USNEA LONGİSSİMA ACH. LİKEN TÜRÜNÜNÜN METANOL EKSTRESİNİN İN VİTRO SIÇAN MİDESİNDE MİDE ASİT SEKRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Tubanur ASLAN
Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Yüksek Lisans Tezi - 2014

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Usnea longissima Ach. LİKEN TÜRÜNÜNÜN METANOL EKSTRESİNİN İN VİTRO SIÇAN MİDESİNDE MİDE ASİT SEKRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Tubanur ASLAN

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

ERZURUM
2014

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Usnea longissima Ach. LİKEN TÜRÜNÜNÜN METANOL EKSTRESİNİN İN VİTRO SIÇAN MİDESİNDE MİDE ASİT SEKRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Tubanur ASLAN

Tez Savunma Tarihi : 21.07.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. D. Ali ÇINAR

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi

ERZURUM - 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **III**

ÖZET ..... **IV**

ABSTRACT ..... **V**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Likenler nedir? 2

2.2. Likenlerin Kullanım Alanları 4

2.3. Mide 16

2.3.1. Midenin Yapısı 16

2.3.2. Mide Duvarının Yapısı 17

2.3.3. Midenin Bölümleri 18

2.3.4. Midede Salgı Yapan Bezler 19

2.4. Mide Salgısı 24

2.4.1. Mide Salgının Bileşimi 24

2.4.2. Mide Sekresyonunun Düzenlenmesi 30

2.4.3. Mide Salgısının Önlenmesi 35

2.4.4. Mide Salgısına Etken Diğer Faktörler 36

3. MATERYAL VE METOT **37**

3.1. *Usnea longissima* Ach. Liken Türünün Temini 37

3.2. *Usnea longissima* Ach. Ekstresi ve Total Ekstrenin Elde Edilmesi 37

3.3. Kullanılan Deney Hayvanları 37
3.4. Kullanılan Etken Maddeler ve Dozları 38
3.5. Deneylerde Kullanılan Cihazlar..... 39
3.6. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları..... 40
3.7. Sıçan Midesinin İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması..... 40
3.8. Mide Salgısının Elde Edilmesi 41
3.9. Mide Salgısının Asiditesinin Ölçülmesi ve Δ pH'nın Hesaplanması..... 44
3.10. İstatistiksel Analiz..... 45
4. BULGULAR..... 46
5. TARTIŞMA..... 58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 65
KAYNAKLAR 66
EKLER 74
EK 1. ÖZGEÇMİŞ..... 74
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU 75

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ' ye en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her türlü ilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ali ÇINAR hocama ve çalışma arkadaşlarım Sayın Arş Gör. Emin ŞENGÜLve Sayın Arş. Gör. Volkan GELEN ile Yüksek Lisans Arkadaşım Aslıhan ATASEVER'E ve *Usnea longissima* nın teşhisini yapan Prof. Dr. Ali ASLAN'A ve yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Tubanur ASLAN

Temmuz - 2014

ÖZET

Usnea Longissima Ach Liken Türününün Metanol Ekstresinin İn vitro Sıçan Midesinde Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Amaç: Likenler çok eski yıllaradan beri bilinen ancak biyolojik içerikleri ve etkinlikleri hakkında çok fazla çalışma olmasına rağmen halen daha gizemlerini koruyan ve üzerinde daha fazla çalışmalar yapılması ihtiyacı duyulan birliklerdir. Özellikle son yıllarda alternatif tıp yollarının ve tedavilerinin yoğun bir şekilde araştırıldığı günümüzde Likenler önemlerini gittikçe artıran yapılardır. Bu araştırmada ülkemizde değişik amaçlarla kullanılan *Usnea longissima* Ach. Liken türünden elde edilen ekstrenin sıçan mide asit salgısı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Meteryal ve Metot: Çalışma Sprague-Dawley ırkı erkek cinsiyete sahip 24 adet sıçan üzerinde yapıldı. Çalışma izole organ banyosu ortamında in vitro olarak gerçekleştirildi. Sıçanlardan elde edilen mideler üzerinde *Usnea longissima'*nın metanol ekstresinin mide asit salgısı üzerine beş farklı dozunun (0,012 µg/ml, 0,12 µg/ml, 1,2 µg/ml, 12 µg/ml, 120 µg/ml) etkileri, etkili agonist ve antagonistler eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: Bazal pH elde edildikten sonra, mide asit salgısını nöral ve parakrin yoldan uyaran ve bloke eden agonistler, antagonistler ile birlikte, *Usnea longissima* 'nın beş farklı dozunun mide asit salgısında meydana getirdiği pH değişiklikleri ile bazal pH arasındaki fark Δ pH olarak tanımlandı. Δ pH lardaki değişiklikler one way ANOVA testi ile değerlendirildi.

Sonuç: Sonuç olarak, *Usnea longissima* ektraktının 5 farklı dozunun mide asit sekresyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi. M_3 reseptör antagonisti Atropin ve H_2 reseptörü antagonisti fomatidin kullanılarak *Usnea longissima* 'nın etki yolağı belirlenmeye çalışıldı. *Usnea longissima*'nın mide asit salgısını artırıcı etkisinin Ach yolağı üzerinden değil de histamin yolağı üzerinden olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Ach, Histamin, Likenler, mide asit sekresyonu, *Usnea longissima*

ABSTRACT

Effect of Methanol Extract of *Usnea Longissima* Ach. Lichen Species of Acid Secretion in Rat Stomach in Vitro

Aim: Lichens are a group of long-known organisms, biological contents and effects of which are rigorously studied, yet remains mystical and require more studies. Nowadays alternative medicine ways and treatments are on demand and therefore lichens become more important. In this study we aimed to investigate the effect of extract of *Usnea longissima*, a lichen species used for various purposes in our country, on stomach acid secretion in rat.

Material and Methods: The study was performed with 24 male Sprague-Dawley rats, in an isolated organ bath, in vitro. Effect of methanol extract of *Usnea longissima* on acid secretion of isolated rat stomachs was evaluated in 5 doses (0,012 µg/ml, 0,12 µg/ml, 1,2 µg/ml, 12 µg/ml, 120 µg/ml), accompanied by effective agonist and antagonists.

Results: After obtaining basal pH, effect of five doses of *Usnea longissima* on stomach acid secretion was determined as Δ pH, with agonist and antagonists which stimulate and blockade acid secretion neurally and paracrinally. Differences in Δ pH values were evaluated with one-way ANOVA.

Conclusion: As a results, it was found that five different doses of *Usnea longissima* significantly increase stomach acid secretion. Effect pathway of *Usnea longissima* was determined by using M_3 receptor antagonist atropin, and H_2 receptor antagonist fomatidine. *Usnea longissima* was found to assert that effect not over Ach pathway, but over histamine pathway.

Keywords: Ach, *Usnea longissima*, Histamine, Lichens, Stomach acid secretion

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ach : Asetilkolin

Atr : Atropin

ATP : Adenozin trifosfat

$CaCl_2$: Kalsiyum klorür

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CCK_2 : Kolesistokinin reseptörü

DMSO : Dimethyl sulphoxide

ECL : Enterokromaffin hücre

Fam : Famotidine

HCl : Hidroklorik asit

His : Histamin

KCl : Potasyum klorür

KH_2PO_4 : Potasyum sülfat

$MgS0_4$: Magnezyum sülfat

Ml : Mililitre

mM : Milimolar

M_3 : Muskarinik reseptör

NaCl : Sodyum klorür

Na_2HP0_4 : Sodyum fosfat

PACAP : Pituitary adenylate cyclase-activating peptide

PL-C : Fosfolipaz C

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **SayfaNo**

Şekil 2.1. Çeşitli substratlarda gelişen liken resimleri..... 3

Şekil 2.2. Morfolojik yapılarına göre likenler, sırasıyla; yapraksı, dalsı, kabuksu ve pulsu liken resimleri..... 4

Şekil 2.3. Midenin genel görünümü 18

Şekil 2.4. Midede bulunan oksintik ve pilorik bezler..... 18

Şekil 2.5. Midede bulunan kardia bezleri. 20

Şekil 2.6. Midede bulunan fundus bezleri. 20

Şekil 2.7. Midede bulunan kollum hücresi. 21

Şekil 2.8. Midede bulunan parietal hücresi. 22

Şekil 2.9. Midede bulunan prinsipal ve enterokromaffin hücre. 23

Şekil 2.10. Midede bulunan pilorus bezleri 23

Şekil 2.11. Mide asit salgısını aktive eden yollar..... 31

Şekil 3.1. Kanülleri bağlanmış mide preperatı 41

Şekil 3.2. Kanülleri bağlanmış ve izole organ banyosuna alınmış mide preparatı..... 41

Şekil 4.1. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0.012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$). 47

Şekil 4.2. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0.12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$). 48

Şekil 4.3. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 1.2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$). 49

Şekil 4.4. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$). 50

Şekil 4.5. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 51

Şekil 4.6. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 52

Şekil 4.7. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0,12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 53

Şekil 4.8. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 54

Şekil 4.9. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 55

Şekil 4.10. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05). 56

Şekil 4.11. *Usnea longisima*'nın farklı dozları, fomatidine (H_2 reseptör antagonisti) ve atropine (M_3 reseptör antagonisti) varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4). Usnea ile Atropin + Usnea arasında elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05). Usnea ile Famotidine + Usnea arasında elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir (p<0.05). 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 3.1. Deney Protokolü 42

Tablo 3.2. Deney protokolü ve pH ölçümü 43

Tablo 4.1. *Usnea longissima nın* 0.012 µg/ml dozunun atropin varlığında ve yokluğunda ACh ile uyarılmış mide asit sekresyon üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$). 46

Tablo 4.2. Usnea longissima nın 0,12 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$). 47

Tablo 4.3. Usnea longissima nın 1,2 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$). 48

Tablo 4.4. *Usnea longissima* nın 12 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$). 49

Tablo 4.5. *Usnea longissima* nın 120 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir n=4 ($p<0,05$). 50

Tablo 4.6. *Usnea longissima* nın 0,012 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$). 51

Tablo 4.7. *Usnea longissima* nın 0,12 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$)..... 52

Tablo 4.8. *Usnea longissima* nın 1,2 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$)..... 53

Tablo 4.9. *Usnea longissima* nın 12 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$)..... 54

Tablo 4.10. *Usnea longissima* nın 120 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$)..... 55

Tablo 4.11. *Usnea longissima*'nın beş farklı dozunun fomatidine varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi..... 56

Tablo 4.12. *Usnea longissima* 'nın beş farklı dozunun atropin varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi..... 57

1. GİRİŞ

Likenler genellikle mantarlar + algler ile; bazen de siyanobakteriler ile birleşerek morfolojik ve fizyolojik bir bütün halinde meydana getirdikleri simbiyotik birliklerdir. Likenler çok eski yıllardan beri çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Hatta alternatif tıpta dahi kullanılmaktatır. Yaptığımız litaratür çalışmalarında likenlerin mide asit salgısı üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmuştur. Likenlerin ülseratif lezyonlarda yara iyleştirici etkilerinin olduğu ve deneysel ülser oluşturulmuş hayvanlarda ülseri tedavi edici etkileri gözlenmiştir.[1] Bunun dışında farklı biyolojik aktivitelerinin olduğuna dair değişik literatürler de vardır.[1-4] Ayrıca likenler besin, tıbbi, deri tabaklama, zehir ve kozmetik amaçlarla da kullanılmaktadır.[5]

Günümüzde mide aist sekresyonuyla karakterize birçok hastalık görülmektedir. Mide asidi nötralizasyonu üzerine birçok ajan bulunmasına rağmen doğal kaynaklı ait salgısı azaltıcı ajanlar üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Çalışmamızda *Usnea longissima* liken türünün mide asit salgısı üzerine etkilerinin araştırılması yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Likenler nedir?

"Liken" deyimini ilk defa M.Ö. IV.'ncü asırda Yunanlı Theophrastus kullanmış, fakat bu bilim adamının liken olarak adlandırdığı bitkiler, Liken olmayıp "Ciğer otları" idi. Theophrastus gerçek iki liken türüne de (*Usnea* ve *Rocella*) başka bitki ismi vermiştir. Daha sonraları birçok botanikçi tarafından liken deyimi, yosunlarla karıştırılmıştır. İlk olarak likenlerin alg ve mantarlardan meydana geldiğini Alman botanikçisi "Schwenderer" ilim dünyasına tanıtmıştır. [2,5]

Şekil ve yaşayış bakımından likenler; birlik içerisinde kendilerini oluşturan alg ve mantarlardan tamamen ayrı bir yapı göstererek mantar kısmından şekillenirler. Renksiz mantar hiflerinden oluşan tallusun yapısına algin katılması sonucunda; renkli ve klorofilli olan yepyeni autotrof bir birlik ortaya çıkar.[3,4,5]

Likenler vejetasyon dünyasında tekdirler çünkü bitki olarak düşündüğümüz sıradan katagorilerin hiçbirine dâhil edilmezler. Çünkü likenler tek bir organizma değildir. Bir mantar ile bir siyanobakteri (mavi yeşil alg) ya da bir yeşil alg den oluşan simbiyotik birliklerdir. Bu üç gruptan hiçbiri modern bakış açısıyla bitki kabul edilmezler. Bu bakış açısına göre sadece karayosunları ve vasküler (iletim demetleri olan) bitkiler, bitki olarak kabul edilir.[4,5]

Tüm dünya üzerinde ebat, form ve renk açısından son derece zengin 14.000 civarında liken türü mevcuttur. Bu türler kutuplardan tropiklere, gel-git alanlarından dağ zirvelerine ve toprak, kaya ve ağaç kabuklarından; kemik, cam, hatta canlı böcek ve kaplumbağa gibi hayvanların sırtlarına kadar her türlü yüzey üzerinde bulunurlar. Likenler çok değişik habitatlarda gelişebilirler. [6] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Çeşitli substratlarda gelişen liken resimleri. [6]

En az iki organizmadan oluştukları için likenler alg ve mantar olarak ayrılabilir ve bileşenleri laboratuvar koşullarında ayrı ayrı yetiştirilebilirler. Kültüre alındıklarında yeşil alg fotobiyontları küçük yeşil koloniler oluştururlar. Bu kolonilerdeki hücreler genellikle orijinal likendeki hücrelere benzemezler. Fotobiyont yokken mantar da belirli bir karakterde olmayan hif yığınları meydana getirir ki bu yığın da izole edildiği likene benzemez.[6]

Likenleri tanımlayan şekilleri veya renkleri değil biyolojileridir. Bu sebeple sıkça sorulan "Likenler neye benzer" sorusunun cevabı kolay değildir. Parlak sarı veya kırmızıdan duman beyazı veya griye kadar çok çeşitli renklerde olabilirler. Bazılarının boyu birkaç milimetreden küçük, bazıları ise metrelerce uzunlukta olabilir.

Likenleri morfolojik olarak yapraksı, dalsı, kabuksu ve pulsu olarak tanımlanabilmektedir.[6] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Morfolojik yapılarına göre likenler, sırasıyla; yapraksı, dalsı, kabuksu ve pulsu liken resimleri.[6]

Morfolojik sınıflandırmada olduğu gibi birçok ara formlar bulunmasına karşın üzerinde geliştikleri substrat çeşidine göre de likenler üç büyük gruba ayrılabilir.[5]

2.2. Likenlerin Kullanım Alanları

Likenlerin Besin Olarak Kullanımı: Likenler doğada pek çok küçük hayvandan başlayarak insanlara kadar çeşitli grupların gıdasını oluşturmaktadır. Akarlardan misk öküzlerine kadar birçok hayvan türü likenleri ya besin ya da barınak olarak kullanır. **Güve, örümcek, salyangoz, kelebek larvaları** gibi böcekler **ve birçok kemirgen** hayvan likenleri besin olarak kullanmaktadır.[4,5,6]

Böcekler likenleri sadece gıda olarak kullanmazlar aynı zamanda kendilerini likenlere benzeterek diğer canlılardan korumuş olurlar. Örneğin güve ve kene larvaları likenlere benzemek yoluyla düşmanlarından korunurlar.[4,5,6]

Likenler insanlar tarafından da yiyecek maddesi olarak kullanılmaktadır. Likenlerin insanoğlu açısından besin değerleri oldukça kısıtlıdır. Çünkü geviş getiren hayvanların aksine insanlarda mide ve barsaklar içerisinde bulunan ve karmaşık liken karbonhidratlarını emilebilen ve küçük moleküllere parçalayan bakteri florası mevcut değildir.[4,5,6]

Likenlerde ayrıca şu maddeler bulunur; Hemiseliloz, pentoz, dextron, glikoz, lipoidler, yaygın olarak % 1-2 oranında bulunurlar. Likenlerde bulunan şekerler

arabitoz, sukroz ve trehaloz şeklindedir. Likenlerde polihidrik alkol, mannitol, ve volemitol gibi alkoller de bulunur. Ayrıca depsidler, depsidonlar ve yağ asitleri de özellikle likenlerin medulla bölgesinde bulunurlar. Likenlerde 16 aminoasit, büyüme maddeleri ve çok sayıda vitamin bulunmaktadır**.** [6,7,8]

Likenlerin Tıbbi Olarak Kullanılmaları: Likenler primer ve sekonder metabolitler üretme yeteneğine sahiptirler. Likenlerin primer metabolitleri yalnız fotosentetik partner olan algler tarafından sentez edilmektedir Likenler tarafından sentezlenen alifatik ve aromatik bileşikler ise mantar tarafından sentez edilen sekonder metabolitler olup günümüze kadar 800'den fazla sekonder metabolit saflaştırılmış ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılarak karakterize edilmiştir**.** [9,10,11]

Likenler yavaş büyümelerini ürettikleri aromatik yapılı sekonder metabolitler sayesinde avantaja çevirebilmektedirler. Likenlerin ürettikleri bu maddelerin çoğu asit özelliği gösterdiği için bunlara karakteristik olarak "liken asitleri" denilmektedir. Likenlerdeki organik maddelerin büyük kısmı fungal kaynaklıdır**.** [12,13]

Likenler, ülkemizde ve dünyada çok eski zamanlardan beri halk hekimliğinde değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Birçok ülkedeki yayınlara dayanarak hazırlanan Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) araştırmasına göre, dünyada tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitkilerin toplam tür sayısı 15.000 civarındadır. Tıbbi amaçla kullanılan bu bitkilerin arasında ise likenler önemli bir yer tutmaktadır**.** [14,15,16]

Yüzyıllardır halk sağlığında kullanılan likenlerden ürettikleri sekonder metabolitlerine göre değil morfolojik yapılarına bakılarak istifade edilmiştir. Bundan dolayı önceleri kullanılan likenlerin çok özel sekonder metabolitleri kimyasal olarak tam aydınlatılamamıştır.[6]

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ince tabaka kromatografisinin (TLC) keşfiyle birlikte çeşitli likenlerin içerdiği bileşiklerin aydınlatılmasında önemli yol kat

edilmiş, bu sayede likenlerin sınıflandırılmasında "kemotaksonomi" adı altında yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır. Gelişen teknoloji ve yöntemler sayesinde günümüze kadar 800 den fazla liken asitlerinin kimyasal bileşiğinin yapısı aydınlatılmış, bilim adamları artık yeni moleküller peşinde koşmaktansa mevcut moleküllerin biyolojik önemini araştırmaya başlamıştır. Yapısı aydınlatan maddelerden özellikle protolikesterik asit, pulvinik asit ve türevleri, fisodik asit, lobarik asit, fumarprotosetrarik asit ve usnik asidin en yüksek biyolojik aktivite gösteren liken maddeleri olduğu saptanmıştır.[10,17,18,19]

Likenlerin sekonder metabolitleri birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle biyolojik aktivite çalışmalarında bu sekonder maddelerin her geçen gün yeni özelikleri keşfedilmekte ve bilhassa ilaç araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır.[9,10] Likenlerin insanlardaki toksisitesiyle ilgili çok az sayıda veri bulunmakla birlikte, kaydedilmiş yan etkiler, lokal tahrişler ve bazen konjuktivit ile beraber meydana gelen alerjik deri iltihabı ile sınırlıdır. Duyarlı kişilerde alerjiye neden olan liken asitleri arasında usnik asit, diffraktaik asit, lobarik asit, barbatik, salazinik, ve stistik asit gibi birçok asit yer almaktadır.[20,21,22]

Likenler, aminoasit türevleri, şeker alkolleri, alifatik asitler, makrolitik laktonlar, monosiklik aromatik bileşikler, kinin, dibenzofuran, depsid, depsidon, terpenoid, steroid, karatenoid ve difenil eterleri içine alan pek çok sınıfa ait 800'ün üzerinde sekonder metabolit üretmektedir.[23]

Likenlerden elde edilen bu 800'ün üzerindeki maddelerin büyük çoğunluğunun çok çeşitli biyolojik aktiviteler sahip oldukları bilinmektedir. Biyolojik aktiviteye sahip liken maddelerinin bir kısmının antibiyotik özelliğe sahip olduğu belirtilmiş olup bu konuda dünyada ve ülkemizde çok sayıda çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya da devam etmektedir. Bu çalışmalar neticesinde günümüzde likenlerden elde edilen 60'dan fazla

antibiyotik madde tespit edilmiştir. Farklı liken türlerinden izole edilmiş protolikesterinik asit, pulvinik asit türevleri, depsid grubundan evernik, olivetorik asit, tridepsid grubundan giroforik asit, depsidon grubundan fisodik, lobarik, fumarprotosetrarik asitler ile dibenzofuran türevlerinden usnik asidin antimikrobiyal etkileri saptanmıştır. Bunlardan özellikle protolikesterinik asit, pulvinik asit, fisodik asit, lobarik asit, fumarprotosetrarik asit ve usnik asidin en yüksek antimikrobiyal etki gösteren liken maddeleri olduğu belirlenmiştir.[9,10,20,24,25]

Liken asitlerinden evernik asit ile usnik asidin karışımından Evosin adlı madde elde edilmektedir. Bu evosin maddesinin kuvvetli antibiyotik etkisinin özellikle Gram (+) coccuslar üzerine ve Mycobacterium tuberculosis ile Corynebacterium diphteria'ya karşı olduğu bildirilmiştir. Staphyllococcus, Streptococcus ve Mycobacteriuma karşı ise usnik asidin Na+ tuzlarının kuvvetli antibiyotik etkisi olduğu tespit edilmiştir. *Ramalina reticulata'dan* elde edilen diğer bir antibakteriyal madde ise *Pneumococ, Staphyllococcus* ve *Streptococ*'lar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Halen tüberküloza karşı Cladonia çayı kullanılmaktadır.[5,7,8]

Likenlerde genel olarak arabinitol, er0itritol, gliserol, glikoz, polioller, ribitol, sükroz, trehaloz, volemitol, D-D-sifutol gibi şekerler yaygındır. Likenlerin protein yapılarıyla ilgili ise düzenlenmiş veya izolasyonu yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Fakat 1988 yılında Vincent, likenlerdeki karbonhidratları, lipidleri, fenolik maddeleri, azot metabolizmasını ve liken enzimolojisini kapsayan bir inceleme çalışması yapmıştır.[26]

Liken asitleriyle yapılan son çalışmalarda ise liken sekonder metabolitlerinin insektisit aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.[27] Bu çalışmalara bakıldığında, likenlerin ürettiği çeşitli metabolitlerin bazı böcek, salyangoz ve nematodlar için zehirli olduğu, *Evernia prunastri* (L.) Ach. likeninden izole edilen değişik liken asitlerinin de

Toxocara canis (köpek kurdu) larvaları üzerinde nematosidik etki gösterdiği bildirilmiştir.[28,29]

Zararlı bir çay termiti olan *Glyptotermes dilatatus'a* karşı *Usnea* likeninin farklı türleri düşük dozlarda önemli seviyede antitermit etki göstermiştir. Çeşitli likenler tarafından üretilen pulvinik asit, salazinik asit, vulpinik asit ve usnik asidin *Spodoptera littoralis*'in (yaprak kurdu) larva gelişimini azalttığı belirlenmiştir.[30,31,32]

Yine vulpinik asit, fisodik asit, salazinik asit ve usnik asidin otlarda tohum çimlenmesini ve kök büyümesini inhibe ettiği kaydedilmiştir. Örneğin*; Peltigera canina* (L.) Willd likeniyle aynı ortamda yetişen ot kolonilerinin kök sistemlerinin çok az geliştiği görülmüştür. Bu asitleri (vulpinik asit, fisodik asit, salazinik asit ve usnik asit) içeren *Cladonia* cinsine ait likenlerin konifer ormanlarında ağaç fidelerinin büyümesini ve karayosunu sporlarının çimlenmesini inhibe ettiği bilinmektedir.[33] Aynı etki şekliyle barbatik asit, difraktaik asit, lekanorik asit gibi liken asitlerinin de marul ve salatalık filizlenmesini inhibe ettiği düşünülmektedir.[34]

Bu asitleri dışında eskiden beri ve günümüzde de liken türlerinin çok çeşitli kullanım alanları bulunmaktadır. Geçmişten günümüze kadar likenlerin tıbbi amaçlı olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Ayrıca likenlerin sekonder metabolitlerinden dolayı ilaç yapımında ve kozmetikte kullanıldıklarıyla ilgili çalışmalarda mevcuttur. Bununla beraber özellikle yerel halk tarafından likenlerden elde edilen boyalar sayesinde boya amaçlı da kullanılmışlardır. Bunlara ek olarak, likenler kıtlık zamanlarında insanlar tarafında besin olarak da değerlendirilmiştir. Ayrıca likenler çok değişik hayvan ve böceklerin yiyeceği olma özelliğini de taşımaktadır.[2,4,5,7,8]

Likenlerin günümüzde tıbbi olarak kullanım alanlarına bakıldığında; antibakteriyal, antiviral, antitümoral, antiprotozoal, antioksidan, antimutajenik, antienflamatuar, analjezik, antipüretik, antiproliferatif, antiülserojenik, enzim inhibitör

aktiviteleri, genler üzerine etkileri gibi değişik çalışmalar sayılabilir. Bunların dışında halk arasında ise; soğuk algınlıkları, kuduz hastalığı, barsak kurtlarının düşürülmesi, alerji, ateşli hastalıklar, sarılık, cilt hastalıkları, humma nöbetleri, boğmaca, öksürük ve solunum yolu hastalıkları ve kemik kırıklarının tedavi edilmesinde istifade edilmiştir. Diğer yandan balgam sokturucu olarak ve laksatif amaçlı, damar büzücü olarak kan akışının engellenmesinde, saçların dökülmesinin engellenmesinde ve saçların gürleştirilmesinde de kullanıldıkları kayıtlıdır.[6,9-11,17,20,24,35]

16. yüzyıl dan itibaren dekoksiyon ve infüsyon şeklinde birçok hastalığın tedavisinde likenler kullanılmıştır. İnsanlar likenleri kullanırken yapılarında bulunan sekonder metabolitlerine göre değil morfolojik şekillerine bakarak değerlendirmiş, renklerine, morfolojik benzerliğine veya organlara benzerliklerine göre ilişkilendirerek tedavi amaçlı kullanmışlardır. Örneğin: Uzun iplikli bir yapıda olan *Usnea florida* (L.) saç uzatmak, saçların dökülmesini engellemek ve gürleştirmek için, loblu bir tallusa sahip olan ve akciğerin içyapısına benzetilen *Lobaria pulmonaria* L. (Hoffm.) akciğer hastalığının tedavisinde kullanılmıştır.[1,6,7,10,11,13,36] Benzer şekilde sarı renkli liken olan *Xanthoria parietina* (L.) Th. Fr., sarılık hastalığının tedavisi için önerilmiştir. Tallus yapısı küçük siğile benzer tüberküllere sahip *Peltigera aphthosa* (L.) Willd., pamukçuk hastalığına yakalanmış çocukların tedavisi için önerilmiştir. Kafatası likeni olarak isimlendirilen *Parmelia saxatilis* (L.) Ach., veya diğer bazı türlerin epilepsi tedavisi için altın kadar değerli olduğu belirtilmiştir.[37]

Kolombiya'da yaşayan Hesquiat halkı *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. likenini verem hastalığının tedavisinde kullandığına dair kayıtlar bulunmaktadır. Likenlerin bu tedavi edici etkisi, yapılarında oluşturdukları sekonder metabolitler olan stiktik asit, giroforik asit ve norstistik asit gibi liken asitlerinden kaynakladığı, Değişik ülkelerde liken asitlerinin kullanılması ile egzama, solunum ve dolaşım yolu hastalıklarında,

Ülkemizde ise kanamanın durdurulması ve yaraların tedavi edilmesi için kullanılmaktadır.[23,38,39]

Hipokrat *Usnea barbata'yı* rahim hastalıkları için tavsiye etmiştir. *Usnea longissima* Ach. 'dan Çin'de "Sun lo" adı altında karışım hazırlanarak balgam söktürücü olarak ve ülser tedavisi için ise pudra yapılarak tüketilmek suretiyle faydalanılmıştır. *Usnea*'nın türleri Malaya Adaları'nda tonik şeklinde ve soğuk algınlıklarında hala tüketilmektedir. Eski zamanlarda *Peltigera canina* (L.) Willd. kuduz hastalığına karşı, *Peltigera apthosa* (L.) Willd. barsak kurtlarını düşürmede ve ardıç kuşu kızartılarından ıstırap çekenlerde, *Xanthoria parietina* (L.) Th. Fr. ise ateşli hastalıkların ve sarılık hastalığının tedavisinde kullanılmıştır.[37]

Cetraria islandica (L.) Ach. ve *Cladonia stellaris* (Opiz) Pouzar & Vězda öksürük ve solunum yolu hastalıklarının tedavisi ve göğüs yumuşatıcı pastillerin yapımı için değerlendirilmiştir. Günümüzde birçok ilaç fabrikaları tarafından likenlerden elde edilen pastil ve şuruplar olduğu gibi bu likenlerin çayı dahi bulunmaktadır.[1,2,7,8,36]

Akciğer ve sinirsel hastalıkların tedavisinde *Lobaria pulmonaria (*L.) Hoffm. ve *Parmelia sulcata* Taylor likeninden, Kuzey Kaliforniya halkı ise mide hastalıklarının tedavisinde *Letharia vulpina* (L.) Hue (L.) Hue. likeninden istifade etmişlerdir.[6,37] Waorani çalışmasında halüsinasyonun engellenmesinde *Dictyonema*'nın bir türünü denemiştir *Alectoria usneoides* splenomegali Arabistan tıbbında dalak büyümesinin tedavisinde, *Pseudvernia furfuracea* (L.) Zopf. ise solunum hastalıkları için Alfacar ve Viznar tarafından yoğunlaştırılmış içecek şeklinde tüketilmiştir. [38,39,40,41]

Ramalina bourgeana Mont. Ex Nyl., ise idrar söktürücü ve taş eritme özelliklerinden dolayı tüketilmektedir. Polonya'da yaşamakta olan yerli halk Qollahuaya Andeans'lar, *Flavocetraria nivalis'i* (L.) Kärnefelt ve Thell hazırladıkları liken çayıyla kalp krizi ve mide bulantısı tedavisi için kullanmaktadırlar. [42]

Çoğunlukla faydalı amaçlar için kullanılan likenlerden bazıları, içerdikleri sekonder metabolitlerden dolayı vücuda alındığında tahriş edici özelliği nedeniyle zehir etkisine sahiptir. Bu özellik bakımından en iyi bilinen liken türleri ise *Letharia vulpina* (L.) Hue ve *Vulpicida pinastri* (Scop.). *L. vulpina* limon sarısı renginde olup kuvvetli tahriş özelliğine sahip vulpinik asit içerir. *V. pinastri* ise turuncu veya altın sarısı renginde olup yapısında pinastrik asit içermektedir. *L. vulpina* kuzey ülkelerinde kurtları zehirlemek için kullanılmaktadır. Bu türlerden başka hiçbir liken türü öldürücü değildir. Fakat içerdikleri liken asitleri yönünden bağırsak bozukluklarına sebep olduğu bilinmektedir.[35]

Letharia vulpina (L.) Hue ve *Vulpicida pinastri* (Scop.) dışındaki likenler zehirsizdir. Likenler içerdikleri asidik karakterli (Liken asitleri) maddelerden dolayı tatları acımsıdır. Bundan dolayı likenler acı tada sahip olduklarından kuvvetlendirici olarak da kullanılmıştır. *Pertusaria* sp., *Pertusaria amara* (Ach.) Nyl. gibi bazı acı türleri ateş nöbetleri için tavsiye edilmiştir. *Usnea* türleri ve *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf basur tedavisinde sıkılaştırıcı olarak yararlanılmıştır.[6,35]

Hastalıkların tedavisi ve besin olarak kullanılmalarının dışında ekonomik bakımdan çevresel indikatör olmaları ve endüstriyel amaçla likenlerden başka alanlarda da istifade edilmiştir. Örneğin; insanlar en önemli özellik olarak 19. yüzyılın son yarısına kadar geçen zaman aralığında, tıbbi kullanılmalarının yanı sıra yünlerin ve giysilerin boyanması işleminde likenlerden istifade etmişlerdir. Fakat bugün onların en önemli faydası çevresel indikatör olmalarıdır. Kumaş ve yünlerin boyanmasında kırmızıdan menekşe rengine kadar çok farklı renkler elde edilmekle beraber, kahverenginin değişik tonları da elde edilmiştir. Akdeniz ülkelerinde gelişen *Roccella tinctoria* DC., *Roccella fuciformis* (L.) DC. ve diğer *Roccella* türleri boya elde edilen liken türleri arasında birinci derecede önemlidir.[6,35] Afrika, Güney Amerika, Kalifornia

kıyıları, Kanarya adaları, Madagaskar, Akdeniz ve Atlas okyanusu sahillerinde yayılış gösteren orchil liken türlerinden *Roccella fuciformis* (L.) DC., *Roccella arnoldi* Vain., *Ochrolechia tartarea* (L.) A.Massal., *Ochrolechia parella* (L.) A.Massal. gibi türlerden fermentasyon yoluyla orsey=orchil=Orseille, Percio, veya cudbear adı altında satılan bu maddelerden turnusol boyaları yapılmaktadır.[35]

20. yüzyılın sonlarına doğru gelindiğinde araştırmacıların likenlerle çalıştığı konulardan biri de "Likenin" maddesinin endüstride hidrolizi yapılarak glikoz ve alkol elde edilmesi olmuştur. Tallus yapısında bulunan likenin maddesi zayıf hidrojen sülfat ve hidrojen nitrat ile muamele edilerek glikoza dönüştürülmekte ve onun fermantasyonu ile de alkol oluşmaktadır.[35]

Likenlerin kullanım alanlarından bir diğeri de parfümeri ve kozmetik alanlarıdır. "Meşe yosunu" olarak isimlendirilen *Evernia prunastri* (L.) Ach.'den Fransa'da son derece iyi bir parfüm elde edilmekte, ayrıca *Ramalina calicaris* (L.) Fr. ve *R. fraxinea* (L.) Ach. türleri de parfüm yapımında kullanılmaktadır. Daha iyi bir parfüm ise *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm.'dan elde edilmektedir. Bu likene "meşelerin tabanındaki yosun" adı verilmiştir. Az bulunduğundan dolayı *Evernia*'ya oranla daha az kullanılmaktadır. Günümüzde önemli bir endüstri kolu olan kozmetikte yaygın olarak değerlendirilen liken türleri *Evernia prunastri* (L.) Ach., *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf., *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm.'dır, ender olarak kullanılanlar ise *Anaptychia ciliaris* (L.) Körb., çeşitli *Usnea* ve *Physcia* türleridir. Bu likenler bazen parfüm içinde tek başlarına değil bir karışım halinde kullanılabilmektedirler. Bileşimine girdiği parfüme hoş bir koku ve kalıcılık sağlamaktadırlar.[35-37]

Geçmişten beri tıbbi amaçla kullanılmaları, hali hazırda aydınlatılmış bazı liken sekonder metabolitlerinin biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı likenler günümüz araştırmacılarının dikkati çekmiştir. Şimdiye kadarki çalışmalar değişik liken

türlerinin mutajenik etkiye sahip olmadığını fakat antimutajenik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.[9,18,43] Araştırmacılar, likenlerin antimutagenik etkisinin yapılarında bulunan sekonder metabolitlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığını tespit etmişlerdir.[18,19,43-45]

Likenlerin antioksidan aktiviteye sahip olmaları, onların besin şeklinde alınmaları halinde ömür uzunluğunu ve antimutajenik aktiviteyi artırabileceğini düşündürmüştür. Bu noktadan hareketle antioksidan aktiviteye sahip olan *L. pulmonaria* (L.) Hoffm. likeninin metanol, kloroform ve su özütlerinin *Drosophila melanogaster*'in ergin bireylerinde ömür uzunluğu üzerine etkileri olduğu belirlenmiştir.[46]

Antimutajenik ve antikarsinojenik özelliğe sahip kimyasal bileşikleri araştırmak ve keşfetmek insanlarda artan kanser riski ve mutasyon oranlarındaki artışın beraberinde getirdiği istenmeyen sonuçlar nedeniyle günümüzde zorunlu hale gelmiştir. Kanseri de içine alan çeşitli hastalıkların gelişmesine karşı bu metabolitlerin koruyucu olabileceğini gösteren in vivo ve in vitro deneysel araştırmalardan ve epidemiyolojiden elde edilen kanıtlar; kimyasal olarak koruyucu etkiye sahip bitki metabolitleri üzerine antimutajenik ve antigenotoksik çalışmaların büyük ölçüde artmasını da sağlamıştır.[47]

Likenlerin Zehir Olarak Kullanımı: Bazı likenlerin içerdiği asit özellikteki maddelerin birçoğu vucuda alındığında tahriş edici özellikte olduğundan zehirlidirler. Bu özelliği en iyi bilinen türler *Letharia vulpina* ve *Vulpicida pinastri* dir. Bu türler Avrupa'nın bazı ülkelerinde ve İskandinav ülkelerinde kışları hayvan sürülerine zarar veren kurtları ve tilkileri öldürmede kullanılır. Bu likenler yenildiğinde hayvanların özellikle solunum sistemine tesir ederek solunumu durdurmak suretiyle ölümüne sebep olur. Bu türlerden başka hiçbir liken türü öldürücü değildir. Fakat içerdikleri liken asitleri yüzünden barsak bozukluklarına sebep olurlar.[6,35,36]

Kuzey California'daki Achomawai halkı bu türlerden ok uçlarını zehirlemek için yararlanmıştır. Ok uçları bir yıl boyunca likene daldırılır ve bazen çıngıraklı yılan zehri eklenirdi. Bu sebeple aynı liken türlerinin Güney British Columbia ve Kuzey California'daki yerli halklar tarafından ağrı ve enflamasyonların tedavisinde kullanılmaları hatta vücut içerisine alınmaları merak uyandırıcıdır. Çok uzun süre *Letharia vulpina* türüyle temas halinde olan bir likenolojistin ki o an büyük çaplı bir toplama işi yapmaktaydı ciddi solunum yolu tahrişi ve hatta burun kanaması geçirmiş olması likenin zehrinin ciddiye alınması gerektiğini göstermektedir**.**[6]

Deri Tabaklama, Bira Yapımında ve Distilasyon Amacı ile Kullanımı: **"Likenin"** maddesinin endüstride hidrolizi yapılarak glikoz ve alkol elde etmek geçen yüzyılın ikinci yarısında araştırmacıların üzerinde durduğu bir konu olmuştur. Tallusta bulunan likenin maddesi zayıf hidrojen sülfat ve Hidrojen nitrat ile muamele edildiğinde glikoza dönüşür. Ve onun fermentasyonu ile de alkol oluşur.[6,35,36]

Cetraria islandica, ve *Lobaria pulmonaria* daki büzücü özellik dericilikte, deri tabaklanmasında kullanılmıştır. Yine *Lobaria pulmonaria* biranın mayalanmasında şerbetci otu (*Humulus lupulus*) yerine kullanılmıştır. Bu liken ile yapılan biranın şerbetci otu ile yapılan birayla tamamen aynı olduğu tespit edilmiştir. Yalnız organizmayı daha çok uyuşturduğu tespit edilmiştir.[6,35,36]

Likenlerin Boyama Amacı ile Kullanılması: 19. yüzyılın ortalarına kadar likenlerin en önemli faydaları yünlülerin ve giysilerin boyanmalarında kullanmalarıydı. Ancak günümüzde onların en önemli faydası çevresel indikatör olmalarıdır. Tekstil ürünlerinin boyanmasında kırmızıdan menekşe rengine kadar ve kahverenginin değişik tonları elde edilmiştir. Akdeniz ülkelerinin kayalık sahillerinde gelişen *Roccella tinctoria, Roccella fuciformis* ve diğer *Roccella* türleri boya elde edilen liken türleri arasında birinci derecede önemlidir.[6,35,36]

Likenlerin Parfümeri ve Kozmetikte Kullanılması: Günümüzde önemli bir endüstri kolu olan kozmetikte kullanılan liken türleri *Evernia prunastri, Pseudevernia furfuracea, Lobaria pulmonaria* 'dır.[7] Daha ender olarak *Anaptychia ciliaris* çeşitli *Usnea* ve *Physcia* türleride sayılabilir. Bunlar içinde en çok kullanılan *Evernia prunastri*'dir. Bu likenler parfüm içinde tek başlarına değil bir karışım halinde kullanılırlar. Bileşimine girdiği parfüme hoş bir koku verir.[6]

Likenlerin Diğer Kullanım Alanları: Likenler den zamk ve müsilaj elde edilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Bu maddeler likenlerin yeterli oranda kaynatılması ile elde edilir. Arap zamkı yerine geçen liken müsilajı Fransanın Lion kentinde boya materyali imalatında kullanılmıştır.[35,36]

Bunların dışında likenler hava kirliliğinin indikatörü olarak, bir bölgedeki kirlilik ve metal miktarının belirlenmesi amacı ile de kullanılmaktadır. Mezar taşlarının yaşı, anıtların yaşı, en son heyelan ve deprem tarihlerinin belirlenmesinde de likenler kullanılmaktadır.[6]

Likenlerin Halk Folklöründe Kullanılması: İskandinav ülkelerinde mezarlarda tabutun başına çiçek yerine liken türleri konulmaktadır. Türkiye de ve bir çok ülkedeki kırsal kesimlerde ve köylerde kayaların üzerinde gelişen *Ochrolechia tartarea, Lecanora,* ve *Xanthoria* türlerinin üzerine tükrük veya su damlatılarak ve yassı bir taşla oğuşturularak kırmızı boya çıkarılır. Bu boya ile ellerini boyarlar. Bu olaya "kına yakma" denir.[6]

Ayrıca likenler çeşitli hayvanların yuva materyali olarak kullanılmaktadır. Likenlerden model ve dekorasyon malzemesi olarak kullanıldıkları bildirilmektedir.

2.3. Mide

2.3.1. Midenin Yapısı

Mide: büyük miktarda yiyeceğin geçici olarak depolandığı bir organ olup; sindirim sisteminin özofagus ile bağırsaklar arasında kalan, besinlerin sindirimi esnasında, yaklaşık 2 saat süre ile mekanik ve kimyasal parçalanma olaylarının gerçekleştiği, sindirim kanalının en geniş bölümüdür.[48] Mide kendine özel hareketler ve salgıladığı maddelerle sindirimde önemli bir rol oynar. Besinler mideye alındıktan sonra midenin kasılma aktivitesi; besinlerin karıştırılmasına, öğütülmesine ve oluşan kimusun ince barsaklara doğru itilerek midenin boşaltılmasına yardım etmektedir.[49] Midenin özofagus ile birleştiği bölgeye cardia (kardiya) adı verilir. Bu bölgede özofagusun son kısmı hipertrofiye uğrayarak kardiya sfinkterini oluşturur. Kardiya bölgesine anatomik olarak tam bir sfinkter denemez. Özofagus ile midenin birleştiği bu bölgede yer alan düz kaslar, normalde sürekli bir tonik kasılma durumunda olduklarından, fizyolojik olarak bir sfinkter rolü oynarlar. Özofagus boş İken kasılı durumda olan, dolayısıyla midenin girişini kapayan bu yapı, herhangi bir besin maddesinin yutulması ile meydana gelen Peristaltik dalganın buraya ulaşması sonucu gevşeyerek, yutulan besinin mideye girmesine izin verir. Bu sfinkterin esas fonksiyonu mide içeriğinin özofagusa geçmesini önlemektir. Zira oldukça asidik olan mide sıvısı uzun süre özofagus ile temas ederse mukozasını zedeleyebilir. Mideden özofagusa geçiş ancak bazı durumlarda (örneğin, kusma sırasında) meydana gelebilir. Mide fizyolojik olarak üç bölgeye ayrılabilir: 1- Fundus (midenin üst bölümü), 2- Corpus (gövde) ve 3- Antrum (midenin son bölümü). Anatomistler korpusun üst kısmını ayrı bir bölge olarak değerlendirip buraya fundus adını verirler. Mide ile bağırsağın birleştiği bölgeye de pylorus adı verilir. Midenin girişinde olduğu gibi çıkışında da bir sfinkter vardır. Pilorik sfinkter adını alan bu

sfinkterin fonksiyonu, bağırsak içindeki maddelerin mideye geri dönüşlerini engellemektir.[48]

Mide ve bağırsakların duvarı dört düz kas tabakasından meydana gelmiştir. Midenin peristaltik hareketler yapmasını sağlayan bu düz kas tabakalarının en dışta olanı uzunlamasına (longitudinal), ortada olanı dairesel (circular), midenin yalnız proksimal bölgesinde ve sirküler tabakanın içinde yer alan oblik kas tabakası ve mukozada bulanan ince muscuIaris mucosa kas tabakalarıdır.

Mide simpatik ve parasimpatik sinirler alır. Parasimpatik sinir nervus vagustur. Simpatik sinirler plexus coeIiacus'tan gelirler. Nervus vagus'un mideye etkisi, plexus myentericus ve plexus submucosus yoluyla olur. [48]

2.3.2. Mide Duvarının Yapısı

Kassel bir yapıya sahip olan mide, histolojik olarak içten dışa doğru tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza tabakalarından meydana gelir.[51]

Tunika mukoza; özellikle fundus bölgesinde belirgin bazı dürümlerden oluşur (plika gastrika). Kıvrımlar arası çukurluklara foveola gastrika denir. Kardia, fundus, korpus ve pilorus yüzeyi tek katlı prizmatik epitelle örtülüdür. Mukopolisakkarit niteliğinde salgı yapan bu hücreler, mide kontraksiyonları sırasında oluşan çeşitli gerilimlere uyabilecek özelliktedirler. [49]

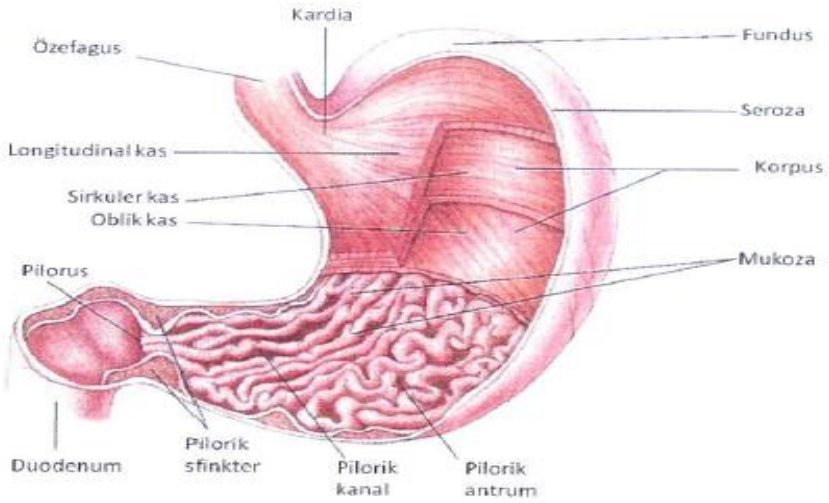
Tunika muskularis; iki katmanlı düz kas hücrelerinden yapılmıştır. İçte güçlü bir sirküler bir katman, dışta ise longitudinal katman yer almıştır. Gastrointestinal kanalın bazı bölgelerinde bu iki kas grubu arasında oblik olarak seyreden kas katmanları da vardır. Tunika muskularis, fundus ve korpus bölgelerinde oldukça incedir. En kalın kas tabakası pilorusta bulunur. Çünkü pilorus sfinkterini oluşturacak sirküler katman çok kalınlaşmıştır. Ayrıca bu kas tabakaları arasında miyenterik pleksusu (Auerbach

pleksusu) ve sirküler kaslar ile lamina muskularis arasında submukozal pleksusu (Meissner pleksusu) denilen sinir ağları bulunur.[52]

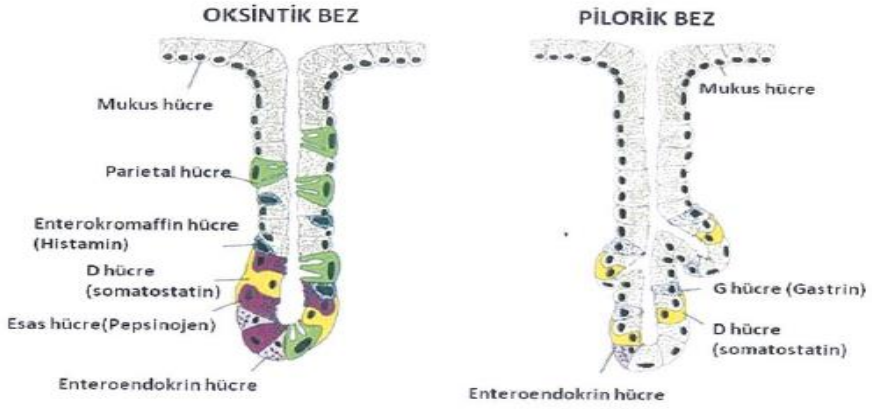
Tunika seroza; mideyi dıştan saran periton katmanıdır. [52]

2.3.3. Midenin Bölümleri

Mide, kardia, fundus, korpus, antrum ve pilorus olmak üzere fonksiyonel olarak farklı bölgelere ayrılır.[49] (Şekil 2.3). Bazı kaynaklarda mide 2 bölgeye ayrılır; birincisi oxyntic bez bölgesi, midenin %80 ini kaplar. Korpus ve fundusu içine alır. İkincisi olan pyloric bez bölgesi ise midenin %20 lik bölgesini oluşturur. G hücrelerinin de bulunduğu antrum ve pilorus bölgesini kapsar (Şekil 2.4).[49,50]



Şekil 2.3. Midenin genel görünümü.[49]



Şekil 2.4. Midede bulunan oksintik ve pilorik bezler.[49,50]

Kardia bölümü; midenin proksimalinde özafagusla birleşen 2-3 cm genişliğindeki bölümüdür. [49]

Fundus bölümü; midenin kardia düzeyinin üzerinde kalan kubbe şeklindeki bölümüdür. İçerisinde her zaman CO_2 ve O_2 gazı bulunur. Patolojik hallerde H_2S bulunabilir. Bu gazlar kısmen besinlerle beraber yutulan hava, kısmen de duodenumdan geri gelen gazlardan ibarettir. Bu gazların faydası mide hareketleri esnasında hacim değişikliğinde mide basıncının sabit tutulmasını sağlamasıdır. [49]

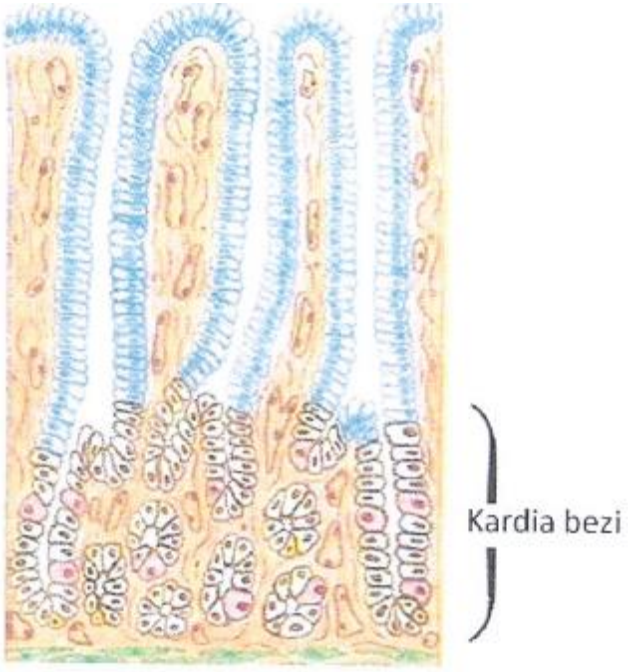
Korpus bölümü; midenin orta bölümü olup fundus ile antrum arasındaki yerdir. Burası aynı zamanda depo ödevi yapar. Depo fonksiyonu ile besin kısım kısım duodenuma geçer. [49]

Antrum ve pilorus; midenin korpustan sonraki antrum ve pilorik kanalın oluştuğu bölümdür. Pilor kanalının sonunda pilorik sfinkter denen bir sifinkter daha bulunur; bu yapı mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eder. [49]

2.3.4. Midede Salgı Yapan Bezler

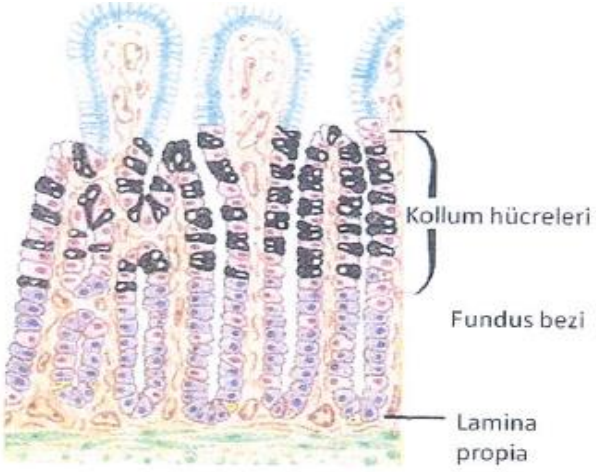
Tübüler yapıda olan mide bezleri, bulunduğu bölgeye göre adlandırılır. Kardia bölgesinde glandula kardiaka, fundus ve korpusta glandula fundika ve pilorus bölgesinde glandula pilorika bulunur. [52,53]

1. Kardia bezleri; mukus salgılayan tek tip hücrelerden oluşur. Ancak HC1 salgılayan birkaç parietal hücre bulunabilir. [53] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Midede bulunan kardia bezleri.[49]

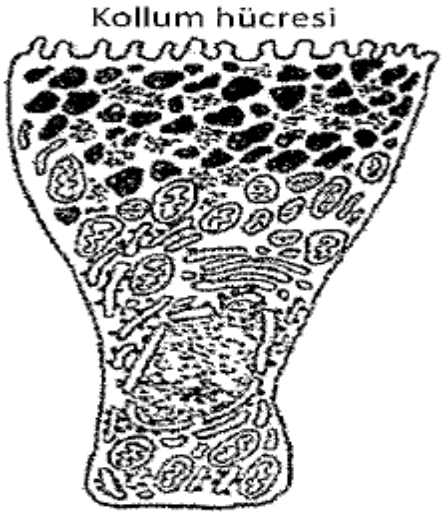
2. Fundus bezleri; asıl mide bezlerinin bulunduğu bölümdür. Bu bezler üç ayrı tip hücreden oluşmuştur [53] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Midede bulunan fundus bezleri. [49]

a). Kollum hücreleri; bezin mideye yönelik boyun kısmında bulunur. Buna intermedier, müköz ya da mükoit hücre adı da verilir. Mide yüzeyini örten tek katlı

prizmatik hücrelerden salınandan biraz farklı bileşimde bir musin salgılarlar. [52,53] (Şekil 2.7).

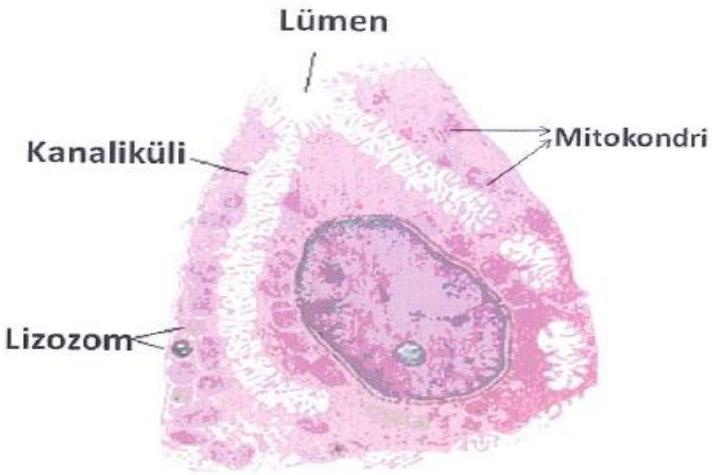


Şekil 2.7. Midede bulunan kollum hücresi. [49]

b). Parietal hücreler, Parietel hücreler, yuvarlak ya da piramidal hücrelerdir.[56] (Şekil 2.8). Merkezi yerleşimli, yuvarlak tek nukleuslan vardır. Bazen iki ya da daha fazla nukleusa sahip olabilir. Sitoplâzmaları oldukça eozinofiliktir. Elektron mikroskop ile incelendiğinde, en belirgin özellikleri apikal plazma membranımn yaptığı derin sirküler invajinasyonlar (intrasellüler kanaliküller) ve çok sayıda bulunan mitokondrilere sahip olmalarıdır. İntrasellüler kanaliküller hücre apeksinden gastrik lümenine açılırlar. Parietal hücreler hidroklorik asit, eser miktarda diğer elektrolitler ve gastrik intrinsik faktör salgılar. Bu hücrelerde bol miktarda bulunan karbonik anhidraz enziminin etkisiyle oluşan ayrışması sonucu H^+ iyonu ortaya çıkar. H_2CO_3 oluştuktan hemen sonra sitoplâzmada H^+ ve HCO_3 ayrışır. Parietal hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunması bunların metabolik süreçlerindeki enerji gereksinimlerinin oldukça yüksek olduğuna işaret eder.[54] Parietal hücreler aynı zamanda intrinsik faktör salgılayarak B_{12} vitamini absorsiyonunu kolaylaştırır.[55] İntrinsik faktör, B_{12} vitaminini midede bağlayarak ileumda pinositozla alınmasını sağlar. Bu yüzden intrinsik faktör yokluğu B_{12} vitamininin emilememesine neden olacaktır. Bu durum kırmızı kan

hücrelerini oluşturan mekanizmanın bozulması sonucu pernisiyöz anemiye yol açar.[48] Ayrıca bu hücreler, asit sekresyonun uyarılmasında çok önemli olan bazı reseptörlere sahiptir. [49] Bu reseptörler;

1. Parakrin yolun uyarılmasına neden olan H_2 reseptörleri
2. Nörojenik yolun uyarılmasına neden olan M_3 muskarinik reseptörleri
3. Hormonal yolun uyarılmasına neden olan CCK_2 kolesistokinin reseptörleridir.



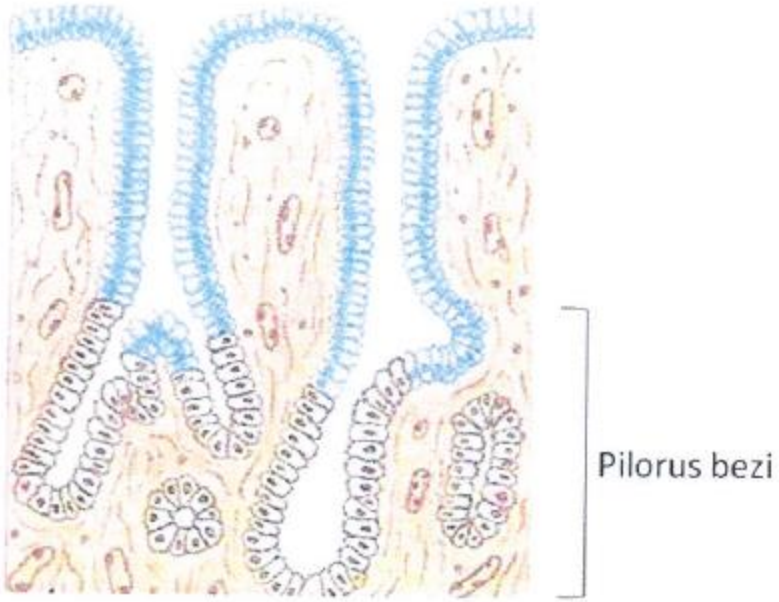
Şekil 2.8. Midede bulunan parietal hücresi. [49]

c). Prinsipal hücreler; kollum hücrelerinden başlayarak bezin alt kısımlarını oluşturan hücrelerdir[53] (Şekil 2.9). Düzensiz sıralanmış bu hücreler koyu boyanan pepsinojen granülleri taşırlar. Süt emme dönemindeki yavrularda rennin, bu hücrelerden salınır. Ayrıca mide mukozasının hemen her yerinde enterokromaffin hücreler (ECL) bulunur.[49] ECL hücreleri mide mukozasında bulunan hücrelerin % 15-35'ini oluşturmaktadır. (Şekil 9).[53] Bu hücrelerin özellikle bazal kısımlarında granüller görülür. En önemli fonksiyonu histamin salgılayarak mide asit sekresyonuna katkıda bulunmalarıdır. [49]



Şekil 2.9. Midede bulunan prinsipal ve enterokromaffin hücre. [49]

3. Pilorus bezleri; bu bezler baştanbaşa mukoza salgılayan hücrelerle örtülüdür. Bunlar kardia bezlerinin benzeri olarak tanımlanır (Şekil 2.10).[49] Pilorus bezi hücrelerinden süt emen yavrularda az miktarda önce rennin, bir süre sonra da pepsinojen salgıladığı sanılmaktadır.



Şekil 2.10. Midede bulunan pilorus bezleri [49]

2.4. Mide Salgısı

Mide salgısı, mukoza epiteli ile bez hücrelerinin sekresyonlarının, besin kalıntıları ve epitel dökünтülerinin, müköz iplikciklerin, tükürüğün ve duedonumdan geri gelmiş barsak suyunun bir karışımıdır. Ancak akla ilk önce fundus bezlerinin salgısı gelir. Çünkü midede enzimler ve tuz asidinin salgılandığı tek bölge burasıdır.[56-58]

2.4.1. Mide Salgının Bileşimi

Saf mide salgısı asit reaksiyon ve ekşi tatta, sulu, berrak, kokusuz, hafif opalesan özellikte parlak bir sıvıdır. Özgül ağırlığı incelenen hayvan türlerinde 1.002-1.006 arasında bulunmuştur. İnsanda 1.009'a kadar çıkabilir. Belirli bir hayvan türünde özgül ağırlıkça oynamalar oldukça azdır. Donma noktası kanınkine benzer olup, -0.5 ile -0.6 °C arasında bulunur. Reaksiyonu insan ve köpekte çok düşük (pH: 0.80-0.98), domuzda 1.07-2.00, danada 3.8-3.91, erişkin sığırda 2.06-4.14, koyunda 1.94-5.56 kadardır.[56-58]

Salgının miktarı durumdan duruma kolayca değişir. Besinin türü, hayvanın ruhsal durumu ve uyarımın başlatılma yeri (sefalik, gastrik, intestinal) gibi oldukça değişken etmenlerle yakın ilgisi nedeniyle miktarını saptamak oldukça güçtür.

Salgılanma kısa sürede yani hızlı oluştuğunda asit nitelikli sulu bir salgı, sekresyon azlığında örneğin açlık sırasında asitçe az, ancak daha kıvamlı bir salgı görülür. Vücuttaki bütün salgılar gibi mide salgısı da organik ve anorganik maddeler içerir. En önemlileri müsin, enzimler, tuz asidi ve intrinsik faktördür.[48,56-58]

Müsin. Mide yüzeyini kaplayan prizmatik hücrelerdeki granüllerden bırakılan müsin mide yüzeyini tamamen örter. Foveolaların içine giren bu müköz örtünün yapışkanlığı (vizkozite) yüksektir. Müsin, kardiya ve pilorus bezleri hücreleri ile fundus bezlerinin kollum hücrelerinden de salınır. Pepsin ve bağırsak enzimleri müsine etki yapamamaktadır. Midenin mekaniksel ya da kimyasal yolla zedelenmesi müsin salgılanmasını arttırır. Başlıca görevi kimyasal, mekaniksel, ısısal faktörlere ve

Özellikle tuz asidi ile pepsin beraberliğinin sindirici etkisine karşı mideyi korumaktır. Müsin salgısı alkalik niteliktedir (pH = 6.8-9.2).

Mide mukozası, hidrojen iyonlarını mide lumeninde tutar ve hücrelere geçişini engeller. Deterjan maddeler, örneğin safra tuzları ve lizolesitin, bu engeli parçalayabilmektedir. Bunun gibi hidrojen, iyonu fazlalığı halinde mide mukozası engelleme görevini yapamamakta ve ülser oluşumunu hazırlamaktadır.

Nitekim köpekte fazla HCl ya da düşük yoğunluktaki organik asitlerle (asetik, propyonik, bütirik ya da aspirin) ülser oluşturulabilmektedir.

Yüzey epiteli sürekli yenilenir ve ölü hücreler mide lumenine dökülerek mide salgısı ile sindirilirler. Epitelin üç günde tamamen yenilenebildiğini bildirenler vardır.

Pepsin. Fundus bezlerinin prinsipal hücrelerinde meydana getirilen proteolitik bir enzimdir. Omurgalı bütün hayvanlarda varlığı bilinen bu enzim, inaktif ön maddesi olan *pepsinojen* biçiminde sentezlenir. Açlık sırasında hücrelerde pepsinojen granülleri boldur. Pepsinojenin aktif pepsine dönüşümü için tuz asidi gereklidir. Nitekim pepsine dönüşüm, 6.0'dan az bir pH derecesinde mümkün olup iş görmesi için optimal pH 2.0 kadardır. Bu pH % 0.5 HC1 karşılığıdır. Pepsin proteinli maddeleri polipeptid ve peptonlara parçalar. Literatürde, en az 8 pepsinojen türünün olduğu ifade edilmektedir.[48,56,57]

Rennin. Prinsipal hücrelerden inaktif *prorennin* olarak salgılanan bu enzim *labferment, chymosin* gibi adlarla da anılır. Proteolitik niteliklere de malik olan bu süt pıhtılaştırıcı enzimin genç ruminantların midesinde salındığı kesindir. Domuz yavrularında ve diğer bazı hayvan türlerinin gençlerinde de salındığı düşünülmektedir.

Tuz asidi ile aktif rennin biçimine getirilen bu enzimin optimal aktivitesi için pH derecesinin, pepsininki kadar düşük olması şart değildir. pH'nın 5.0-5.5 kadar bulunması yeterlidir. Rennin kristal biçimde hazırlanabilmiştir.

Sütün midede pıhtılaştırılmasının temel amacı, sütün mideden geçişini yavaşlatarak pepsinin etkisi için süre kazanmaktır. Rennin, özellikle sütün kazeinine etkiyerek, parakazein ve süt albümozları şekillenir. Suda erir nitelikteki parakazein, kalsiyum ile suda erimeyen kalsiyum parakazeinatı oluşturur (süt pıhtısı).

Parakazein, pepsin etkisiyle albümin ve paranükleine ayrılır. Bunlardan albümin peptonlara, paranüklein de paranüklein asidine çevrilerek suda erir hale getirilir. Albüminden zengin sütler (insan, tektırnaklılar ve karnivorlar) rennin, ve pepsin ile tamamen sindirilebilmektedir. Kazeinden zengin sütler ise (inek, keçi, manda) bir kalıntı bırakırlar ki pseudonuclein denilen bu kısım suda erimez. Pepsinin de sütü pıhtılaştırıcı özelliği bulunduğu bildiriliyor.

Lipaz. Midede lipaz salındığı konusu tartışmalıdır. Karnivorlarda *tributyrase* denilen bir lipaz bulunduğu bildirilmektedir. Hücresel orijini bilinmeyen bu enzimin başlıca aktivitesi tributyrin üzerinedir. Midede lipaz aktivitesinin, ince bağırsaklara kıyasla önemsiz olduğu genel bir inanıştır. *Gastricsin.* pH 2.8-3.2 arasında optimal aktivite gösteren bu proteolitik enzimin insan ve domuzlarda varlığı bildirilmektedir.

Kathepsin. Mide sindiriminde pek önemli sayılmayan bu doku proteinazının etkisi için ortam pH'sının 3-5 arasında olması yeterlidir. Bu duruma göre midedeki aktivitesi pepsinden önce başlamaktadır.

Gelatinase. Domuzda varlığı bildiriliyor.

Urease. Bazı hayvanlarda bakteri kontaminasyonu sonucu görülebilmektedir.

Carbonicanhydrase. Epitel hücre döküntülerinden mide salgısına karışmaktadır.

Mucolysin. Mide yüzeyini örten epitelin müsin yanında bir mükolitik enzim de saldığı, ancak bunun mide mukusuna etki yapmadığı bildirilmektedir.

İntrinsik Faktör. Mide müsini içerisinde bulunmuştur. Son bilgilerimize göre fundus bezlerinde bulunan parietal hücrelerde yapılmaktadır. İntrinsik faktör yapımında

prinsipal hücrelerin de sorumlu oldukları bildirimlerine rastlanmaktadır. Bir enzim olduğu sanılan bu faktörler, B_{12} vitamini ile bir kompleks oluşturur (IF-B_{12} kompleksi). Bu kompleks özellikle ileum mukoza hücrelerinde bulunan bir reseptöre bağlanır ve iri moleküllü olan B_{12} vitamininin emilimi böylece gerçekleştirilir. İntrinsik faktör ısıya dayanıksızdır.[49]

İntrinsik faktör yokluğunda, B_{12} vitamini yeterince emilemez ve pernisiyöz anemi denilen hiperkrom makrositer tipte bir kansızlık oluşur. İnsanlarda mide ülser ya da kanserinin ameliyatla tedavisinde sık sık görülmektedir.

Histamin, insülin ve gastrinin intrinsik faktör salgılananını uyardığı bildirilmektedir. Rezerpinin de asit salgıyı kamçıladığı ve bu etkisini doku mast hücrelerinden histamin bıraktırmasıyla meydana getirdiği sanılmaktadır.

Tuz asidi. Mide özsuyunun bu önemli bileşiği de, pepsin gibi, bütün omurgalı hayvanlarda bulunmuştur. Fundus bezlerinin parietal hücrelerince meydana getirilen tuz asidi, insan ve köpeğin mide özsuyunda serbest halde, mide içeriği ile beraber olduğunda bir kısmı proteine bağlı halde bulunur.

Mide Özsuyundaki serbest HCl miktarı hayvan türlerine göre değişir, insanda % 0.4-0.6, köpekte % 0.5-0.6'ya ulaşır. Bu değerlere göre pH 0.98-0.80 arasında olur.

Serbest tuz asidi miktarı domuzda % 0.46 dolayındadır. Diğer evcil hayvanlarda daha azdır. Örneğin danada % 0.13-0.36, kısrakta % 0.14-0.21 olup en az keçidedir (% 0.044). Son grup hayvanlarda açlık sırasında HC1, yok denecek kadar azalmakta ve salgı nötr, hatta hafif alkali olabilmektedir.

Klordan yoksun ya da az klorlu besinlerle beslenen hayvanlarda HCl miktarca azalır. Mide salgısının asitlik derecesi değişmez tutulmaya çalışılır. Bunun sağlanmasında bazı proteinli maddelerle yapılan labil bileşiklerin de rolü vardır.

Gastrin, asetilkolin ve histaminin tuz asidi yapımını arttırdıkları ve parietal hücrelerde bunlar için üç ayrı uyarıcı reseptör bulunduğu bildirilmektedir.[49]

Tuz asidi, parietal hücrelerin kanalcıklarında sentezlenmekte ve buradan mide lumenine geçirilmektedir. Parietal hücre kanalcıkları mide lumeninin mikroskopik girintileri olarak düşünülebilir. Başka bir deyişle, kanalcıkların ağzı mide lumenine sürekli açıktır.

Parietal hücre içinde su, carbonic anhydrase (K.A.) enzimi aracılığında H^+ ve OH^- iyonlarına ayrılır.

H^+ aktif biçimde, hücrenin kanal sistemine verilir. ATP ile çalışan aktif transport olayında kanal sistemine verilen her H^+ için kanal lumeninden bir K^+ protoplazmaya alınır yani, H^+ ve K^+ yer değiştirir.

Klor iyonu kandan sağlanır. Hücreye alınan Cl^- yerine, elektriksel dengelenim yönünden HCO^-_3 kana verilir. Klor, kanal sistemine potasyumla birlikte ve bir K^+ / Cl^- simport mekanizmasıyla verilir. Lumene verilen potasyumun, kanal sistemine hidrojen veriliminde değerlendirildiğini belirtmiştik. Protoplazmaya geçen K^+, kandan gelen yeni Cl^- ile kanal sistemine verilmek üzere, protoplazma ile lumen arasında dolaştırılır *(K^+ siklusu).*

Kandan alınan Cl^- yerine kana verilen HCO^-_3, parietal hücre protoplazmasında yapılır. Karbonikanhidraz aracılığında H^+ ve OH^- iyonlarına ayrılan H_2O'nun OH^- yarımı, hücre metabolizması sonucu oluşan veya doku aralıklarından gelen CO_2 ile birleşir.

$$OH^- + C0_2 \longrightarrow HCO^-3$$

Potasyumun kandan hücreye alınmasında hücre mcmbranında bulunan ve yine ATP ile yönetilen aktif bir *Na^+— K^+ pompası* rol oynar. Na^+ kana verilirken K^+ hücreye alınır.

Açıklanan olaylar sonucu parietal hücrenin kanal sistemine getirilen H^+ ve Cl^- birleşir. Oluşan HCl ile diğer vücut sıvıları arasındaki izotonikliği sağlamak için bir kısım su, ozmoz ile kanal sistemine alınır. Böylece her hayvan türüne uygun yoğunlukta HC1, sindirim olaylarına katılmak üzere mide salgısına karışır.[49]

Kurbağanın izole mide mukozasında yapılan deneyler parietal hücrelerin tuz asidini 0.16 N' lik (pH 1.4) bir konsantrasyonda salgılayabildiklerini göstermektedir.

Beslenme sırasında tuz asidi sekresyonu artar. Bu amaçla kandan fazla Cl^- alınırken, hücrede oluşturulan fazla HCO^-_3 kana verilir. Bikarbonatın fazlası böbreklerle atılım sırasında idrar alkalileşir.

Tuz asidi yapımında karbonik anhidraz enziminin önemi büyüktür. Nitekim bu enzimin bir inhibitörü olan *acetazolamide* uygulandığında, HC1 yapımı tamamen durdurulabilmektedir.

Hidrojen ve klor iyonlarının aktif transportları için gerekli enerjinin aerobik glikolizden sağlandığına inanılır. Çünkü anaerobik koşullarda asit salgılanımı azalır.

Sindirim olaylarında önemli rol oynayan tuz asidinin görevlerini şöyle özetleyebiliriz:

Pepsinojen ve prorennini, aktif pepsin ve rennin haline getirir ve etkimeleri için uygun asit ortamı sağlar.

Protein sindiriminde pepsinle işbirliği yapar. Nitekim pepsin ile fibrin karıştırıldığında kuvvetle birbirine yapışır. Bu yapışma HCl ilavesi ile çözülebilmektedir.

Klor, proteinlere bağlandığında bunların şişerek gevşemelerini ve böylece pepsinin kolayca etki yapabilmesini sağlar.

Nükleoproteinleri eritir, parçalar,

Sütün kazeinojenini kazein halinde çökertir.

Sakkarozu glikoz ve früktoza parçalar.

Demirin emiliminde rol oynar ve ferri tuzlarını ferro biçimine sokar.

Prosekretini aktif sekretin haline çevirir.

Antiseptik bir özellik de gösterir. Bakterilerin yaşamalarına, üremelerine engel olur.

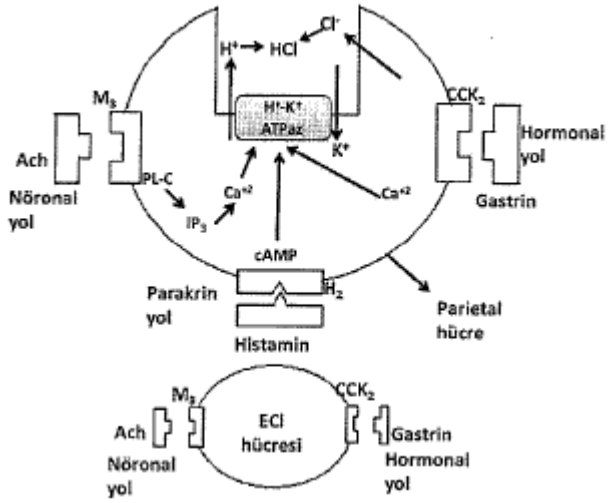
İnorganik tuzlar. İnorganik maddeler arasında HCl'den başka sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, demir ile fosfat ve sülfat tuzları sayılabilir. İnsan ve köpeklerin mide salgılarında potasyum sodyumdan, magnezyum ise kalsiyumdan daha fazladır. Domuzlarda ise durum bunun tamamen tersine bulunmaktadır.[48,56,57,58]

2.4.2. Mide Sekresyonunun Düzenlenmesi

Mide salgısı genelde besin almaya bir cevap olarak meydana gelir. Bazı hayvanların mideleri, Özel bir uyarım olmaksızın kendiliğinden de salgı yapabilmektedir. Ancak bu salgının miktarı çok azdır, besin alınımı ile artar. Mide sekresyonu insanlarda ve büyük olasılıkla atlarda sürekli, köpeklerde ise değildir. Salgı humoral (endokrin ve parakrin) ve sinirsel mekanizmalarla kontrol edilir.[48,56,57]

Salgılama olayında uyarımların kaynağına göre üç evre ayırt edilir: *Sefalik, gastrik* ve *intestinal.*

Sefalik evre. Sinirsel ya da serebral adı da verilen bu evrede mide salgısı, besinler henüz mideye ulaşmadan oluşmaktadır. Ağız ve yutaktaki duysal sinirler yoluyla beyin kökündeki mide sekresyon merkezine ulaşan impulslar, N. vagus'un efferent telleriyle mideye getirilerek salgının meydana gelmesine neden olurlar.



Şekil 2.11. Mide asit salgısını aktive eden yollar [49]

Besinin görülmesi, koklanması, insanda adının işitilmesi, veya düşünülmesi de salgıyı oluşturur. Böylece şekillenen bu ruhsal salgının gerçek nedeni yeme arzusu, daha doğrusu iştah ve zevk hissidir. Bu refleksler cortex cerebri aracılığı ile kazanılırlar. Çeşitli bağlantılarla medulla oblongatadaki merkeze ulaşan impulslar, buradan mideye iletilir. Beyin kabuğunun, medulla oblongata ile ilişkisi kesilirse, bu ruhsal salgılamanın kaybolduğu görülür.

N. vagus'lar kesilir ya da hayvana atropin verilirse sekresyon gerçekleşmez. Özefagus fistülü yapılmış köpeklerde mide salgısı, besin alma olayının ilk 5-10 dakikası içinde şekillenir. Salgı miktarı bir saat sonra en yüksek düzeye varır ve saatlerce o düzeyde kalabilir. Salgıda bol tuz asidi ve pepsin bulunmaktadır.

Korku, üzüntü, keder, öfke, heyecan gibi ruhsal etmenler de mide salgısını etkiler. Bunların bazıları sempatik sinir sistemini, bazıları ise parasempatiği uyarır. Sempatik sistem etkilendiğinde mideye gelen kan ve dolayısıyla salgı azalır. *N. Splanchnicusun* uyarılması halinde, özellikle pilorus bezlerinden mukusça zengin, peptik aktivitesi düşük, alkali bir sekresyon bildirilmektedir. Parasempatik uyarıldığında ise mide hareketleri, mideye gelen kan miktarı artar ve tuz asidi ile pepsin yönünden zengin bir salgı oluşur.

Gastrik evre. Mide fistülü yapılmış bir köpeğin midesine sefalik evreyi önlemek için kendisi görmeden ve anlamadan bir et parçası konacak olursa, yarım saat içinde bol mide sekresyonunun oluştuğu ve salgının bir saat sonunda maksimum miktara ulaştığı görülür. N. vagus'lar kesildiğinde salgının yine de oluşması ve artması, salgılama olayında humoral faktörlerin de etkin bulunduğunu gösterir. Mide duvarındaki pleksüslerin etkisiz hale getirilmesi ve hatta mide kesesinin başka yere (örneğin meme bölgesine) transplante edilmesi hallerinde de salgının oluşabilmesi bu görüşü daha da kanıtlar.

Bu açıklamalara göre gastrik evrede mide salgısı başlıca iki yolla oluşturulur: *Sinirsel* ve *humoral.*

Besin maddeleri mide mukozası ile temas ettiği zaman mukozadaki afferent vagus uçları uyarılır ve refleks yoluyla salgının arttığı görülür. Bu salgı pepsince zengindir. Pepsin salınımında hemen tamamen N. Vagus'un aracılık ettiği sanılmaktadır.

Gastrik evrede humoral faktörlerin, daha etkin oldukları iyi bilinmektedir. Pavlov ve öğrencileri mide sekresyonunun sinirsel uyarılımı ile ilgilenmişler ve sefalik evrenin yalnız başına yeterli olamayacağı görüşünden hareketle midenin pilorus bölgesinde sinirsel bir refleks bulunduğunu kabul etmişlerdir. 1906'da Edkins, pilorus mukoza ekstrelerindeki bir hormonun, mide salgısı sekresyonuna neden olabildiğini saptayarak buna *gastrin* adını önermiştir. Edkins, bu hormonun yapıldığı yerden kana alınarak mide bezlerine geldiğini ve salgı yapımını uyardığını bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalar, birçok gastrin tipi bulunduğunu ortaya koymuştur. Gastrinler benzer aminoasit (17 adet) sıraları olan bir doku hormonları ailesidir.

Gastrin, midenin pilorus mukozası epitelinde ve duodenumda bulunan iri ve piramit benzeri G hücrelerinde yapılmaktadır. Değişik büyüklükte olan ve çok sayıda yuvarlak granüller içeren bu hücrelerin apeksleri mikrovilluslarla donanmıştır.

Duodenum mukozasında yapılan gastrin, *intestinal gastrin* ya da *duodenum gastrini* diye adlandırılmaktadır. Kedide intestinal gastrinin miktarı midede yapılanın onda biri kadar olduğu halde, insan ve sıçanda duodenum gastrini aktivitesi, mideninkine eşit bulunmaktadır.

G hücresinde granüller bazalda yer aldığından hormonun, glandüler mide lümenine değil, lamina propriyanın kan damarları yönüne bırakıldığı kabul edilmektedir. Gastrinin pankreasta ve domuz midesinin kardiya bölgesinde varlığından söz edilmektedir. Sığır, koyun ve domuzda pilorik antrumdan saf olarak izole edilebilmiş olan bu hormon, kan yoluyla fundus bezlerine gelmekte ve tuz asidinden zengin bir salgıya neden olmaktadır. Intrinsik faktör salgılanımını uyardığı ve fundustaki prinsipal hücrelerden pepsinojen sekresyonunu arttırdığı bilinmektedir.

Midede gastrinin yapım ve salınımı, pilorus mukozasında bulunan amino asitler ve peptidler (kimyasal), insulin hipoglisemisi (humoral) ve N; vagus (nöral) tarafından uyarılmaktadır. Gastrin parietal hücreleri hem doğrudan hem de histamin aracılığında uyarmaktadır.

Gastrinin önemli bir etkisi mide ve bağırsak mukozası üzerine olan geliştirici etkisidir. Nitekim sıçanda açlık sırasında, insan ve sıçanda antrum yöresinin alınmasından sonra anılan mukozaların iyi beslenemedikleri ve gelişim aksamaları gösterdikleri (atrofi) bildirilmektedir. Gastrinin kardiya sfinkterinin *(gastroözefagal sfinkter)* tonusunu arttırdığı, ileum sonundakinin ise azaltarak kalın bağırsak kası kontraksiyonunu uyardığı, sanılmaktadır.

Fazla tuz asidi, gastrin yapımını azaltır. Gastrin, antrum pyloricum gerildiğinde de bırakılmaktadır. *Gastrik hipoklorhidri'de* G hücreleri büyür ve gastrin bırakılımı sürdürülür. Ancak artık tuz asidi oluşamaz.

Gastrinin pankreastan da salgılandığı insanda *Zollinger-Ellison sendromu'nun* incelenmesinden anlaşılmıştır. Bu sendromda pankreasta gastrin salgılayan neoplazmalar oluşur. Tümörden gelen gastrin, midenin parietal hücrelerini uyararak hiperplazi ve hipersekresyonlarına neden olur. Mide ülserlerinin neden olduğu ve G hücrelerinin artmasıyla karakterize mide tümörlerinde de gastrin sekresyonu artmaktadır. Gastrinin pankreastan enzim ve bikarbonat salınımını, insülini, safra yapım ve salgılanımını, bağırsak hareketlerini ve Brünner bezleri salgısını arttırdığı bildirimlerine de rastlanmaktadır. Çok değişik yönlü bu bulguların fizyolojik önemi henüz tartışmalı bulunmaktadır.

Midedeki sindirim sırasında ve özellikle protein parçalanma ürünlerinin etkisiyle antrum yöresi mukozasından *gastrozymin* adlı bir hormonun kana bırakıldığı ve enzimce zengin bir mide salgısına neden olduğu bildirilmektedir. Domuz duodenumunda da yapılan bu polipeptid, ince bağırsak mukozasına gastrin benzeri etki yapmakta ve yapısı tam bilinmemekle beraber gastrin ve histaminden farklı yapıda olduğu kabul edilmektedir.

Gastrin konusundaki araştırmalar sürdürülürken, sadece pilorus mukozasının değil, daha birçok doku ekstrelerinin mideden tuz asidi sekresyonunda kuvvetli bir uyarıcıyı içerdikleri belirlenmiş ve bu güçlü uyarıcı *histamin* olarak adlandırılmıştır.

İntestinal evre. Mide fistülü yapılmış ve N. vagus'ları kesilmiş bir köpeğin özefagusu, doğrudan duodenumla birleştirilecek, yani mide devre dışı bırakılacak olursa, köpeğe besin verilmesi halinde mide fistülünde bir salgı artışı gözlenir. Burada ince bağırsaklarda özellikle duodenumda yapılan intestinal gastrinin kan yoluyla mide bezlerine gelerek salgıya neden olduğuna inanılmaktadır.[48,56,57,58]

2.4.3. Mide Salgısının Önlenmesi

Mide salgısı bazı sinirsel ve humoral mekanizmalarla azaltılabilmekte, hatta durdurulabilmektedir.

Şiddetli ağrılar, heyecan, korku, keder, kızgınlık, öfke (hiddet) gibi ruhsal durumlar, iştah kaçırıcı besinin görülmesi, koklanması mide salgısının, sefalik evresinin çalışmamasına neden olur. İnce bağırsağın ilk kısımlarında besin bulunması da refleks yolla mide salgısını kısıtlar. Özellikle duodenumda pH'nın 2.5 veya daha aşağılara düşmesi sinirsel yolla inhibisyon doğurmaktadır. Bu şekilde kuvvetli asit ve pepsin içeriğinin mideden ayrılması engellenerek duodenum mukozası korunmuş olur *(enterogastrik refleks).*

Midede asit birikimi (pH < 2.5), antrumdan gastrin bırakılımını inhibe eder. Midede yağ bulunması hem asit hem de pepsin salınımını kısıtlamaktadır. Yağ duodenumda bulunduğunda daha etkin bir durdurucu etki görülür. Bu etkinin sinirleri kesilmiş mide keselerinde de görülmesi, mekanizmanın hormonal olduğunu kabul ettirmektedir. Nitekim bağırsak (Özellikle duodenum) mukozasından *enterogastron* denilen güçlü bir inhibitorik faktör elde edilebilmiştir. Enterogastron mide salgısını ve hareketlerini durdurucu niteliktedir. Mide salgısı sekresyonu bakımından bir *gastrin-enterogastron sisteminden söz e*dilebilir.

Bazı maddelerin, söz gelimi yağların, asitlerin, hipertonik sodyum bikarbonat ve şeker eriyiklerinin bağırsağa konulmasında, duodenum mukoza ekstrelerinin damar içi verilmesinde mide salgısı azalır.

Eskiden enterogastronun, mide salgı ve hareketlerinin tek inhibitörü olduğu sanılırdı. Bu aktivitelerden *sekretin* ve kolesistokinin-pankreozimin kompleksinin *(CCK-PZ)* de sorumlu bulunduğu bildirilmektedir. Özellikle sekretin hormonunun mide salgısını kısıtladığı iyi bilinmektedir. Mide salgısını doğrudan ya da dolaylı biçimde

azaltan diğer enteroendokrin polipeptidler arasında *Gastrik inhibitör polipeptid* (GIP), *bulbogastron, Vazoaktif intestinal peptid* (VIP) ve *serotonin* de sayılabilir.[48,56-58]

2.4.4. Mide Salgısına Etken Diğer Faktörler

Beden ısısının yükselmesi, kan şekerinin artması da mide salgısını azaltmaktadır. Hipoglisemi ya da insülin uygulaması hallerinde ise sekresyon uyarılmakta ve bunun N. Vagus aracılığıyla oluştuğuna inanılmaktadır.

Hekimlikte; tanı ya da sağaltım amacıyla mide salgısını arttırmak ya da azaltmak için ilaçlar kullanılmaktadır.

Histamin, parietal hücrelerdeki özel reseptörleri uyararak tuz asidinden zengin, fakat pepsin ve müsince fakir bir salgıya neden olmaktadır. Kafein de aynı hücreler yoluyla tuz asidinden zengin bir salgı oluşturmaktadır.

Atropin N. Vagusu frenleyerek mide hareketlerini ve salgıyı durdurmakta, serotonin ise mide-bağırsak hareketlerini arttırırken mide/sekresyonunu kısıtlamaktadır. Asetilkolin, pilokarpin, nikotin mide salgısı ve hareketlerini arttırırken bantin, asetilkolinin etkisini kaldırmaktadır. Alkol, soğuk gibi etkenler mide salgısını arttırırlar. Çay, kahve gibi içecekler de ayni etkiyi yapar.[56-58]

3. MATERYAL VE METOT

3.1. *Usnea longissima* Ach. Liken Türünün Temini

Bu araştırmada *Usnea longissima Ach.* liken türü kullanılmıştır. Bu liken türüne ait örnekler, 2013 yılında Haziran-Ağustos ayları içerisinde farklı zaman dilimlerinde Trabzon ili Maçka ilçesi sınırları içerisindeki Güzel Yayla bölgesinden 1945 m yükseklikten toplanmıştır. Likenoloji Laboratuvarında Prof. Dr. Ali Aslan tarafından teşhis edildikten sonra yabancı bitki ve otlardan arındırılarak temizlenmiştir. Daha sonra oda sıcaklığında kurutulduktan sonra öğütücü yardımı ile toz haline getirilmiştir.

3.2. *Usnea longissima* Ach. Ekstresi ve Total Ekstrenin Elde Edilmesi

Toz haline getirilen liken örneğinden 20 g alınarak soxholet cihazına ekstraksiyon kapları içerisine yerleştirilerek metanol çözeltileri ile ekstraksiyonu yapıldı. Daha sonra elde edilen ekstreler evapore edilerek bir kapta toplandı. Toplanan liken ekstrelerinden elde edilen pelte kıvamındaki total ekstre +4°C'ta muhafaza edilmiştir. 0.010 gr liken ekstresi %10'luk 10 mL DMSO'da çözülmüştür.

3.3. Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışmanın tüm deneysel içerikli uygulamaları ve işlem basamakları Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuarlarında gerçekleştirildi. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 20.02.2014 tarih ve 36643897-52 sayılı yazısında belirtilen Etik Kurul Raporunun 254 nolu kararı ile onaylandı.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma merkezinden temin edilen, yaklaşık 220 gr ağırlığında, 8 haftalık, Sprague-Dawley tipi erişkin 24 adet erkek sıçanlar kullanıldı. Tüm hayvanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, % 55-60 nem oranı ve 22 °C oda sıcaklığında bakım ve

standart pelet yem ile beslenmeye tabi tutuldu. Deneyler süresince etik kurallara özen gösterilmiştir.

3.4. Kullanılan Etken Maddeler Ve Dozları

1 ml deki etken maddelerin derişimi, izole organ banyosu ortamına istenilen son doz derişimini sağlayacak biçiminde düzenlendi.

Çalışmada kullandığımız etken maddeler ise:

***Usnea longissima* Ach. Ekstresi**: 0.010 gr liken ekstresi %10'luk 10 mL DMSO'da çözdürülmüş karışımından alınarak hassas terazide tartılan miktarları DMSO da çözündürülerek 0,012 µg/ml, 0,12 µg/ml, 1,2 µg/ml, 12 µg/ml ve 120 µg/ml lik beş farklı dozu hazırlandı.

Histamin: H7250 katalog nolu histamin Sigmadan satın alındı. H_2 reseptör agonisti olan histaminin final konsantrasyonu 10^{-4} M / ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.

Atropin: A0132 nolu katalog atropin Sigmadan satın alındı. Muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olan atropin final konsantrasyonu 10^{-6} M / ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.

Fomatidin: F6889 katalog nolu fomatidine Sigmadan satın alındı. H_2 reseptör Antagonisti olan fomatidin final konsantrasyonu 10^{-6} M / ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.

ACh: A6625 katalog nolu ACh Sigmadan satın alındı. Muskarinik reseptör agonisti olan ACH nin final konsantrasyonu: 10^{-6} M / ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.

Ketamine hydrocloride ve xylazine :1867-66-9 **ve** 23076-35-9 katalog nolu Ketamine hydrocloride ve xylazine Sigmadan satın alındı. Ratları Ketamine hydrocloride75mg/kg ve xylazine15mg/kg dozu ile anesteziye almak için kullanıldı.

3.5. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı - Kimyasal maddelerin muhafaza edilmesi için kullanıldı.

Çalkalayıcılı su banyosu - Bitki ekstrelerinin dozlarının hazırlanması için kullanıldı.

Derin dondurucu - Bitki ekstrelerini saklamak için kullanıldı.

Döner buharlaştırıcı (Evaporatör) - Bitki ekstrelerinin hazırlanması için kullanıldı.

Soxholet cihazı - Bitki ekstrelerinin hazırlanması için kullanıldı.

Erlen - Kimyasal maddelerin hazırlanması için kullanıldı.

Etüv- Cam mazemelerin kurutulması ve steril edilmesi için kullanıldı.

Hassas terazi - Maddeleri tartmak için kullanıldı.

Isıtmalı manyetik karıştırıcı - Serozal ve kimyasal solüsyonlar için kullanılan kimyasalların hazırlanması için kullanıldı.

İp - Midenin pilorus ve özafagus kısmına plastik kanüllerin bağlanması için kullanıldı.

Hasas terazi - Kimyasal maddelerin ölçümü için kullanıldı.

İzole organ banyosu - Mide dokularının canlı kalmasını sağlamak için kullanıldı.

Magnetik karıştırıcılar - Bitki ekstrelerinin hazırlanması için kullanıldı.

Makas - Diseksiyon için kullanıldı.

Otomatik mikro pipetler - Deneylerde kullanılan kimyasal maddeleri belirlenen dozda ortama vermek için kullanıldı.

Pens - Diseksiyon için kullanıldı.

Peristaltik pompa - Mide dokusu içerisine mukozal solüsyon (1ml/dk) vermek için kullanıldı.

pH metre - Mideden elde edilen sıvının pH sını ölçmek için kullanıldı.

Saf su cihazı - Solusyonların hazırlanması için kullanıldı.

Petri -İçinde serozal solüsyon bulunan petri kabı, midenin deneye hazırlanması için çevre damar, yağ ve bağ dokulkarından temizlenmesi için, midenin pilorus ve özafagus kısmına plasik kanülleri bağlanmak için kullanıldı.

3.6. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

Serozal solüsyon için kullanılan kimyasallar: NaCI (118 mM), KCI (4.8 mM), $MgSO_4$ (1.2 mM), KH_2PO_4 (1.14 mM), Na_2HPO_4 (15.9 mM), $CaCl_2$ (0.65 mM), glikoz (31.6 mM). [49]

Mukozal solüsyonu için kullanılan kimyasallar: NaCI (135 mM), KCI (4.8 mM), $MgSO_4$ (1.2 mM), $CaCl_2$ (1.3 mM), glikoz (31.6 mM). [49]

3.7. Sıçan Midesinin İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması

Deneye başlamadan 24 saat önce Sıçan aç bırakıldı ancak su içmelerine müsaade edildi. Ketamine hydrocloride (75mg/kg) ve xylazine (15mg/kg) ile sedasyon sağlandı. Hayvanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edilip, orta hattan abdomen açıldı ve mide çıkartıldıktan sonra içinde serozal solüsyon bulunan petri kabına alındı ve çevresinde bulunan bağ dokular temizlendi. Daha sonra mide içi mukozal solüsyon ile yıkandı. Ardından, 2 mm çapında 2 adet plastik kanül, pilorus ve özefagus kısmına bağlandı. [69-70] Daha sonra mide içerisinde serozal solüsyonun bulunduğu (mM: NaCl 118, KC1 4.8, $MgS0_4$ 1.2, KH_2PO_4 1.14, Na_2HP0_4 15.9, $CaCl_2$ 0.65 ve glikoz 31.6) 20 ml lik organ banyosuna alındı (Şekil.12, 13). Serozal solüsyonun pH'sı daha önce NaOH ile 7.00 ayarlandı. Organ banyosu ortamının ısısı denemeler süresince 37 °C de sabit tutuldu. Organ banyosu ortamı % 95 O_2 ve % 5 $C0_2$ oranında gaz karışımı olan gaz ile gazlandırıldı (Şekil 3.1, 3.2).



Şekil 3.1. Kanülleri bağlanmış mide preperatı



Şekil 3.2. Kanüllerle bağlanmış ve izole organ banyosuna alınmış mide preparatı

3.8. Mide Salgısının Elde Edilmesi

Mide, özafagal kanülden pilorik kanüle doğru dakikada 1 ml mukozal solüsyon ile peristaltik pompa yardımıyla perfüze edildi. Mukozal solüsyonun pH'sı daha önce HC1 ile 5.00 ayarlandı. Mide dokusunun ortama uyumunu sağlamak ve bazal asit çıkışı elde etmek için 40-50 dk inkübe edildi. Bu süre içinde midenin serozal kısmını

kaplayan organ banyosu sıvısı (serozal solüsyon) dört defa değiştirilerek midenin serozal tarafı yıkandı. Aynı zamanda midenin mukozal kısmı da mukozal solüsyonla dört defa yıkandı. İnkibasyon periyodundan sonra uyarılmamış istirahat halindeki midenin pH sı bazal pH olarak belirlendi. Daha sonra mide asit salgısını parakrin ve nöronal yoldan uyaran ve bloke eden ajanlar eşliğinde *Usnea longissima* ektresinin beş farklı dozunun (0,012 µg/ml, 0,12 µg/ml, 1,2 µg/ml, 12 µg/ml, 120 µg/ml) verdiği cevaplarla elde edilen pH değerleri, bazal pH ile karşılaştırılarak Δ pH lardaki değişiklikler hesaplandı.

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler serozal tarafa ilave edildi. Mide asit salgısını parakrin yoldan uyarmak için histamin (10^{-4} M/ml), Parakrin yolun antagonist olarak famotidin (10^{-6} M/ml), nöronal yolun antagonist olarak atropin (10^{-6} M/ml) kullanıldı. Bu süreçle beraber Tablo 1 de belirlenen protokol ile *Usnea longissima* ektresinin beş farklı dozunun agonist ve antagonistlerle birlikte ortama ilave edilerek mide salgısıyla beraber elde edilen mide sıvılarının pH ları belirlendi.

Tablo 3.1. Deney Protokolü [69-70]

Zaman	Prosedür	Reaksiyon	Test Döngüsü
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafa Histamin uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi

Tablo 3.1. (Devam)

5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafa Histamin uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafa Histamin uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukazal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi

Tablo 3.2. Deney protokolü ve pH ölçümü

Zaman	**Prosedür**	**Reaksiyon**	**Test Döngüsü**
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi

Tablo 3.2. (Devam)

5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafaACh uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafaACh uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması	Serosal tarafa ACh uygulandı	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukazal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5 dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu		
	İlaç uygulaması		
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı	pH ölçülmesi

*Yukarıdaki protokol Usneanın tüm dozları için ayrı ayrı uygulandı.

3.9. Mide Salgısının Asiditesinin Ölçülmesi ve Δ pH'nın Hesaplanması

Mide sıvısı pilorik kanül tarafındaki vana açılarak bir cam tüp içerisine alındı. Elde edilen mide içeriğinin pH sı (1131 Hanna Instruments model) pH metre ile ölçülerek belirlendi. Daha sonra Δ pH 1ar aşağıda belirtilen formülle hesaplandı.

Δ pH deneylerden elde edilen pH değerleri ile bazal pH değerleri arasındaki farkı ifade etmektedir. Δ pH verileri istatistiki değerlendirmeye tabi tutuldu.

$$\Delta \text{ pH} = \bar{X}\text{pH}_1 - \bar{X}\text{pHo}$$

$\bar{X}\text{pH}_1$=deneylerden elde edilen ortalama pH değeri

$\bar{X}$pHo= ortalama bazal pH değeri

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 17 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde One Way ANOVA ve Tukey testi uygulandı**.** Değerler, ortalama ± SD olarak verildi. $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

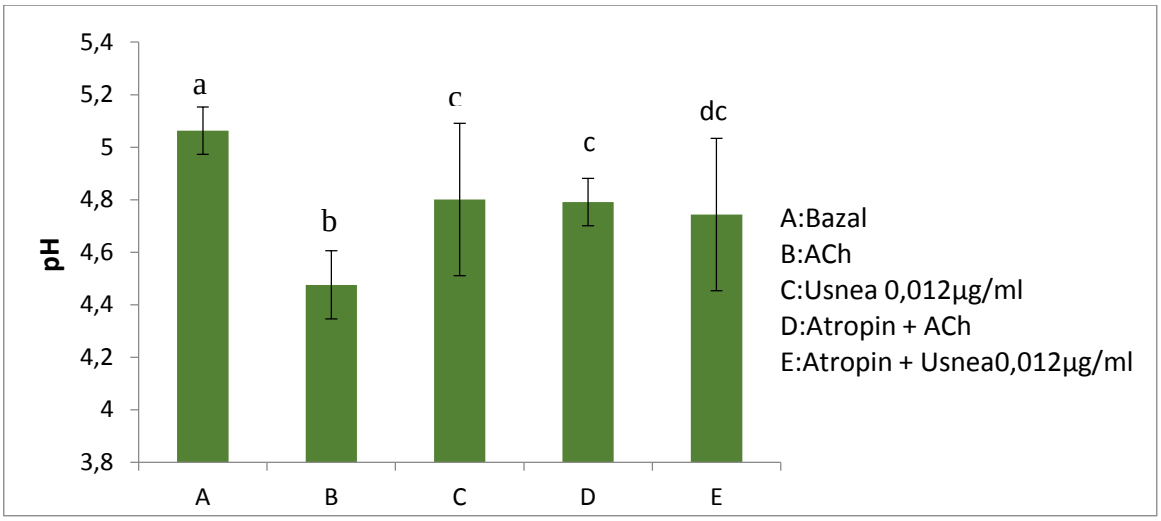
4. BULGULAR

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima*'nın 5 farklı dozunun atropin (10 $^{-6}$ M /ml) varlığında ve yokluğunda ACh (10^{-6} M / ml) ile uyarılmış mide asit sekresyon üzerine etkisi incelendi.

Usnea longissimanın 0,012 µg/ml dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı, bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi ($p<0,05$, n=4). Ayrıca banyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında bazala göre pH nın arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ($p<0,05$, n=4). Banyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi ile banyoda sadece *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p>0,05$, n=4). İzole edilmiş sıçan midesinde Usnea longissima'nın 0.012 dozunun atropin varlığında ve yokluğunda ACh ile uyarılmış mide asit sekresyon üzerine etkisi ile ilgili tüm veriler Tablo 4.1de gösterilmiş ve Şekil 4.1'de grafik olarak sunulmuştur.

Tablo 4.1. *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun atropin varlığında ve yokluğunda ACh ile uyarılmış mide asit sekresyon üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\overline{X}$±SD	ACh n=4 $\overline{X}$±SD	Atropine+ACh n=4 $\overline{X}$±SD	Usnea 0,012µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD	Atropin + Usnea 0,012µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD
pH	5,06±0,09^{a}	4,47 ± 0,13^{b}	4,79 ± 0,09^{c}	4,8 ± 0,29^{c}	4,74 ± 0,29^{dc}
ΔpH	0	-0,58±0,19	-0,27 ±0,15	-0,26 ±0,27	-0,32 ±0,28

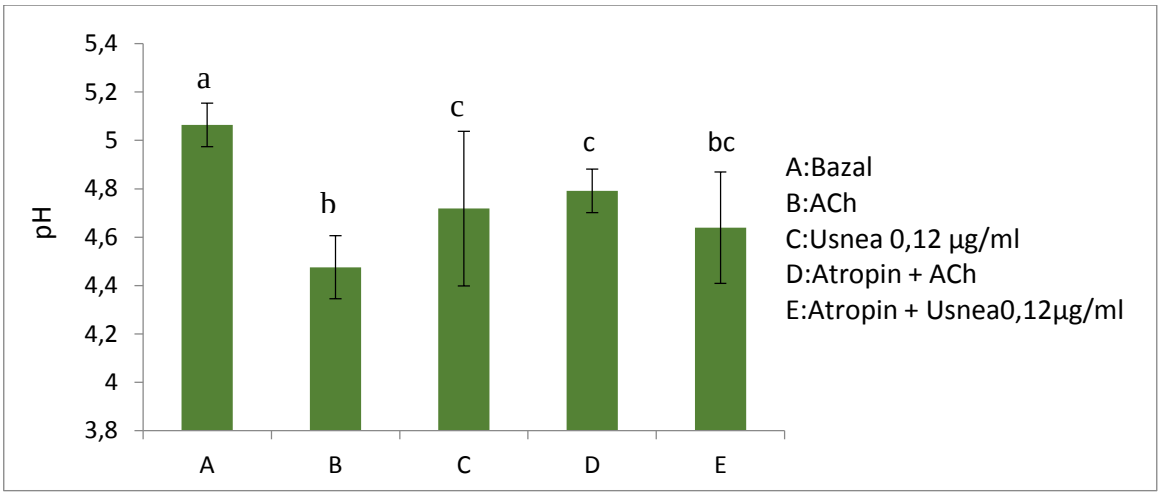


Şekil 4.1. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05).

İzole edilmiş sıçan midesinde Usnea longissima 0,12 µg/ml, dozunun atropin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 0,12 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. (p<0,05). Ayrıca bonyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 0,12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi ile banyoda sadece *Usnea longissima nın* 0,12 µg/ml dozunun etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı Tablo 4.2 ve Şekil 4.2 (p>0,05, n=4).

Tablo 4.2. Usnea longissima nın 0.12 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir n=4 (p<0,05).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Atropine+ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea0,12 µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Atropin+Usnea 0,12µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	5,06±0,09^{a}	4,47±0,13^{b}	4,8 ± 0,29^{c}	4,71 ± 0,36^{c}	4,63 ± 0,23b^{c}
ΔpH	0	-0,58±0,19	-0,27 ±0,15	-0,34±0,31	-0,41±0,22

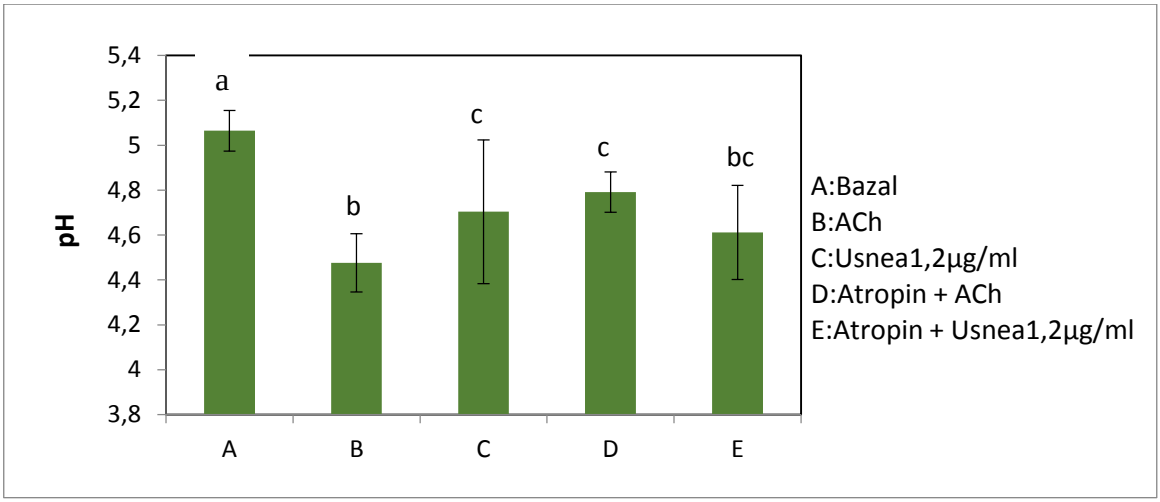


Şekil 4.2. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0.12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 (p<0,05).

İzole edilmiş sıçan midesinde Usnea longissima 1,2 µg/ml, dozunun atropin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 1,2 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi (p<0,05). Ayrıca bonyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi ile banyoda sadece *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı Tablo 4.3 ve Şekil 4.3 (n=4, p>0,05).

Tablo 4.3. Usnea longissima nın 1,2 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 (p<0,05).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Atropine+ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea1,2 µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Atropin+Usnea1,2µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	5.06±0.09^{a}	4,47±0,13^{b}	4,8 ± 0,29^{c}	4,70 ± 0,32^{c}	4,61 ± 0,21b^{c}
ΔpH	0	-0,58±0,19	-0,27 ±0,15	-0,35 ±0,29	-0,45 ±0,23

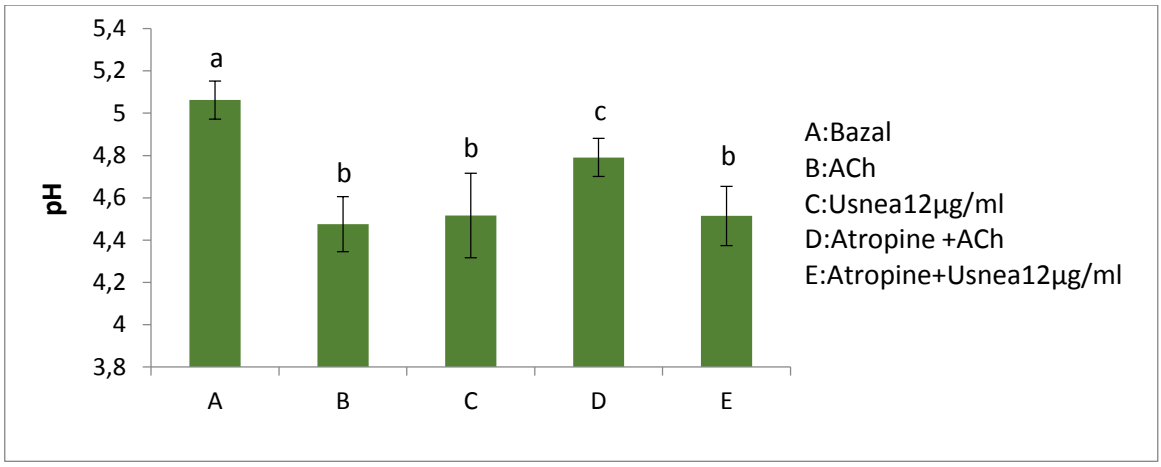


Şekil 4.3. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 12 µg/ml, dozunun atropin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 12 µg/ml dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı, bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. ($p<0,05$, n=4). Ayrıca bonyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi ile banyoda sadece *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı Tablo 4.4 ve Şekil 4.4 (n=4, $p>0,05$).

Tablo 4.4. *Usnea longissima* nın 12 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\overline{X}$±SD	ACh n=4 $\overline{X}$±SD	Atropine+ACh n=4 $\overline{X}$±SD	Usnea12 µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD	Atropin+Usnea12µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD
pH	5,06±0,09[a]	4,47±0,13[b]	4,8 ± 0,29[b]	4,51 ± 0,20[c]	4,51 ± 0,14[b]
ΔpH	0	-0,58±0,19	-0,27 ±0,15	-0,54±0,19	-0,56±0,18

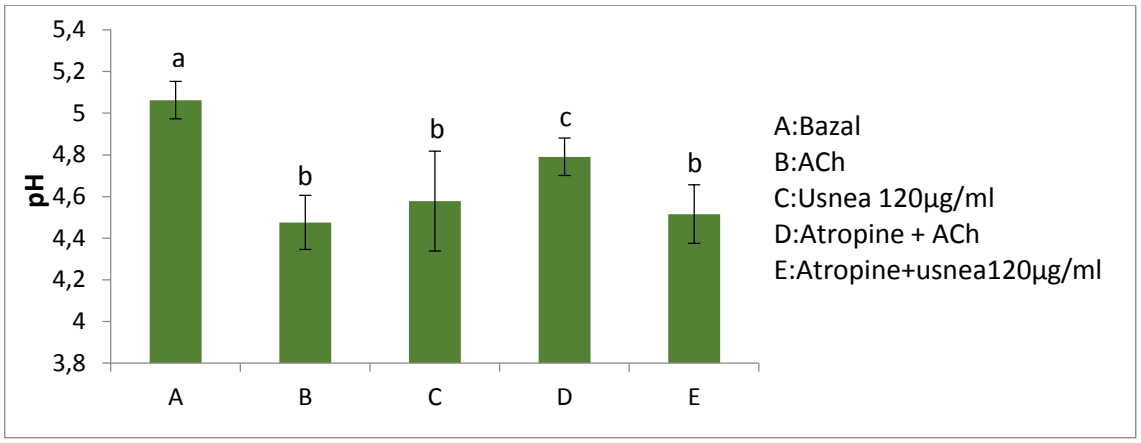


Şekil 4.4. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 120 µg/ml, dozunun atropin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. *Usnea longissima* 120 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. ($p<0,05$). Ayrıca bonyoda atropin varlığında *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi ile banyoda sadece *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p>0,05$) Tablo 4.5 ve Şekil 4.5.

Tablo 4.5. *Usnea longissima* nın 120 µg/ml dozunun atropin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Atropine+ACh n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea120 µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Atropin+Usnea120µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	5,06±0,09^{a}	4,47±0,13^{b}	4,79 ± 0,29^{b}	4,57 ± 0,24^{c}	4,51 ± 0,14^{b}
ΔpH	0	-0,58±0,19	-0,27 ±0,15	-0,39±0,36	-0,45±0,32



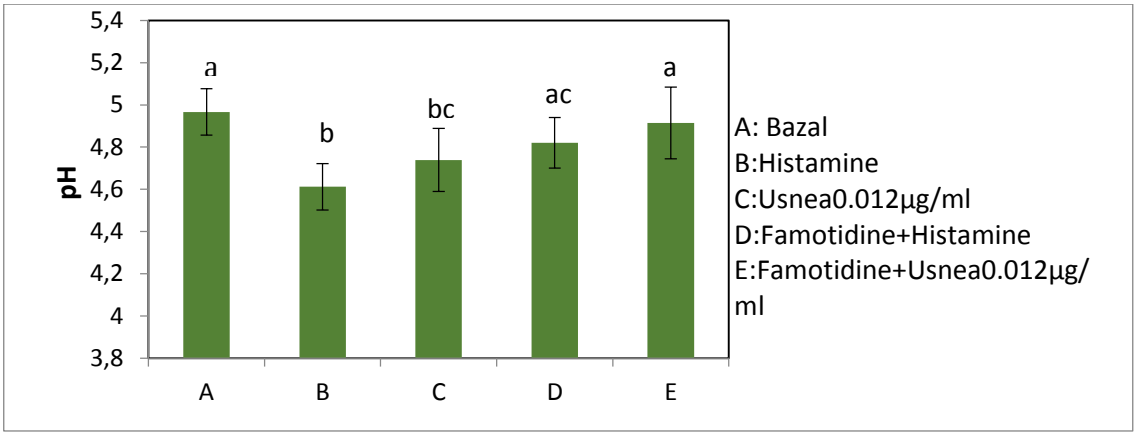
Şekil 4.5. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *usnea longissima*'nın 5 farklı dozunun fomatidin (10^{-6} M / ml) varlığında ve yokluğunda histamin (10^{-4} M / ml) ile uyarılmış mide asit sekresyon üzerine etkisi incelendi.

Usnea longissima 0,012 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. ($p<0,05$). Fakat bonyoda fomatidin varlığında *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısını istatistiksel olarak önemli düzeyde artırmadığı belirlendi Tablo 4.6 ve Şekil 4,6 ($p>0,05$, n=4).

Tablo 4.6. *Usnea longissima* nın 0,012 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	Histamine n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+Hist n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea0,012µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+ Usnea0,012µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	$4,96\pm0,11^{a}$	$4,61\pm0,11^{b}$	$4,82 \pm 0,12^{bc}$	$4,73 \pm 0,15^{ac}$	$4,91 \pm 0,17^{a}$
ΔpH	0	-0,35 ±0,14	-0,14 ±0,10	-0,22 ±0,15	-0,02 ±0,20

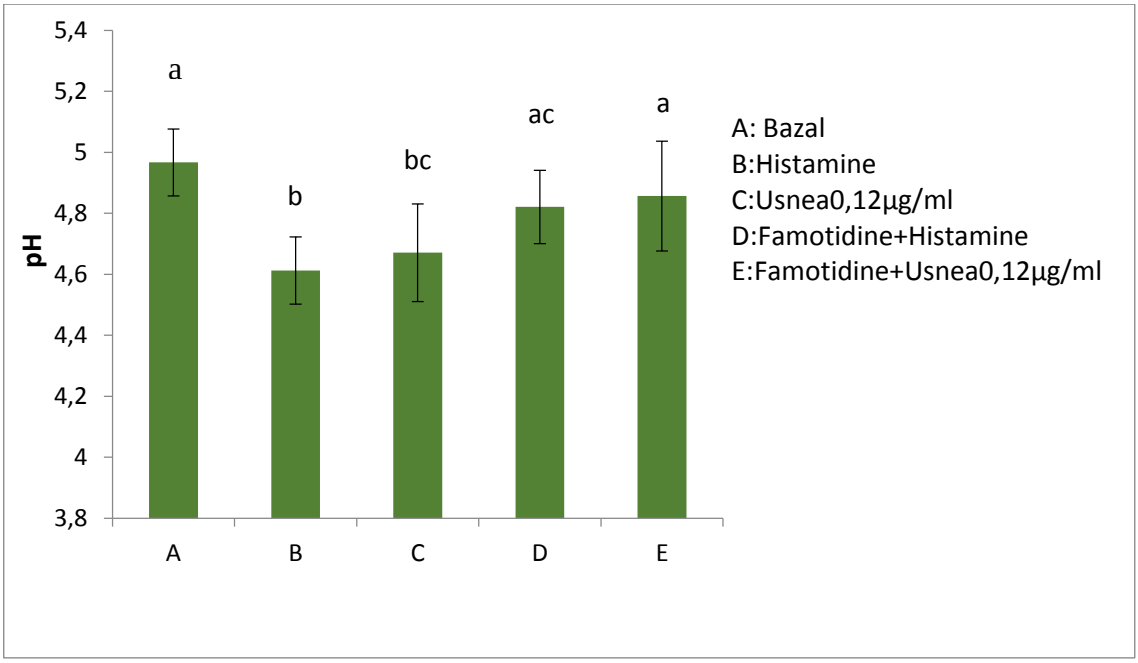


Şekil 4.6. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0,012 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 0,12 µg/ml, dozunun fomatidin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 0,12 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi ($p<0,05$). Fakat bonyoda fomatidin varlığında *Usnea longissima nın* 0,12 µg/ml dozunun mide asit salgısını artırmadığı belirlendi ($p>0,05$) Tablo 4.7 ve Şekil 4.7.

Tablo 4.7. *Usnea longissima* nın 0,12 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	Histamine n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+Hist n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea0,12µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+ Usnea0,12µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	$4,96\pm0,11^{a}$	$4,61\pm0,11^{b}$	$4,82 \pm 0,12^{bc}$	$4,67 \pm 0,16^{ac}$	$4,85 \pm 0,18^{a}$
ΔpH	0	-0,35 ±0,14	-0,14 ±0,10	-0,29±0,13	-0,11±0,18

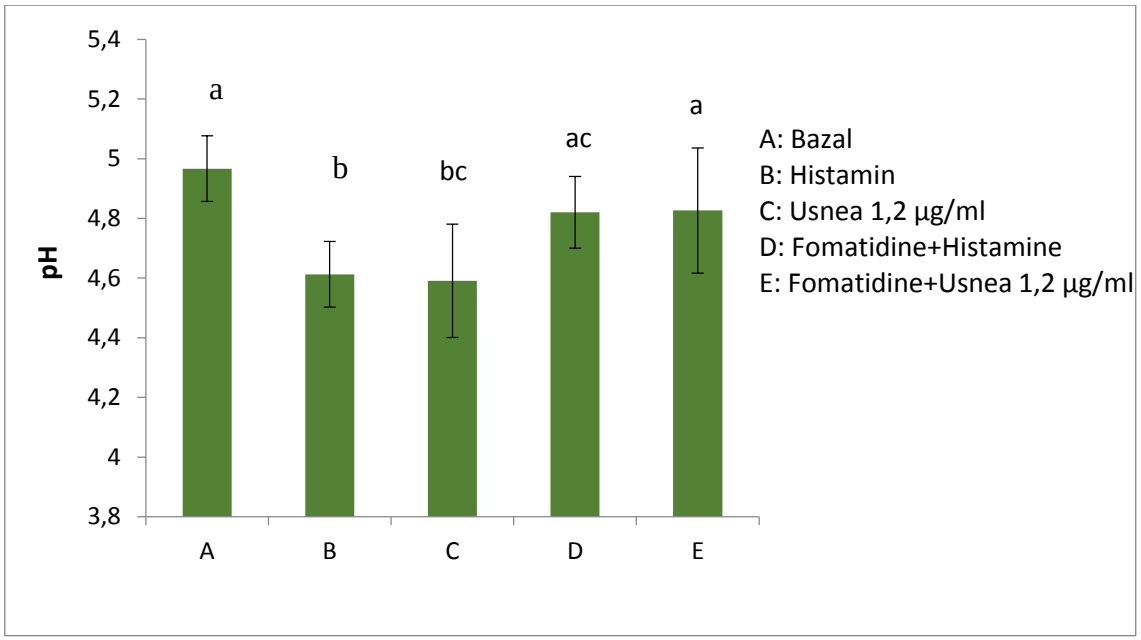


Şekil 4.7. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 0,12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 1,2 µg/ml, dozunun fomatidin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 1,2 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi ($p<0,05$). Fakat bonyoda fomatidin varlığında *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısını artırmadığı belirlendi ($p>0,05$) Tablo 4.8 ve Şekil 4.8.

Tablo 4.8. *Usnea longissima* nın 1,2 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir. n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\overline{X}$±SD	Histamine n=4 $\overline{X}$±SD	Fomatidine+Hist n=4 $\overline{X}$±SD	Usnea1,2µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD	Fomatidine+Usnea1,2µg/ml n=4 $\overline{X}$±SD
pH	$4,96±0,11^{a}$	$4,61±0,11^{b}$	$4,82 \pm 0,12^{bc}$	$4,66 \pm 0,16^{ac}$	$4,84 \pm 0,18^{a}$
ΔpH	0	-0,35 ±0,14	-0,14 ±0,10	-0,24±0,24	-0,12±0,17

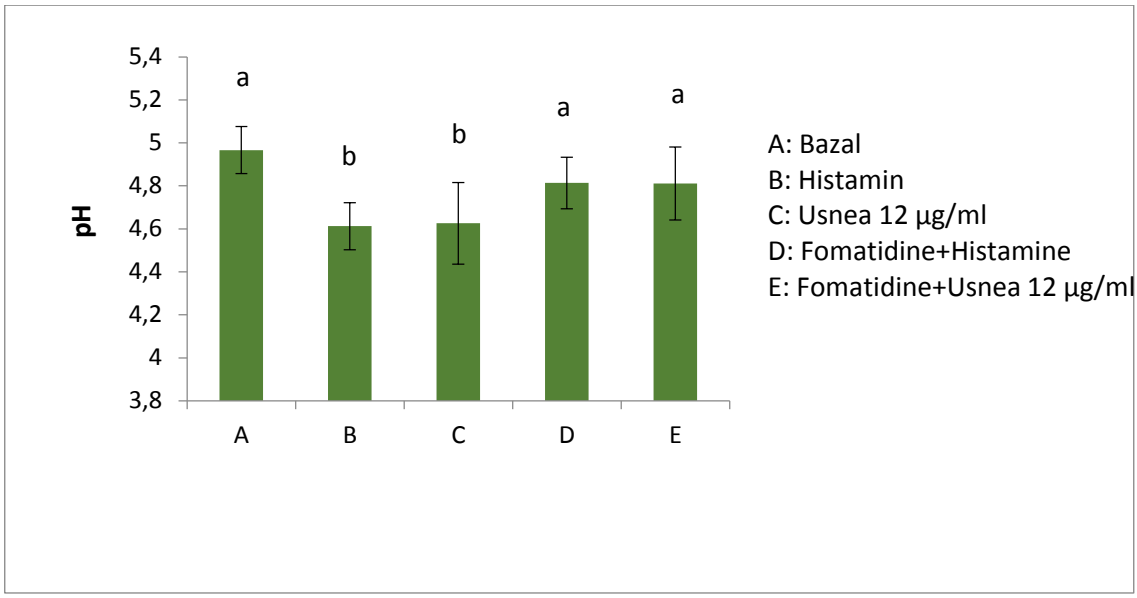


Şekil 4.8. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 1,2 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 12 µg/ml, dozunun fomatidin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *Usnea longissima* 12 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. ($p<0,05$). Fakat bonyoda fomatidin varlığında *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısını artırmadığı belirlendi ($p>0,05$) Tablo 10 ve Şekil 22.

Tablo 4.9. *Usnea longissima* nın 12 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	Histamine n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+Hist n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea12µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine + Usnea12µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	4,96±0,11[a]	4,61±0,11[b]	4,82 ± 0,12[b]	4,62 ± 0,19[a]	4,81 ± 0,17[a]
ΔpH	0	-0,35±0,14	-0,14 ±0,10	-0,17±0,16	-0,23±0,21

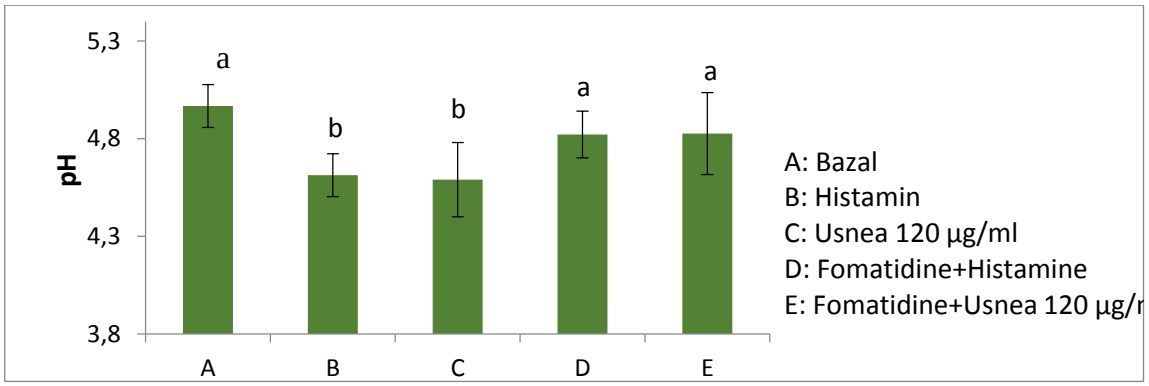


Şekil 4.9. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 12 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima* 120 µg/ml, dozunun fomatidin varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisinin incelediğinde, *Usnea longissima* 120 µg/ml, dozunun mide asit sekresyonu üzerine etkisi bazal pH ile karşılaştırıldığında mide asit salgısını artırdığı bu artışın istatistiksel olarak önem arzettiği belirlendi. ($p<0,05$). Fakat bonyoda fomatidin varlığında *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısını artırmadığı belirlendi ($p>0,05$) Tablo 4.10 ve Şekil 4.10.

Tablo 4.10. *Usnea longissima* nın 120 µg/ml dozunun fomatidin varlığında mide asit salgısı üzerine etkisi. Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklar istatistiksel olarak önemlidir n=4 ($p<0,05$).

	Bazal n=4 $\bar{X}$±SD	Histamine n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine+Hist n=4 $\bar{X}$±SD	Usnea120µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD	Fomatidine + Usnea120µg/ml n=4 $\bar{X}$±SD
pH	$4,96\pm0,11^{a}$	$4,61 \pm 0,11^{b}$	$4,82 \pm 0,12^{b}$	$4,59 \pm 0,19^{a}$	$4,82 \pm 0,21^{a}$
ΔpH	0	-0,35 ±0,14	-0,14 ±0,10	-0,37±0,16	-0,11±0,24



Şekil 4.10. İzole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima nın* 120 µg/ml dozunun mide asit salgısı üzerine etkisi n=4 ($p<0,05$).

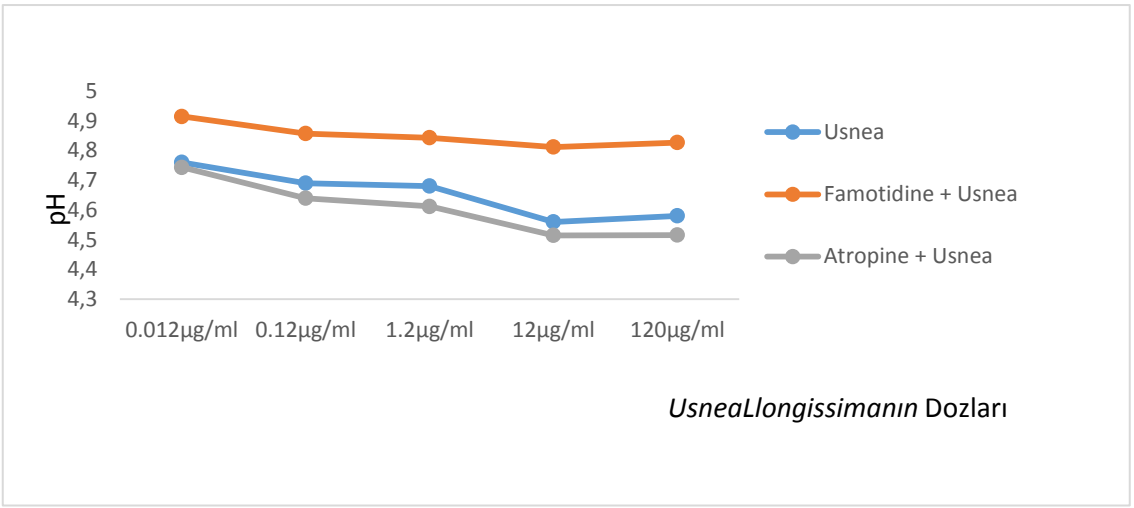
İzole edilmiş sıçan midesinde bazal mide asit salgısı ile *Usnea longissima'nın* beş farklı dozunun famotidin varlığındda ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği veriler Tablo 4.11'de sunulmuştur. Aynı şekilde bazal mide asit salgısı ile *Usnea longissima'nın* beş farklı dozunun atropin varlığındda ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği veriler Tablo 4.12'de verilmiştir. H_2 reseptör antagonisti famotidine varlığında ve M_3 reseptör antagonisti atropin varlığında izole edilmiş sıçan midesinde *Usnea longissima'nın* farklı dozlarının mide asit salgısı üzerine etkileri Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. *Usnea longissima*'nın beş farklı dozunun fomatidine varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi

Usnea longissimanın fomatidine varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi	pH $\underline{X}$±SD	ΔpH $\underline{X}$±SD
Bazal	4,96±0,11	0
Histamine	4,61 ± 0,11	-0,35 ±0,14
Fomatidine + Histamine	4,82 ± 0,12	-0,14 ±0,10
Usnea 0,012µg/ml	4,73 ± 0,15	-0,22 ±0,15
Fomatidine + Usnea 0,012µg/ml	4,91 ± 0,17	-0,02 ±0,20
Usnea 0,12 µg/ml	4,67 ± 0,16	-0,29±0,13
Fomatidine+Usnea0,12µg/ml	4,85 ± 0,18	-0,11±0,18
Usnea 1,2 µg/ml	4,66 ± 0,16	-0,24±0,24
Fomatidine + Usnea 1,2 µ/ml	4,84 ± 0,18	-0,12±0,17
Usnea 12 µg/ml	4,62 ± 0,19	-0,17±0,16
Fomatidine + Usnea 12 µg/ml	4,81 ± 0,17	-0,23±0,21
Usnea 120µg/ml	4,59 ± 0,19	-0,37±0,16
Fomatidine +Usnea120µg/ml	4,82 ± 0,21	-0,11±0,24

Tablo 4.12. *Usnea longissima* 'nın beş farklı dozunun atropin varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi

Usnea longissimanın atropin varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi	$\overline{X}$pH ±SD	$\overline{X}$ΔpH ±SD
Bazal	5,06±0,09	0
Ach	4,47 ± 0,13	-0,58±0,19
ACh+Atropine	4,79 ± 0,09	-0,27 ±0,15
Usnea 0,012µg/ml	4,8 ± 0,29	-0,26 ±0,27
Atropin + Usnea 0,012µg/ml	4,74 ± 0,29	-0,32 ±0,28
Usnea 0,12 µg/ml	4,71 ± 0,36	-0,34±0,31
Atropin+Usnea0,12µg/ml	4,63 ± 0,23	-0,41±0,22
Usnea 1,2 µg/ml	4,70 ± 0,32	-0,35 ±0,29
Atropin + Usnea 1,2 µ/ml	4,61 ± 0,21	-0,45 ±0,23
Usnea 12 µg/ml	4,51 ± 0,20	-0,54±0,19
Atropin + Usnea 12 µg/ml	4,51 ± 0,14	-0,56±0,18
Usnea 120µg/ml	4,57 ± 0,24	-0,39±0,36
Atropin+Usnea120µg/ml	4,51 ± 0,14	-0,45±0,32



Şekil 4.11. *Usnea longisima*'nın farklı dozları, fomatidine (H_2 reseptör antagonisti) ve atropine (M_3 reseptör antagonisti) varlığında mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4). Usnea ile Atropin + Usnea arasında elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Usnea ile Famotidine + Usnea arasında elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Antiinflammatuvar, anti-ülserojenik ve antioksidan, rollerinden dolayı *Usnea longissima* Ach., liken türü üzerinde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *Usnea longissima* Ach., çeşitli biyolojik etkilere sahip kimyasal bileşikler içerdiği rapor edilmiş ayrıca bunlar arasında en önemli olanın Usnik asit olduğu ve bu maddenin gastrik asit sekresyonu üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.[1]

Odabaşoğlu ve ark.[59] 2004 yılında yaptıkları üç liken türünün Antioksidant aktiviteleri ve Fenolik içeriklerinin karşılaştırılması isimli çalışmada; *U. longissima*'dan elde edilen su ve metanol ekstrelerinin toplam fenolik içerikleri, antioksidan aktiviteleri, indirgeme güçleri test edilmiştir. *U. longissima*'nın metanol ekstresi güçlü antioksidan aktivite göstermiştir. Metanol ekstresinin düşük fenolik içeriği (38.6 mg/g liyofilizat) olmasına rağmen, güçlü antioksidan aktivitesinin varlığı tespit edilmiştir. Öte yandan indirgeme güçleri ve ekstrelerin toplam fenolik içerikleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Yine 2005 yılında Choudhary ve ark.[60] Tıbbi önemi olan *Usnea longissima'*dan elde edilen Fenolik bileşiklerin biyoaktivitesi başlıklı makalede *Usnea longissima'dan* longissiminone A, longissiminone B ve glutinol izole edilmiştir. Longissiminone A'nın, hücre bazlı bir deneyde, güçlü anti-inflamatuar aktivite göstermiştir. Hücre ömür uzunluğu deneyinde, bu bileşiklerin 200 ug/mL konsantrasyonunda hücreler %100 canlılık göstermiştir.

2005 yılında Halıcı ve ark.[61] yapmış olduğu "Ratlarda İndometazin ile Oluşturulan Mukozal Hasar ve Antioksidant Enzim Aktivitesi Üzerine *Usnea longissima*' nın sulu Ekstraktının etkileri" başlıklı makalede, *Usnea longissima*'dan elde edilen su ekstresinin antiülserojenik etkisi farelerde indometasin kaynaklı ülser modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Deney grupları altı fareden oluşmuştur. 50, 100 ve

200 mg/kg vücut ağırlık konsantrasyonları oluşturulmuş ve negatif kontrol (yalnızca indometasin ile muamele edilmiş) ve pozitif kontrol (ranitidin) kontrol grupları ile karşılaştırma yapılmıştır. *Usnea longissima*'nın su ekstresinin her konsantrasyonu, negatif kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde antiülserojenik aktivite göstermiştir. Ancak yüksek aktivite 100 mg/kg vücut ağırlık ile gözlenmiştir (%79.8). Pozitif antioksidan olarak kullanılan troloks ve askorbik asit ile karşılaştırıldığında *Usnea longissima*'nın su ekstraktı orta derecede yüksek aktivite göstermiştir. Buna ek olarak, antioksidan enzimlerin süperoksit dismutaz katalaz ve glutation S-transferaz farelerin mide dokularında antiülserojenik aktivitesi üzerine faaliyetlerini ortaya çıkarmak için uygulamalar gerçekleştirilmiş ve pozitif ve negatif kontrol grupları ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu sonuçlar *Usnea longissima*'nın su ekstraktının indometasin kaynaklı ülserlerde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Bayır ve ark.[62] 2006 da yaptıkları; " Liken Etken Maddesi Olan Diffraktaik asit ile Ratlarda Nötrofil-İnfiltrasyonu ve Oksidatif stres ile oluşturulan Gastrik mukoza Lezyonlarının İnhibisyonu" başlıklı makalede; *Usnea longissima*'dan elde edilen diffraktaik asidin indometasin ile indüklenen mide lezyonları üzerindeki antiülserojenik aktiviteleri araştırılmıştır. 25, 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarındaki Diffraktaik asit ve ranitidinin (50 mg/kg) , sırasıyla % 43,5 , % 52,9 , % 91,4 , % 96,7 ve % 72,7 oranlarında gastrik lezyonları azalttığı belirlenmiştir. Farelerin her muamele edilen gruplarında, antioksidan enzimler süperoksit dismutaz katalaz glutatiyon peroksidaz indirgenmiştir. Glutatyon ve lipid peroksidasyonunun in vivo aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuçta Diffraktaik asit nötrofil infiltrasyonu etkilerini azaltmasının yanında, gastroprotektif etkisinin antioksidan savunma sistemleri üzerindeki etkilerine bağlı olduğu ortaya çıkmıştır.

Odabaşoğlu ve ark.[63] 2006 yılında yapmış oldukları; "Ratlarda İndometazinin Neden Olduğu Mide Ülseri Üzerine Usnik Asitin Mide Koruyucu ve Antioksidant Etkileri" isimli çalışmada, *Usnea longissima*'dan izole edilen usnik asidin 25, 50, 100 ve 200 mg / kg vücut ağırlığı dozlarına sahip olan sıçanlarda indometazin kaynaklı mide ülserinin gastroprotektif etkisi araştırılmıştır. Gastrik lezyonları, indometasin (25 mg / kg vücut ağırlığı) ile tedavi edilen grup ile karşılaştırıldığında usnik asitin bütün dozlarında önemli ölçüde azalma göstermiştir. Mide dokularında deneme yapılan hayvanlarda in vivo antioksidan seviyesi değerlendirilmiştir. Indometasin yönetimi, süperoksit dismutaz, glutation peroksidaz ve indirgenmiş glutation seviyesinde azalma gösterirken, lipid peroksidasyon düzeyinde ($p<0.05$) önemli seviyede artışa neden olmuştur. Usnik asitin tüm dozlarının uygulanması sonucunda eğilimler tersine dönmüştür. Bununla birlikte indometasin tarafından artan katalaz glutatiyon redüktaz ve miyeloperoksidaz aktivitelerinin, usnik asitin ve ranitidin ile tedavi edilen gruplarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca gastrik mukozal kurucu nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir nitrik oksit symbase faaliyetleri usnik asitin mevcut olduğu-(100mg/kg) dokularda, ranitidin-(50mg/kg) ve indometazin ile muamele edilen sıçan gruplarında araştırılmıştır. Usnik asitin uygulaması ve ranitidin, indometasin ile tedavi edilen grup ile karşılaştırıldığında, constituve nitrik oksit sentaz etkinliğini artırmış ve indirgenmiş nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltmıştır.

2007 yılında Kim ve ark.[64] tarafından yapılan; "*Umbilicaria esculenta* ve *Usnea longissima*' nın Metanol Ekstraktlarının Melanogenez inhibitör etkileri" adlı bir çalışmada ise; yenilebilir ve tıbbi likenlerden olan *Umbilicaria* (Gyrophora) *esculenta* ve *Usnea longissima*'nın metanol ekstrelerininin in vitro melanojenez inhibitör etkileri araştırılmıştır. İki liken türünün metanol ekstresi nin toplam fenolik bileşiklerin miktarlarının sırasıyla %1,46 ve %2,62 olduğu belirlenmiştir. Ekstrelerin antioksidant

etkilerini değerlendirmek amacıyla Difenil 1-2-Tikrik hidrozil aktivitelerinin sırasıyla % 72,8 ve %80,7 olduğu görülmüştür. Linoleik asit kullanılarak lipid peroksidasyonunun inhibisyon oranlarının % 92,1 ve % 97,3; tirozinaza karşı ekstrelerin inhibisyon oranlarının % 67,4 ve % 84,8 olduğu tespit edilmiştir. Ekstrelerin insan melanom hücrelerinde melanin oluşumunu azalttığı belirlenmiştir.

Uysal ve ark.[65] 2009 da "*Drosophila melanogaster* in ömür uzunluğu üzerine Usnea longissima nın sulu extraktının etkileri" başlıklı makalede yaptıkları çalışmada, *U. longissima*'dan elde edilen su ekstraktının *Drosophila melanogaster* üzerindeki ömür uzunluğuna etkisi araştırılmıştır. Su ekstrelerinin farklı konsantrasyonlarının (0,5, 1,0, 1,5, 2,0 ve 2,5 ml/100 ml ortamı) etkisi tek tek kontrol ve uygulama grupları için *Drosphila melanogaster* dişi ve erkek popülasyonu halinde tatbik edilmiştir. Son iki grup (2,0- 2,5 ml/100 ml ortam), kontrol grubuna göre daha kısa yaşama sebep olurken, ilk üç uygulama grubu (0,5 – 1,5 ml/100 ml ortamı) ömür uzunluğunda artışa sebep olduğu anlaşılmıştır.

2011 yılında Ağar ve ark.[66] yaptığı in vitro şartlarda Aflatoksin B1 in neden olduğu oksidatif hasar ve genotoksiditeye karşı *Usnea longissima* nın metanol ektraktının koruyucu aktivitesi isimli bir diğer çalışmada ise *Usnea longissima*'dan elde edilen metanol ekstresinin insan kan kültürü hücrelerinde aflatoksin B1 in neden olduğu genotoksisite ve oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmıştır. Ekstraktın, insan lökosit hücrelerinde aflatoksin B1'in neden olduğu Super oksit dismutaz ve Glutation peroksidase enzimleri üzerindeki olumsuz etkileri azaltan bir aktivite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda bu ekstraktın kuvvetli anti-genotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Yine 2011 yılında yapılan bir çalışmada; Atalay ve ark.[67] *Usnea longissima*'dan izole edilen doğal bileşenlerin lipit peroksidasyon inhibisyonu ve Diphenyl-1-picryl

hydrazyl radikal süpürme etkileri incelenmiştir. Elde edilen bileşikler arasında, isidiophorin, rhizonaldehyde, rhizonyl alkol ve pulmonarianinin test edilen diğer fenolik bileşikler ile karşılaştırıldığında daha iyi bir lipid peroksidasyon inhibisyon gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte usnik ve diffraktaik asidin antioksidan potansiyele sahip olmadığı tespit edilmiştir. [67]

Odabaşoğlu ve ark.[68] yaptıkları bir çalışmada, tavşan femurlarındaki titanyum implantasyonundan sonra çevre dokulardaki çeşitli kaspaz aktivasyonu ve oksidatif hasar dahil olmak üzere, apoptosize karşı *Usnea longissima*'nın majör içeriklerinin in vivo etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, temel moleküler mekanizmaları ortaya konmuştur. *Usnea longissima'*dan elde edilen liken metabolitinin nekrozdan farklı olarak apoptotik morfolojisi ile kaspaz-bağımlı hücre ölümünü aktive ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar *Usnea longissima*'dan elde edilen diffraktaik asidin etkili proapoptotik maddeler olarak geliştirilebilir olduğu fikrini ortaya koymuştur. Ayrıca bu etken maddenin kaspaz-bağımlı apoptotik hücre ölümünü indüklediği görülmüştür.

Usnea longissimanın yukarıda bahsedilen etkileri genelde antioksidan etkilerin üzerine olduğu görülmektedir. Ancak in vitro şartlarda mide asit sekresyonu üzerine çalışmalara pek raslanmamıştır. Bu nedenle *Usnea longissimanın* HCI salgısı üzerine invitro ortamda direk etkinin neler olacağını çalışmamızda planladık. Midede hidroklorik asit üretimi ve sekresyonuna ile ilgili olarak genel kanaat ve kabul edilen görüş; bu sürecin üç yol üzerinden olduğu şeklindedir. Bu yollar; histamin ile parakrin uyarılma, asetilkolin ile nöronal uyarılma ve gastrin ile hormonal uyarılmadır.[49]

Yaptığımız çalışmada, izole edilmiş rat midesinde histamin (parakrin yol, H_2 reseptör agonisti), ACh (nöronal yol, muskarinik reseptör agonisti) ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine *Usnea longissima*'nın beş farklı dozunun etkilerini ayrı ayrı inceledik. Yaptığımız araştırmada mide asit salgısına üzerine *Usnea longissima*'nın

muhtemel etkileri ve bu etkilerin hangi yollar üzerinden meydana getirildiği aydınlatılmaya çalışıldı.

İzole edilmiş rat midesinde histaminin, *Usnea longissima*'nın çeşitli dozları ve fomatidine varlığında ve yokluğunda mide asit salgısı üzerine etkisi belirlendi.

Histamin midenin mukazal yüzeyinde bulunan ECL (enterokromafin) hücreleri tarafından salgılanır ve parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazın aktivasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak cAMP oluşumu artar. Artan cAMP, H^+, K^+-ATP az'm aktivasyonuna neden olur. Sonuçta parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda salman H^+ ve Cl^-, HC1 şeklinde birleşir ve asit oluşur. [49]

İn vitro ortamda standart bazal mide asit salgısı belirlendikten sonra histamimin 10^{-4} M lük dozu ile rat midesi uyarıldı. Histaminle uyarılmış rat midesinden elde edilen pH değeri bazal pH değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. *Usnea longissima*'nın çeşitli dozlarının (0.012, 0.12, 1.2, 12, 120 µg/ml) mide asit salgısı üzerine etkinliğine bakıldığında asit salgısında önemli ölçüde artışa neden olduğu belirlendi. İzole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde *Usnea longissima*'nın mide asit salgısı üzerine etkisini incelenirken mide asit salgısına sebep olan parakrin yolak, bir H_2 reseptör antagonisti olan fomatidine ile bloke edilince *Usnea longissima*'nın mide asit sekresyonunu etkilemediği görüldü.

İzole edilmiş rat midesinde ACh, *Usnea longissimanın* çeşitli dozları ve atropine varlığında bu liken türünün mide asit salgısı üzerine etkisi belirlendi.

Kolinerjik bir ajan olan ACh, parietal hücreler üzerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörlerine bağlanarak asit salgısını direkt olarak uyarır. Asit salgısının nörojenik (M_3 muskarinik) yoldan uyarılması, intraselüler kalsiyum salınımına ve inositol trisphosphate üretimiyle fozfolipaz C aktivasyonuna neden olur.[52] H^+, K^+-ATP az'ın

aktivasyonu artar. Sonuçta parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda salınan H^+ ve Cl^-, HCl şeklinde birleşir ve asit oluşur.[49]

İn vitro ortamda standart bazal mide asit salgısı belirlendikten sonra ACh 10^{-6} M lük dozu ile rat midesi uyarıldı. ACh ile uyarılmış rat midesinden elde edilen pH değeri bazal pH değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. *Usnea longissima*'nın çeşitli dozlarının mide asit salgısı üzerine etkinliğine bakıldığında asit salgısında önemli ölçüde artışa neden olduğu, İzole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde *Usnea longissima*'nın mide asit salgısı üzerine etkisini incelenirken mide asit salgısına sebep olan nöral mekanizma atropine ile bloke edildi. Bu durumda *Usnea longissima*'nın mide asit sekresyonunu uyardığı ve bazal pH değerlerine göre istatistiksel olarak $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir pH artışına neden olduğu belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; *Usnea longissima* ektraktının 5 farklı dozunun mide asit sekresyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi. M_3 reseptör antagonisti Atropin ve H_2 reseptörü antagonisti fomatidin kullanılarak *Usnea longissima* 'nın etki yolağı belirlenmeye çalışıldı. *Usnea longissima*'nın bu etkisinin histamin yolağı üzerinden olduğu görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda mide asit salgısını artıran *Usnea longissima* 'nın mide asit salgısını M_3 reseptörü üzerinden değilde H_2 reseptörü üzerinden yapıldığı düşünülebilinir.

Elde ettiğimiz bulguların, *Usnea longissima* ve bileşikleri ile yapılacak farmakolojik araştırmalara temel oluşturarak literatüre katkıda bulunacağı ve daha ileride yapılacak çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir. Ayrıca elde edilen sonuçların, araştırmacılara ve konu ile ilgili sektörlere aydınlatıcı bilgi sağlayacak nitelikte bulgular oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla beraber *Usnea longissima* bileşiklerinin söz konusu biyolojik etkilerinin moleküler düzeyde ve farklı teknikler kullanılarak daha detaylı incelenmesine de ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Halıcı MB. Bazı Likenlerden izole edilen maddelerin Sıçanlarda indometazin ile oluşturulan ülser modelinde Antiülserojen mekanizmalarının araştırılması. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Erzurum: 2007.
2. Karamanoğlu K. Türkiye'nin önemli liken türleri. *Ankara üniversitesi-Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 1971, 1: 1-50.
3. Güner H. *Likenlerin Biyolojisi ve Ege Bölgesinde Bulunan Bazı Türleri*. Ege Üniversitesi Basım Evi, Bornova, İzmir, pp: 32., 1986.
4. Aslan A. Oltu (Erzurum) Yöresine Ait Liken Florası Üzerine Araştırmalar. (Yüksek Lisans Tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Van: 1992.
5. Öztürk A, Aslan A. Likenlerin ekonomik özellikleri ve Kuzeydoğu Anadolu'dan bazı liken türleri. *Yüzüncü Yıl Universitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1991, 2: 27–42.
6. Brodo IM, Sharnoff SD, Sharnoff S, *Lichens of North America*. New Haven & London. Yale University Press, 2001.
7. Tutel B. Liken Biyolojisi ve Faydaları. *Marmara Üniversitesi-Eczacılık Dergisi*, 1986, 2: 185-194.
8. Zeybek N. Likenler ve sanayide önemi. *IV. Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı bildiri kitapçığı*, 1982, 91-95.
9. Huneck, S., The significance of lichens and their metabolites. *Naturwissenschaften*, 1999, 86:559–570.
10. Culberson, CF., Chemical and Botanical guide to Lichen Products. The Univ of North Carolina Press Chapel Hill: 1969.

11. Boustie J. Grube M. Lichens a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genetic Resources*, 2005, 3:273–287.

12. Cocchietto M, Skert N, Nimis PL, Sava G. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften*, 2002, 89:137–146.

13. Dilsizoğlu A, Kavuncuoğlu Z, Oba D. Eski ve yeni kullanım alanları, bilinmeyen yönleriyle likenler. *Tübitak Bilim ve Teknik*, 2004, 439: 86–89.

14. Öztürk A, Aslan A. Likenlerin ekonomik özellikleri ve Kuzeydoğu Anadolu'dan bazı liken türleri. *Yüzüncü Yıl Universitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1991, 2: 27–42.

15. Nash I, Thomas H. *Lichen Biology*. Cambridge University Press 304p, UK: 1996.

16. Aslan A. Lichens from The Regions of Artvin, Erzurum, and Kars (Turkey). *Israel Journal of Plant Sciences*, 2000, 48: 143-155.

17. Aslan A, Güllüce M, Öğütçü H. Bazı Likenlerin Antimikrobiyal Aktiviteleri Üzerine Bir Araştırma. *Biyoteknoloji (Kükem) Dergisi*, 1999, 22(2): 19-26.

18. Ağar G, Güllüce M, Aslan A, Bozarı S, Karadayı M, Orhan F. Mutation preventive and antigenotoxic potential of methanol extracts of two natural lichen. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2010, 4: 2132-2137.

19. Kotan E, Alpsoy L, Anar M, Aslan A, Ağar G. Protective role of methanol extract of *Cetraria islandica* (L.) against oxidative stres and genotoxic effects of AFB(1) in human lymphocytes in vitro. *Toxicology and Industrial Health*, 2011, 27: 599-605.

20. Ingólfsdottir, K., Molecules of interest: usnic acid. *Phytochemistry, 2002*, 61: 729–736.

21. Evans FJ, Schmidt RJ. Plants and plant products that induce contact dermatitis. *Planta Medica*, 1980, 38: 289.

22. Schwarz K, Bertelsen G, Nissen LR, Gardner PT, Heinonen MI. Investigation of plant extracts for the protection of processed foods against lipid oxidation. Comparison of antioxidant assays based on radical scavenging, lipid oxidation and analysis of the principal antioxidant compounds. *European Food Research Technology*, 2001, 212: 319-328.

23. Huneck, S., Yoshimura, I., Identification of lichen substances. Springer and Berlin Heidelberg, New York: 1996.

24. Vartia KO. Antibiotics in lichens. I. *Ann-Med Ex Biol Fenn*, 1950, 27: 46-54.

25. Gücin F, Dülger B, Aslan A. *Pseudoevernia furfuracea* (L.) Zopf. Likeninin Antimikrobiyal Aktivitesi. *Ekoloji-Çevre Dergisi*, 1997, 7: 22-24.

26. Honda NK, Vılegas W. The chemistry of lichens. *Química Nova*, 1998, 21: 110 125.

27. Emsen B, Yildirim E, Aslan A, Anar M, Ercisli S. Insecticidal effect of the extracts of *Cladonia foliacea* (Huds.) Willd. and *Flavoparmelia caperata* (L.) Hale against adults of tha Grain weevil, *Staphilus granarius* (L.) (Coleoptera: Curculionidae) *Egypt. J. Biol. Pest Co.* 2012, 22: 1455-149.

28. Ahad AM, Goto Y, Kiuchi F, Tsuda Y, Kondo K, Sato T. Nematocidal principles in "oakmoss absolute" and nematocidal activity of 2,4-dihydroxybenzoates. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39:1043–1046.

29. Purvis W. *Lichens*. The Natural History Museum, London: 2000.

30. Emmerıch R, Gıez I, Lange OL, et al. Toxicity and antifeedant activity of lichen compounds against the polyphagous herbivorous insect Spodoptera littoralis. *Phytochemıstry*, 1993, 33: 1389-1394.

31. Giez, I., Lange, OL. and Proksch, P., Growth retarding activity of lichen substances against the polyphagous herbivorous insect Spodoptera littoralis. *Biochemical Systematics and Ecology*, 1994, 22: 113-120.

32. Kathirgamanathar S, Ratnasooriya WD, Baekstrom P, Andersen RJ, Karunaratne V. Chemistry and bioactivity of physciaceae lichens Pyxineconsocians and *Geterodermia leucomelos*. *Pharma. Biol.* 2006, 44: 217-220.

33. Halıcı MG, Aksoy A. Erciyes Dağı'ndan Türkiye için yeni bir liken türü, *Sporastatia polyspora* (Nyl.) Grummann. XVII. Ulusal Biyoloji Kongresi, özet kitapçığı, 100, Adana: 2004.

34. Nishitoba Y, Nishimura H, Nishiyama T, Mizutani J. Lichen acids, plant growth inhibitors from *Usnea longissima*. *Phytochemistry*, 1987, 26: 3181–3185.

35. Aslan A, Öztürk A, Kaya E. Likenlerin Ekonomik Önemi ve Oltu Bölgesinden Önemli Liken Türleri, Geçmişten Geleceğe Oltu ve Çevresi Sempozyumu, Erzurum, 1998, 1-3:356-365.

36. Galun M. *Handbook of Lichenology,* CRC Pres Inc., Florida: 1988.

37. Tokat ZG. Ankara Bölgesi Likenlerinin Antimikrobaiyal Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara: 2004.

38. Biswas K. Common medicinal plants of Darjeeling and the Sikkim-Himalayas. pp: 90. 1956.

39. Asahina Y. Lichenologische Notizen (205). *J Jap Bot*, 1967, 42: 289– 294.

40. Davis EW, Yost JA. Novel hallucinogens from Eastern Ecuador. Botanical Museum Leaflets. *Harvard University*, 1983, 29: 291-295.

41. Rizzini CT. The uses of lichens in medicine. *Bras Med*, 1952, 66: 589-596.

42. Bastien JW. Pharmacopoeia of the Qollahuaya Andeans. Journal of Ethnopharmacology, 1983, 8: 97-111.

43. Gülluce M, Agar G, Aslan A, Karadayı M, Bozari S, Orhan F. Protective effects of methanol extracts from *Cladonia rangiformis* and *Umbilicaria vellea* against

known mutagens sodium azide and 9-aminoacridine. *Toxicology and Industrial Health*, 2011, 27: 675-82.

44. Güllüce M, Aslan A, Sokmen M, Sahin F, Adigüzel A, Agar G, Sokmen A. Screening the antioxidant and antimicrobial properties of the lichens Parmelia saxatilis, Platismatia glauca, Ramalina pollinaria, Ramalina polymorpha and Umbilicaria nylanderiana. *Phytomedicine*, 2006, 13: 515-521.
45. Gülçin I, Oktay M, Kufrevioglu OI, Aslan A. Determinations of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L). *Ach. J. Ethnopharm*, 2002, 79: 325–329.
46. Altun D. Usnea longissima Ach. Likeninin Drosophila Melanogaster' İn Çeşitli Gelişim Parametreleri ve Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum: 2007.
47. Abdullaev L, Riverón-Negrete H, Caballero-Ortega J, Manuel Hernández I, Pérez-López R, Pereda-Miranda J, Espinosa-Aguirre J. Use of in vitro assays to assess the potential antigenotoxic and cytotoxic effects of saffron (Crocus sativus L.). *Toxicol. In Vitro*, 2003, 17:731–736.
48. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 19 Baskı, pp.863-876. Ankara: 2011.
49. Topal A. Bazı Kantaron bileşiklerinin Mide Üzerine Etkisi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı. Erzurum: 2011.
50. Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol*, 2003, 94:1602-1618.
51. Junquiera LC, Corneiro J, Keley RO. Temel Histoloji (7th ed.), Ed. Aytekin Y, Barış Kitap evi, pp. 346-356. İstanbul: 1993.
52. Bölükbaşı F. Isı ve Çevre Fizyolojisi., 132-166. Ankara: 1989.
53. Saunders WB. international Edition. Text/Atlas of Histology. 1988.

54. Gürer AO. Anterior veya Posterior Gastrojejunostomi Yapılan Ratlarda Yüksek Kalorili Enteral Nütrisyonun Mide Boşalımına Etkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi. İstanbul: 2005.

55. Schubert ML, Shamburek R. Control of acid secretion. *Gastroenterol Clin North An*. 1990, 19: 1-25.

56. Bölükbaşı MF. Fizyoloji Ders Kitabı (Vucut Isısı ve sindirim), Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Yayınları, 413. Ders kitabı. Pp.1-351. Ankara: 1989.

57. Guyton CA, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri Ltd. Şti,; 795. Ankara: 1996.

58. Bölükbaşı MF. Enteroendokrin hücrelerin fizyoloji, önemleri. *Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1985, 32:518-532.

59. Odabaşoğlu F, Aslan A, Çakır A, Süleyman H, Karagöz Y, Halıcı M, Bayır Y, Comparison of antioxidant activity and phenolic content of three lichen species. *Phytotherapy Research,* 2004, 18: 938-941.

60. Choudhary MI, Azizuddin SJ. Atta-ur-Rahman. Bioactive phenolic compounds from a medicinal lichen, Usnea longissima. *Phytochemistry*, 2005, 66: 2346-2350.

61. Halıcı M, Odabaşoğlu F, Suleyman H, Çakır A, Aslan A, Bayır Y. Effects of water extract of Usnea longissima on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. *Phytomedicine*, 2005, 12: 656-662.

62. Bayır Y, Odabaşoğlu F, Çakır A, Aslan A, Süleyman H, Halıcı M, Kazaz C. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine,* 2006, 13: 584-590.

63. Odabaşoğlu F, Çakır A, Süleyman H, Aslan A, Bayır Y, Halıcı M, Kazaz C, Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology,* 2006, 103: 59-65.

64. Kim MS, Cho HB. Melanogenesis inhibitory effects of methanolic extracts of Umbilicaria esculenta and Usnea longissima. *Journal of Microbiology,* 2007, 45: 578-582.

65. Uysal H, Altun D, Aşkın H, Aslan A. Effects of water extract of Usnea longissima Ach. on the longevity of Drosophila melanogaster (Diptera: Drosophilidae)." *Fresenius Environmental Bulletin,* 2009, 18: 699-703.

66. Ağar G, Aslan A, Sarıoğlu EK, Alpsoy L, Çeker S. Protective activity of the methanol extract of Usnea longissima against oxidative damage and genotoxicity caused by aflatoxin B(1) in vitro. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2011, 41: 1043-1049.

67. Atalay F, Halıcı MB, Mavi A, Çakır A, Odabaşoğlu F., Kazaz C, Aslan A, Küfrevioğlu OI. Antioxidant phenolics from Lobaria pulmonaria (L.) Hoffm. and Usnea longissima Ach. lichen species. *Turkish Journal of Chemistry*, 2011, 35: 647-661.

68. Odabaşoğlu F, Yıldırım OS, Aygun H, Halıcı Z, Halıcı M, Erdogan F, Çadırcı E, Çakır A, Okumuş Z, Aksakal B, Aslan A, Ünal D, Bayır Y. Diffractaic acid, a novel proapoptotic agent, induces with olive oil both apoptosis and antioxidative systems in Ti-implanted rabbits. *European Journal of Pharmacology,* 2012, 674: 171-178.

69. Topal A, Çelebi F. Effects of *Nigella sativa* Aqueous Extracts on Gastric Acid Secretion in Isolated Rat Stomach. *Journal of Kafkas Universitesi Veterinary Faculty*, 2011, 531-536.

70. Topal A, Çelebi F. Hiperisin'in İzole Edilmiş Sıçan Midesinde Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2011, 6: 201-208.

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Tubanur ASLAN
Doğum tarihi	26.09.1989
Doğum yeri	Erzurum
Medeni hali	Bekar
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	0442 231 55 46
Faks	
E-mail	tubanuraslan@yahoo.com
Eğitim	
Lise	Mecidiye Anadolu Lisesi
Lisans	Fen Fakültesi, Biyoloji
Yüksek lisans	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Fizyoloji, Deney yapmak, müzik dinlemek	

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-52 — 24.02.2014
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı. — ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 20.02.2014 tarih ve 36643897- sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Fikret ÇELEBİ'nin yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuarında yürütülecek olan **"Usnea Longissima Ach. Liken Türünün Metanol Ekstresinin İn Vitro Sıçan Midesinde Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi"** başlıklı araştırma tezi çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 20.02.2014 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 40 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı
25.4
25.2.2014

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 20.02.2014
Toplantı Sayısı : 1
KARAR N0 : **40-** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Fikret ÇELEBİ'nin yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuarında yürütülecek olan **"Usnea Longissima Ach. Liken Türünün Metanol Ekstresinin İn Vitro Sıçan Midesinde Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi"** başlıklı araştırma tezi çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 20.02.2014 tarih ve 36643897- sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-231 47 30 **Fax** : 0-442-231 55 63 **e-mail:** hadyek@atauni.edu.tr