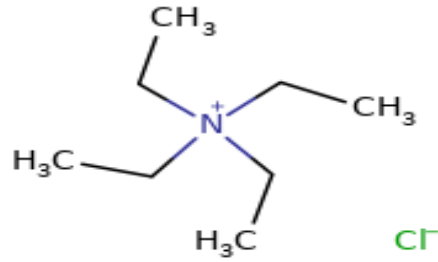
Şekil 2.7. Nifedipinin Kimyasal Yapısı (<https://www.sigmaaldrich.com>).

2.2.5. TEA (Tetraetilamonyum)

K^+ kanalı blokeri etkisi vardır. Gangliyon blokeri etkisi gösteren ilk maddedir (Süzer, 2005).

Taurin, tetraetilamonyum tarafından bloke edilir. Fakat 4-AP, glibenclamid, iberiotoksin veya $BaCl_2$ 'den etkilenmeyen bir mekanizma vasıtasıyla K^+ akışını kolaylaştırır. Tetraetilamonyum, taurin etkisine aykırı olabilen potasyum kanalı bloke etme etkisine sahiptir. Sıçan izole arterlerinde taurinin vazorelaxan etkisi tetraetilamonyum tarafından azaltılır (Gang, vd., 2008).

Çoğu K^+ kanalları dışarıdan verilen TEA ile bloke edilir. Bununla birlikte çeşitli K^+ kanal türlerinde TEA'ya karşı duyarlılık farklıdır (Bisset ve Chung, 2008).



Şekil 2.8. Tetraetilamonyum Klorürün Kimyasal Yapısı (<https://chem.nlm.nih.gov>).

2.3. NANK Sistemi

Parasempatik ve sempatik sinirlerin elektriksel olarak uyarılmasına bazı organların verdikleri cevabın bu sistemlerin farmakolojik olarak engellenmesinin ardından hala devam etmesi ve rezidüel cevap kalması bu sinirler içinde non-adrenerjik ve non-kolinerjik sinir liflerinin bulunduğunu ortaya koymuştur (Kayayalp, 2002).

Son yıllarda otonom sinir sisteminin ne kolinerjik ne de adrenerjik bölümüyle ilgili olmayan sisteme NANK sistem adı verilir. Bu otonom sinir sistemi bölümünün nöromediyatörleri bilinmemektedir. Vücudun çoğu yerinde NANK'ın başlıca nörodiyatörünün nitrik oksit (NO) olabileceği düşünülmektedir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz tarafından sinir uçlarında bir aminoasitten (L- arjinin) sentezlenir (Dökmeci, 2000).

Otonom sinir sisteminde adrenerjik ile kolinerjik iletinin yanısıra dopaminerjik, peptiderjik, purinerjik sinirlerede ileti sağlamaktadır (Süzer, 2005).

NANK (nöradrenerjik, nonkolinerjik) lifler 3 grupta tanımlanmıştır.

1.Pürinerjik Lifler: Nörotransmitterleri ATP 'dir ve vazokonstriksiyona neden olurlar.

2. Nitrosiderjik Lifler: Nörotransmitterleri NO 'dur. Vazodilatasyon yaparlar.

3. Peptiderjik Sinirler: Nörotransmitterleri vazoaktif instestinal peptid (VIP) veya kalsitonun geni ile ilgili peptit (CGRP) 'tir (Ackermann, 2006).

2.3.1. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) olduğu bilinen madde endotel menşeiili gevşetici faktör (EDRF) üretmek için endotel hücrelerine etki eden birçok farklı uyarandan biridir. Nitrik oksit (NO)

Nitrik Oksit Sentaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonda argininden sentezlenir (Barett, vd., 2010).

Üç tane NOS izoformu tanımlanmıştır:NOS1; Sinir sisteminde bulunur, NOS2; Makrofajlarda ve diğer immün hücrelerde bulunur, NOS3;Endotel hücrelerinde bulunur (Barett, vd., 2010).

Nitrik oksit (NO) nörotransmitter gibi etki ederek trombosit agregasyonunu engeller. Makrofaj işlevlerinde önemli rol oynar. Damar düz kaslarında vazodilatör etkide bulunur. Eskiden EDR (endotelyum derived releasing factor) ismi verilen uçucu özellikte endojen bir moleküldür (Dural, 2008).

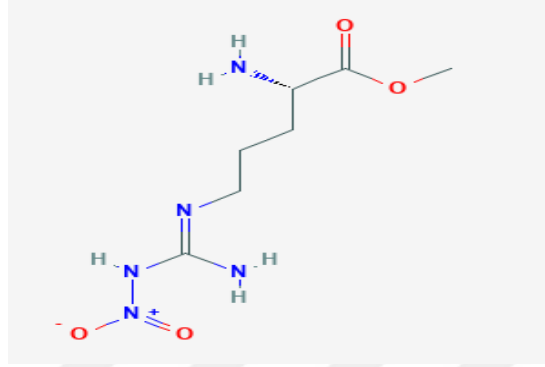
NO arteriyel kan basıncının sürekli bir düzenleyicidir. Labil bir gaz olan nitrik oksit L- arjinin en uçtaki guanidia azot atomundan sentezlenir. Nitrik oksit yapımı için uyarı akımla indüklenen sürtünme stresi veya reseptörle eşleşerek fosfolipaz C yolu üzerinden etki eden çok sayıda antagonist olabilir. Nitrik oksit vasküler düz kas gevşemesine neden olan efektör mekanizması, vasküler düz kastaki eriyebilir guanilil siklazı uyararak cGMP seviyelerinde artışı ortaya çıkarır (Ackermann, 2006).

Nitrik oksit serebellum ve önbeyindeki nöronlarda, böbrek tubulus epitel hücrelerinde ve otonom sinirlerin uçlarından yapılp salıverilir. Vücutta ilaç olarak kullanılan nitrovazodilatörler hem kendi moleküllerinden hem de endotelden nitrik oksit salıvermek suretiyle kendilerine özel vazödilatör ve antiagregant etki gösterirler. Nitrik oksit damar zarında trombus oluşmasını durdurduğu, trombus oluştuğunda da damar çapını genişleterek tıkanıklığı engellediği ve endotele bağımlı damar genişlemesi genelde dolaşım sisteminin dengesine destek olduğu öne atılmıştır. Koroner baypas ameliyatlarında yerleştirilen internal mammaia arteri greftlerinin, safen venden olanlara göre daha uzun süre tıkanmadan kalması, arter nitrik oksit sentez salınma kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanmıştır (Kayaalp, 2002).

2.4. L-NAME

Vasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Asetilkolin ile indüklen gevşemeyi engeller bununla beraber arteriyel kan basıncının yükselmesine neden olur. Lökosit bağlanmasını önler. Mikrovasküler sıvı ve protein akışı ile geçirgenliğini arttırır (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n5751?/ang=en®ion=us>).

Seçici olmayan nitrik oksit sentez inhibitörüdür. Hipertansiyon oluşturmak için deneysel amaçla kullanılmıştır. Bir alfa-amino asit esteri, L-arginin türevi, N-nitro bileşiği ve metil esteridir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/l-name>).



şekil 2.9. L- NAME’ nin Kimyasal Yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

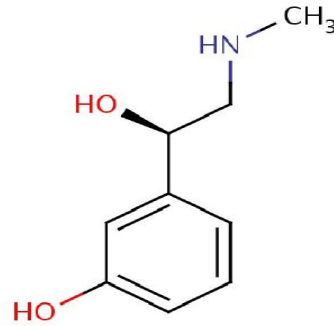
2.5. Fenilefrin

Alfa-1 reseptörlere kısmen selektif bir sentetik alfa antagonistidir. Vazokonstriksiyona neden olarak sistolik ve diyastolik kan basınçlarını arttırır. Soğuk algınlığı semptomlarının yok edilmesinde kullanılır (Süzer, 2005).

Miyokard üzerinde etkisi azdır. İlacın yüksek dozları vazokonstriksiyon a neden olur. Vagal refleksle kalpte yavaşlama etkisi ortaya çıkarır (Dural, 2008).

Oral yolla ortostatik hipotansiyon tedavisinde fenilefrinden yararlanılır. Uzun yıllardır tedavide vazodilatasyonu düzenlemek amacıyla kullanılır. Bazen arteriyel hipertansiyon oluşturmaktadır (Dökmeci, 2000).

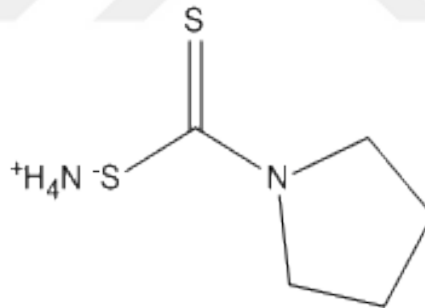
Vazodilatör etkisi sebebiyle TRP’ yi belirgin biçimde arttırarak kan basıncını yükseltir. Kalp üzerinde belirgin etki göstermez. Kan basıncı artmasına bağlı refleks etkisiyle kalpte bradikardi oluşturur ve bu tesiri atropin ile engellenebilir. Damar yataklarında kan akımını azaltırken, koroner kan akımını ise hızlandırır. Hipotansif durumlarında kan basıncını arttırmak için enjeksiyonla uygulanır (Kayaalp, 2002).



Şekil 2.10. Fenilefrinin Kimyasal Yapısı (<https://dokumen.tips/documents/fenilefrin.html>).

2.6. PDTC (Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat)

PDTC, nükleer faktör kB (NF- κ B) inhibitörüdür. Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat antioksidan etkilere sahiptir. Vasküler endotel hücrelerinde lenfositlerde ve nöronlarda apoptozu inhibe eder. Lösemi hücrelerinde (HL-60) apoptozisi inhibe eder (<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p8765?lang=en®ion=TR>).



Şekil 2.11. Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat' ın Kimyasal Yapısı (<https://www.biovision.com>).

APDTC tedavisi uygulanan ratlarda TAK' da önemli bir artış saptanmıştır ($0,70 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/mg}$ protein). APDTC kolestazis bağımlı hepatik hasar modelinde anti-oksidan enzim aktivitesini yükselttiği saptanmıştır. APDTC ile ortaya çıkan bu sonuç aslında pek de şaşırtıcı değildir (Parlak, 2009).

1992 yılında aldesteronun etkili olduğunun gösterilmesinden sonra korpus kavernozumda da aldesteron reseptörlerinin bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Olgun erkeklerden elde edilen penil dokuların araştırılmasından sonra aldesteronun doğrudan relaksan etki

yapamadığı fakat nöradrenalinin yaptığı etkiyi artırdığı ortaya çıkarılmıştır (Parlaktaş, vd., 2010).

Amonyum Pyrolidin Ditiokarbamat (PDTC), NF- κ B/ iNOS yolu üzerinden DON kaynaklı mitondriyal disfonksiyon ve apoptozisi inhibe ediyor (Wan, vd., 2018).

İnflamatuvar hastalıklı modellerde, antioksidanların potansiyel NF- κ B engelleyicisi olarak terapötik tesiri belirlenmiştir. (Kovacich vd., 1999).

Kollojenle uyarılmış eklem inflamasyon modelinde, beyin, mide, akciğer, miyokardiyal, organ yaralanmalarında, renal iskemi/reperfüzyonda APDTC' nin anti-oksidan tesiri araştırılmış. APDTC, NF- κ B' ye lipopolisakkarit ile sitokinler dahil olmak üzere bazı farklı uyarılar tarafından indüklenmiş patolojik etkiler vasıtasıyla karşı koruma oluşturur (Hagar vd., 2007).

Intratekal olarak verilen AMTB ve PDTC, spinal dorsal boynuzdaki TRPM8 ve NF- κ B'ye, hatta beyine etki eder (Cao, vd., 2019).

PDTC kullanılarak otofajinin etkisizleştirilmesinin bağırsak mukozal bariyerinin hasarını azalttığı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Otofaji inaktivasyonunun etkileri büyük ölçüde PDTC' nin dozuna bağımlıydı. Düşük ya da orta doz PDTC kullanıldığında aşırı aktif otofaji fizyolojiye uygun şekilde zayıflatılabilir. Yüksek doz PDTC kullanılması otofajiyi tamamen inhibe edebilir ve intestinal mukozal hücrelerin sağ kalmasının azalmasına sebep olur. Bu çalışmada, 10 mg/ kg PDTC' nin otofajiyi inhibe etmesi ve istestinal mukozal bütünlüğü korumada en iyi performansı gösterdiği görülmüştür. PDTC'nin iki yönlü etkinliği aynı zamanda PDTC'nin terapötik penceresinin, veya diğer otofaji inhibitörlerinin , insanlarda dikkatlice araştırılması gerekir (Yang, vd., 2019).

Klotho' nun etkilerinin, NF- κ B nükleer translokasyonu ve DNA bağlama aktivitesini inhibe ettiği bildirilen PDTC uygulamasının inhibisyonu ile, NF- κ B inhibisyonu ile kıyaslanabilir olduğu belirlendi. Biriken kanıtlar, yaşlanma karşıtı protein Klotho'nun NF- κ B'nin inhibe edilmesinde ve nükleer translokasyonun önlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Zhang, vd., 2018).

NF- κ B inhibitörü olan PDTC'nin enjekte edilmesinden sonra, mide suyunun pH'ı önemli ölçüde değişmedi, ancak NaHS'nin mide asidi salgılaması üzerindeki promosyon etkisi PDTC ile engellenebilir. Mide suyunun pH değeri enjeksiyondan önce 5.41 ± 0.32 'den enjeksiyondan sonra, 5.34 ± 0.36 'dan ($P > 0.05$) değerleri değiştirmiştir. Enterocoelia'ya PDTC

+ NaHS enjekte edildikten sonra önemli bir fark yoktur. Bu sonuçlar NaHS'nin, NF-kB yolunu aktive ederek gastrik asit sekresyonunun kontrolüne dahil olduğunu göstermektedir (Sun, vd., 2018).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Dumlupınar Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Fizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK)'nin 2015.12.05 kararı ile onaylandı.

3.1.Deney Hayvanları

Deneylerde Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim merkezinde üretilen Wistar albino cinsi 70 tane erkek ratlar kullanıldı. Ratlar iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz siklusunda, standart sanayi yemleri ve çeşme suyu ile ad libitum olarak beslendi. Çalışmalar Hayvan Etik Kurulu'nun izni alındıktan hemen sonra gerçekleştirildi.

3.2. Kullanılan Madde ve Aletler

Kullanılan Kimyasal Maddeler

NaHCO₃ (Merck)

NaCl (Merck)

KCl (Merck)

MgSO₄.7H₂O (Merck)

KH₂PO₄ (Merck)

CaCl₂.2H₂O (Merck)

Glukoz (Alfa Aesar)

Asetilkolin Chloride (Alfa Aesar)

Propranolol (Alfa Aesar)

Phentolamine (Santa Cruz)

Atropine (TCI)

Tetraetilamonyum(TEA) (TCI)

Nifedipine (TCI)

1-Pyrrolidine carbodithioic acid ammonium salt (Alfa Aesar)

Etanol (*****)

Kullanılan Araç ve Gereçler

A.Cerrahi malzeme

Genel amaçlı cerrahi makas

Hemostatik pensler

Bisturi

Eğri uçlu doku makası

Pensler

B. Diğer Gereçler

Data Acquisition analiz sistemi (MP36, USA)

İzole organ banyosu (Commat, Türkiye)

Vorteks (Velp scientifica, Türkiye)

Manyetik karıştırıcı (MK-318, Nuve, Türkiye)

İzometrik transduserleri (Biopac,USA)

Su banyosu (WBC3044V3, May,Türkiye)

Cam tüpler (10 ml)

Enjektörler (1 ml)

Otomatik pipet (Medispec-plus)

Polietilen ip (5/0)

3.3. Hayvanları Deneye Hazırlama

Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında bekletilen 70 adet 6 aylık 250-300 gr ağırlığındaki erkek sıçanlar aşağıdaki gibi gruplar halinde kafeslere yerleştirildi.

Grup 1: Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate grubu,

Grup 2: alfa adrenoreseptör antagonisti (fentolamin) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate,

Grup 3: beta adreneseptör antagonisti (propranolol) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate,

Grup 4: Kolinerjik reseptör antagonisti (atropin) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate,

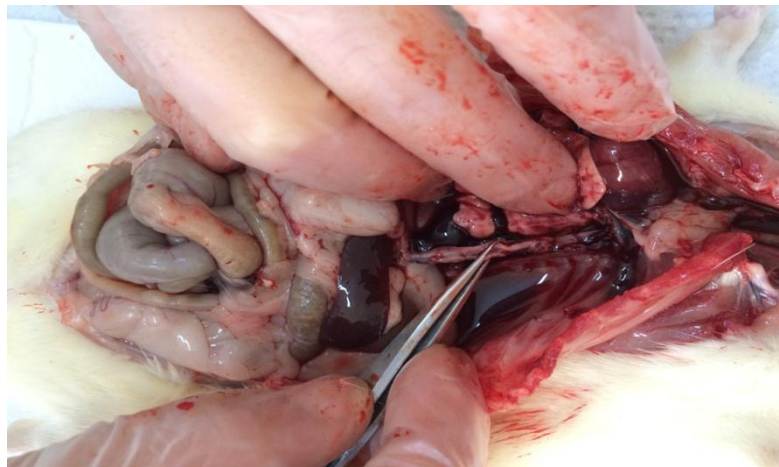
Grup 5: L- tipi kalsium kanal blokörü (nifedipin) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate,

Grup 6: Potasyum kanal blokörü (tetraetilamonyum) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate,

Grup7: Hem adrenerjik hem kolinerjik reseptör antagonisti (fentolamin+propranolol+atropin) + Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate

3.4. Cerrahi İşlem ve Deney Prosedürü

Hayvanlar servikal dislokasyon metoduyla öldürüldükten sonra boyun kısmından abdominale kadar olan bölgesi kesilip açılarak torasik aortu çıkarıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sıçan Aortu.

Ardından Krebs-Henseleit çözeltisi içine bırakıldı (Krebs-Henseleit çözeltisi :NaCl 118 mM/L ; KCl 5,4 mM/L ; MgSO₄ . 7H₂O 1,2mM/L ;KH₂PO₄ 1,2 mM/L ;NaHCO₃ 25 mM/L ; Glikoz 11,7 mM/L ; CaCl₂.2H₂O 2,5 mM/L) , çevre bağ dokulardan temizlenip sonra 3 mm sirküler kesitler alındı. Her organın ağırlığı hassas terazi ile belirlendi. Organlar izole organ banyosuna yerleştirildi. İzole organ banyosunun ısısı 37°C ‘ye getirildi ve banyoya %95 O₂ - % CO₂ gaz karışımı uygulanarak dokuların oksijenlenmesi sağlandı. İzole organ banyosunda 1 gr gerim altında doku preparatları 45 dk boyunca 15 dk’ da bir Krebs-Henseleit çözeltisiyle yıkamak suretiyle dengeye getirildi. 6×10^{-2} M KCl ile organların canlılığı test edildi. KCl’yi banyo ortamından uzaklaştırmak için üç kez Krebs-Henseleit çözeltisiyle doldur boşalt şeklinde organ yıkandı. 5 dk sonra NO etkilerini durdurmak için 10^{-2} M L-NAME verildi. Ön kasılma için 10^{-4} M Fenilefrin banyoya eklendi. 10 dk ardından belirlenen gruplara antagonist veya blokör madde banyoya ilave edildi. 1.grup kontrol grubu olduğu için yalnızca APDTC uygulandı, 2.grupta 10^{-5} M fentolamin, 3.grupta 10^{-6} M propranolol, 4.grupta 10^{-6} M atropin, 5.grupta 10^{-6} M nifedipin, 6.grupta 10^{-3} M tetraetilamonyum ve en son 7.grupta ise fentolamin+ propranolol+ atropin kullanıldı.

Birinci grup haricinde diğer gruplara uygulanan antagonistten 15 dk sonra $5,5 \times 10^{-5}$ Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate eklendi. (Bu doz AKCA tarafından yapılan yüksek lisans tezi çalışmasında elde edilen EC50 dozudur). Organın verilen kimyasallara gevşeme cevapları izometrik transdüser (Biopac, USA) aracılığıyla data acquisition analiz sistemi (MP36 , Biopac, USA)’nde kaydedildi.

3.5.İstatistiksel Analiz

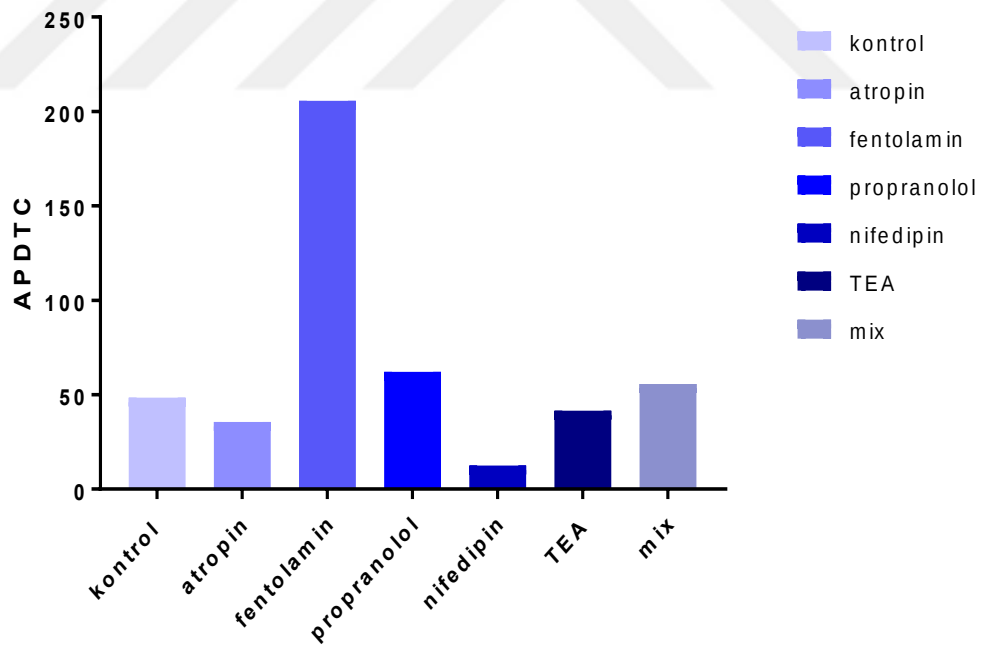
Deneylerden elde edilen veriler Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri uygulanarak değerlendirildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda kontrol grubu , atropin grubu, fentolamin grubu, propranolol grubu, nifedipin grubu, TEA grubu ve mix grubu (fentolamin+ propranolol+ atropin) olarak 7 değişik grupta çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda fenilefrin ile ön kastırılmış aort dokusuna çeşitli antagonist ya da kanal blokörlerinin uygulanması sonucu dokunun PDTC'a karşı kontraksiyon-dilatasyon yanıtları araştırılmıştır.

Antagonist veya Blokör Varlığında ve Yokluğunda APDTC' nin Fenilefrinle Oluşturulan Kasılma Üzerine Tesirleri

Nifedipin kullanılmış grup ile fentolamin grup , propranolol grup , mix grupları arasında önemli derecede farklılık vardır ($p<0,05$). Fentolamin+ propranolol+ atropin uygulanmış mix grup ile kontrol grubu, atropin grubu ve nifedipin grubu arasında önemli farklılık vardır ($p<0,05$).



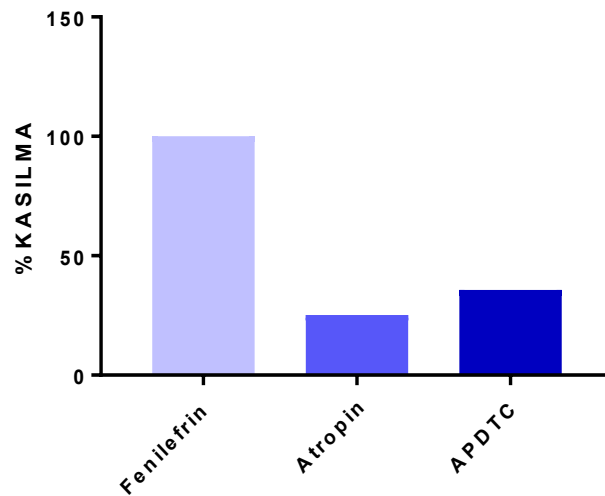
Şekil 4.1. Antagonist veya blokör varlığında ve yokluğunda APDTC' nin Fenilefrin ile ön kastırılmış aort üzerine tesirleri.

Çizelge 4.1. APDTC'nin gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	Kontrol	Atropin	Fentolamin	Propranolol	Nifedipin	TEA	Mix
Kontrol	-	0,450	0,070	0,174	0,450	0,450	0,041
Atropin	0,450	-	0,131	0,326	0,070	0,940	0,023
Fentolamin	0,070	0,131	-	0,734	0,008	0,199	0,880
Propranolol	0,174	0,326	0,734	-	0,023	0,364	0,940
Nifedipin	0,450	0,070	0,008	0,023	-	0,131	0,000
TEA	0,450	0,940	0,199	0,364	0,131	-	0,112
Mix	0,041	0,023	0,880	0,940	0,000	0,112	-

Aort Dokusu Üzerine Kolinergik Reseptör Antagonisti Atropinin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Tesirleri

Aort düz kasında fenilefrinle oluşturulan prekontraksiyon yanıtları ile atropin varlığında APDTC yanıtları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Fenilefrin ile aort dokusunda oluşturulan kasılma üzerinde atropin varlığında APDTC kasılma yanıtı göstermiştir. Fakat kontrol grubu ile atropin uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. APDTC' nin Fenilefrin ile kastırılmış aort düz kası gevşeme yanıtlarını nonselektif muskarinik almaç antagonisti olan atropin etkilemedi ($p>0,05$).

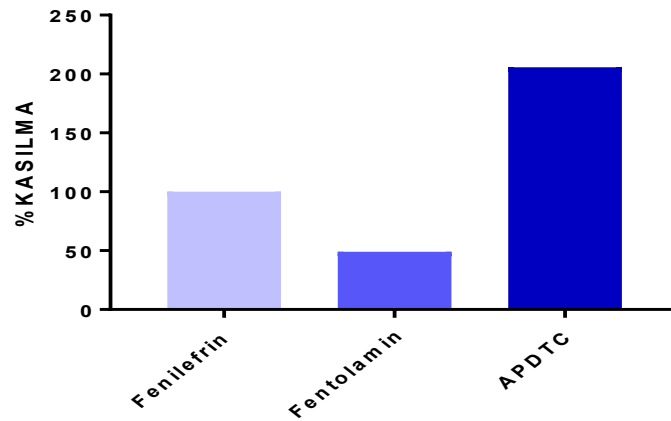
**Şekil 4.2.** Aort kasılması üzerine atropin maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri.

Çizelge 4.2. Atropin ve Atropin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

Atropin	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,001	0,001
Antagonist	0,001	-	0,257
APDTC	0,001	0,257	-

Aort Dokusu Üzerine α Adrenoseptör Antagonisti Fentolaminin ve Varlığında APDTC'nin Kasılma-Gevşeme Yanıtları Üzerine Tesiri

Aort düz kasında fenilefrinle kasılma cevapları ile α adrenoseptör antagonisti fentolamin arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Fenilefrin varlığında APDTC kasılma yanıtı göstermiştir. Kontrol grubu ile fentolamin uygulanan grup arasında da anlamlı bir farklılık yoktur. APDTC'nin Fenilefrin ile kastırılmış aort düz kası gevşeme yanıtlarını α -adrenerjik almaç antagonisti fentolamin etkilemedi ($p>0,05$).



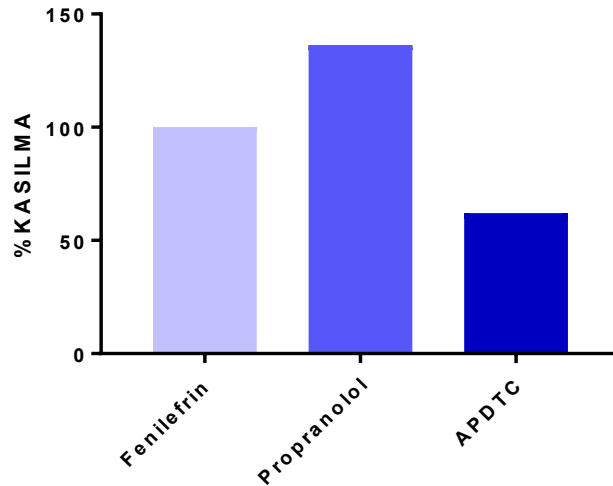
Şekil 4.3.Aort kasılması üzerine fentolamin maddesi ve varlığında APDTC'nin tesiri.

Çizelge 4.3. Fentolamin ve Fentolamin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

Fentolamin	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,000	0,419
Antagonist	0,000	-	0,762
APDTC	0,419	0,762	-

Aort Dokusu Üzerine β Adrenoseptör Antagonisti Propranololün ve Varlığında APDTC'nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Tesiri

Aort düz kasında fenilefrinle prekontraksiyon cevapları ile propranolol varlığında APDTC yanıtları arasında önemli farklılık yoktur ($p>0,05$). Fenilefrin ile aort dokusunda oluşturulan kasılma üzerinde propranolol varlığında APDTC gevşetici tesir göstermiştir. Aynı zamanda propranololün oluşturduğu kasılma tesiri APDTC'nin uygulanmasıyla gevşetici bir tesire dönüşmüştür. Kontrol grubu ile propranolol uygulanan grup arasında önemli bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



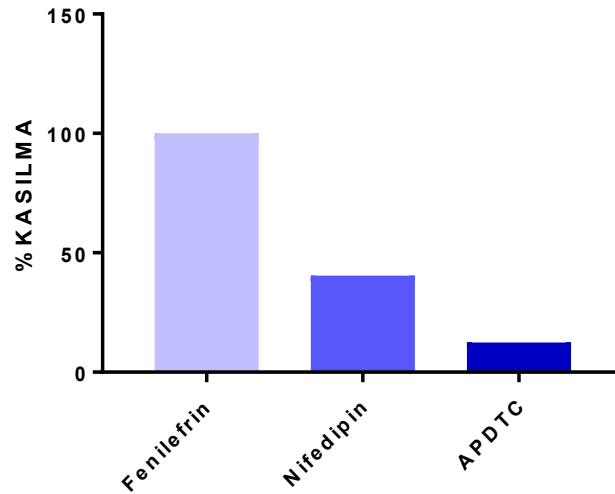
Şekil 4. 4. Aort kasılması üzerine propranolol maddesi ve varlığında APDTC'nin tesiri.

Çizelge 4.4. Propranolol ve Propranolol varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

Propranolol	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,419	0,106
Antagonist	0,419	-	0,307
APDTC	0,106	0,307	-

Aort Dokusu Üzerine Kalsiyum Kanal Blokörü Nifedipinin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Tesiri

Aort düz kasında fenilefrinle kasılma cevapları ile nifedipin varlığında APDTC yanıtları arasında önemli farklılık vardır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile nemlinifedipin uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Fenilefrin ile aort dokusunda oluşturulan kasılma üzerinde nifedipin varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Ayrıca nifedipin'in oluşturduğu gevşetici etki APDTC' nin uygulanması ile artarak bir şekilde devam etmiştir ($p<0,05$).



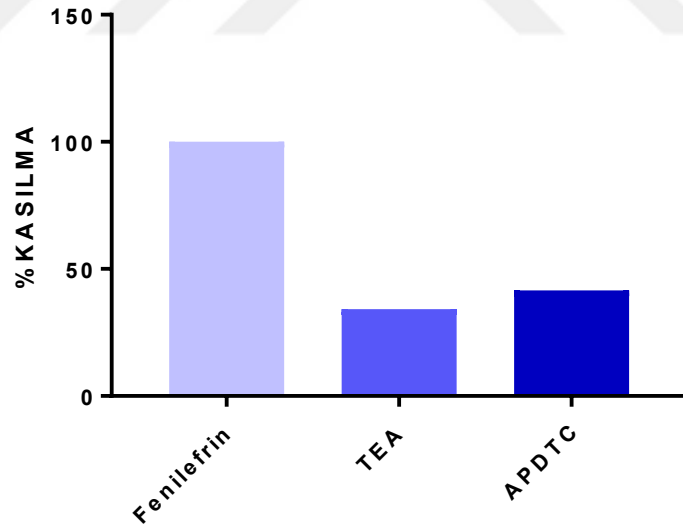
Şekil 4.5. Aort kasılması üzerine nifedipin maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiri.

Çizelge 4.5. Nifedipin ve Nifedipin varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

Nifedipin	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,001	0,000
Antagonist	0,001	-	0,016
APDTC	0,000	0,016	-

Aort Kasılması Üzerine Potasyum Kanal Blokörü Tetraetilamonyumun ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Tesiri

Aort düz kasında fenilefrinle kasılma cevapları ile potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Aort dokusunda potasyum kanal blokörü olan TEA gevşeme yanıtı oluşturmuştur. Ancak kontrol grubu ile TEA uygulanan grup arasında önemli bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



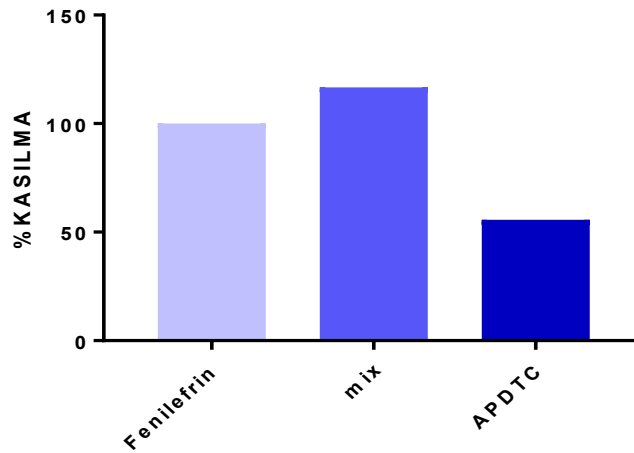
Şekil 4.6. Aort kasılması üzerine tetraetilamonyum maddesi ve varlığında APDTC' nin tesiriri.

Çizelge 4.6. TEA ve TEA varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

TEA	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,001	0,001
Antagonist	0,001	-	0,791
APDTC	0,001	0,791	-

Aort Dokusu Üzerine Adrenerjik ve Kolinerjik Reseptör Antagonistleri Fentolamin+ Propranolol+ Atropin ve Varlığında APDTC' nin Kasılma-Gevşeme Cevapları Üzerine Tesiri

Aort düz kasında Fenilefrin ile oluşturulan kontraksiyon yanıtları ile fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında APDTC yanıtları arasında önemli farklılık vardır ($p<0,05$). Fenilefrinle oluşturulmuş aort dokusundaki kasılma üzerinde adrenerjik ve kolinerjik reseptör antagonistleri fentolamin+ propranolol+ atropin varlığında APDTC gevşetici etki göstermiştir. Ayrıca adrenerjik ve kolinerjik reseptör antagonistleri olan fentolamin+ propranolol+ atropin oluşturduğu kasılma etkisi APDTC' nin uygulanmasıyla istatistiksel olarak gevşetici bir tesire dönüşmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubu ile mix grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır. APDTC' nin Fenilefrin ile kastırılmış aort düz kası gevşeme cevaplarını fentolamin+ propranolol+ atropin değiştirdi ($p<0,05$).



Şekil 4.7. Aort kontraksiyonunda fentolamin+ propranolol+ atropin ve varlığında APDTC' nin tesiri.

Çizelge 4.7. Mix ve Mix varlığında APDTC'nin karşılaştırılması.

Mix	Fenilefrin	Antagonist	APDTC
Fenilefrin	-	0,419	0,001
Antagonist	0,419	-	0,001
APDTC	0,001	0,001	-

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pirrolidin ditiyokarbamat düşük molekül ağırlığa sahip NF-κB'nin spesifik inhibitörüdür, toksik serbest radikallerin ortadan kaldırılması için antioksidan yeteneği gösterir bunlara pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ile müdahale eder (Yin, vd., 2015). NF-κB'yi indükleyebilen tüm maddeler antioksidanlar tarafından bloke edilebilir. DNA'ya bağlanma yeteneğini azaltır, NF-κB için aktivasyon sinyal yoluna müdahale eder ve NF-κB aktivitesini inhibe etmek için IκBa sentez mekanizmasını stabilize eder veya artırır (Kan, vd., 2015). APDTC'nin kasılma gevşeme cevaplarını araştıran Akca (2015), KCl ön kasılmasına karşı kasılma sonra doza bağlı bir şekilde artan bir gevşeme yanıtı oluşturmuştur. Aort düz kasını gevşettiği belirlenen APDTC'nin etki mekanizmasının açığa çıkarılmamış olması sonucunda in vitro koşullarda aort düz kasında APDTC'nin etki mekanizmasını araştırdık.

APDTC'nin etki mekanizmasının açığa çıkarmak için deneylerimizi, L-NAME ile NO sentezi durdurulan fenilefrin ile kastırılan aort düz kasında hangi reseptör ve kanalları kullandığını belirlemek amacıyla yedi grupta (kontrol, atropin, fentolamin, propranolol, nifedipin, tetraetilamonyum ve fentolamin+ propranolol+ atropin) gerçekleştirdik.

5.5×10^{-5} M Amonyum Pirolidin Dityokarbamat aort düz kasında gevşeme yanıtı meydana getirmiştir.

Atropin grubunda, Fenilefrin ile kastırılmış aort düz kasında atropin varlığında 5.5×10^{-5} M APDTC uygulanması ile kontrol grubuna uygulanan 5.5×10^{-5} M APDTC kasılma yanıtları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı saptandı. 10^{-6} M atropin varlığında APDTC aort düz kasında kasılma meydana getirmiştir. Daha önceki çalışmalarda sıçan aort düz kasında atropin'in gevşemeye sebep olduğu gösterilmiştir (Kwan, vd., 2003). Muskarinik reseptörün bir inhibitörü olan atropin, sıçan aort kasılması üzerinde çift etkiye sahiptir (Kwan, vd., 2003). Daha düşük konsantrasyonlarda (10 nM – 1 μM) bir kasılma etkisine ve daha yüksek konsantrasyonlarda (1-100 μM) düz kas üzerinde gevşeme etkisine neden olur (Kwan, vd., 2003; Choi, vd., 1999). Atropin uygulanması APDTC'nin gevşeme yanıtını tersine çevirmiştir ancak istatistiksel açıdan önemli değildir. APDTC'nin 5.5×10^{-5} dozunun aort düz kasında muskarinik - kolinerjik yolları kullanmadığını gösterir.

Fentolamin grubu sonuçlarında, banyoda fentolamin varlığında APDTC' nin 5.5×10^{-5} M dozunun uygulanması, kontrol grubuna uygulanan 5.5×10^{-5} M APDTC'ye göre istatistiksel açıdan önemli bir farklılığa neden olmadı. Fentolamin'in 10^{-5} M dozunun varlığında APDTC

aort düz kası kasılmalarında istatistiksel açıdan önemsiz artış meydana gelmiştir. EFS'nin neden olduğu kasılmalar, fentolamin varlığında önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Campos, vd., 2018). APDTC fentolamin'in gevşetici etkisini tersine çevirmiştir ancak APDTC gevşeme yanıtını devam ettirir. Bu sebepten dolayı APDTC'nin α - adrenerjik reseptörleri kullanmadığını düşündük.

Propranolol aort düz kasında 10^{-6} M dozu varlığında 5.5×10^{-5} M APDTC ile kontrol grubuna uygulanan 5.5×10^{-5} M APDTC arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık yoktur. Fenilefrin ile kastırılmış aort düz kasında 10^{-6} M propranolol kasılma meydana getirmiştir. Sıçan torasik aortunda adrenalın kaynaklı gevşemenin propranolol tarafından baskılandığı gösterilmiştir (Shiina, vd., 2018). Ancak APDTC gevşeme cevaplarını devam ettirmiştir. β -adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi APDTC gevşeme etkisini değiştirmemiş ve böylece bu reseptörler aracılığıyla etki ettiğini söyleyemeyiz.

Nifedipin uygulanan grupta 5.5×10^{-5} M APDTC kontrol grubu ile Fenilefrin ile kastırılmış APDTC uygulanmış grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Nifedipin aortta Fenilefrin kasılma yanıtlarını inhibe etmiş gevşeme meydana gelmiştir. Aortik preparatlarda, KCI kaynaklı kasılmaları konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Takahara, vd., 2018). Endotelyumlu torasik aortta meydana gelen, leptin tarafından indüklenen vazokonstriksiyonun, bir L tipi kalsiyum bloke edicisi nifedipin varlığında tamamen yok edildiği belirlenmiştir (Gomart, vd., 2017). Nifedipin'in meydana getirdiği gevşeme yanıtı APDTC ile istatistiksel olarak önemli derecede devam etmiştir. Nifedipin, APDTC gevşeme etkisini daha da artırmış, kanalın bloke edilmesi bu etkiyi değiştirememiştir. L-tipi kalsiyum kanalları APDTC'nin etki mekanizmasında bir rol oynamamaktadır.

10^{-3} M TEA ihtiva eden organ banyosuna 5.5×10^{-5} M APDTC uygulandığı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel bakımdan önemli bir fark bulunmamıştır. Aort, tetraetilamonyum ile gevşeme yanıtı göstermiştir. TEA ile gevşeyen aorta APDTC uygulanması kasılmaya neden olmuştur. Fenilefrin ile kasılma meydana getirilmiş sıçan izole aort halkalarında taurin ile meydana gelen vazorelaksasyon TEA tarafından bloke edilir (Niu, vd., 2007). Tf-AQF'nin gevşetici etkinliğinin, TEA (K^+ + kanallarının seçici olmayan bir engelleyicisi) varlığında azaldığı ve farmakolojik potansiyelin zayıfladığı gösterilmiştir (de Carvalho, vd., 2019). APDTC ile meydana gelen kasılmalar gevşeme yanıtını değiştirecek derecede önemli değildir ve APDTC'nin potasyum kanallarını kullanmadığını düşündürmüştür.

Fentolamin + propranolol + atropin (mix grup) grubunda NANK sistemin APDTC'nin etki mekanizmasında rol oynayıp oynamadığı belirlenmeye çalışıldı.

Mix içeren organ banyosuna 5.5×10^{-5} M APDTC uygulanmış ve kontrol grubuyla arasında anlamlı fark meydana gelmiştir. Aort düz kasında mix karışımı kasılma cevabı oluşturmuştur. APDTC, mix grubuyla antagonistik etki göstererek kasılmayı inhibe etmiş ve gevşeme yanıtı oluşturmuştur. Kontrol grubundaki APDTC gevşetici etkisine nazaran mix grubundaki gevşemenin anlamlı derecede azalması APDTC'nin etki mekanizmasının adrenerjik ve kolinerjik yollardan olabileceğini göstermiştir.

Aort düz kasında anti-oksidan, anti-viral ve anti-inflamatuar etkileri ispatlanmış APDTC'nin etki mekanizmasını araştırdığımız bu çalışmada, APDTC'nin Fenilefrin ile kastırılan sıçan aort düz kasında gevşeme yanıtı gösterdiği belirlendi. Bu yanıt mix grubu tarafından değiştirmiştir ve bu da bize amonyum pirolidin ditiyokarbamat'ın adrenerjik ve kolinerjik reseptörler üzerinden etkili olabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda aort düz kas kasılma-gevşemesinde önemli rol oynayan NANK sistemin veya farklı yolların ileri çalışmaları APDTC mekanizmasının aydınlatılmasında yardımcı olacağını da düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ackermann, U., (2006), Fizyoloji, (çev. Alican, İ.), İstanbul Medikal Yayıncılık, s.36, 199, 191.
- Akca, S.D., (2015), L-NAME Uygulanmış Sıçan Aortunda Atorvastatin Ca, Kafeik Asit Fenil Ester, Ammonium Pyrrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz' in Kasılma-Gevşeme Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, s. 45.
- Akçay , M., (1971), Kas Fizyolojisi ders Kitabı, Güven matbaası, Ankara, s. 1-10.
- Altinkurt, O., (1981), Farmakoloji I, Ankara üniversitesi Basımevi, Ankara, s. 35., 105.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano,S., Brooks, H., (2010), Ganong's Review of Medical Physiology, 23.Baskı, New York: McGraw-Hill Higher Education, s.110,111,112, 544, 563, 564.
- Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A., (2008), Fizyoloji (Çeviri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Beşinci baskı, Güneş Kitabevi, İstanbul, s. 223-358.
- Bisset, D., Chung, S.H., (2008), Efficacy of external tetraethylammonium block of the KcsA potassium channel: molecular and Brownian dynamics studies, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 1778(10):2273-82.
- Bökesoy, T.A, Çakıvı ,İ, Melli, M, (2000), Farmakoloji Ders Kitabı, Ankara: Gazi Kitabevi Yayınları, s. 46,165,166.
- Bölükbaşı Hatip, F.F., Hatip-Al-Khatib, İ., Ülker, S., Dökmeci, İ., (2009), Adjuvanla Artrit Oluşturulmuş Sıçan Modelinde İzole Aort Preparatının Reaktif Yanıtları ve Allopürinol'ün Gevşeme Yanıtlarına Etkisi, Pamukkale Tıp Dergisi, 2(3):107-17.
- Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B., Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea-pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and alpha, beta methylene ATP, British Journal Of Pharmacology, 99(3): 493-458.
- Campos, R., Justo, A.F.O., Mónica, F.Z., Cogo, J.C., Moreno, R.A., de Souza, V.B., Schenka, A.A., De Nucci, G., (2018), Electrical field-induced contractions on *Crotalus durissus terrificus* and *Bothrops jararaca* aortae are caused by endothelium-derived catecholamine, Plos one, 10;13(9):e0203573.
- Cankara, F.N., (2011), Fenilefrin ile Kasılan İzole Tavşan Aortası Üzerine Levodropropizin'in Etkisi ve Bunun Kalsiyum ile İlişkisi, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, s. 1, 28.
- Cao, S., Li. Q., Hou. J., Li, Z., Cao, X., Liu, X., Qin, B., (2019), Intrathecal TRPM8 blocking attenuates cold hyperalgesia via PKC and NF-κB signaling in the dorsal root ganglion of rats with neuropathic pain, Journal of Pain Research, 18;12:1287-1296.
- Choi, Y.D., Chung, W.S., Choi, H.K., (1999), The action mechanism of relaxation effect of atropine on the isolated rabbit corpus cavernosum, The Journal of Urology, 161(6):1976-79.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

de Carvalho, E.F., Nunes, A.F., Silva, N.C.B., da Silva Gomes, J.P., de Sousa, R.P., Silva, V.G., Nunes, P.H.M., Santos, R.F., Chaves, M.H., Oliveira, A.P., Oliveira, R.C.M., (2019), *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc. elicits vasorelaxation of rat thoracic aorta through nitric oxide and K⁺ channels dependent mechanism, *Biology open*, 27;8(2).

Dökmeci, İ., (2000), Kısaltılmış Bilgiler ve Sınav Hazırlık Soruları, Nobel Tıp Kitabevleri, s.81, 75, 96, 248.

Dönmez, S., (2008), Hipergliseminin Rat Aort Kasılmalarında Yapabileceği Değişikliklerin İzole Organ Banyosunda Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, s. 32-36.

Dural, E.A., (2008), Farmakoloji, Dördüncü baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 86, 104, 107, 126.

Fleisch, J.H., Moling, H.M., Brodie, B.B., (1970), Beta-Receptor Activity in Aorta, *Circulation Research*, 26:151–162.

Gelen, V., (2015), Rat Torasik Aortunun Vasomotor Aktivitesi Üzerine 4-hydroxyacetophenone'un Etkilerinin İn Vitro Araştırılması, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, s. 3, 142.

Gomart, S., Gaudreau-Ménard, C., Jespers, P., Dilek, O.G., Hupkens, E., Hanthazi, A., Naeije, R., Melot, C., Labranche, N., Dewachter, L., Mc Entee, K., (2017), Leptin-Induced Endothelium-Independent Vasoconstriction in Thoracic Aorta and Pulmonary Artery of Spontaneously Hypertensive Rats: Role of Calcium Channels and Stores, *Plos one*, 12(1):e0169205.

Guyton A. C., Hall, J.E. , (1996) Tıbbi Fizyoloji (çev. Çavuşoğlu, H.), 9.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 780, 781.

Guyton, A.C., Hall, J. E., (2007), Tıbbi Fizyoloji, (çev. Yeğen B. Çavuşoğlu, H), Onbirinci baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 72, 92, 94.

Hagar, H.H., Medany, A.E., Eter, E.E., Arafa, M., (2007), Ameliorative Effect Of Pyrrolidinedithiocarbamate On Acetic Acid – Induced Colitis In Rats, *European Journal Of Pharmacology*, 554, s.69–77.

http://anatomy.kmu.edu.tw/BlockHis/Block3/slides/block4_20.html

<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/56-34-8>

<https://docplayer.biz.tr/268108-Kardiyovaskuler-sistem-anatomisi-doc-dr-mitat-koz.html>

<https://docplayer.biz.tr/421549-Duz-kas-fizyolojisi-doc-dr-fadil-ozyener-fizyoloji-ad.html>

<https://dokumen.tips/documents/fenilefrin.html>

<https://people.ohio.edu/witmerl/Downloads/Witmer-aorta.PDF>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/l-name>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propranolol>

<https://tayfunaybek.com/page/aort-anevrizmas-nedir>

<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3382>

<https://tr.wikipedia.org/wiki/Aort>

<https://ufhealth.org/uf-health-aortic-disease-center/aorta-anatomy>

<https://www.biovision.com/pdte.html>

<https://www.hccfl.edu/media/569816/10-muscles%20and%20muscle%20tissue.pdf>

<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a0132?lang=en®ion=TR>

<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n7634?lang=en®ion=TR>

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

https://www.umke.org/images/dosyalarim/UMKE_E_T_M_SUNUMLARI/CANAN_KVC_umke_org.pdf

Jin, J., Shen, J., X., Tai, Y., Li, S., Liu, M., Zhen, C., Xuan, X., Zhang, X., Hu, N., Zhang, X., Dong, D., (2017), Arterial relaxation is coupled to inhibition of mitochondrial fission in arterial smooth muscle cells: comparison of vasorelaxant effects of verapamil and phentolamine, *Acta pharmaceutica Sinica. B.*, 7(3): 319–325.

Kan, S., Zhou, H., Jin, C., Yang, H., (2015), Effects of PDTC on NF-κB expression and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis-associated lung injury, *International journal of clinical & experimental medicine*, 8(3): 3258–3270.

Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J., (2012), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12. Baskı, San Francisco: McGraw-Hill Higher Education, s. 183.

Kayaalp, S.O. , (2002), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, s.1120, 1460, 1462, 1068.

Kim, S.H., Han, S.I., Oh, S.Y., Chung, H.Y., Kim, H.D., Kang, H.S., (2001), Activation of heat shock factor 1 by pyrrolidine dithiocarbamate is mediated by its activities as pro-oxidant and thiol modulator, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 281(2):367-372.

Kovacich, J.C., Boyle, E.M.Jr., Morgan, E.N., Canty, T.G.Jr., Farr, A.L., Caps, M.Y., Frank, N., Pohlman, T.H., Verrier, E.D., (1999), Inhibition Of The Transcriptional Activator Protein Nuclear Factor Kappa B Prevents Hemodynamic Instability Associated With The Wholebody Inflammatory Response Syndrome. *J. Thorac, Cardiovasc, Surg.*, 118, s.154–162.

Kwan, C.Y., Zhang, W.B., Kwan, T.K., Sakai, Y., (2003), In vitro relaxation of vascular smooth muscle by atropine: involvement of K⁺ channels and endothelium, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 368:1-9.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Leaute-Labreze, C., Dumas de la Rooque, E., Hubiche, T., (2008), Propranolol for severe hemangiomas of infancy, *N. Engl. J. Med.*, 358:2649-2651.
- Legros, E., Tirapelli, C.R., Carrier, E., Brochu, I., Fournier, A., D'Orléans-Juste, P., (2007), Characterization of the non-adrenergic/non-cholinergic response to perivascular nerve stimulation in the double-perfused mesenteric bed of the Mouse, *British journal of pharmacology*, 152(7): 1049–1059.
- Lülmann, H., Hein, L., Mohr, K., Bieger, D., (2005) *Color Atlas of Pharmacology*, 3. Baskı Germany: Thime Publislmers New York, s. 6, 7, 125.
- Morais, C., Pat, B., Gobe, G., Johnson, D.W., Healy, H., (2006), Pyrrolidine dithiocarbamate exerts anti-proliferative and anti pro-apoptotic effects in renal cell carcinoma cell lines, *Nephrol Dial Transplant*, 21:3377-3388.
- Niu, L.G., Zhang, M. S., Liu, Y., Xue, W. X., Liu, D. B., Zhang, J., Liang, Y.Q., (2008), Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries, *European Journal of Pharmacology*, 580:169–174.
- Özcan, N., (2001), Hipertansiyon, Özkaan Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, s. 225-264.
- Pan, Y., Rong, Y., You, M., Ma, Q., Chen, M., Hu, F., (2019), Royal jelly causes hypotension and vasodilation induced by increasing nitric oxide production, *Food science & nutrition*, 17;7(4):1361-1370.
- Parlak, N., (2009), Pirolizidin Alkaloidinin Neden Olduğu Hepatotoksisitede Nükleer Faktör Kappa B İnhibitörü Pirolidin Ditiyokarbamat'ın Koruyucu Etkinliğinin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bolu.
- Parlaktaş, S.B., Fırat, F., Erdemir, F., (2010), Erektile Disfonksiyonunun Medikal Tedavisindeki Yeni Gelişmeler, *Türk Üroloji Seminerleri*, s. 1, 92-98.
- Young R., ve Richard A. Glennon, S., (2009), Propranolol as a discriminative stimulus and its comparison to the stimulus effects of cocaine in rats, *Psychopharmacology* (203):369–382.
- Shiina, S., Kanemura, A., Suzuki, C., Yamaki, F., Obara, K., Chino, D., Tanaka, Y., (2018), β -Adrenoceptor subtypes and cAMP role in adrenaline- and noradrenaline-induced relaxation in the rat thoracic aorta, *Journal of smooth muscle research*, 54: 1–12.
- Sun, H, Z., Gong, X, Y., Wu, L., Wang, X, X., Nie, Y, N., Shang, R., Wang, H., Li, Y, C., Sun, QF., Gao, PF., Bi, JX., (2018), *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69, 3, 419-422.
- Süzer, Ö., (2005), *Premium Süzer Farmakoloji*, 3. Baskı Klinisyen Kitabevleri, S.78, 65, 72.
- Takahara, A., Nozaki, S., Ishiguro, A., Okamura, K., Cao, X., Aimoto, M., Nagasawa, Y., (2018), Selectivity of Ca^{2+} channel blockers for dilator actions on the isolated lower esophageal sphincter and aorta from rats, *Journal of pharmacological sciences*, 137(1):98-100.
- Wan, D., Wu, Q., Qu, W., Liu, G., Wang, X., (2018), Pyrrolidine Dithiocarbamate (PDTC) Inhibits DON-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis via the NF- κ B/iNOS Pathway, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1324173:8.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Webb, R. C., (2003), Smooth Muscle contraction and Relaxion, American physiological society, 27 (1-4):201-6.
- Widmaier, E. P. , Raff, H. , Strong, K.T., (2004), Vander's Human Psikology: the Mescanisms of Body Function, 10. Baskı, San Fransisco: Mc Graw- Hill Higher Education, s. 304.
- Williams, P.L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L.H., (1995), Gray' s Anatomy, 38 Ed., London, New York, Churchill-Livingstone, S.1463-1530.
- Yang, H., Ma. S., , Guo. Y., Cui. D., Yao. J.,(2019), Bidirectional Effects of Pyrrolidine Dithiocarbamate on Severe Acute Pancreatitis in a Rat Model, Dose Response, 31;17(1):1559325819825905.
- Yin, J., Wu, M., Duan, J., Liu, G., Cui, Z., Zheng, J., Chen, S., Ren, W., Deng, J., Tan, X., Al-Dhabi, N.A., Duraipandiyan, V., Liao, P., Li, T., Yulong, Y., (2015), Pyrrolidine Dithiocarbamate Inhibits NF-KappaB Activation and Upregulates the Expression of Gpx1, Gpx4, Occludin, and ZO-1 in DSS-Induced Colitis, Applied Biochemistry and Biotechnology, 177(8):1716-1728.
- Zhang, B., Xu, J., Quan, Z., Qian, M., Liu, W., Zheng, W., Yin, F., Du, J., Zhi, Y., Song, N., (2018), Klotho Protein Protects Human Keratinocytes from UVB-Induced Damage Possibly by Reducing Expression and Nuclear Translocation of NF-κB, Medical Sciense Monitor, 24: 8583–8591.
- Zhou, Z.Y., Zhao, W.R., Shi, W.T., Xiao, Y., Ma, Z.L., Xue, J.G., Zhang, L.Q., Ye, Q., Chen, X.L., Tang, J.Y., (2019), Endothelial-Dependent and Independent Vascular Relaxation Effect of Tetrahydropalmatine on Rat Aorta, Frontiers in Pharmacology, 10: 336.

EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi

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

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

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	16.12.2015

KARAR BİLGİLERİ	Ekstern No: 2015/275	Tarihi: 16.12.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine OY BİRLİĞİ ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi	

DİKKET GÖRÜL BİLGİLERİ

ÜYELER

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

* Araştırma ile ilişkisi