

Farelerde Korunga Bitkisinin (*Onobrychis viciifolia*) Bağırsaklara Etkisi ^[1]

Sinan İNCE * 

Ayhan FİLAZİ **

[1] Aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir

* Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ANS Kampüsü, 03200, Afyonkarahisar - TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110, Dışkapı, Ankara - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): 2009/008-A

Özet

Bu araştırmada, korunga bitkisi (*Onobrychis viciifolia*) ekstraktının Wistar albino soyu en az iki aylık fare jejunum ve ileumu üzerindeki etkilerinin izole organ banyosunda *in vitro* testlerle ortaya konması amaçlanmıştır. Jejunum ve ileum dokusunda, asetilkolin EC₅₀, betanekol EC₅₀, atropin (10^{-8} - 10^{-7} M) ve korunga ekstraktı 0.1-6.4 mg/ml derişimlerde uygulanarak tek başlarına ve bir arada doku üzerindeki etkileri incelendi. Ayrıca histamin ve nikotinin jejunum ve ileum üzerindeki etkileri incelendi. Ekstraktın (6.4 mg/ml) fare jejunum ve ileum düz kası üzerinde gevşetici etki yaptığı, asetilkolin EC₅₀ ve betanekol EC₅₀'nin ekstrakt (3.2 ve 6.4 mg/ml) varlığında kastırıcı etkilerinin, atropin varlığında ekstraktın (6.4 mg/ml) gevşetici etkisinin azaldığı ve böylece bitkinin antimuskarinik ajan olarak rol oynadığı belirlendi. Bitki ekstraktının bağırsaklar üzerindeki etkilerini reseptörler düzeyinde oluşturduğu, bu etkinin görülmesinde içeriğinde bulunan etkin maddelerin özellikle de flavonoidlerin rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Keywords: Bağırsak, Fare, İzole organ, Korunga

The Effects of Sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) on Intestine in Mice

Summary

In this study, it was aimed to determine the effects of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) extract on jejunum and ileum smooth muscle of Wistar albino mice of at least 2 months age *in vitro* by using an isolated organ bath. The effects of acetylcholine EC₅₀, bethanechol EC₅₀, atropine (10^{-8} - 10^{-7} M) and 0.1-6.4 mg/ml concentration of the sainfoin extract were administered alone and in combinations to jejunum and ileum. Furthermore, the effects of histamine and nicotine on jejunum and ileum were studied. Extract (6.4 mg/ml) has inhibitory effects on the smooth muscles of mice jejunum and ileum; the contractions of acetylcholine EC₅₀ and bethanechol EC₅₀ was decreased by the presence of the extract at 3.2 and 6.4 mg/ml concentrations. The inhibitory effects of the extract at 6.4 mg/ml concentration was decreased by the presence of atropine. These results indicate that this plant acts as an antimuscarinic agent. The effects of the plant extract on the receptors of intestine were probably mediated due to its active components, especially flavonoids.

Anahtar sözcükler: Intestine, Isolated organ, Mice, Sainfoin

GİRİŞ

Korunga, Fabaceae ailesi, papilionidae altfamilyasından olan bir baklagil yem bitkisi. Yurdumuzun özellikle Orta ve Doğu Anadolu ile geçit bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilir ¹. Bitkilerin farmakolojik etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda; bitkilerin ağrı kesici, bağırsak motilitesini azaltıcı ya da artırıcı, ülser, yara gibi hastalıkları iyileştirici özelliklerinin içerdikleri maddelerden dolayı gerçekleştiği ve özellikle halk arasında yaygın bir şekilde tercih edildiği bildirilmektedir ²⁻⁵. Nitekim gelişen teknoloji ile birlikte alternatif olarak bitki-

lerle tedavi şeklide günümüzde önemini artırmaktadır.

Bu çalışmada amaç, hayvan beslemede yaygın şekilde kullanılan korunga bitkisinin *in vitro* olarak fare jejunum ve ileumunda çeşitli agonist [asetilkolin (Ak), betanekol] ve antagonistleri (atropin) kullanarak etkilerini değerlendirmektir. Böylece önemli bir kaba yem bitkisi olan korunganın fareler kullanılarak memelilerin sindirim kanalına olan etkisi hakkında bir fikir edinilmesi mümkün olabilecektir.



İletişim (Correspondence)



+90 272 2281312



since@aku.edu.tr

MATERYAL ve METOT

Bitki materyali: Korunga bitkisi materyali Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümünden 2005 yılı mayıs ve temmuz ayları arasında temin edilerek gövde ve yaprakları yıkanıp kurutuldu. Toz haline getirildikten sonra Lutterodt ³'ün bildirdiği yöntemle göre ekstrakte edilerek çalışmada kullanıldı.

Deney hayvanları: Çalışmada, 25-35 g ağırlığında, en az 2 aylık Wistar albino soyu toplam 18 erkek fare kullanıldı. Çalışma ile ilgili Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (2005/03).

Farmakodinami çalışması: Deneylerde kullanılan dokuların alınması ve izole organ banyosuna asılmasında uygulanan yöntem Blattner ve ark.⁹'ünün bildirdiği şekilde yapıldı. Deneylerdeki verilerin eldesinde TDA 97 polygraph sistem (MAY), FDT-10A izometrik gerim ileticisi (MAY), WBC 3446V2 su banyosu ve sirkülasyon sistemi (MAY) kullanıldı. Deneylere başlanarak elde edilen kasılmalar ve gerimdeki değişimler izometrik gerim ileticisi aracılığı ile ölçüldü ve bilgisayara kaydedildi. Elde edilen yanıtların değerlendirilmesi, söz konusu ilaçların EC₅₀ parametrelerinin karşılaştırılması ile yapıldı. En yüksek kasılmada elde edilen değer %100 kabul edilerek, diğer derişimlerde elde edilen kasılmaların % değerleri hesaplandı.

Protokoller: Dokular organ banyosunda dengelendikten sonra, fare jejunumu ve ileumu üzerine aşağıda belirtilen 6 protokol uygulandı;

1. Ekstraktın tek başına etkisi
2. Ak ve betanekolün tek başlarına etkisi
3. Ekstrakt ile Ak EC₅₀ kombinasyonu
4. Ekstrakt ile betanekol EC₅₀ kombinasyonu
5. Ekstrakt ile atropin kombinasyonu
6. Nikotin ve histaminin tek başlarına etkisi

İstatistiksel analiz: İstatistiksel hesaplamalarda "SPSS 11.5" ⁷ paket programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Ak ve betanekol kontrolü ile ilaçların tek başlarına veya bitki ekstraktı ile bir arada, atropin ile ekstraktın birlikte uygulanması denemelerinde karşılaştırılacak ikili gruplarda T testi (One sample T test) kullanıldı. Ak ve betanekolün etkilerinin jejunum ve ileum bölümleri arasındaki farklarının kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik P<0.05 şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Fare jejunumu ve ileumu üzerine ekstraktın tek

başına etkisi: Ekstraktın 0.1; 0.2; 0.4; 0.8; 1.6; 3.2 ve 6.4 mg/ml derişimlerde kümülatif uygulaması sonucu fare jejunumu ve ileumunda farklı derişimlerde spesifik kademeli derişim-yanıtına uygun olmayan gevşemelere sebep olduğu görüldü. Bu yanıtlarda derişime bağlı kademeli bir gevşeme olmadığından uygun E_{max} ve pD₂ değerleri hesaplanamadı (n=12).

Ekstraktın dokulara 0.1-6.4 mg/ml derişimlerinin kümülatif ve bireysel olarak uygulanmasında 6.4 mg/ml dışındaki derişimlerin dokular üzerinde belirgin bir yanıt oluşturmadığı, belirtilen derişimin uygulanması sonucunda dokulardaki normal (fazik) kontraksiyonların engellendiği; ayrıca, ekstraktın dokulara bireysel (6.4 mg/ml) ve kümülatif uygulanmasının akabinde yıkama yapıldıktan sonra dokulardaki kontraksiyonların yeniden başladığı gözlemlendi.

Fare jejunumu ve ileumu üzerine Ak ve betanekolün tek başlarına etkisi: Deneylerde Ak ve betanekol EC₅₀ değerinin bulunması amacıyla kullanılan Ak ve betanekol (10⁻⁸-10⁻⁴ M) uygulamalarının hem jejunum hem de ileum dokusundaki kümülatif Ak ve betanekol derişim-yanıt eğrilerinin E_{max}, pD₂ ve EC₅₀ değerleri *Tablo 1*'de gösterildi.

Tablo 1. Fare jejunumu ve ileumunda Ak ve betanekol derişim-yanıt eğrilerinin E_{max}, pD₂ ve EC₅₀ değerleri

Table 1. ACh and bethanechol dose-concentration curves of E_{max}, pD₂ and EC₅₀ levels on jejunum and ileum in mice

Madde	Doku	E _{max} (%)±SEM	pD ₂ ±SEM	EC ₅₀ (M)	N
Ak (10 ⁻⁸ - 10 ⁻⁴ M)	Jejunum	85.02±1.51	6.186±0.111	2.11×10 ⁻⁵	34
	Ileum	84.53±2.62	6.203±0.131	5.10×10 ⁻⁶	35
Betanekol (10 ⁻⁸ - 10 ⁻⁴ M)	Jejunum	116.00±5.06	4.871±0.097	2.04×10 ⁻⁵	20
	Ileum	103.40±3.30	5.024±0.066	1.24×10 ⁻⁵	23

Fare jejunumu ve ileumu üzerine Ak ve betanekolün dokulara kümülatif uygulanması sonucunda elde edilen E_{max} değerleri karşılaştırıldığında, Ak kasılma yanıtlarına göre betanekol kasılma yanıtlarının (*Tablo 1*) şiddetli olduğu (P<0.05) görülmektedir.

Fare jejunumu ve ileumu üzerine ekstraktın Ak EC₅₀ miktarı ile birlikte etkisi: Ekstrakt (3.2 ve 4.8 mg/ml) ile 10 dak inkubasyondan sonra fare jejunumunda ve ileumundaki Ak EC₅₀'nin % ortalama kasılma değerleri *Tablo 2*'de gösterildi. Ekstrakt inkubasyonu yapılmamış dokulara kıyasla, ekstrakt 3.2 ve 4.8 mg/ml uygulaması yapılan jejunum ve ileum dokularında Ak EC₅₀'nin % ortalama kasılma değerlerinde bir azalma belirlendi (P<0.05).

Tablo 2. Ekstrakt varlığında Ak EC₅₀'nin fare jejunum ve ileumundaki % ortalama kasılma değerleri**Table 2.** The mean % contraction values of ACh EC₅₀ on mouse jejunum and ileum with the presence of the extract

Doku (n:12)	Ak EC ₅₀ (M)	Ortalama mg±SEM	Derişim (mg/ml)	Ortalama mg±SEM	Ortalama (%)±SEM
Jejunum	2.11×10 ⁻⁵	955.8±121.8	3.2	601.5±102.3	59.07±3.97 ^{a*}
Jejunum	2.11×10 ⁻⁵	955.8±121.8	4.8	492.3±83.1	47.91±3.78 ^{b*}
İleum	5.10×10 ⁻⁶	1279.5±116.9	3.2	830.5±69.2	66.21±3.38 ^{c*}
İleum	5.10×10 ⁻⁶	1279.5±116.9	4.8	617.3±47.5	50.03±3.39 ^{d*}

*: Sütunlar arası fare jejunum ve ileumu üzerinde, Ak kontrolüne göre ekstrakt varlığında (3.2-4.8 mg/ml) alınan Ak EC₅₀ ortalama kasılma yanıtları önemlidir (P<0.05). P<0.05: a-b, c-d (satırlar arası)

Fare jejunumu ve ileumu üzerine ekstraktın betanekolün EC₅₀ miktarı ile birlikte etkisi: Ekstrakt (3.2 ve 4.8 mg/ml) ile 10 dakika inkubasyondan sonra fare jejunumunda ve ileumundaki betanekol EC₅₀'nin % ortalama kasılma değerleri *Tablo 3*'te gösterildi. Ekstrakt inkubasyonu yapılmamış dokulara kıyasla, ekstrakt 3.2 ve 4.8 mg/ml uygulaması yapılan jejunum ve ileum dokularında betanekol EC₅₀'nin % ortalama kasılma değerlerinde bir azalma belirlendi (P<0.05).

yonu yapılmamış dokulara kıyasla, atropin 10⁻⁸ M ve 10⁻⁷ M uygulaması yapılan jejunum ve ileum dokularında ekstraktın % ortalama gevşeme değerlerinde bir azalma belirlendi (P<0.05).

Fare jejunumu ve ileumu üzerine nikotin ve histaminin tek başlarına etkisi: Histaminin 10⁻⁸-10⁻⁴ M derişimlerde kümülatif ve bireysel uygulanması sonucu fare jejunumu ve ileumunda normal (fazik) kont-

Tablo 3. Ekstrakt varlığında betanekol EC₅₀'nin fare jejunum ve ileumundaki % ortalama kasılma değerleri**Table 3.** The mean % contraction values of bethanechol EC₅₀ on mouse jejunum and ileum with the presence of the extract

Doku (n:12)	Betanekol EC ₅₀ (M)	Ortalama mg±SEM	Derişim (mg/ml)	Ortalama mg±SEM	Ortalama (%)±SEM
Jejunum	2.04×10 ⁻⁵	533.8±46.4	3.2	339.6±32.1	66.57±6.18 ^{a*}
Jejunum	2.04×10 ⁻⁵	533.8±46.4	4.8	297.5±27.8	58.32±5.51 ^{b*}
İleum	1.24×10 ⁻⁵	762.3±91.9	3.2	432.9±45.1	61.12±4.85 ^{c*}
İleum	1.24×10 ⁻⁵	762.3±91.9	4.8	300.2±32.1	41.34±3.40 ^{d*}

*: Sütunlar arası fare jejunum ve ileumu üzerinde betanekol kontrolüne göre ekstrakt varlığında (3.2-4.8 mg/ml) alınan betanekol EC₅₀ ortalama kasılma yanıtları önemlidir (P<0.05). P<0.05: b-d, c-d (satırlar arası)

Tablo 4. Atropin varlığında ekstraktın fare jejunum ve ileumundaki % ortalama gevşeme değerleri**Table 4.** The mean % relaxation values of the extract on mouse jejunum and ileum with the presence of atropine

Doku (n:12)	Atropin Derişim (M)	Ortalama mg±SEM	Derişim (mg/ml)	Ortalama mg±SEM	Ortalama (%)±SEM
Jejunum	10 ⁻⁸	421.5±25.0	6.4	217.0±12.6	53.95±4.61 ^{a*}
Jejunum	10 ⁻⁷	421.5±25.0	6.4	157.7±13.5	39.33±4.07 ^{b*}
İleum	10 ⁻⁸	492.6±31.3	6.4	316.3±15.2	65.80±3.21 ^{c*}
İleum	10 ⁻⁷	492.6±31.3	6.4	235.75±17.1	47.93±2.12 ^{d*}

*: Sütunlar arası fare jejunum ve ileumu üzerinde ekstrakt kontrolüne göre atropin varlığında (10⁻⁸-10⁻⁷ M) alınan ekstrakt ortalama gevşeme yanıtları önemlidir (P<0.05). P<0.05: a-b, c-d (satırlar arası)

Fare jejunumu ve ileumu üzerine ekstraktın atropin ile birlikte etkisi: Atropin (10⁻⁸ M ve 10⁻⁷ M) ile 10 dak inkubasyondan sonra fare jejunumunda ve ileumunda ekstraktın (6.4 mg/ml) % ortalama gevşeme değerleri *Tablo 4*'te gösterildi. Atropin inkubas-

raksiyonların frekansını arttırdığı fakat kademeli bir kasılma cevabı oluşturmadığı gözlemlendi. Nikotinin 10⁻⁸-10⁻⁴ M derişimlerde kümülatif ve bireysel uygulanması sonucu fare jejunumu ve ileumunda bir yanıt oluşturmadığı gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Fare jejunum ve ileumu üzerinde Ak ve betanekolün (10^{-8} - 10^{-4} M) tek başlarına uygulandıklarında elde edilen E_{max} değerleri mukayese edildiğinde, betanekolün maksimum etkinliğinin Ak'ye göre şiddetli olduğu görülmüştür. Bu durum betanekolün intrinsik etki gücünün Ak'den daha fazla olduğunu göstermektedir. Parasempatik sinir sisteminde uyarı, sinir uçlarından salıverilen Ak ile olmaktadır. Spontan uyarıların azaldığı ve terapötik müdahalenin gerektiği durumlarda Ak verilebilir. Fakat Ak, asetilkolinesteraz tarafından hızlı bir şekilde hidrolize edildiği için etkisi geçicidir. Betanekol kolinesterazla hidrolize edilmez ve böylece Ak'den çok daha uzun süre etki gösterir⁸. Kedilerin sidik kesesi düz kası üzerinde betanekolün etkisinin incelendiği bir çalışmada, betanekol ile oluşturulan kasılma yanıtlarının Ak ile oluşturulan yanıtlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Betanekol ile oluşturulan yanıtların muskarinik reseptörlerle ortaya çıktığı ve hem hücre dışı hem de hücre içi kalsiyumun kedilerin sidik kesesi düz kas kontraksiyonlarının normal mekanizmasında önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır⁹.

Ekstraktın (0.1-6.4 mg/ml) fare jejunum ve ileum dokularına tek başına ve kümülatif olarak uygulanması sonucunda 6.4 mg/ml derişiminde bağırsağın fazik kasılmalarını engellediği ve dokulara yıkama yapıldıktan sonra da kasılmaları yeniden başladığı görülmüştür. Bu durum ekstraktın, bağırsak düz kası üzerinde kasılmaları önleyici özellikte etkin maddeleri ihtiva ettiğini göstermektedir. Benzer olarak Mekonnen⁴'nin yaptığı bir çalışmada *Moringa stenopetala* bitkisi yaprağının alkolik ekstraktının izole fare ve kobay duodenum düz kası üzerinde kasılmaları engelleyici etki oluşturduğu ve dokuların yıkanmasından sonra da kasılmaların yeniden başladığı belirtilmiştir.

Ekstraktın fare jejunum ve ileum dokularına 3.2 ve 4.8 mg/ml derişimlerde 10 dak inkubasyonu ile Ak EC_{50} 'nin incelenmesi ile ortalama kasılma değerlerinde bir azalma gözlenmiştir. *Neorautanenia mitis* bitkisinin sulu ekstraktının farmakolojik etkisinin incelendiği çalışmada, artan doza bağlı olarak ekstraktın izole rat uterusun normal ritmik kasılmalarını ortadan kaldırdığı ve ayrıca oksitosinle oluşturulan kasılmaları engellediği belirtilmiştir. Ak ile uyarılan uterus kasılmalarının ekstraktın en yüksek derişimi ile engellendiği bu blokajın da Ak derişiminin artırılmasıyla azaltıldığı belirtilmiştir. Bu uygulamanın tavşan jejunumunda da aynı şekilde olduğu vurgulanmıştır. Çalışma sonunda ekstraktın düz kasları engelleyici etkisinin

flavonoid içermesinden olduğu bildirilmiştir⁵. *Pavetta crassipes* yapraklarının sulu ekstraktının izole tavşan jejunumu, kobay taenia coli ve ileumu üzerinde kasılmaları önleyici etki oluşturduğu belirtilmektedir. Bu engelleyici etkinin ise verapamille bloke edildiği, bunun da bitki yaprağı ekstraktındaki flavonoid içeriklerinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır². *Moringa stenopetala* yaprağının etanol ekstraktının fare ve kobay duodenum ve ileumundaki etkisinin incelendiği çalışmada, ekstraktın zamana ve doza bağlı olarak uygulanmasında Ak yanıtlarını azalttığı ve muhtemel antagonistik etkinin de Ak ile yarışmalı şekilde reseptörlere bağlanma ilgisiyle olabileceği vurgulanmaktadır⁴. Di carlo ve ark.¹⁰'nın yaptığı bir çalışmada da, flavonoidlerin fare ve ratlarda intestinal motilite ve sekresyonu engelleyici etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonunda da; flavonoidlerin bu etkilerinin α_2 adrenerjik reseptörler ve kalsiyum sistemleriyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Ekstraktın fare jejunum ve ileum dokularına aynı derişimlerde (3.2 ve 4.8 mg/ml) uygulanması sonrası elde edilen Ak EC_{50} yanıtları arasında farkın olmadığı görülmüştür. Bu durum dokular arasındaki bölümlerin Ak'nin alınan yanıtları üzerinde önemli bir etki oluşturmadığını göstermektedir. Fare jejunum ve ileum dokularına farklı derişimlerde (3.2 ve 4.8 mg/ml) verilen ekstrakt dokular arasında alınan Ak EC_{50} yanıtlarında bir azalma oluşturmuştur. Bu oluşan farklılık ekstraktın yoğunluğu ile ilgilidir. Şöyle ki; uygulanan bitki ekstraktının miktarı arttıkça dokular üzerindeki engelleyici etkisi de artmaktadır. Amos ve ark.², ile Vongtau ve ark.⁵ yaptıkları çalışmalarla artan doza bağlı olarak bitki ekstraktlarının alınan yanıtları azalttığını bildirmişlerdir.

Ekstraktın 3.2 ve 4.8 mg/ml derişimlerde fare jejunum ve ileum dokularına 10 dak inkubasyonu ile betanekol EC_{50} 'sinin incelenmesi ile ortalama kasılma değerlerinde bir azalma gözlenmiştir. Bu durum ekstraktın muskarinik etkili olan betanekolün etkisini reseptörler (M_2) düzeyinde azalttığını ve kısmen antimuskarinik etkili bir ajan olarak rol oynadığını göstermektedir. Süt ineklerinde, abomazum ve duodenumdan alınan düz kaslar üzerinde, sisaprid, metoklopramid ve betanekolün etkilerinin *in vitro* koşullarda incelendiği bir çalışmada, dokular üzerinde sisaprid ve metoklopramidin bir etkisinin gözlenmediği belirtilirken, betanekolün abomazum düz kasının bazal tonusunu önemli şekilde arttırdığı, duodenum düz kasının bazal tonusunu ise etkilemediği bildirilmiştir. Bu etkinin atropin ile engellendiği belirtilmiştir¹¹.

Fare ileum dokusuna farklı derişimlerde (3.2 ve 4.8 mg/ml) verilen ekstrakt sonucu elde edilen betanekol EC₅₀'ünün yanıtlarında bir azalma oluşmuştur. Bu da ekstraktın önleyici etkisinin doza bağılı olarak şekillendiğini göstermektedir. Jejunum dokusunda ise ekstrakt derişimine bağılı bu durum önemli bulunmamıştır.

Fare jejunum ve ileum dokularına 3.2 mg/ml derişiminde verilen ekstrakt sonucu oluşan betanekol EC₅₀ yanıtları arasındaki fark önemli değildir. Ekstraktın 4.8 mg/ml'lik derişimi, uygulanan jejunum ve ileum dokuları arasında, alınan betanekol EC₅₀ yanıtlarında bir azalma oluşturmuştur. Bu durum ekstrakt derişiminin yüksek olması ve dokular arasındaki yapısal farklılıktan ileri gelmektedir. Fare bağırsak düz kasının kasıcı etkinliğinin incelendiği bir çalışmada; farelerden alınan jejunum ve ileum kas şeritleri 6 saatlik bir süre içerisinde organ banyosunda tutulmuş, spontan kasılmaları ile betanekol ve norepinefrinle oluşturulan doz yanıt eğrileri incelenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce dokular bir saatlik soğuk ortamda (buzdolabında) muhafaza edilmiştir. Buzdolabından alınan dokuların banyoya asılıp normal kasılma ve frekansları incelendiğinde ise önemli bir değişimin görülmediği vurgulanmıştır. Ayrıca bu dokular üzerinde betanekolle kasılma ve norepinefrinle gevşeme yanıtları doza bağılı olarak incelenmiştir. Betanekol uygulamasıyla alınan %ED₅₀ değerlerinin birinci ve daha sonrasında alınan ikinci değerleri arasında fark yaratmadığı buna karşın norepinefrinle alınan birinci ve ikinci gevşeme yanıtları arasında farkın oluştuğu rapor edilmiştir ¹².

Fare jejunum ve ileum dokuları üzerinde atropin inkubasyonu ile elde edilen ekstraktın (6.4 mg/ml) gevşeme yanıtlarının azaldığı görülmüştür. Antimuskarinik etkili olan atropin ile muskarinik reseptörler bir düzeyde kapatılmış ve ekstraktın bağırsak düz kasi üzerinde kasılmaları önleyici etkisinin azalması söz konusu olmuştur.

Fare jejunum ve ileum dokularına farklı derişimlerde atropin uygulanması ile alınan ekstrakt (6.4 mg/ml) yanıtları arasındaki farkın önemli olduğu görülmüştür. Bu durum da ekstraktın gevşetici etkisinin artan derişimlerde atropin uygulanması ile büyük ölçüde engellendiğini göstermektedir.

Fare jejunumu ve ileumu üzerinde nikotinin etkisinin olmadığı, histaminin ise dokular üzerinde kademeli bir kasıcı etki yapmadığı sadece fazik kasılmaların frekansını arttırdığı gözlenmiştir. Bu gözlenen durumlar tür farkından ileri gelmektedir. Histamin insan, köpek, at, domuz, keçi, tavşan, koyun gibi birçok

memeli türünde H₁ reseptörleri vasıtasıyla solunum düz kaslarında kasılma yapmaktadır. Aşırı duyarlılığı bilinen kobaylarda histamine çok düşük miktarlarda maruz kalınması ile bronşlarda daralmayla oluşan ölümlerin görüldüğü bildirilmektedir. Histaminin bağırsaklar üzerindeki etkisi ise H₁ reseptörleri aracılığında, hayvan türlerine ve uygulanan bölgeye bağılı olarak oluşan kasılma şeklindeki yanıtlardır ¹³. Koyun trakeası üzerinde levamisolün etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada; levamisol varlığında alınan histamin yanıtlarının kontrol yanıtlarına göre önemli ölçüde azaldığı, nikotin yanıtlarının ise kontrol yanıtlarına göre zayıf bir şekilde arttığı bildirilmiştir ¹⁴.

Bu çalışma ile korunga bitkisinin, fare ileum ve jejunum bağırsak düz kaslarının spontan kasılmalarını, Ak ve betanekol yanıtlarını önemli derecede engellediği, atropin varlığında ise etkisinin zayıfladığı tespit edildiğinden antimuskarinik ajan olarak rol oynadığı ve bu etkisini de reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği ortaya konulmuştur. Bu etkinin görülmesinde içeriğinde bulunan etkin maddelerin özellikle flavonoidlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durumda korunga bitkisinin fazla miktarda tüketilmesi sonucu bağırsak hareketlerinin yavaşlayacağı ve sindirim sistemi rahatsızlıklarının ortaya çıkabileceği belirtilebilir.

KAYNAKLAR

- 1. Açıköz E:** Yem Bitkileri. 1-95. 3. Baskı. Vipaş A.Ş. Bursa, 2001.
- 2. Amos S, Okwuasaba FK, Gamaiel K, Akah P, Wambebe C:** Inhibitory effects of the aqueous extract of Pavetta crassipes leaves on gastrointestinal and uterine smooth muscle preparations isolated from rabbits, guinea pigs and rats. *J Ethnopharmacol*, 61, 209-213, 1998.
- 3. Lutterodt GD:** Responses of gastrointestinal smooth muscle preparations to a muscarinic principle present in *Sida veronicaefolia*. *J Ethnopharmacol*, 23, 313-322, 1988.
- 4. Mekonnen Y:** Effects of ethanol extract of *Moringa stenopetala* leaves on guinea-pig and mouse smooth muscle. *Phytother Res*, 13, 442-443, 1999.
- 5. Vongtau HO, Amos S, Binda L, Kapu SD, Gamaniel KS, Kunle OF, Wambebe C:** Pharmacological effects of the aqueous extract of *Neorautanenia mitis* in rodents. *J Ethnopharmacol*, 72, 207-214, 2000.
- 6. Blattner R, Classen HG, Denhart H, Döring HJ:** Experiments on Isolated Smooth Muscle Preparations. Hugo Sachs Elektronik KG, Germany, 1978.
- 7. SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences. SPSS for Windows 11.5, serial no: 9024147, 2002.
- 8. Adams R:** Cholinergic pharmacology: autonomic drugs. In, Adams HR (Ed): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 117-124. 8th ed., Ames: Iowa State Press, 2001.

- 9. Buranakarl C, Kijawornrat A, Angkanaporn K, Komolvanich S, Bovee KC:** Effects of bethanecol on canine urinary bladder smooth muscle function. *Res Vet Sci*, 71, 175-181, 2001.
- 10. Di Carlo G, Autore G, Izzo AA, Maiolino P, Mascolo N, Viola P, Diurno MV, Caposso F:** Inhibition of intestinal motility and secretion by flavanoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J Pharm Pharmacol*, 45, 1054-1059, 1993.
- 11. Michel A, Mevissen M, Burkhardt HW, Steiner A:** In vitro effects of cisapride, metoclopramide and bethanechol on smooth muscle preparations from abomasal antrum and duodenum of dairy cows. *J Vet Pharmacol Therap*, 26, 413-420, 2003.
- 12. Ueno T, Duenes JA, Kost LJ, Sarr MG:** Contractile activity of mouse small intestinal longitudinal smooth muscle. *J Surg Res*, 118, 136-143, 2004.
- 13. Adams R:** Autacoids and anti-inflammatory drugs. **In**, Adams HR (Ed): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 403-407. 8th ed., Ames: Iowa State Press, 2001.
- 14. Baydan E, Yıldırım E, Ince S:** The effect of levamisole on sheep trachea alone and with trichlorfon combination. *Pak J Biol Sci*, 11, 1152-1156, 2008.