

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İZOLE FARE MİDE FUNDUSUNDA ETANOLE BAĞLI
GEVŞEMELERİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

Derya KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Naciye (YAKTUBAY) DÖNDAŞ

ADANA-2008

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İZOLE FARE MİDE FUNDUSUNDA ETANOLE BAĞLI
GEVŞEMELERİN MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

Derya KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Naciye (YAKTUBAY) DÖNDAŞ

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TF2006YL7 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

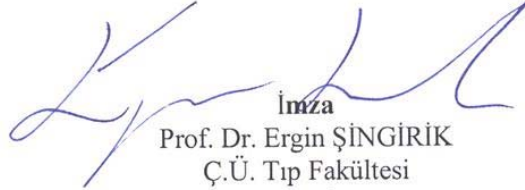
ADANA-2008


KABUL VE ONAY FORMU

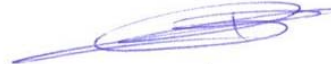
Ç.Ü. SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde Derya KAYA tarafından yürütülmüş olan “İzole Fare Mide Fundusunda Etanole Bağlı Gevşemelerin Mekanizmasının Araştırılması” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/01/2008


İmza
Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK
Ç.Ü. Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı


İmza
Doç. Dr. Naciye DÖNDAŞ
Ç.Ü. Tıp Fakültesi
Jüri Üyesi


İmza
Yrd.Doç. Dr. Besim ÖZAYKAN
Ç.Ü. Tıp Fakültesi
Jüri Üyesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun 07.02.2008..... tarih ve 5/25-23..... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Hafil KASAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yapılanmasında ve gelişiminde bana değerli fikirleri ile yol gösteren, master 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 Doç. Dr. Naciye (YAKTUBAY) DÖNDAŞ'a çok teşekkür eder, şükran duygularımı sunarım.

Kariyer hayatımı belirlememde bana yol gösterici olan Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ergin Şingirik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli fikirleri ve önerileriyle bana destek olan Sayın Prof. Dr. Serpil Önder, Prof. Dr. Yusuf Karataş ve Yrd. Doç. Dr. Ata Seçilmiş'e şükran duygularımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca hem akademik gelişimime hem de motivasyonumu yüksek tutmada destek olan Sayın Prof. Dr. Cemil Göçmen'e en derin saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eda Kumcu, Dr. Sinem Göktürk, Dr. Olcay Kıroğlu, Dr. Özlem Özü ve Dr. Neslihan Pınar'a tezim boyunca sevgi dolu sıcaklıklarıyla bana yol gösterici ve her zaman yanımda oldukları için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Fatma Aydınöğlü ve Uzm. Soner Mete'ye tezim boyunca her durumda eşsiz arkadaşlıkları, güleryüzleri, düşünceli ve anlayışlı tavırlarıyla verdikleri destekler için teşekkürü bir borç bilirim.

Teknisyenlerimiz Ahmet Kantur ve Zeynep Akıllı'ya ve yayın kurulu personeli Tülay Hanoğlu'na benden değerli yardımlarını esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Sonsuz destek, sabır ve anlayışları için sevgili anneme, sevgili babama, sevgili ablalarım Lulu'ya, Yasemin'e, Ferya'ya ve erkek kardeşim Heysem'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu tarafından, TF2006YL7 no' lu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Midenin Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.2. Midenin İnnervasyonu	3
2.3. Etanol	4
2.4. Etanolün Farmakolojik Etkileri	4
2.5. Etanol ile Yapılan Çalışmalar	6
2.6. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Ajanlar	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. Kontrol DeneYleri	9
3.2. Verapamil'in Uygulandığı DeneYler	10
3.3. Rutenyum red'in Uygulandığı DeneYler	10
3.4. Guanetidin'in Uygulandığı DeneYler	10
3.5. Atropin'in Uygulandığı DeneYler	11
3.6. Neomisin'in Uygulandığı DeneYler	11
3.7. İndometazin'in Uygulandığı DeneYler	11
3.8. Uvabain'in Uygulandığı DeneYler	12
3.9. Manoalid'in Uygulandığı DeneYler	12
3.10. N ^w -nitro-L-arginin'in Uygulandığı DeneYler	12
3.11. Tetraetilamonyum'un Uygulandığı DeneYler	13

3.12. Siklopiazonik asit'in Uygulandığı Deneyler	13
3.13. Sonuçların değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	14
3.14. Kullanılan İlaçlar ve Solüsyonların Hazırlanması	14
4. BULGULAR	15
4.1. Kontrol Grubu	15
4.2. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Verapamil'in Etkisi	16
4.3. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Rutenyum Red'in Etkisi	17
4.4. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Guanetidin'in Etkisi	18
4.5. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Atropin'in Etkisi	19
4.6. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Neomisin'in Etkisi	20
4.7. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde İndometazin'in Etkisi	21
4.8. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Uvabain'in Etkisi	22
4.9. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Manolid'in Etkisi	23
4.10. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde N ^w -nitro-L-arginin'in Etkisi	24
4.11. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Tetraetilamonyum'un Etkisi	25
4.12. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Siklopiazonik asit'in Etkisi	26
5. TARTIşMA	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	32
ÖZGEçMİş	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde verapamil (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. (10^{-5} ve 10^{-4} M verapamil için $n=5$, 5×10^{-4} M verapamil için $n=8$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$)

16

Şekil 2. İzole fare mide fundusunda etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşeme cevapları üzerinde rutenyum red (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4})'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-5} ve 5×10^{-5} için $n=4$, 10^{-4} M için $n=3$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

17

Şekil 3. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde guanetidin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

18

Şekil 4. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde atropin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$, $n=4$).

19

Şekil 5. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde neomisin (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-4} ve 5×10^{-4} için $n=5$, 10^{-5} M için $n=7$). *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

20

Şekil 6. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde indometazin (10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$, 10^{-6} M için $n=7$). *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

21

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş ... [1]

Biçimlendirilmiş ... [2]

Biçimlendirilmiş ... [3]

Biçimlendirilmiş ... [4]

Biçimlendirilmiş ... [5]

Biçimlendirilmiş ... [6]

Biçimlendirilmiş ... [7]

Şekil 7. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'ün gevşeme cevapları üzerinde manolid (10^{-6})'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi ($n=2$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA) post hoc: Bonferroni. Kontrol grubuna göre anlamlılık yoktur ($P>0.05$).

23

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Şekil 8. İzole fare mide fundus preparatlarında etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde N^w-nitro-L-arginin (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-5} ve 5×10^{-5} M için $n=4$, 10^{-4} M için $n=7$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

24

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Şekil 9. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşeme cevapları üzerinde tetraetilamonyum (TEA; 10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M)'ün etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (5×10^{-5} M ve 10^{-4} M için $n=4$, 5×10^{-4} M için $n=6$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P<0.05$).

25

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. İzole fare mide fundusunda etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde uvabain (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata şeklinde ifade edildi (10^{-6} M için n=4, 5×10^{-6} için n=6, 10^{-5} için n=3). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni, $P > 0.05$.

22

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Tablo 2. İzole fare mide fundusunda etanol(164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde siklopiazonik asit (CPA; 10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata şeklinde ifade edildi (10^{-6} M için n=4, 5×10^{-6} için n=6, 10^{-5} için n=3). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni, $P > 0.05$.

26

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropin
ADH	Alkol Dehidrojenaz
ALDH	Aldehid dehidrojenaz
ATP	Adenozin tri fosfat
β	Beta
BK	Ca ²⁺ ile aktive edilen yüksek kondüktanslı potasyum kanalları
Ca ²⁺	Kalsiyum iyonu
CO ₂	Karbondioksit
CNS	Santral sinir sistemi
CPA	Siklopiazonik asit
CYP2E1	Sitokrom P2E1
DDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Dk	Dakika
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksi ribonükleik asit
ER	Endoplazmik Retikulum
FAS	Fetal Alkol Sendromu
FMN	Flavin mononükleotid
GABA	Gamaamino butirik asid
GİP	Gastrik inhibitör peptid
GRP	Glukoz regüle eden protein
İK	Ca ²⁺ ile aktive edilen orta kondüktanslı potasyum kanalları
L-NAME	N ^w -nitro-L-arginin metil ester
L-NOARG	N ^w -nitro-L-arginin
NAD	Nikotin Adenin Dinükleotid
NEM	N-etil maleimid
NMDA	N-metil D-aspartat

NO	Nitrik oksid
NOS	Nitrik oksid sentaz
TEA	Tetraetilamonyum
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
YDL	Yüksek dansiteli lipoprotein

ÖZET

İzole Fare Mide Fundusunda Etanole Bağlı Gevşemelerin Etki Mekanizmasının Araştırılması

Bu çalışmada her iki cinsten (Swiss *albino*) fare kullanıldı. Fareler servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra longitudinal insizyon suretiyle gastrik fundal stripler hazırlandı ve içinde *Tyrode* solusyonu olan organ banyosuna 0.5 g tansiyon altında asıldı. Banyo ortamı 37 °C'de sabit tutuldu ve %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırıldı. Deneysel veriler izometrik transdüsör ile kaydedildi.

Etanol(164 mM) izole fare mide fundus şeritlerinde tekrarlanabilir gevşemelere neden oldu. Bu gevşemeler L-tipi Ca²⁺ kanal blokörü verapamil (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M), ryanodin reseptör (intraselüler kalsiyum kanal) blokörü rutenyum red (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ M), adrenerjik nöron blokörü guanetidin (10⁻⁶, 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M), kolinerjik muskarinik reseptör blokörü atropin (10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M), fosfolipaz C inhibitörü neomisin (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M), siklooksijenaz inhibitörü indometazin (10⁻⁶, 5x10⁻⁶, 10⁻⁵ M), nitrik oksid (NO) sentaz inhibitörü N^w-nitro-L-arginin (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M) ve K⁺ kanal blokörü tetraetilamoniyum (5x10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M) tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltıldı. Fosfolipaz A₂ inhibitörü manoalid (10⁻⁶) bu gevşemelerde anlamlı olmayan bir azalmaya neden oldu. Bunun yanı sıra, Na⁺- K⁺ ATPaz blokörü uvabain (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ M) ve Ca²⁺- ATPaz blokörü siklopiazonik asit (10⁻⁶, 5x10⁻⁶, 10⁻⁵ M) bu gevşemeleri etkilemedi.

Deneysel bulgular, izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşemelerde Ca²⁺'un adrenerjik nöron ve kolinerjik muskarinik reseptörlerin, buna ek olarak fosfolipaz C ve araşidonik asit – siklooksijenaz yolaklarının ayrıca nitrik oksid ve potasyum kanallarının rolü olabileceğini telkin etmektedir. Buna karşılık, deneysel bulgular Na⁺- K⁺ ATPaz ve Ca²⁺- ATPaz'ın etanole bağlı bu gevşemelerde rollerinin olmadığını telkin etmektedir.

Anahtar sözcükler: Etanol, fare mide fundusu, farmakolojik etki, gevşeme

Silinmiş: °

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Silinmiş: °

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

ABSTRACT

Investigation of Mechanism of Relaxations Induced by Ethanol in Isolated Mouse Gastric Fundus

Mice (Swiss *albino*) of either sex were used in this study. After killing the mice by cervical dislocation the gastric fundal strips were prepared by longitudinal incision and mounted under 0.5 g tension in an organ bath filled with *Tyrode's* solution. The bath medium was maintained at 37 °C and gassed with %95O₂ and 5%CO₂. Experimental data were recorded by an isometric transducer.

Ethanol caused reproducible relaxations in isolated mouse gastric fundal strips. These relaxations were significantly inhibited by verapamil (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M), a blocker of L-type Ca²⁺ channel, ruthenium red (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ M), a blocker of ryanodine receptor (intracellular Ca²⁺ channel), guanethidine (10⁻⁶, 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M) a blocker of adrenergic neurons, atropine (10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M), a blocker of cholinergic muscarinic receptors, neomycin (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M), an inhibitor of phospholypase C, indomethacin (10⁻⁶, 5x10⁻⁶, 10⁻⁵ M), an inhibitor of cyclooxygenase, N^w-nitro-L-arginine (10⁻⁵, 10⁻⁴, 5x10⁻⁴ M), an inhibitor of nitric oxide synthase and tetraethylammonium (5x10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 5x10⁻⁴ M), a blocker of potassium channels. In addition, manoalide (10⁻⁶), an inhibitor of phospholypase A₂, also inhibited the relaxations induced by ethanol but this inhibition was not significant. However, cyclopiazonic acid (10⁻⁶, 5x10⁻⁶, 10⁻⁵ M), a blocker of Ca²⁺-ATPase and ouabain (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ M), a blocker of Na⁺-K⁺ ATPase and Ca²⁺-ATPase, failed to affect the relaxations induced by ethanol.

The results of experimental data suggest that Ca²⁺, adrenergic neurons and cholinergic muscarinic receptors, phospholypase C, arashidonic acid-cyclooxygenase patways, nitric oxide and potassium channels play a role on relaxations induced by ethanol. On the other hand, the results also suggest that Ca²⁺-ATPase and Na⁺-K⁺ ATPase did not have a role on relaxations induced by ethanol.

Key words: Ethanol, mouse gastric fundus, pharmacological effect, relaxation.

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Silinmiş: °

Biçimlendirilmiştir: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Kalın

Sayfa vi: [1] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [2] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [3] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [4] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [5] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [6] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa vi: [7] Biçimlendirilmiş	Your User Name	20.09.2006 15:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		

1. GİRİŞ

Etanol bütün dünyada yaygın olarak tüketildiğinden, alkolün insan sağlığına olan etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur^{1,2,3,4}. Etanolün gastrointestinal sistemde nekroz oluşturabildiği ve gastrik mukozaya zarar verdiği bilinmektedir⁵. Etanol, midede gastrin ve hidroklorik asit salgısını arttırmaktadır⁶. Etanole bağlı gastrik hasarda lipid peroksidasyonunun sorumlu olabileceği rapor edilmiştir⁷. Ayrıca, etanolün pro-inflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkinin alkole bağlı gastrik hasarda rol oynadığı bildirilmiştir⁸. Buna ilave olarak, Franke ve arkadaşları tarafından özofagus ve mide dokusu üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda alkolün bu her iki organ morbiditesini anlamlı bir şekilde artırdığını ileri sürmüşlerdir⁹. Sıçan astrositlerinde yapılan bir diğer çalışmada ise etanolün apoptotik etkisinin olduğu ve bu etkinin kafein ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi ile potansiyalize edilebileceği ileri sürülmüştür¹⁰.

Etanol ile ilgili bu çalışmalara karşılık etanolün farmakolojik anlamda kas fonksiyonlarına olan etkileri de araştırılmış^{11,12,13} ancak buna yönelik moleküler düzeydeki çalışmalar yetersiz kalmıştır. Sıçan aortasında etanolün kasılma oluşturduğu ve bu kasılmadan intraselüler Ca^{2+} 'un¹⁴ ve proteinkinaz C'nin^{14,15} 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 bulgudur¹⁶. Etanolün farmakolojik etkilerine yönelik olan ve sonuçları itibari ile ilginç sayılabilecek diğer bir çalışma ise Xiao ve arkadaşları tarafından superior servikal gangliyonlarda yapılmıştır¹⁷. 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 sürülmüştür¹⁷. Diğer taraftan kedi gastrik fundusunda etanolün kasılmaya neden olduğu bildirilmiş ve bu kasılmada fosfolipaz A₂ ve siklooksijenaz yolaklarının katkısı olabileceği ileri sürülmüştür¹⁸. Buna zıt olarak, yine kedi gastrik düz kaslarında yapılan diğer bir çalışmada ise etanolün ilgili dokudaki spontan fazik kontraksiyonları inhibe ettiği rapor edilmiştir¹⁹.

Çok sık kullanılan bir içecek olması ve mide üzerinde direkt olumsuz etkiler oluşturması nedeniyle, etanolün midede oluşturduğu farmakolojik etkilerin moleküler mekanizmasını aydınlatmak alkole bağlı gastrik hastalıkların tedavi yaklaşımlarına ve ilgili dokuda alkolün muhtemel zararlarına yönelik proflaktik yaklaşımlara katkı sağlayabilir.

Etanolün mide dokusunda oluşturabildiği gevşeme cevapları ilgi çekicidir ve etanolün bu etkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bu nedenle şimdiki çalışmada, izole fare mide fundusunda etanole bağlı gevşemelerin mekanizmasını moleküler düzeyde araştırmayı planladık. Bu amaçla, ilgili dokuda etanolün oluşturduğu gevşeme cevaplarında adrenerjik, kolinerjik yolların, nitrejik sistemin, fosfolipaz C yolağının, araşidonik asit-siklooksijenaz yolağının, ekstraselüler ve intraselüler kalsiyum kanallarının, Na^+ - K^+ ATPaz, Ca^{2+} -ATPaz pompalarının ve potasyum kanallarının rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Midenin Anatomisi ve Fizyolojisi

Mide, sindirim sisteminin önemli bir bölümü olup özofagus ile bağırsak arasında yer alır²⁰. Midenin sabit bir pozisyonu yoktur, mezenterle asılı olması nedeniyle kolayca yer değiştirir²¹. Mide fizyolojik olarak korpus ve antrum olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Midenin üst kısmı anatomistler tarafından ayrı bir bölge olarak değerlendirilmiş ve fundus adı verilmiştir²⁰.

Gastrointestinal sistemin (mide-bağırsak kanalının) tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları hem sinirler (ekstrinsik ve intrinsik sinirler) hem de hormonlar (kolesistokinin, gastrin, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), sekretin, glukagon, gastrik inhibitör peptid (GIP), motilin, enterogastron, somatostatin, ve nörotensin) tarafından düzenlenir⁶.

2.2 Midenin İnnervasyonu

Mide, otonom sinir sistemi (sempatik ve parasempatik) tarafından innerve edilir. Ayrıca afferent innervasyona sahiptir²¹. Gastrointestinal sistemin sempatik innervasyonunu postgangliyonik lifler sağlar. Midenin parasempatik innervasyonu ise pregangliyonik lifler aracılığı ile olur²³.

Gastrointestinal sistemin ekstrinsik sinirlerinin kesilmesi durumunda (izole mide, bağırsak dokularında olduğu gibi), bu sistemin dokuları motor etkinliklerini nispeten düzenli bir şekilde sürdürürler. Bunun nedeni, mide-barsak düz kaslarının bir ağ oluşturan tek-birimli düz kas olmasına ve ağ içindeki bazı hücrelerin spontan impuls oluşturan tempocu hücreler olmasına bağlıdır⁶. İntersik sinirler olan miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ve submukozal pleksus (Meissner pleksusu), enterik sinir sistemini oluştururlar^{22,23,24}. Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemin motor ve salgı

aktivitelerini düzenlemeye yardım eder²⁴.

2.3 Etanol

Etanol iki karbonlu, alifatik yapıda bir alkoldür ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$). Oral yoldan etanol alındığında hızlı bir şekilde mide ve bağırsakta pasif difüzyon ile absorbe edilir. Etanolün absorpsiyon hızının yüksek olmasının en önemli nedeni noniyonize olmasına bağlıdır⁶.

Etanol plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücuttaki metabolizasyonu; % 90-98'i karaciğerde oksidasyon suretiyle metabolize edilir (Oksidasyon iki basamakta gerçekleşir; birinci basamak etanolün asetaldehide oksitlenmesi, ikinci basamak ise asetaldehidin asetik aside oksitlenmesidir). Geri kalan % 2-10'luk kısmı böbrekler, akciğerler ve ter yoluyla değişmeden atılır. 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 hızlıdır²⁵.

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 edilmektedir²⁵.

Günümüzde etanolün cilt antiseptiği olarak kullanımı dışında ilaç olarak fazla bir önemi yoktur⁶. 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 Etanolün Farmakolojik Etkileri:

Etanol düşük dozda genellikle sedasyon ve öforiye neden olurken yüksek dozda huzursuzluk ve eksitasyon belirtileri daha baskındır. Bundan dolayı yüksek dozda alkol alımı sonrası midede irritasyon, bulantı ve kusma meydana gelebilir. Ayrıca Uykunun bölünmesi, yorgunluk, zonklayıcı baş ağrısı ve baş dönmesi görülebilir.

Etanol hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe ederek

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

düreze 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 durmasıdır⁶.

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 kontraktilesinde 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^{1,5,8,9,12,13,14}.

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 belirtilmiştir⁶. Etanol glukoneogenezi inhibe ederek hipoglisemiye neden olabilir, aşırı dozlarda ise hiperglisemi oluşturabilir⁶.

Etanol, adrenal medulladan adrenalın 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 yükseltir⁶.

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 görülür⁵⁰. Alkolik gebe kadınlardan doğan bebeklerde bu bozukluklar oldukça sık görülür.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş ... [1]

Biçimlendirilmiş ... [2]

Biçimlendirilmiş ... [3]

Biçimlendirilmiş ... [4]

Biçimlendirilmiş ... [5]

Biçimlendirilmiş ... [6]

Biçimlendirilmiş ... [7]

Biçimlendirilmiş ... [8]

Biçimlendirilmiş ... [9]

Biçimlendirilmiş ... [10]

Biçimlendirilmiş ... [11]

Biçimlendirilmiş ... [12]

Biçimlendirilmiş ... [13]

Biçimlendirilmiş ... [14]

Biçimlendirilmiş ... [15]

Biçimlendirilmiş ... [16]

Biçimlendirilmiş ... [17]

Biçimlendirilmiş ... [18]

Biçimlendirilmiş ... [19]

Biçimlendirilmiş ... [20]

Biçimlendirilmiş ... [21]

Biçimlendirilmiş ... [22]

Biçimlendirilmiş ... [23]

Biçimlendirilmiş ... [24]

Biçimlendirilmiş ... [25]

Biçimlendirilmiş ... [26]

Biçimlendirilmiş ... [27]

2.5 Etanol ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Yapılmış olan bazı bilimsel araştırmalar etanolün farmakolojik etkilerini aydınlatmaya yöneliktir^{26,27,28,29}. Santral sinir sistemine yönelik yapılmış olan çalışmalarda, etanolün astroglial bölgelerdeki permeabiliteyi azalttığı bildirilmiřtir³⁰. Buna ilave olarak, etanolün profrontal korteksteki nörofilament proteinlerin ekspresyonunu azalttığı, bu etkinin alkoliklerde görölen davranışsal bozukluklarda rolü olabileceği ileri sürölmüřtür³¹.

Etanolün kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalları (BK)³², NMDA reseptörleri³³, GABA-A reseptör klorid kanalları³⁴, glisin reseptör kanalları³⁵ ve Ca²⁺ kanalları³⁶ gibi hipotetik noktaları selöler düzeyde etkileyebileceği rapor edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda, etanolün intraselöler depolardan Ca²⁺ salıverilmesini indükleyebileceği ileri sürölmüştür^{37,38}.

Diğer taraftan; etanolün farmakolojik etkilerinin mekanizmasını araştırmaya yönelik olan bazı çalışmalarda, etanolün Ca²⁺ seviyesini azaltabileceği yönünde görüşler de öne sürölmüştür. Örneğin fare iskelet kas liflerinde yapılmış olan bir çalışmada etanolün intraselöler Ca²⁺ transient'ini azalttığı bildirilmiřtir³⁹. Buna ilave olarak, Keiver ve arkadaşları tarafından yapılmış olan diğer bir çalışmada ise etanolün kandaki iyonize kalsiyumu azalttığı rapor edilmiřtir⁴⁰.

Kalsiyum kanal blokörleri ile ön muamelenin etanol ile indüklenen gastrik lezyonları engelleyebileceği bildirilmiřtir⁴¹.

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 bildirilmiřtir⁴². Öte yandan, Keshavarzian ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışma bulguları oldukça ilginçtir. Hem insanlarda hem de kedilerde yapılmış olan bu çalışmada, etanolün alt özofageal kasılmaları inhibe ederken üst özofageal kasılmaları etkilemediği bildirilmiş ve bu bulguya dayanarak yazarlar etanolün özofageal düz kastaki kalsiyum influksunu inhibe ederken çizgili kasta etkisinin olmadığını ileri sürmüřlerdir⁴³. Bunun zıttında, 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 edilmiştir⁴⁴.

Yapılan diğer bir çalışmada, nöroblastoma hücrelerinde etanolün muskarinik reseptör sinyal transdüksiyonunu fosfolipaz C yolağı üzerinden suprese edebileceği bildirilmiştir⁴⁵. Buna ilave olarak, prenatal dönemde etanole maruziyetin selüler sinyal mekanizmalarını bozabileceği bildirilmiştir⁴⁶.

Etanole bağlı gastrik lezyonlara karşı endojen prostaglandinler, sülfüdril bileşikleri ve nitrik oksidin koruyucu etki sağlayabileceği ileri sürülmüştür⁴⁷.

Hamilelikte etanole kronik maruziyetin fetusta anormal kardiyak ve anormal vasküler gelişime neden olabileceği bildirilmiştir⁴⁸. Etanolün ayrıca kardiyak miyositlerin büyümesi ve olgunlaşması sırasında morfolojik değişikliklere neden olabileceği de rapor edilmiştir⁴⁹. Buna paralel olarak, prenatal dönemde etanole maruziyetin vasküler kontraktıl cevapları etkileyebileceği ileri sürülmüştür⁵⁰.

Yapılmış olan başka bir çalışmada, etanolün endojen membran kondüktansını etkilediği bildirilmiştir⁵¹.

Etanol NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerini⁵², nikotinik reseptörleri⁵³ ve kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanallarını⁵⁴ da modüle edebilmektedir.

Buna ilave olarak, etanolün stres proteinlerini ve HERG (ether a go go related gene) potasyum kanallarını da etkileyebileceği rapor edilmiştir⁵⁵.

Etanole karşı nöronal adaptasyonun selüler membran yapısı ve/veya fonksiyonlarındaki değişiklikten kaynaklandığı⁵⁶ 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 bildirilmiştir⁵⁷. Ayrıca, etanolün beta-endorfin sekresyonunu stimüle ettiği ve bu stimülasyonun kalsiyum kanal blokörleri ile bloke edilebildiği rapor edilmiştir⁵⁸. Buna ilave olarak, etanolün inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) reseptörlerini de inhibe edebildiği ileri sürülmüştür⁵⁹.

2.6 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Ajanlar

Verapamil: Hücre membranında bulunan voltaja duyarlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder⁶.

Rutenyum Red (Rutenyum Kırmızısı): Bir polikasyonik boya olan rutenyum red intraselüler Ca^{2+} kanalları olan ryanodin reseptörlerini spesifik olarak bloke eder⁶⁰.

Guanetidin: Adrenerjik nöron blokörüdür⁶.

Atropin: Bir alkaloid olan atropin, kolinerjik-muskarinik reseptörleri bloke ederek kolinerjik nörotransmitter olan asetilkolinin bu reseptörlere bağlanmasını kompetitif olarak engeller. Böylece kolinerjik-muskarinik aktiviteyi inhibe eder⁶¹.

Neomisin: Aminoglikozid türevi olup fosfolipaz C'yi bloke eder^{62,63,64,65}.

İndometazin: Siklooksijenaz enzim inhibitörüdür⁶⁶. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek siklooksijenaz ürünleri olan prostaglandin, prostasiklin ve tromboksanların sentezini inhibe eder⁶.

Uvabain: Kısa etki süreli bir kalp glikozididir. Na^+K^+ -ATPaz pompasını inhibe eder⁶.

Manoalid : Fosfolipaz A_2 inhibitörüdür¹⁸.

N^w -nitro-L-arginin: Nitrik oksid sentaz (NOS) enziminin nonselektif inhibitörüdür. NOS'u inhibe ederek endojen NO cevaplarını ortadan kaldırır⁶⁷.

Tetraetilamonyum: Nonselektif K^+ kanal blokörüdür⁸⁰.

Siklopiyazonik asit: Sarko/endoplazmik retikulum Ca^{2+} (SERCA) pompa (Ca^{2+} -ATPaz) inhibitörüdür⁶⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerde Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 30-35 g ağırlığında Swiss albino türü erkek ve dişi fareler kullanıldı. 24 saat aç bırakılan farelerin sadece su içmelerine izin verildi. Fareler servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra mide hızlı bir şekilde izole edildi ve içerisinde *Tyrode* solüsyonu bulunan bir petri kutusuna alındı. Gastrik fundus kısmı ayrılarak küçük kurvatür boyunca kesildi her bir fundus dokusu eni yaklaşık 0.3 cm ve boyu 1.2 cm olacak şekilde longitudinal şerit şeklinde hazırlandı. Şeritler *Tyrode* solüsyonu ihtiva eden 10 ml'lik cam organ banyosu içerisine 0.5 g tonus altında asıldı. Banyo ortamı %95 O₂ ve %5 CO₂ ile sürekli olarak gazlandırıldı. Ortam sıcaklığı 37 °C'de sabit tutuldu. Dokunun dengelenmesi için 1 saat inkübe edildi ve 15 dk'lık aralarla doku taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Cevaplar izometrik transdüsör (Harvard ve May FDT O.5 MP35) ile poligraf (Harvard) veya bilgisayar donanımlı farmakolojik veri analiz sistemi(BSOPAC, MP35)'ne kaydedildi.

3.1 Kontrol Deneyleri

1 saatlik inkübasyon (dengeleşme) periyodundan sonra izole fare fundus dokusunun bazal tonusu 5 dakika (dk) boyunca poligraf veya bilgisayara kaydedildi. Daha sonra banyo ortamına mikropipet yardımıyla 100 µl etanol (% 98'lik) uygulandı. Banyo ortamındaki nihai etanol konsantrasyonu 164 mM idi. 10 ml'lik banyodaki etanolün nihai konsantrasyonu 164 mM'dır. Etanole bağlı gevşeme cevabı 10 dk boyunca kaydedildi. 10 dk.'nın sonunda doku taze (yeni hazırlanmış) *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve 40 dk. dinlenmeye (inkübasyona) bırakıldı. 40 dk.'lık inkübasyon periyodundan sonra dokunun bazal tonüsü 5 dk boyunca kaydedildi ve daha sonra banyo ortamına etanol uygulaması yapılarak gevşeme cevabı 10 dk. süre boyunca kaydedildi. Böylece 164 mM etanole bağlı 2 adet gevşeme cevabı oluşturulmuş oldu.

3.2 Verapamil'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney gruplarında, preparat 1 saatlik inkübasyondan sonra dokunun bazal tonusu 5 dk boyunca kaydedildi ve daha sonra etanol (164 mM) uygulanarak 10 dk boyunca gevşeme cevabı izlendi. 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Bu süre sonunda preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkanarak banyo ortamına voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanal blokörü verapamil (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) uygulandı. Verapamil varlığında 40 dk'lık bir ara inkübasyondan sonra deney 1. uygulamada olduğu gibi tekrarlanarak kaydedildi.

3.3 Rutenyum Red'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, preparat 1 saatlik inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk süre ile izlendi ve etanol (164 mM) uygulaması ile doku gevşetildi. 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparata, ryanodin reseptörlerinin spesifik blokörü olan rutenyum red (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M) banyoya uygulandı. 40 dk boyunca rutenyum red ile inkübe edildi. 5 dk'lık bazal tonus kaydından sonra preparata ikinci etanol (164 mM) uygulaması yapıldı. Etanole bağlı gevşeme cevapları 10 dk süre ile kaydedildi.

3.4 Guanetidin'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, preparat 1 saatlik ön inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk boyunca kaydedildi etanol (164 mM) ile 10 dk boyunca gevşeme cevabı izlenerek kaydedildi. Daha sonra preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparatlara adrenerjik nöron blokörü guanetidin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M) uygulandı. 40 dk'lık guanetidin inkübasyonundan sonra guanetidin varlığında deney yukarıda belirtildiği gibi tekrar edildi.

3.5 Atropin'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney gruplarında, doku 1 saatlik dengeleşmeye bırakıldıktan sonra, dokunun bazal tonusu 5 dk süre ile kaydedildi ve bulunduğu banyo ortamına etanol (164 mM) mikropipet yardımıyla uygulandı. 164 mM etanole bağlı gevşeme cevabı 10 dk. boyunca kaydedildikten sonra preparat taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve daha sonra banyo ortamına muskarinik reseptör blokörü atropin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M) mikropipet yardımıyla uygulandı. Atropinli ortamda 40 dk.'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra atropin varlığında deney tekrar edildi.

3.6 Neomisin'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, 500 mg gerginlik verilen preparat 1 saatlik ön inkübasyon periyodundan sonra etanol uygulaması ile 10 dk boyunca gevşetildi. Daha sonra preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkanarak banyoya fosfolipaz C inhibitörü neomisin (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) ilave edildi. 40 dk'lık neomisin inkübasyonundan sonra dokuya ikinci kez etanol uygulaması yapıldı ve 10 dk boyunca dokudaki gevşeme cevabı kaydedildi.

3.7 İndometazin'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney gruplarında, 500 mg tonus verilen preparat 1 saatlik dengeleşmeye bırakıldı. Daha sonra bazal tonus 5 dk boyunca kaydedildi ve etanol (164 mM) uygulaması ile preparat gevşetildi. 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparata siklooksijenaz enzim inhibitörü olan indometazin uygulandı. İndometazinli (10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M) *Tyrode* solüsyonu ile yıkanarak 40 dk boyunca inkübasyonda bırakıldı. İndometazinli ortamdayken dokunun 2. kez bazal tonusu ve etanol (164 mM)'e verdiği gevşeme cevabı (10 dk) kaydedildi.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

3.8 Uvabain'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, preparat 1 saatlik inkübasyondan sonra bazal tonusu 5 dk boyunca kaydedildi ve doku etanol (164 mM) uygulaması ile gevşetildi. 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparata Na^+ - K^+ ATPaz pompa inhibitörü Uvabain (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M) uygulandı. 40 dk boyunca inkübasyonda bırakıldı. Uvabain varlığında deneyin tekrarı yukarıdaki gibi tekrar edildi.

3.9 Manoalid'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney gruplarında, 1 saatlik ön inkübasyon periyodundan sonra dokunun bazal tonusu 5 dk süre ile kaydedildi ve oluşturduğu gevşeme cevabı izlendi. 10 dk boyunca gevşeme cevabı kaydedildi. Preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılan preparatın organ banyosuna fosfolipaz A_2 inhibitörü Manoalid (10^{-6} M) uygulandı. Manoalid varlığında dokunun bazal tonüsü (5 dk) ve etanol (164 mM)'e verdiği gevşeme cevabı (10 dk) kaydedildi.

3.10 N^{W} -nitro-L-arginin'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, izole fare fundus şeritleri 1 saatlik inkübasyon periyodundan sonra etanol (164 mM) ile gevşetilerek oluşan cevap 10 dk boyunca kaydedildi. 10 dk sonunda dokular taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı ve N^{W} -nitro-L-arginin (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) içeren ortamda 40 dk'lık boyunca inkübe edildi. Bu süre sonunda, NO sentaz enzim inhibitörü N^{W} -nitro-L-arginin varlığında dokunun bazal tonüsü 5 dk. boyunca kaydedildi ve daha sonra dokuya ikinci kez etanol (164 mM) uygulaması yapıldı ve 10 dk boyunca dokunun gevşeme cevabı kaydedildi.

3.11 Tetraetilamonyum'un Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, preparat 1 saatlik inkübasyondan sonra bazal tonüsü 5 dk. süre ile kaydedildi ve 10 dk boyunca gevşetildi. Preparat 1 kez taze *Tyrode* solüsyonu ile yıkandı. Etanolden uzaklaştırılmış solüsyona, potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M) uygulandı. Tetraetilamonyum varlığında 40 dk'lık bir ara inkübasyon periyodundan sonra preparat 164 mM etanol ile ikinci kez gevşetildi ve gevşeme cevapları 10 dk boyunca kaydedildi.

3.12 Siklopiazonik Asit'in Uygulandığı Deneyler

Bu deney grubunda, doku 1 saatlik inkübasyondan sonra etanol ile gevşetildi ve 10 dk sonundaki değeri kaydedildi. Taze *Tyrode* solüsyonu ile bir kez yıkandıktan sonra dokuya, sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca^{2+} -ATPaz pompa inhibitörü siklopiazonik asit (10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M) uygulandı. Siklopiazonik asitli *Tyrode* solüsyonunda 40 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra ilaçlı ortama ikinci kez etanol uygulaması yapıldı ve 10 dk boyunca cevap kaydedildi.

3.13 Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatiksel Analiz

Her bir etanol gevşeme cevabı mm olarak ölçüldü. İkinci gevşeme cevabının birinci gevşeme cevabına oranlanması suretiyle % gevşeme değeri saptandı. Şöyle ki;

$$\text{Yüzde (\%) Gevşeme} = \frac{\text{Etanol gevşeme cevabı}_2}{\text{Etanol gevşemesi cevabı}_1} \times 100$$

Bu şekilde her bir deney için bir % gevşeme değeri elde edildi. Bütün % gevşeme değerleri tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA; posthoc:Bonferoni) ile değerlendirildi. 0.05'den küçük P değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Bütün veriler, ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

3.14 Kullanılan İlaçlar ve Solüsyonların Hazırlanması

Deneylerde kullanılan kimyasal ajanların tümü SIGMA firmasından temin edildi. Deneylerde kullanılan ilaçlar; etanol, verapamil hidroklorid, guanetidin oktahidrozosin sülfat, atropin sülfat, rutenyum red, tetraetilamonyum klorid, indometazin, uvabain, neomisin sülfat, N^w-nitro-L-arginin, siklopiyazonik asit ve manolid'tir. N^w-nitro-L-arginin ve uvabain *Tyrode* solüsyonunda çözülerek kullanıldı. Verapamil hidroklorid, guanetidin oktahidrozosin sülfat, atropin sülfat, rutenyum red, tetraetilamonyum ve neomisin sülfat distile suda çözüldü. Siklopiyazonik asit ve manolid ise DMSO (dimetilsülfoksit)'da çözüldü. 2 günde bir taze solüsyonları hazırlandı. İndometazin solüsyonu DMSO'da çözüldükten sonra *Tyrode* solüsyonuna eklenerek preparata uygulandı.

4. BULGULAR

İzole fare mide fundus şeritlerinin 164 mM etanol'e verdiği cevap bütün preparatlar için yalnızca gevşeme cevabı şeklinde değildir. Bazı preparatlar, 164 mM etanol'e önce kasılma daha sonra gevşeme şeklinde bir cevap oluştururken bazı preparatlar ise önce gevşeme daha sonra kasılma şeklinde bir cevap vermiştir. Bu tezin amacı, izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevaplarının mekanizmasını araştırmak olduğundan çalışmadaki bazı preparatların etanol (164 mM)'e verdiği bu bifazik cevaplardan sadece gevşeme cevabı değerlendirilmiştir.

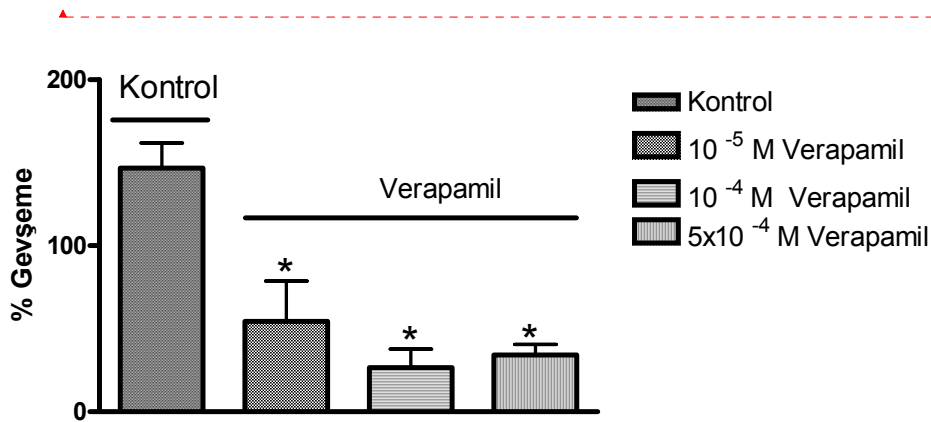
4.1. Kontrol Grubu

İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'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. Kontrol grubunun ortalama yüzde gevşeme cevabı $146,75 \pm 15,75$ 'tir (n=12).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman, 12 nk, Kalın Değil,
İtalik Değil

4.2 Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Verapamil'in Etkisi

İzole fare mide fundusuna L- tipi Ca^{2+} kanal blokörü verapamil (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) uygulanan deneylerde % gevşeme değerleri sırası ile: 54.41 ± 27.14 , 26.5 ± 12.63 ve 34.36 ± 9.16 'dır. (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: 146.75 ± 15.75 'tir $n=12$). İzole fare mide fundus şartlarında etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşemeleri verapamil kullanılan tüm konsantrasyonlarında (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) inhibe etti. Bu inhibisyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 1, $P < 0.05$, 10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M için $n=5$).



Şekil 1. İzole fare mide fundus şartlarında etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde verapamil (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. (10^{-5} ve 10^{-4} M verapamil için $n=5$, 5×10^{-4} M verapamil için $n=8$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$)

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

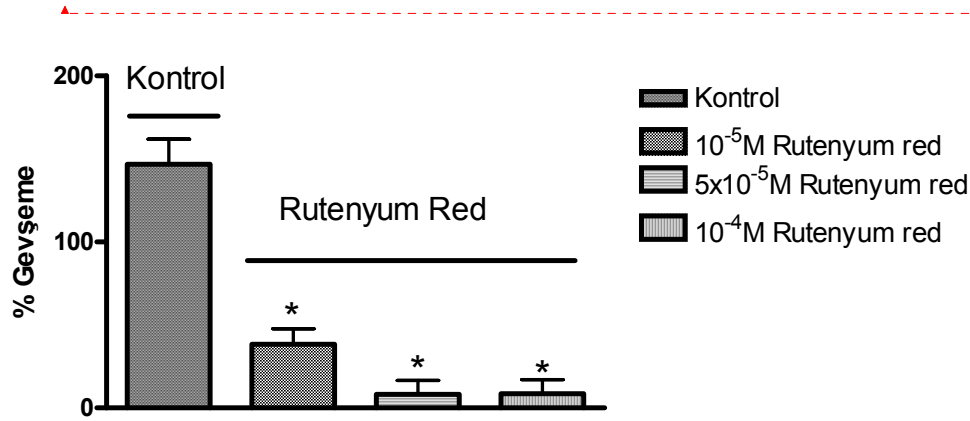
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.3. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Rutenyum Red'in Etkisi

Ryanodin reseptör (intraselüler kalsiyum kanal) blokörü olan rutenyum kırmızısı (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri konsantrasyona bağımlı bir şekilde ve anlamlı olarak inhibe etti. Rutenyum red varlığındaki ortalama % gevşeme değerleri sırası ile 38.47 ± 11.92 , 8.33 ± 11.11 ve 8.57 ± 10.49 idi. (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: $146,75 \pm 15.75$ 'tir. $n=12$).



Şekil 2. İzole fare mide fundusunda etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşeme cevapları üzerinde rutenyum red (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4})'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-5} ve 5×10^{-5} için $n=4$, 10^{-4} M için $n=3$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

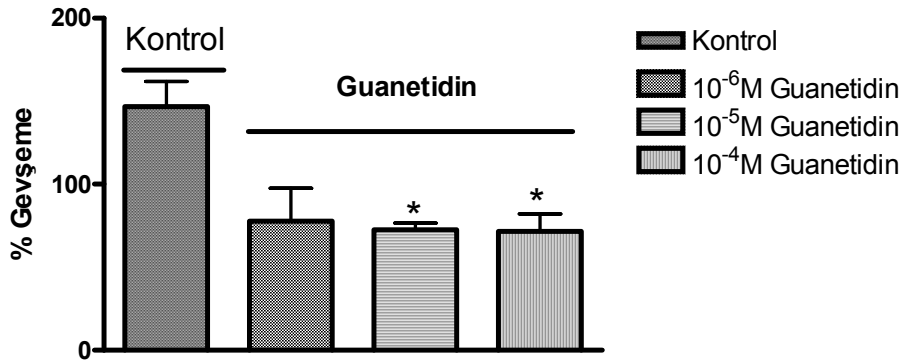
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

4.4. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Guanetidin'in Etkisi

Adrenerjik nöron blokörü olan guanetidin düşük konsantrasyon (10^{-6} M)'da izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri azalttı. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (77.72 ± 22.96 , Şekil 3, $n=4$). Guanetidin'in daha yüksek konsantrasyonları (10^{-5} , 10^{-4} M) ise etanole bağlı gevşemeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etti (sırasıyla; 72.51 ± 4.66 , 71.56 ± 12.19 'dur (Şekil 3, $n=4$). (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: $146,75 \pm 15.75$ 'tir. $n=12$).



Şekil 3. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerine guanetidin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama ± Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

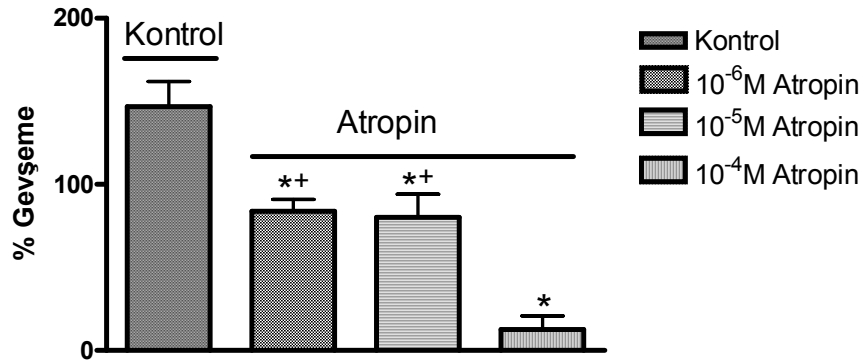
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.5. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Atropin'in Etkisi

İzole fare mide fundus şeritlerinde kolinerjik muskarinik reseptör blokörü atropin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M), etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri konsantrasyona bağımlı bir şekilde ve istatistiksel bakımdan anlamlı olarak inhibe etti. % gevşeme değerleri sırası ile: 83.69 ± 12.76 , 80.07 ± 24.82 , 12.5 ± 14.43 idi (Şekil 4, n=4) (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: $146,75 \pm 15.75$ 'tir. n=12).



Şekil 4. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde atropin (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. Veriler ortalama ± Standart Hata olarak ifade edildi. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$). + : 10^{-4} M Atropin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$) (n=4).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

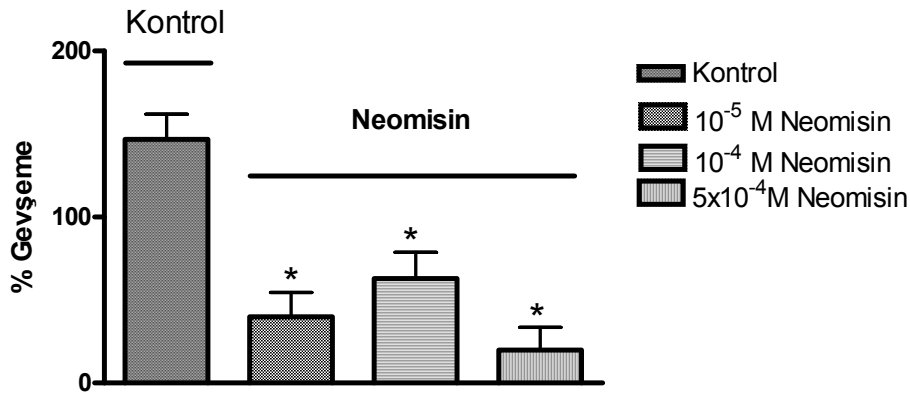
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

4.6. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Neomisin'in Etkisi

İzole fare mide fundus şeritlerinde fosfolipaz C inhibitörü neomisin (10^{-5} M, 10^{-4} , 5×10^{-4} M) etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri istatistiksel bakımdan anlamlı bir şekilde inhibe etti. (% Gevşeme değerleri sırası ile: 16.52 ± 7.71 , 62.87 ± 17.83 , 19.96 ± 15.22 , Şekil 5, 10^{-4} ve 5×10^{-4} M için $n=5$, 10^{-5} M için $n=7$). (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: 146.75 ± 15.75 'tir. $n=12$).



Şekil 5. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde neomisin (10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-4} ve 5×10^{-4} için $n=5$, 10^{-5} M için $n=7$). *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

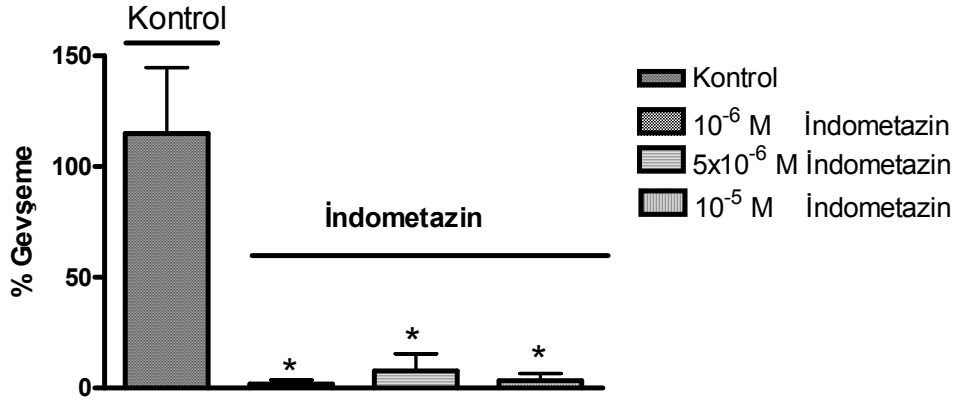
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

4.7. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde İndometazin'in Etkisi

Siklooksijenaz enzim inhibitörü olan indometazin (10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etti. % Gevşeme değerleri sırası ile: 1.75 ± 1.89 , 7.69 ± 8.87 ve 3.3 ± 3.8 idi (Şekil 6; 10^{-6} M için $n=7$, 5×10^{-6} ve 10^{-5} M için $n=4$). (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: 114.89 ± 35.98 'dir. $n=4$).



Şekil 6. İzole fare mide fundus şeritlerinde, etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde indometazin (10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M)'in etkisi. İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi ($n=4$, 10^{-6} M için $n=7$).

*: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.8. Etanol ile oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Uvabain'in Etkisi

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ pompasının spesifik inhibitörü olan uvabain (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri istatistiksel bakımdan anlamlı bir şekilde etkilemedi (Tablo 1). Uvabain düşük konsantrasyon (10^{-5} M)'da etanole bağlı gevşemeleri istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan bir şekilde azaltırken daha yüksek olan konsantrasyonlar (5×10^{-5} , 10^{-4} M)'da istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan hafif bir artışa neden oldu (Şekil 8, $P > 0.05$, 5×10^{-5} ve 10^{-4} M için $n=3$, 10^{-5} M için $n=4$).

Tablo 1. İzole fare mide fundusunda etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde uvabain (10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata şeklinde ifade edildi (10^{-6} M için $n=4$, 5×10^{-6} için $n=6$, 10^{-5} için $n=3$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA); post hoc: Bonferroni, $P > 0.05$.

İlaç konsantrasyonları	n	Ortalama \pm Standart Hata
Kontrol	12	146.75 \pm 15.75
10^{-5} M Uvabain	4	115.87 \pm 10.62
5×10^{-5} M Uvabain	3	149.69 \pm 34.88
10^{-4} M Uvabain	3	147.0 \pm 38.51

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş ... [28]

Biçimlendirilmiş ... [29]

Biçimlendirilmiş ... [30]

Biçimlendirilmiş ... [31]

Biçimlendirilmiş ... [32]

Biçimlendirilmiş ... [33]

Biçimlendirilmiş ... [34]

Biçimlendirilmiş ... [35]

Biçimlendirilmiş ... [36]

Biçimlendirilmiş ... [37]

Biçimlendirilmiş ... [38]

Biçimlendirilmiş ... [39]

Biçimlendirilmiş ... [40]

Biçimlendirilmiş ... [41]

Biçimlendirilmiş ... [42]

Biçimlendirilmiş ... [43]

Biçimlendirilmiş ... [44]

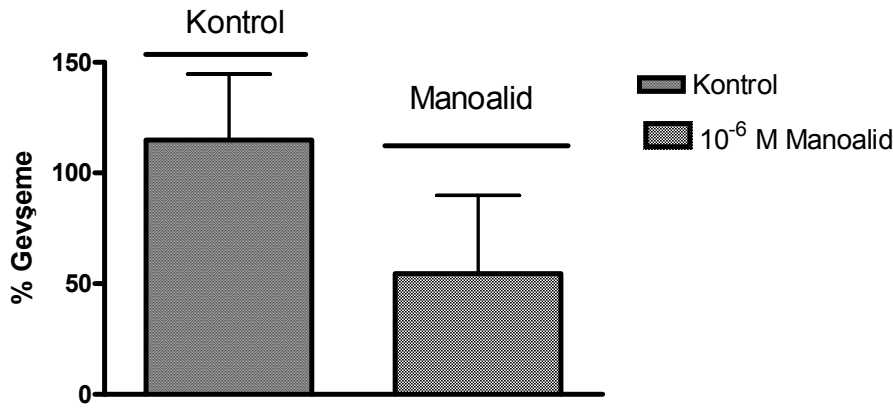
Biçimlendirilmiş ... [45]

4.9. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Manoalid'in Etkisi

Fosfolipaz A₂ inhibitörü olan manoalid (10^{-6} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevaplarında inhibisyona neden oldu. Ancak bu inhibisyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 7, $P>0.05$, $n=2$). Manoalid varlığındaki ortalama yüzde gevşeme değeri 54.60 ± 35.32 'dir. (Kontrol gevşemelerinin yüzde değeri ise 114.89 ± 35.98 'dir. $n=4$)

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman



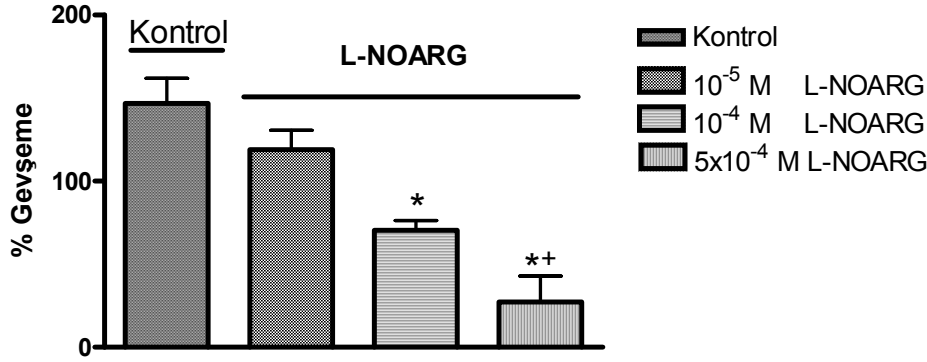
Şekil 7. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'ün gevşeme cevapları üzerinde manoalid (10^{-6} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi ($n=2$). İstatistiksel analiz: Unpaired Student *t* testi. Kontrol grubuna göre anlamlılık yoktur ($P>0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.10. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde N^w-nitro-L-arginin'in Etkisi

Nitrik oksid sentaz inhibitörü olan N^w-nitro-L-arginin (L-NOARG; 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} M), etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri istatistiksel bakımdan anlamlı ve konsantrasyona bağımlı bir şekilde inhibe etti (% Gevşeme değerleri sırası ile: 118.96 ± 13.41 , 70.39 ± 6.37 , 27.24 ± 18.18). (Şekil 8, $P < 0.05$, 10^{-5} ve 5×10^{-4} M için $n=4$, 10^{-4} M için $n=7$). (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: $146,75 \pm 15,75$ 'tir. $n=12$).



Şekil 8. İzole fare mide fundus preparatlarında etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde N^w-nitro-L-arginin (L-NOARG; 10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (10^{-5} ve 5×10^{-5} M için $n=4$, 10^{-4} M için $n=7$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (one-way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$). +: 10^{-5} M L-NOARG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

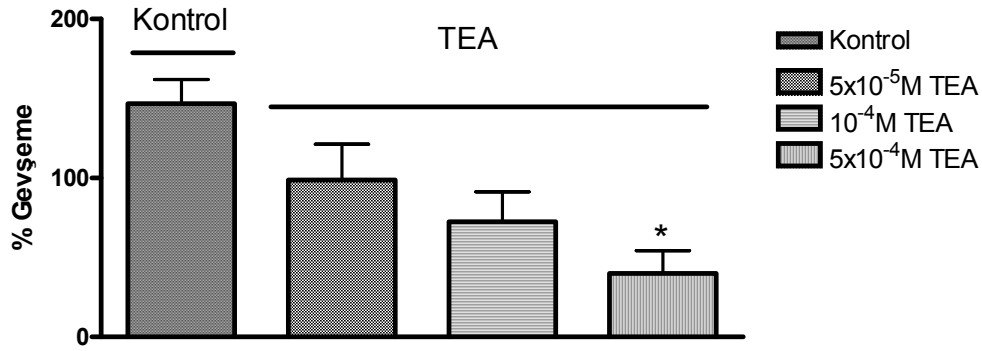
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.11. Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Tetraetilamonyum'un Etkisi

Potasyum kanal blokörü olan tetraetilamonyum (TEA; 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeleri konsantrasyona bağımlı bir şekilde inhibe etti. Ancak bu inhibisyon sadece en yüksek olan TEA konsantrasyonu (5×10^{-4}) için anlamlı idi ($P < 0.05$). Etanol gevşemelerinin ortalama yüzde değerleri sırasıyla 98.73 ± 26.09 , 72.34 ± 21.83 , 39.87 ± 15.70 'tir. (Şekil 9, 5×10^{-5} ve 10^{-4} M için $n=4$, 5×10^{-4} M için $n=6$). (Kontrol grubunun % gevşeme değeri: $146,75 \pm 15.75$ 'tir. $n=12$).



Şekil 9. İzole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşeme cevapları üzerinde tetraetilamonyum (TEA; 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} M)'un etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata olarak ifade edildi (5×10^{-5} ve 10^{-4} için $n=4$, 5×10^{-4} M için $n=6$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One way ANOVA); post hoc: Bonferroni. *: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($P < 0.05$).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

4.12 Etanol ile Oluşturulan Gevşeme Cevapları Üzerinde Siklopiazonik asit'in Etkisi

Siklopiazonik asit (CPA; 10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M) izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM)'e bağlı gevşeme cevaplarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemedi. Siklopiazonik asidin düşük konsantrasyonları (10^{-6} ve 5×10^{-6} M), etanole bağlı gevşemeleri kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan bir şekilde arttırırken (Tablo 2), daha yüksek olan konsantrasyon (10^{-5})'da bu gevşemeleri istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan bir şekilde azalttı (Tablo 2). (Şekil 7, $P > 0.05$, 10^{-6} M için $n = 4$, 5×10^{-6} için $n = 6$, 10^{-5} için $n = 3$).

Tablo 2. İzole fare mide fundusunda etanol(164 mM)'e bağlı gevşeme cevapları üzerinde siklopiazonik asid (CPA; 10^{-6} , 5×10^{-6} , 10^{-5} M)'in etkisi. Veriler ortalama \pm Standart Hata şeklinde ifade edildi (10^{-6} M için $n = 4$, 5×10^{-6} için $n = 6$, 10^{-5} için $n = 3$). İstatistiksel analiz: One-way analysis of variance (One-way ANOVA; post hoc: Bonferroni, $P > 0.05$).

İlaç konsantrasyonları	n	Ortalama \pm Standart Hata
Kontrol	4	114.89 \pm 35.98
10^{-6} M CPA	4	162.97 \pm 41.19
5×10^{-6} M CPA	6	181.31 \pm 36.49
10^{-5} M CPA	3	107.63 \pm 37.99

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Biçimlendirilmiş ... [46]

Biçimlendirilmiş ... [47]

Biçimlendirilmiş ... [48]

Biçimlendirilmiş ... [49]

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, izole fare mide fundus dokusunda etanol (164 mM)'e bağlı gevşemelerin etki mekanizması selüler ve subselüler düzeyde araştırıldı. Etanole bağlı gevşemelerin etki mekanizmasını araştırmak için voltaja duyarlı L-tipi kalsiyum kanal blokörü verapamil, ryanodin reseptörlerinin spesifik blokörü rutenyum red, adrenerjik nöron blokörü guanetidin, muskarinik reseptör blokörü atropin, fosfolipaz C inhibitörü neomisin, siklooksijenaz enzim inhibitörü indometazin, Na⁺-K⁺ ATPaz pompa inhibitörü uvabain, fosfolipaz A₂ inhibitörü manoalid, nitrik oksid sentaz inhibitörü N^w-nitro-L-arginin, potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum ve Ca²⁺ -ATPaz pompa inhibitörü siklopiazonik asitin etanol (164 mM) gevşemeleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışma sonuçlarına göre uvabain ve siklopiazonik asit izole fare mide fundusundaki etanol (164 mM)'e bağlı gevşemeler üzerinde etkisizdi. bunun tersine, verapamil, rutenyum red, guanetidin, atropin, neomisin, indometazin, L-NOARG ve TEA izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşemeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etti.

Bu çalışma sonuçları, etanolun izole fare mide fundus şeritlerinde oluşturduğu gevşeme cevaplarında selüler düzeydeki Ca²⁺ artışının önemini vurgulamaktadır. Nitekim, L-tipi Ca²⁺ kanal blokörü olan verapamil etanole bağlı gevşemeleri anlamlı bir şekilde inhibe etmiştir. Bu konuda yapılan bazı araştırma sonuçları bulgularımızı destekler niteliktedir. Örneğin, superior servikal gangliyon nöronlarında yapılan bir çalışmada etanolün bazal Ca²⁺'u arttırdığı rapor edilmiş ve bu artıştan intraselüler Ca²⁺'un sorumlu olduğu ileri sürülmüştür¹⁷. Buna ilave olarak, insanların mide hücrelerinde etanol ile oluşturulan gastrik hasarda Ca²⁺'un çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiş¹¹ ve verapamil ile ön muamelenin etanole bağlı gastrik lezyonları azalttığı rapor edilmiştir⁴¹. Bu bulgulara paralel olarak sıçan astrositlerinde etanol tarafından indüklenen hücre ölümlerini Ca²⁺'un potansiyalize edebileceği gösterilmiştir¹⁰. Buna ek olarak, etanol tarafından midede oluşturulan morfolojik değişiklikler ekstrasellüler Ca²⁺ girişinin engellenmesi ile önemli

derecede azaltılmış ve intraselüler Ca^{2+} depolarının boşaltılması ile de etanole bağlı morfolojik değişikliklerin inhibisyonu potansiyalize edilmiştir¹¹. Ayrıca, sıçanlardaki fetal hipotalamik hücreler üzerine etanolün etkisini araştıran bir çalışmada, etanolün direkt olarak sitoplazmik kalsiyum seviyelerini ekstraselüler kalsiyum kanallarını içeren yollar üzerinden modüle edebileceğini ileri sürmüşlerdir⁷³. Bu bulgulara paralel olarak, Altura ve arkadaşları⁷⁴ serebral kan damarlarında alkol ile oluşan spazmın kalsiyum antagonistleriyle önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir⁷⁴.

Polikationik bir boya olan rutenyum red (Rutenyum kırmızısı) intraselüler Ca^{2+} kanalları olan ryanodin reseptörlerinin selektif bir blokörüdür⁶⁰. Rutenyum kırmızısının, etanol ile indüklenen gevşemeleri konsantrasyona bağımlı olarak ve anlamlı bir şekilde inhibe etmesi etanole bağlı bu 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 arkadaşlarının³⁸ iskelet kas lifleri ve serebral arteriyel düz kasında yapmış oldukları çalışma sonuçları bulgumuzu destekler niteliktedir. Yang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada, etanolün intraselüler Ca^{2+} salıverilmesini indüklediğini rapor etmişlerdir^{37,38}. Ayrıca, sıçan ventrikül miyositlerinde yapılan bir çalışmada, etanol ile oluşan ve myokardiyal depresyona neden olan mekanizmadan sarkolemmal kalsiyum kanallarının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür⁷⁵.

İzole fare mide fundus dokusunda etanole bağlı gevşemelerin kolinerjik-muskarinik reseptör blokörü olan atropin ile inhibe edilmesi bu gevşemelerde muskarinik aktivasyona bağlı fosfoinozitid 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 fosfoinozitid hidrolizini inhibe edebileceği rapor edilmiştir⁷². Yapılan başka bir çalışmada ise akut ve kronik etanol uygulanmasının fare beyin dokusundaki asetilkolin düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁷⁰. Bulgularımız ile bu her iki çalışma arasındaki farklılığın nedenleri; deney protokolü, kullanılan doku veya kullanılan etanol konsantrasyonunun farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim, Belia ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada etanolün, kullanılan

konsantrasyona bağılı olarak, Ca^{2+} üzerinde hem aktivatör hem de inhibitör etkisinin olduğu rapor edilmiştir³⁷. Buna ilave olarak, Li ve arkadaşları tarafından sıçan aortik düz kaslarında yapılan bir çalışmada ise alkol yapısında olan metanolün, kullanılan kontraktil ajana bağılı olarak, kasılma ve gevşeme cevabı şeklinde birbirine zıt olan farmakolojik cevaplara neden olduğu ileri sürülmüş ve etanole bağılı olan gevşeme cevabının Ca^{2+} 'a bağımlı olduğu ve asetilkoline bağımlı olmadığı rapor edilmiştir¹⁶.

Fosfolipaz C inhibitörü neomisin izole fare fundusunda etanole bağılı 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 bildirilmiştir⁴⁶.

Fosfolipaz A₂ inhibitörü manoalid'in etkisine paralel olarak siklooksijenaz enzim inhibitörü indometazin mide fundusunda etanole bağılı gevşemeleri dramatik bir şekilde ortadan kaldırmıştır. Buna paralel olarak, izole sıçan aortasında yapılmış olan bir çalışmada, indometazin'in etanol etkisini azalttığı ileri sürülmüştür⁷¹.

Çalışmamızda, Na^+-K^+ ATPaz pompa inhibitörü olan uvabain izole fare mide fundusunda etanole bağılı gevşemelerde anlamlı bir etki oluşturmadı. Bu nedenle, ilgili dokuda 164 mM etanol ile oluşturulan gevşemelerde Na^+-K^+ ATPaz'ın rol oynamadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak yapılan bir çalışmada sıçanların papiller toplayıcı hücrelerinde etanolün Na^+-K^+ ATPaz aktivitesini artırdığı ileri sürülmüştür⁷⁶. Bunun zıttında, Kashkin ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir çalışmada ise etanolün Na^+-K^+ ATPaz aktivitesini inhibe edebileceği rapor edilmiştir⁷⁹.

Nitrik oksid sentaz inhibitörü N^w-nitro-L-argininin, izole fare mide fundusunda etanole bağılı gevşemeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etmesi bu gevşemelerde nitrik oksidin rolünü telkin etmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Örneğin Budec ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada⁷⁷, etanolün IgA üzerindeki etkisine endojen nitrik oksidin aracılık edebileceği rapor edilirken Polikandriotis ve arkadaşları etanolün akciğerde nitrik oksid artışına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir⁷⁸.

Çalışmada kullandığımız, K^+ kanal blokörü olan tetraetilamonyum etanole bağılı

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 sürmüşlerdir⁶⁹.

Ca²⁺ -ATPaz pompasının selektif inhibitörü olan siklopiazonik asit (CPA) ise beklenen aksine, izole fare mide fundusunda etanol ile indüklenen gevşemeleri etkilemedi. Oysa ki ryanodin reseptör (intraselüler Ca²⁺ kanal) blokörü olan rutenyum red'in etanole bağlı gevşemeleri anlamlı bir şekilde azaltması ve voltaja duyarlı L-tipi Ca²⁺ kanal blokörü olan verapamil'in de benzer etki oluşturması, ilgili dokuda etanole bağlı gevşemelerde hem ekstraselüler hem de intraselüler Ca²⁺'un rolünü vurgular niteliktedir. Siklopiazonik asit, Ca²⁺-ATPaz pompasını bloke edip intraselüler Ca²⁺ deposunu deplete ettiğinden, CPA'nın bu gevşemeleri inhibe etmesi beklenmekte idi. Beklentinin dışında, CPA'nın etanol gevşemelerinde etkisiz olmasının nedeni deneylerde kullanılan CPA konsantrasyonlarının yetersiz olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, deneysel bulgular izole fare mide fundus şeritlerinde etanol (164 mM) ile oluşturulan gevşemelerde Ca²⁺'un, adrenerjik nöron ve kolinerjik muskarinik reseptörlerin, fosfolipaz C, araşidonik asit – siklooksijenaz yolaklarının, nitrik oksid ve potasyum kanallarının rolü olabileceğini telkin etmektedir. Buna karşılık, yine deneysel bulgular etanole bağlı bu gevşemelerde Na⁺- K⁺ ATPaz ve Ca²⁺- ATPaz'ın rollerinin olmadığını telkin etmektedir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Etanol (164 mM) izole fare mide fundus şeritlerinde tekrarlanabilir gevşemelere neden oldu. Bu gevşemeler L-tipi Ca^{2+} kanal blokörü verapamil, ryanodin reseptör (intraselüler kalsiyum kanal) blokörü rutenyum red, adrenerjik nöron blokörü guanetedin, kolinerjik-muskarinik reseptör blokörü atropin, fosfolipaz C inhibitörü neomisin, siklooksijenaz enzim inhibitörü indometazin, nitrik oksid (NO) sentaz inhibitörü N^w-nitro-L-arginin ve K⁺ kanal blokörü tetraetilamonyum tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltıldı. Fosfolipaz A₂ inhibitörü manoolid bu gevşemelerde anlamlı olmayan bir azalmaya neden oldu. Bunun yanı sıra, Na⁺- K⁺ ATPaz blokörü uvabain ve Ca²⁺- ATPaz blokörü siklopiazonik asit bu gevşemeleri etkilemedi.

Deneysel bulgular, izole fare mide fundus şeritlerinde etanol ile oluşturulan gevşemelerde Ca²⁺'un, adrenerjik nöron, kolinerjik muskarinik reseptörlerin, fosfolipaz C ve araşidonik asit – siklooksijenaz yolaklarının, nitrik oksid ve potasyum kanallarının rolü olabileceğini telkin etmektedir. Buna karşılık, yine deneysel bulgular Ca²⁺- ATPaz ve Na⁺- K⁺ ATPaz'ın etanol ile indüklenen bu gevşemelerde rollerinin olmadığını telkin etmektedir.

Yukarıda belirtilen farmakolojik ajanlar ile yapılan kalitatif tayinlerin aynı zamanda kantitatif tayin yöntemleri ile de desteklenmesi çalışmanın kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Ancak Anabilim Dalımızda kantitatif tayin yöntemlerine yönelik bir alt yapı henüz bulunmadığından bu çalışmalar yapılamamıştır.

Deneysel aşamada, bazı izole fare mide fundus dokuları etanol (164 mM)'e sadece gevşeme cevabı değil aynı zamanda hem kasılma hem de gevşeme cevabı şeklinde bifazik cevaplar vermiştir. Bunlardan kasılma cevabının mekanizmasını ileriki bir çalışmada araştırmayı planlamaktayız. Bunun yanı sıra, ileride yapılması planlanan diğer bir çalışma da, etanole bağlı farmakolojik cevaplarda rolü olduğu düşünülen siklooksijenaz ürünlerinin identifikasyon çalışmalarıdır.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New
Roman

7. 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**; 2 (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 Yöntüinden Tıbbi Farmakoloji* 9. Baskı 2. Cilt., Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, **2005**.
7. **Atamer Y, Koçyiğit Y.** Sıçanlarda alkolün oluşturduğu gastrik hasarda lipid peroksidasyonu, glutatyon düzeyindeki değişiklikler ve pentoksifilin 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, Teysen S, Singer MV.** Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig. Dis.* **2005**; 23 (3-4): 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**; (393): 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 (4): 351-360.

15. **Jover T, Altura BT, Altura BM.** Effects of protein kinaz C inhibitors on ethanol induced contraction in isolated rat aorta. *Alcohol*, **1999**; 18(1): 17-22.
16. **Li W, Altura BT, Altura BM.** Differential effects of methanol on rat aortic smooth muscle. *Alcohol*, **1998**; 16 (3): 221-229.
17. **Xiao Z, Li L, Yu S, Lu Z, Li C, Zheng J.** Effects of extracellular Ca²⁺ influx and release on ethanol-induced cytoplasmic Ca²⁺ 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 (1): 23-7.
20. **Noyan A.** *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. 10.Baskı, Ankara, **1998**; 563-566.
21. **April EW.** NMS Klinik Anatomi. 3. Baskı, İstanbul; Nobel Kitabevleri Ltd. Şti, **1998**; 346-349.
22. **Ganong WF.** *Tıbbi Fizyoloji*. 2. Cilt, 17. Baskı, İstanbul, **1996**; 590-593.
23. **Bern RM, Levy MN.** Principles of Physiology. United States of America, **1990**; 354.
24. **Guyton CA, Hall JE.** *Tıbbi Fizyoloji*. 9. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri Ltd. Şti, **1996**; 795
25. **Güleç C, Köroğlu E.** *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Cilt. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, **1997**; 265-270.
26. **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.
27. **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.
28. **Nakamura T, Okabayashi Y, Fujji M, Tani S, Fujisawa T, Otsuki M.** Effect of ethanol on pancreatic exocrine secretion in rats. *Pancreas*. 1991; (6): 571-577.
29. **Singh SP, Handa RK, Depala V, Gao Y, Mellroy PJ, Ravindra R.** The effect of ethanol on muscarinic receptor-G protein coupling in the rat cortex. *Pharmacol. Toxicol.* **1997**; (81): 294-299.
30. **Adermark L, Olsson T, Hansson E.** Ethanol acutely decreases astroglial gap junction permeability in primary cultures from defined brain regions. *Neurochem. Int.* **2004**; (45): 971-978
31. **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.
32. **Crowder CM.** Ethanol targets: a BK channel cocktail in *C. Elegans*, *Trends Neurosci.* **2004**; (27): 579-582.

33. **Boyce-Rustay JM, Cunningham CL.** The role of NMDA receptor binding sites in ethanol place conditioning. *Behav. Neurosci.*, **2004**; (118): 822-834.
34. **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.
35. **Eggers ED, Berger AJ.** Mechanisms for the modulation of native glycine receptor channels by ethanol. *J. Neurophysiol.*, **2004**; (91): 2685-2695.
36. **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.
37. **Belia S, Mannuci R, Lisciareli M, Cacchio M, Fano G.** Double effect of ethanol on intracellular Ca²⁺ levels in undifferentiated PC12 cells, *Cell Signal.*, **1995**; (7): 389-395.
38. **Yang ZW, Weng J, Zheng T, Altura BT, Altura BM.** Importance of extracellular Ca²⁺ and intracellular Ca²⁺ release in ethanol induced contraction of cerebral arterial smooth muscle. *Alcohol*, **2001**; (24): 145-153.
39. **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 Alcohol*, **2000**; (35): 134-138.
40. **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.
41. **Ghanayem BI, Matthews HB, Maronpot RR.** Calcium channel blockers protect against ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Gastroenterology*, **1987**; (92):106-111.
42. **Sanders KM, Bauer AJ.** Ethyl alcohol interferes with excitation-contraction mechanisms of canine antral muscle. *Am. J. Physiol*, **1982**; (242): G222-G230.
43. **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.
44. **Werber AH, Morgan RA, Zhou P, Yang C.** Intracellular mechanism of constriction of rat aorta by ethanol. *Alcohol*. **1997**; (14): 351-360.
45. **Larsson C, Thomas AP, Hoek JB.** Carbachol-stimulated Ca²⁺ increase in single neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Alcohol*. **1998**; (22): 637-645.
46. **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.
47. **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.
48. **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.

49. **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.
50. **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.
51. **Clayton R, Woodward J.** Effects of ethanol three endogenous membrane conductances present in *Xenopus laevis* oocytes. *Neuroche. Internatin.* **1999**; (36): 67-74.
52. **Masood K, Wu C, Brauneis U, Weight FF.** Differential ethanol sensitivity of recombinant *N-methyl-D-aspartate* receptor subunits. *Mol. Pharmacol.* **1994**; (45): 324-329.
53. **Covernton PJ, Connolly JG.** Differential modulation of rat neuronal nicotinic receptor subtypes by acute application of ethanol. *Br. J. Pharmacol.* **1997**; (122): 1661-1668.
54. **Chu B, Treistman SN.** Modulation of two cloned potassium channels by 1-alkanols demonstrates different cutoffs. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **1997**; (21): 1103-1107.
55. **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.
56. **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.
57. **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.
58. **Sarkar DK, Minami S.** Effect of acute ethanol on β -endorphin secretion from rat fetal hypothalamic neurons in primary cultures, *Life. Sci.* **1990**; (47): PL31-36.
59. **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(5):387-398.
60. **Zucchi R, Ronca-Testoni S.** The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. *The American Society for Pharmacol. & Exp. Therapeutics* **1997**; 49(1): 1-51.
61. **Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC.** *Lippincott's Illustrated Reviews.* 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti, **1998**; 45.
62. **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 (3): 211-220.
63. **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 (2): 286-294.
64. **Heo JS, Han HJ.** PKC and MAPK_s pathways mediate EGF-induced stimulation of 2-deoxyglucose uptake in Mouse embryonic stem cells. *Cell Physiol Biochem.* **2006**; 17 (3-4): 145-58.

65. **Lee MY, Heo JS, Han HJ.** Dopamine regulates cell cycle regulatory proteins via cAMP, Ca²⁺/PKC, MAPK_s and NF-kappaB in Mouse embryonic stem cells. *J Cell Physiol.* **2006**; 208 (2): 399-406.
66. **da Cunha V, Rossoni LV, Oliveira PA, Poton S, Pretti SC, Vassallo DV, Stefanon I.** Cyclooxygenase inhibition reduces blood pressure elevation and vascular reactivity dysfunction caused by inhibition of nitric oxide synthase in rats. *Clinical Exp. Hyperten.* **2000**; 22 (2): 203-215.
67. **Joca SR, Guimarães FS, Del-Bel E.** Inhibition of nitric oxide synthase increases synaptophysin mRNA expression in the hippocampal formation of rats. *Neurosci Lett.* **2007**; 421 (1): 72-76.
68. **Schmidt T, Farhah Z, Samson SE, Kwan CY, grover AK.** Peroxynitrite resistance of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump in pig coronary artery endothelium and smooth muscle. *Cell Calcium.* **2004**; (36): 77-82.
69. **Namba T, Ishii TM, Fukuda K.** Action and mechanism of ethanol on Ca²⁺-activated potassium channels. *International Congress Series.* **2005**; (1283): 177-180.
70. **Rawat AK.** Brain levels and turnover rates of presumptive neurotransmitters as influenced by administration and withdrawal of ethanol in mice. *J. Neurochem.* **1974**; (22): 915-922.
71. **Trapelli CR, Al-Khoury J, Bkaily G, D'Orleans-juste P, Lanchote VL, Uyemura SA, Oliveira AM.** Chronic ethanol consumption enhances phenylephrine-induced contraction in the isolated rat aorta. *J. Pharmacol & Exp. Therapeutics,* **2006**; (316): 233-241.
72. **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.
73. **Simasko SM, Boyadjieva N, De A, Sarkar DK.** Effect of ethanol on calcium regulation in rat fetal hypothalamic cells in culture. *Brain research.* **1999**; (824): 89-96.
74. **Altura BM, Altura BT, Gebrewold A.** Alcohol induced spasms of cerebral blood vessels: Relation to cerebrovascular accidents and sudden death. *Science.* **1983**; (220): 331-333.
75. **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.
76. **Rodrigo R, Thielemann L, Orellana M.** Acute and chronic effect of ethanol on (Na+K) ATPase vasopressin in rat papillary collecting duct cells. *Gen. Pharmac.* **1998**; (30): 663-667.
77. **Budec M, Koko V, Todorovic V, Markovic D, Postic M, Drndarevic N, Spasic A, Mitrovic O.** Possible mechanism of acute effect of ethanol on intestinal IgA expression in rat. *International Immunopharmacology.* **2007**; (7): 858-863.
78. **Polikandriotis JA, Rupnow HL, Brown LA, Hart CM.** Chronic ethanol ingestion increases nitric oxide production in lung. *Alcohol.* **2007**; (41): 309-316.
79. **Kashkin VA, Bagrov AY, Fedorova OV, Bagrov YY, Agalakova NI, Patkina NA, Zvartau EE.** Marinobufagenin (MBG) suppression of ethanol-seeking behavior is associated with inhibition of brain cortex Na/K-ATPase in mice. *European Neuropsychopharmacology.* **2002**; (12): 217-223.

80. **Adams CM, Price MP, Snyder PT, Welsh MJ.** Tetraethylammonium block of the BNC1 channel.
Biophys J. **1999**; (76): 1377-1383

ÖZGEÇMİŞ

Derya KAYA, 30 Aralık 1980 yılında Hatay'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Hatay'da tamamladı. 2003 yılında Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden Mezun oldu. 2005 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 'Yüksek Lisans' eğitimine başladı.

Sayfa 5: [1] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [2] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [3] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [4] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [5] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [6] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [7] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [8] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [9] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [10] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [11] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [12] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [13] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [14] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [15] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [16] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [17] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [18] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [19] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [20] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [21] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [22] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [23] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [24] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [25] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [26] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 5: [27] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [28] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [29] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [30] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın

Sayfa 22: [31] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [32] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [33] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın

Sayfa 22: [34] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [35] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [36] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [37] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [38] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil, İtalik Değil

Sayfa 22: [39] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [40] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [41] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [42] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 22: [43] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [44] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 22: [45] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 26: [46] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil

Sayfa 26: [47] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 26: [48] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 26: [49] Biçimlendirilmiş **Your User Name** **20.09.2006 15:59:00**

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik Değil