

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTİROİDLİ RATLARIN İDRAR KESESİ  
KONTRAKSİYONLARI ÜZERİNE ERİTROMİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Abdullah KARACA**

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Sinan İNCE**

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 13.SAĞ.BİL.05 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No: 2014-010

**2014–AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
**Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı**  
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

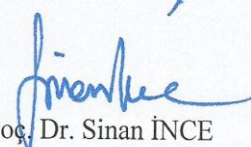
Tez Savunma Tarihi: 10 / 06 / 2014



Prof. Dr. Emine BAYDAN  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkanı

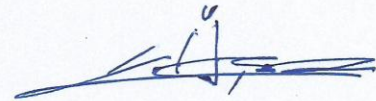


Doç. Dr. Mehmet ÖZDEMİR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Doç. Dr. Sinan İNCE  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Raportör

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Abdullah KARACA'nın "Hipertiroidli Ratların İdrar Kesesi Kontraksiyonları Üzerine Eritromisin'in Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı tezi 18.06.2014 günü saat 16:00'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Kağan ÜÇOK  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Öncelikle yüksekisans tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sabrını ve zamanını benden esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Sinan İNCE'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksekisans ders aşamasında bilgi birikimlerini bana aktaran, tez çalışmalarım esnasında desteklerini gördüğüm Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e Anabilim Dalımızın değerli hocaları Prof. Dr. Hidayet YAVUZ ve Doç. Dr. Yavuz Osman BİRDANE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında her aşamada yardımlarını gördüğüm Arş.Grv.Dr. Ruhi TÜRKMEN'e, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksekisans tez çalışmamı destekleyen AKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna çok teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi anlamda en büyük destekçilerim sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>Kabul ve Onay</b>	ii
<b>Önsöz</b>	iii
<b>İçindekiler</b>	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Tablolar	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1 Tiroid Bezi	2
1.2. Tiroid Hormonlarının Oluşumu ve Salgılanması	3
1.3. Tirotropin Salıveren Hormon (TSH)	3
1.4. Tiroid Uyarıcı Hormon (TUH)	4
1.5. Tiroksin ve Triiyodotironin Sentezi	5
1.6. Tiroid hormonlarının fonksiyonları	6
1.7. Tiroid Bezinin Fonksiyon Bozuklukları	7
1.8. Hipotiroidizm	8
1.8.1. Kretenizm	9
1.8.2. Miksödem	9
1.8.3. Basit Guatr	9
1.8.4. İatrojenik Guatr	9
1.8.5. Kronik (Haşimato) Tiroidi	9
1.9. Hipertiroidizm	10
1.9.1. Graves Hastalığı (Difüz toksik guatr)	10
1.9.2. Toksik Nodüler Guatr	11
1.9.3. Jod Basedow Hastalığı	11
1.9.4. Akut Tiroid Krizi (Tiroid fırtınası)	11
1.10. Makrolidler	12
1.10.1. Eritromisin	12
1.10.1.1. Genel özellikleri	12
1.10.1.2. Farmakokinetik	14
1.10.1.3. Etki Şekli	15

	Sayfa
1.10.1.4. Kullanılması	16
1.11. İdrar kesesi motilitesi	17
1.11.1. Hipertiroidizmin idrar kesesi motilitesi üzerine etkisi	18
1.11.2. Eritromisinin idrar kesesi motilitesi üzerine etkisi	19
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
2.1. Araç ve Gereçler	21
2.1.1. Deney Araçları	21
2.1.2. Kimyasal Maddeler	22
2.1.3. Krebs Çözeltisinin Bileşimi	23
2.2. Yöntem	23
2.2.1. Hayvan materyali	23
2.2.2. Farmakodinami Çalışması	24
2.2.3. İzole Organ Banyosunda Yapılan Farmakolojik Uygulamalar	25
2.2.3.1. Rat idrar kesesi üzerine eritromisin ve etanolün tek başına ve birlikte etkilerinin araştırılması	25
2.2.3.2. Karbakol ile uyarılmış rat idrar kesesi üzerine eritromisinin etkisinin araştırılması	25
2.2.3.3. Karbakol ile uyarılmış rat idrar kesesi üzerine eritromisinin atropinle birlikte etkisinin araştırılması	26
2.2.3.4. Potasyum ile uyarılmış cevaplar üzerine eritromisinin etkisinin araştırılması	26
2.2.3.5. Karbakol ile uyarılmış rat idrar kesesi üzerine eritromisinin verapamil ile birlikte etkisinin normal ve kalsiyumsuz Krebs-Henseleit çözeltisinde araştırılması	26
2.2.4. İstatistiksel Analiz	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
3.1. Serum T <sub>3</sub> ve T <sub>4</sub> Analiz Bulguları	28
3.2. Rat idrar kesesi üzerine eritromisin ve etanolün tek başına ve birlikte etkilerinin araştırılması	28
3.3. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Etkisinin Araştırılması	29

	Sayfa
3.4. Karbakol ile uyarılmış rat idrar kesesi üzerine eritromisinin atropinle birlikte etkisinin araştırılması	31
3.5. Potasyum ile uyarılmış cevaplar üzerine eritromisinin etkisinin araştırılması	33
3.6. Karbakol ile uyarılmış rat idrar kesesi üzerine eritromisinin verapamil ile birlikte etkisinin normal ve kalsiyumsuz Krebs-Henseleit çözeltisinde araştırılması	35
<b>4.TARTIŞMA</b>	38
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	41
<b>ÖZET</b>	42
<b>SUMMARY</b>	43
<b>KAYNAKLAR</b>	44
<b>EK.1. Etik kurul onay belgesi</b>	48
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	49

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>ATP</b>	<b>Adenozintrifosfat</b>
<b>E<sub>max</sub></b>	<b>Maksimum Etkinlik</b>
<b>mg</b>	<b>Miligram</b>
<b>ml</b>	<b>Mililitre</b>
<b>µl</b>	<b>Mikrolitre</b>
<b>mM</b>	<b>Milimol</b>
<b>M</b>	<b>Mol</b>
<b>pD<sub>2</sub></b>	<b>Potens Değeri</b>
<b>SH</b>	<b>Standart Hata</b>
<b>TSH</b>	<b>Tiroid Salıveren Hormon</b>
<b>TUH</b>	<b>Tiroid Uyarıcı Hormon</b>
<b>T<sub>3</sub></b>	<b>Triiyodotironin</b>
<b>T<sub>4</sub></b>	<b>Tiroksin</b>

## ŞEKİLLER

	Sayfa
<b>Şekil 1.1.</b> Tiroid hormonlarının ( $T_3$ ve $T_4$ ) sentez aşaması	5
<b>Şekil 3.1.</b> Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	30
<b>Şekil 3.2.</b> Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	30
<b>Şekil 3.3.</b> Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine $10^{-3}$ M eritromisin ve/veya $10^{-8}$ M atropin varlığında kümülatif karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	32
<b>Şekil 3.4.</b> Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine $10^{-3}$ M eritromisin ve/veya $10^{-8}$ M atropin varlığında kümülatif karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	32
<b>Şekil 3.5.</b> Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif KCl ( $10^{-2}$ ve $6 \times 10^{-2}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	34
<b>Şekil 3.6.</b> Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif KCl ( $10^{-2}$ ve $6 \times 10^{-2}$ M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	34
<b>Şekil 3.7.</b> Kontrol grubu rat idrar kesesinin $10^{-3}$ M eritromisinin, $10^{-8}$ M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu üzerine kümülatif karbakol uygulaması ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	37
<b>Şekil 3.8.</b> Tiroid grubu rat idrar kesesinin $10^{-3}$ M eritromisinin, $10^{-8}$ M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu üzerine kümülatif karbakol uygulaması ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$ M) ile elde edilen yanıtların shiftEC <sub>50</sub> değerleri.	37



**TABLULAR**

	Sayfa
<b>Tablo 1.1</b> Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde görülen klinik belirtiler	8
<b>Tablo 3.1.</b> Rat serum örneklerinde serbest (F) T <sub>3</sub> ve T <sub>4</sub> düzeyleri ile total (T) T <sub>3</sub> ve T <sub>4</sub> düzeyleri	28
<b>Tablo 3.2.</b> Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine eritromisinin 10 <sup>-3</sup> , 5x10 <sup>-4</sup> ve 10 <sup>-4</sup> M derişimlerde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan E <sub>max</sub> ve pD <sub>2</sub> cevapları	29
<b>Tablo 3.3.</b> Rat idrar kesesi üzerine 10 <sup>-8</sup> M atropin ve/veya 10 <sup>-3</sup> M eritromisinin inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan E <sub>max</sub> ve pD <sub>2</sub> cevapları	31
<b>Tablo 3.4.</b> Rat idrar kesesi üzerine eritromisinin 10 <sup>-3</sup> , 5x10 <sup>-4</sup> ve 10 <sup>-4</sup> M derişimlerde inkubasyonu ile KCl'nin 1x10 <sup>-6</sup> – 6x10 <sup>-6</sup> M derişimlerdeki kasılımları üzerine alınan E <sub>max</sub> ve pD <sub>2</sub> cevapları	33
<b>Tablo 3.5.</b> Rat idrar kesesi üzerine 10 <sup>-3</sup> M eritromisinin, 10 <sup>-8</sup> M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltilisinde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan E <sub>max</sub> ve pD <sub>2</sub> cevapları	36

## 1. GİRİŞ

Dünya nüfusunun artışı, teknolojinin gelişimiyle birlikte insanlardaki aktivitenin azalması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi durumlara paralel olarak obezite, şeker hastalığı, tiroid bozuklukları vb. metabolik hastalıkların görülme sıklığında günden güne artış görülmektedir. Teknolojinin ve bilimin ilerlemesiyle bu hastalıklara çözüm arayışları da hızlı bir şekilde devam etmektedir. Tiroidizm (hipotiroidizm ve hipertiroidizm) hastalığı da bu hastalıklar içerisinde büyük bir yere sahiptir. Klinik ve deneysel uygulamalar ile tiroid hastalıklarının ortaya çıkma oranının azaltılması ve etkili tedavi seçeneklerinin araştırılması çalışmaları sıklıkla yapılmaktadır. Bu hastalıkla ilgili bilgilerin topluma aktarılması ve bireysel tedavide etkin sonuçların elde edilebilmesi için hastaların uzun süreli takibinde tiroid hastalıklarından korunma ve tedavi seçenekleri açısından önemli yer tutmaktadır.

Eritromisin sıkça kullanılan makrolid grubu antibiyotiklerdendir. Protein sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini göstermektedir. Genellikle bakteriyostatik etkili olmasına rağmen konsantrasyonu arttıkça bakterisid etki de yapabilmektedir. Özellikle gram (+) bakterilere karşı etkilidir. Sülfonamidler ile kombine edilmek suretiyle etki spektrumu genişletilmekte ve gram (-) bakterileri de içine almaktadır. Penisilin alerjisi olan hastalar için öncelikle tercih edilen bir ilaçtır. Hücrelere iyi girmeleri, doku ve organlara iyi nüfuz etmeleri, yarı ömürlerinin uzun olması gibi önemli üstünlükleri vardır. Prokinetik bir etkinliğe sahip eritromisinin, inflamatuvar, serbest radikal oluşumu, arterosklerozun şiddetinin ve astım ataklarının azaltılması amacıyla kullanılması gibi birden fazla biyolojik etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir.

Toplumda sıklıkla karşılaşılan ve büyük bir sağlık sorunu olarak yer alan tiroid bozukluklarıyla birlikte seyreden fazla idrar oluşumu ve sık idrara çıkılması ile bu durumun azaltılmasına yönelik bir çok maddenin kullanılması sıklıkla gündeme gelmektedir. Hipertiroidizmli hastalarda idrar kesesi motilitesi üzerine eritromisinin nasıl bir etkiye sahip olduğu konusunda da henüz yeterli bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Bu çalışma ile ilk defa eritromisinin, hipertroidli rat idrar kesesi kontraksiyonları üzerine etkileri araştırıldı ve idrar kesesi üzerine inhibe edici etkisi bilinen eritromisinin hipertirodli hastalarda görülen bol miktarda ve sık idrara çıkma olgularında tedaviye olumlu olabilecek katkısı araştırıldı.

### **1.1 Tiroid Bezi**

İnsanlarda, larenksin hemen altında trakeanın önünde her iki yana yerleşmiş olarak bulunan tiroid bezi, açık kahverengi, sert, 15-20 gram ağırlığındadır. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır (Guyton, 1976; Akçakaya ve ark., 2012).

Köpeklerde tiroid bezi iki lop halinde ve ortalama 4 cm uzunluğunda, 1.5 cm genişliğindedir. Trakea'ya bitişiktir ve 5' inci ile 8' inci halkalar arasında bulunur (Carver ve ark., 1995; Canpolat ve Bulut, 2002). Genel olarak H harfine benzer fakat at nalı ve U harfi biçiminde olanları da vardır. Çoğunlukla sağ ve sol olmak üzere iki yan lop ile bu lopları önde birbirine birleştiren ve isthmus adı verilen dar bir parçadan oluşmuştur. Kedi ve köpeklerde isthmus, embriyonal dönemde kaybolur (Börkü ve Aktaş, 2007).

Kanatlılarda tiroid bezi larenksin kaudalinde yer almaktadır. Ağırlığı 2 kg olan bir tavukta, 10-12 mm uzunluğunda, 5-8 mm genişliğinde yaklaşık 50 mg ağırlığındadır (Hodges, 1974). Kuşlarda bir çift olan bu organ A. subclavia ve A. carotis communis'in oluşturduğu vasküler açının içinde kalır (Dursun, 2002).

Tiroidin sinirsel uyarımı otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler superior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (Akçakaya ve ark., 2012).

## 1.2. Tiroid Hormonlarının Oluşumu ve Salgılanması

Tiroid bezi tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) olarak adlandırılan iki önemli hormon üretir. Bu iki hormonun fonksiyonları nitelik yönünden aynıdır, ancak birbirlerinden etki hızı ve şiddeti yönünden ayrılırlar (Guyton, 1976). Salgılanan hormonlardan yaklaşık %93'ü  $T_4$  ve %7'si  $T_3$ 'dür.  $T_4$  4 ve  $T_3$  ise 3 iyot taşıyan aminoasitlerdir (Noyan, 1993). Tiroksin'in büyük bir kısmı dokularda  $T_3$  dönüştürülür.  $T_3$ ,  $T_4$ 'den yaklaşık olarak 4 katı güçtedir. Fakat kanda  $T_4$ 'den çok daha küçük miktarlarda bulunur ve çok daha kısa süre kalır (Guyton, 1996).

Tiroid bezinden hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yollar hipotalamustan salınan tirotropin saliverici hormon (TSH), hipofiz bezinden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TUH) ve dolaşımda bulunan  $T_3$  ve  $T_4$  tarafından negatif geri tepme mekanizması ile kontrol edilir. Kontrol mekanizması üzerinde dominant etkili olan TUH ve dolaşımda bulunan levotiroksindir (Noyan, 1993; Silvia ve Duncan, 2003).

## 1.3. Tirotropin Salıveren Hormon (TSH)

Tirotropin salıveren hormon hipotalamus tarafından salgılanır ve hipofiz ön lobunu uyarak buradan TUH salgılanmasını sağlar. TSH, hipotalamusun paraventriculer nükleuslarında bulunan parvoselluler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (Kaynaroğlu, 1996; Sadler ve Clark, 1999).

TSH, hipotalamusta proTSH halinde sentezlenir. ProTSH, 29.000 dalton molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TSH haline gelir (Kaynaroğlu, 1996).

TSH, tirotroplardaki TSH reseptörlerine bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TUH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TUH'nin salınması da TSH'nin kontrolü altındadır. TSH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu süre, hipertiroidli hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidli hayvanlarda 6 dakika civarındadır (Kaynaroğlu, 1996).

#### **1.4. Tiroid Uyarıcı Hormon (TUH)**

Tiroid uyarıcı hormon, glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28.000-30.000 dalton arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve 118 aminoasitten oluşan  $\beta$  olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (Gökhan ve Çavuşoğlu, 1989; Kaynaroğlu, 1996) .

TUH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan TUH,  $\alpha$  reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (Kaynaroğlu, 1996).

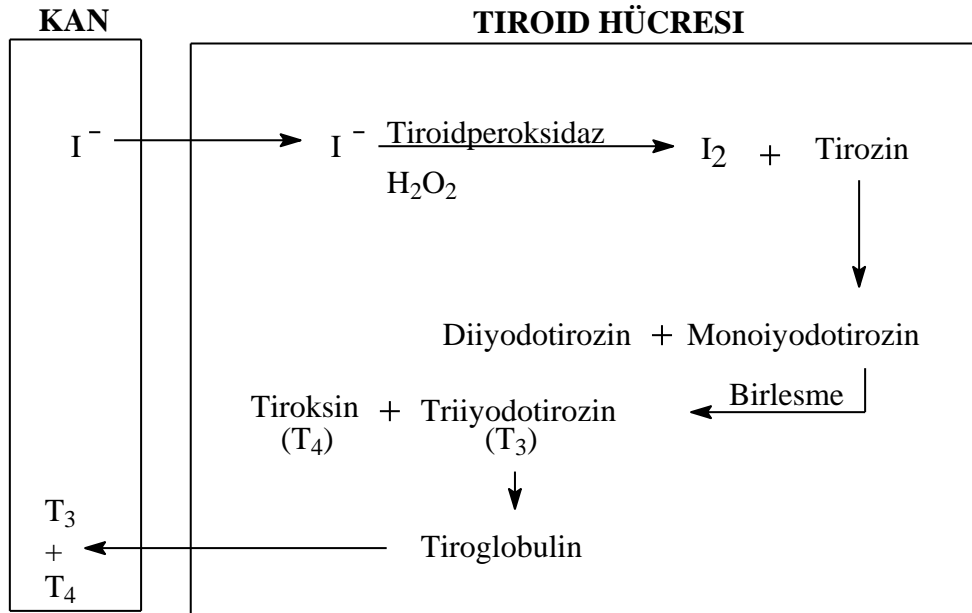
TUH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TUH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TUH'nin sirkadiyen ritmi denir (Kaynaroğlu, 1996).

TUH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroid hücrelerinin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroid hücrelerinde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını,  $T_3$  ve  $T_4$  hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar; TUH'nin

tiroid hücre membranındaki TUH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989; Kaynaroğlu 1996; Bouknight, 2003).

### 1.5. Tiroksin ve Triiyodotironin Sentezi

Tiroid bezi içerisine alınan iyot, bezde bulunan tiroid peroksidaz ile oksidasyona uğrayarak serbest iyoda dönüştürülür. Serbest iyot tirozin ile birleşerek mono ya da diiyodotirozine çevrilir. Bezde mono ve diiyodotirozinin birleşmesiyle triiyodotirozin ve iki diiyodotirozinin birleşmesiyle tiroksin meydana gelir. Bu oluşan tiroid hormonları bez tarafından depo edilir. Bunlar ekzositoz veya tiroglobulinin proteolizisi ile bezden salınırlar. Bezden salınan  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün büyük çoğunluğu ise plazma proteinlerine (tiroksin bağlayıcı globulin ve tiroksin bağlayıcı prealbumin) bağlanarak taşınırlar (Şekil 1.1) (İşgör, 2000; Silvia ve Duncan, 2003).



Şekil 1.1. Tiroid hormonlarının (T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>) sentez aşaması

## 1.6. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, hücre membranından pasif difüzyonla veya aktif transportla geçerler (Sadler ve Clark, 1999; İşgör, 2000).

Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. Tiroid hormonları, TR reseptörüne bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman ribozomal endoküloretikülüm ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (Gökhan ve Çavuşoğlu, 1989; Sadler ve Clark 1999; İşgör, 2000).

Tiroid hormonları dokuların metabolizma hızı beyin, dalak, lenf yumruları, testis, uterus, adenohipofiz hariç diğer tüm dokuların oksijen kullanma kapasitesini artırır. Mitokondrilerde ATP yapımını ve oksidatif fosforilasyonu artırır. Bu etkilerini mitokondri iç membranında tiroid hormonlarına karşı yüksek affinitesi olan ve hormonu bağlayan bir reseptörün varlığı ile gerçekleştirirler. Beyin, dalak, lenf yumruları, testis, uterus ve adeno hipofiz gibi organların mitokondrilerinde tiroid hormonu reseptörü bulunmaması nedeniyle tiroid hormonları bu organlara etki gösteremezler (Börkü ve Aktaş, 2007).

Karbonhidrat metabolizmasının hemen hemen tüm evrelerini etkilerler. Bu etkileri glikozun hücreler tarafından tutulması, glikoliz, glikoneogenezis ve sindirim sisteminden emilim hızında artmaya neden olur (Börkü ve Aktaş, 2007).

T<sub>3</sub>, karaciğerde fosforilkinaz ve lizozomal  $\alpha$ -oksidaz aktivitesini arttırarak, karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. Diğer yandan, glikozun absorpsiyonu, kullanılması ve yapımı artar. Ayrıca, hipertiroidizmi diyabetlilerde insulin gereksinimi arttırabilmektedir (Gökhan ve Çavuşoğlu, 1989; İşgör, 2000).

Tiroid hormonları en çok lipid metabolizması (sentez, mobilizasyon ve parçalanma) özellikle de lipidlerin parçalanma evresini etkilerler. Bu nedenle tiroid hormonu fazlalığında vücutta lipid depoları ve kan lipid düzeyinde düşme görülür. Tiroid hormonları kolesterolün dışkı ve safra ile atılmasını artırarak kan plazmadaki derişimini düşürür (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989; İşgör, 2000; Bökü ve Aktaş, 2007).

Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar ve protein sentezini artırır (Bökü ve Aktaş, 2007). Hipertiroidli insanlarda; yıkım yapımdan fazla olduğundan negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Albuminlerin yapım ve yıkımı tiroid hormonları tarafından artırılmaktadır (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989 ; İşgör, 2000).

Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve dışkı ile atılımını hızlandırır. Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi artırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Ancak; osteoblastik aktivite, rezorpsiyon hızını geçemez. Bu nedenle; uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişir (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989; İşgör, 2000).

### **1.7. Tiroid Bezinin Fonksiyon Bozuklukları**

Tiroid bezinin fonksiyon bozuklukları iki şekilde görölmektedir. Bunlar hipotiroidizm ve hipertiroidizmdir. Genel olarak iki durumda da gözlenen klinik belirtiler Tablo 1.1'de belirtilmiştir.



**Tablo 1.1.** Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde görülen klinik belirtiler(Gökhan ve Çavuşoğlundan alınmıştır)

<b>Hipotiroidizm</b>	<b>Hipertiroidizm</b>
Fiziksel ve mental etkinliklerde yavaşlama	Fiziksel ve mental etkinliklerde artma
Cilt soğuk ve kuru	Cilt kızamık ve nemli
Göz kapağı ödemi ve pitozis	Gözlerin dışarı doğru çıkması
Terlemede azalma	Aşırı terleme
Bazal metabolizmada düşme	Bazal metabolizmada artma
Bradikardi	Taşikardi, palpasyon
Kas ağrısı, güçsüzlük	Tremor, güçsüzlük
Ağrılı adet	Adet görmeme
Konstipasyon	Diyare
Soğuğa duyarlılık	Sıcağa dayanıksızlık
Uyuşukluk	Anksiyete, sinirlilik

### 1.8. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidizm adı verilir. Tiroid hormonu yetersizliği değişik derecede olabilir ve buna göre zor tanınabilen hipotiroididen aşırı hipotiroidiye kadar değişiklik gösteren klinik şekiller meydana çıkar.

Hipotiroidizme neden olan sebepler başlıca şunlardır:

1. Tiroid bezinin hastalığı (Primer hipotiroidi)
2. TUH hormonu salgısının yetersizliği sonucu gelişen hipotiroidi (Sekonder hipotiroidi).
3. TSH'nin hipotalamustan yetersiz salgılanması sonucu gelişen hipotiroidi (Tersier hipotiroidi)

4. Nadir görülen bir tip hipotiroidi daha mevcuttur. Bu da dolaşımdaki tiroid hormonuna organların cevapsızlığıdır (Hatemi, 1999).

### **1.8.1. Kretenizm**

Kretenizm erken çocukluk dönemlerde aşırı hipotiroidizmin sebep olduğu bir hastalıktır. Büyüme ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Tiroidin konjenital yokluğundan, bezin genetik bozukluğu sonucu tiroidin hormon yapamayışından veya besinlerde iyot yokluğundan ileri gelmektedir (Guyton, 1976; Hatemi, 1999).

### **1.8.2. Miksödem**

Tiroid fonksiyonlarının tamamının kaybolduğu hastalarda miksödem şekillenir. Göz çevresinde sarkık şişlikler ve şişkin bir yüz şekillenmektedir. Bu hastalıkta dokularda jel şeklinde hücre içi sıvı miktarı artmıştır. Aşırı biriken bu sıvı jel tabiatında olduğundan nispeten az hareketli bir ödem şeklindedir (Guyton, 1976; Hatemi, 1999).

### **1.8.3. Basit Guatr**

Diyetle yetersiz iyot alımına bağlı olarak gelişir. Tiroid hormonları düştüğünden TSH düzeyi artar ve tiroid bezi atrofiye uğrar. (Guyton, 1976; Hatemi, 1999).

### **1.8.4. İatrojenik Guatr**

Karbamazepin, barbitüratlar, lityum vb gibi ilaçlar nedeniyle tiroid hormonlarının sentezinin azalmasıyla ortaya çıkar (Guyton, 1976).

### **1.8.5. Kronik (Haşimato) Tiroidi**

Haşimato hastalığı son yıllarda oldukça sık görülen bir sorundur. Kadınlarda fazlaca görülmesine rağmen artık erkeklerde de görülmeye başlamıştır. Türkiye’de son on yıldır Haşimato hastalığı ve buna bağlı tiroid tembelliğinin bir salgın boyutunda olduğunu söylenmektedir. Haşimato hastalığında tiroid bezi bağışıklık sistemimizin ürettiği antikorların hücumuna maruz kalmaktadır. Bu hastalıkta tiroid peroksidaza karşı bağışıklık sistemi antikor üretir ve bu antikor tiroid bezine gidip tiroid bezini tahrip eder. Haşimato vakalarında serum gamma globulin değerleri yüksektir. Hastaların serumunda antikor titresi yüksektir (Guyton, 1976; Açbay ve Gündoğdu, 1996; Hatemi, 1999).

### **1.9. Hipertiroidizm**

Tiroid hormonlarının aşırı salgılanmasıyla gelişir. Tiroid bezinin hiperaktivitesi söz konusudur.

#### **1.9.1. Graves Hastalığı (Difüz Toksik Guatr)**

İlk kez Galli bir hekim olan Caleb Parry tarafından, 1825’te tanımlanmıştır. Ancak hastalık, 1835’te tanımlayan İrlanda’lı Robert Graves’in adıyla anılır. Graves hastalığı kadınlarda 6 kat fazla görülür. Her yaşta görülebilse de; genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkar ( O’Donnell, 1997; Hanks, 2001).

Graves hastalığı, tiroid follikül hücrelerindeki TUH reseptörlerine karşı, tiroidi uyaran antikor ve immunglobulinlerin etkili olduğu bir otoimmün hastalıktır (Bartelena, 2011). Antikor bağlanması reseptörleri uyarır ve klinik tabloyu ortaya çıkaran tiroid hormon salınımı gerçekleşir (Sadler ve Clark, 1999; Hanks, 2001).

Graves hastalığında üç tip tedavi vardır. Antitiroid ilaçlarla medikal tedavi, radyoaktif I<sup>131</sup> tedavisi ve subtotal ya da total tiroidektomidir. Tedavi seçimi hastanın yaşına, hastalığın şiddetine, egzoftalmi varlığına, organ büyüklüğüne eşlik eden patolojilere veya gebelik gibi faktörlere bağlıdır (O'Donnell 1997; Sadler ve Clark, 1999; Hanks 2001).

### **1.9.2. Toksik Nodüler Guatr**

Toksik nodüler guatr, diğer adıyla 'Plummer' hastalığı; bir veya daha fazla tiroid nodülünün TSH'den bağımsız olarak fazla miktarda iyot tutması, tiroid hormonu sentezlemesi ve salgılamasıdır. Toksik nodüler guatrda; hipertiroidizm genellikle Graves'ten daha hafiftir ve oftalmopati, pretibial miksödem, vitilligo veya tiroide bağlı eklem yangısı gibi tiroid dışı bulgular yoktur. İyodinlerin verilmesiyle iyoda bağlı hipertiroidizm (Jod- Basedow fenomeni) ortaya çıkarılabilir (Sadler ve Clark 1999; Hanks 2001; Day ve ark., 2003).

Antitiroid ilaçlar ve beta blokörler ile tedavi, semptomları ortadan kaldırır. İyot tutulumu az olduğundan; radyoaktif iyot tedavisi, Graves'teki kadar etkili değildir ve hastaların daha yüksek dozda iyot alması gerekir. Başarı oranı düşük olduğundan; iyot tedavisi, sadece cerrahi yapılamayacak hasta grubunda uygulanır. Tercih edilen tedavi şekli; tiroidektomidir. Toksik multinodüler guatrda; çoğu hastada bir tarafa lobektomi karşı tarafa subtotal lobektomi önerilir. Bu yöntem; nüks olan olgularda tekrar bilateral girişim yapılmasını engeller (O'Donnell 1997; Sadler ve Clark, 1999; Hanks 2001).

### **1.9.3. Jod Basedow Hastalığı**

Jod-Basedow'da hipertiroidizmin düşük iyot alımı ile baskı altında tutulduğu ve çoğunlukla multinodüler guatrı olan kişilerde fazla iyot alımı sonucunda ortaya çıkar (Sadler ve Clark 1999; İşgör 2000; Hanks 2001; Day ve ark., 2003).

#### 1.9.4. Akut Tiroid Krizi (Tiroid Fırtınası)

Hipertiroidi tablosunun hızlı bir şekilde yaşamı tehdit edecek kadar ağırlaşmasına "tiroid krizi" (tiroid fırtınası) adı verilmektedir. Hayatı tehdit eden bir sendromdur. Sebebi dolaşımdaki büyük miktarda hormon bulunmasıdır. Dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu ilaç şeklinde alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu tür sendrom görülebilmektedir (Sadler ve Clark ,1999; İşgör 2000; Hanks 2001; Day ve ark., 2003).

#### 1.10. Makrolidler

Genellikle *Streptomyces* türlerince üretilen benzer yapıdaki antibiyotiklerin oluşturduğu homojen bir gruptur (Eraksoy, 1991; Aydın, 2007). Makrolid grubu antibiyotiklerde bir lakton halkası ile buna bağlı bir veya birkaç şeker grubu bulunur. Yüksek yağ çözünürlüğüne sahip bazik bileşiklerdir. Doku ve organlara iyi nüfuz etmeleri, hücrelere iyi girmeleri ve yarı ömürlerinin uzun olması bu ilaçların üstün özellikleridir (Gürel, 2009). Makrolid yapı gösteren ilaçların başlıcaları; eritromisin, azitromisin, tilosin, spiramisin, tilmikosin, oleandomisin, triasetiloleandomisin, josamin, kitasamisin, klaritromisin, rosaramisin, roksitromisin, ve karbomisindir (Aydın, 2007; Zhou, 2011). Bu ilaçlar penisilin alerjisi olan hastalar için uygun bir seçenektirler (Alighardashi ve ark., 2011).

##### 1.10.1. Eritromisin

###### 1.10.1.1. Genel Özellikleri

Eritromisin 1952'de Mc Guire ve arkadaşları tarafından *Strep. erythreus* kültürlerinden elde edilmiştir. 13 karbonlu eritronolid ile buna bağlı desozamin ve

klanidoz isimli iki deoksiheksos molekülünden yapılmış makrolid antibiyotiktir (Eraksoy, 1991; Amin ve İssa 1996; Kaya, 2000; Bayındır, 2010 ).

Doğal ürün olan eritromisin günümüzde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Alighardashi ve ark., 2011; Topal ve ark., 2012). Eritromisin, çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan on dört üyeli makrosiklik lakton halkası içermektedir. Son zamanlarda, eritromisinin, inflamatuvar ve serbest radikal işlemlerin değiştirilmesi, arterosklerozun şiddetinin azaltılması, astım ataklarının azaltılması gibi birden fazla biyolojik etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Özaras va ark., 2002; Bayındır, 2010; Alighardashi ve ark., 2011; Bosnjakovic ve ark., 2011; Hirano ve ark., 2013).

Baz halde eritromisin beyaz-sarımsı-hafif yeşilimsi renkte, kokusuz, acı lezzetli, kristalize tozdur; suda 1 mg/ml, alkol ve eterde 200 mg/ml miktarda çözünür (Eraksoy, 1991; Kaya, 2000; Bayındır, 2010). Genellikle tuzları ve esterleri şeklinde bulunur ve kullanılır; bunların bazıları ve özellikleri aşağıdaki gibidir (Kaya, 2000).

*Eritromisin glusefat*; eritromisin glukaheptonat olarak da bilinir. Beyaz renkte, kokusuz, hafif nem çekici, su ve alkolde serbestçe çözünen tozdur.

*Eritromisin laktobionat*; beyaz-hafif sarı renkte, hafif kokulu, su ve alkolde serbestçe çözünen kristalize tozdur.

*Eritromisin etilsüksinat*; anamisin ya da arpimisin diye de bilinir. Beyaz-hafif sarı renkte, tatsız, kokusuz, suda çok az ama alkolde serbestçe çözünen kristalize tozdur.

*Eritromisin estolat*; eritromisin propiyonat laurat sülfat olarak da bilinir. Beyaz renkte, tatsız, kokusuz, suda pratik olarak çözünmeyen ama alkolde 50 mg/ml, kloroformda 100 mg/ml miktarda çözünen kristalize tozdur.

*Eritromisin propiyonat*; suda çok az ama alkolde serbestçe çözünen tozdur.

*Eritromisin stearat*; beyaz-hafif sarı renkte, suda pratik olarak çözünmeyen alkol, eter ve kloroformda kısmen çözünen tozdur (Kaya, 2000).

Eritromisin stearat ve tiyosiyanat tuzları ile eritromisin etilsüksinat, - etilkarbonat, -estolat esterleri ağızdan; eritromisin glusefat ve laktobionat tuzları parenteral olarak kullanılır. Tuz ve esterleri uygulama yerinde emilmeden önce veya daha sonra ayrışarak eritromisin baz serbest kalır. Dozları ve etki güçleri işte bu serbest kalan eritromisin bazı esas alınarak hesaplanır. Eritromisin etilsüksinat ve propiyonat esterleri ayrışmadan önce de etkinlik gösterirler (Kaya, 2000; Uğur, 2006; Bayındır, 2010 ).

#### **1.10.1.2. Farmakokinetik**

Serbest baz ve stearat tuzu asite dayanıklıdır; ağızdan verildiğinde, midede kısmen parçalanır; bu sebeple, bağırsak kaplamalı tablet veya draje şeklinde kullanılmalıdır. Bağırsaklara geçen ilaç ince bağırsakların ön kısmından hızla emilir; midenin dolu olması bağırsaklara geçişi yavaşlattığı için emilmeyi geciktirir. Ağızdan verildikten sonra 1-4 saat içinde plazmada doruk yoğunluğa ulaşır; 4-6 saatte plazma düzeyi hızla düşer (Kaya, 2000).

Özellikle midede olmak üzere, sindirim kanalında parçalanmasını engellemek ve emilmesini kolaylaştırmak için, yukarıda belirtildiği gibi, tuz ve esterleri halinde kullanılır. Bunlar mideyi genellikle deşismeksizin geçer ve ince bağırsakların ön kısmında hidrolitik ayrışmaya uğradıktan sonra emilirler. Bu yolla emilmesi düzenli yeterli olması sebebiyle, özellikle eritromisin estolat ve eritromisin etilsüksinat tercih edilir (Kaya, 2000; Bayındır, 2010).

Eritromisin proteinlere yüksek oranda bağlanır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilir; çoğunlukla safraya salınıp dışkıyla atılır; az bir kısmı idrarla (%2-10) atılır. Beyin ve BOS hariç vücutta dağılımı iyidir. Lökosit ve makrofajlara yeterince geçer. Plasentadan fetuse geçer. Anne sütünde yüksek yoğunluğa ulaşır (Özaras ve ark., 2002).

Karaciğer, böbrek ve akciğerlerde yüksek yoğunlukta bulunur. Eritromisin karaciğerde kısmen demetillenmeye uğradıktan sonra, değişmemiş ve metabolitleri halinde vücuttan büyük ölçüde safra ile atılır. Safradaki ilaç yoğunluğu plazmadakinin 50 katına kadar ulaşabilir. Bu şekilde bağırsaklara gelen ilacın bir kısmı geri emilebilir. Ağızdan büyük dozlarda verildiğinde dışkıdaki miktarı 0,5 mg/g'a kadar ulaşabilir. Meme bezinden süte de geçer; sütteki yoğunluğu plazmadakinin birçok katına (7-8 katı) çıkabilir. Ağızdan verilen ilacın % 2-5'i, parenteral uygulananın % 12-15 kadarı idrarla atılır. Vücuttan atılma yarı ömrü köpek ve kedilerde 60-90 dakika, sığırlarda 190 dakika, danalarda 3-18 saat, atlarda 60-70 dakika arasındadır (Nissan ve ark.,1999; Kaya, 2000).

### **1.10.1.3. Etki Şekli**

Plazma ve dokularda bulunan yoğunluklarına göre bakterilerin gelişmesini durdurarak veya öldürerek etkir. Hafif alkali (pH 8 gibi) şartlarda daha etkilidir. Etki spektrumunu dardır; bu yönden penisilin G'ye benzer. Başlıca gram pozitif koklar ve basiller ile bazı gram negatif basiller ve diğer bazı mikroorganizmalara etkilidir (Kaya, 2000; Özaras ve ark., 2002; Güreli, 2009). Tüm makrolidler bakterilerde RNA'ya bağlı protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki ederler (Özaras ve ark., 2002; Uğur, 2006; Aydın, 2007; Saran ve Karahan, 2010). Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotikler bakterilerde 50 S ribozomal alt gurubuna bağlanıp peptid zincirin uzamasını engellerler ve böylece protein sentezini bozarlar (Eraksoy 1991; Uğur, 2006; Saran ve Karahan, 2010; Alighardashi ve ark., 2011). İlaç-ribozom arasındaki etkileşim dönüşümlüdür. Ribozomdaki aynı noktaya kloramfenikol de bağlanır; eritromisin bu ilacın bağlanmasını engeller ve böylece



ters etkileşme yaparlar. Eritromisin gram (+) bakterilerde gram (-) bakterilere göre 100 kat daha yüksek yoğunlukta birikir. İyonize olmamış şekli bakterilere daha kolay girdiği için, alkali şartlarda etkinliği daha fazladır. Bakterilerde ribozomlara sadece serbest baz halinde bağlanır. Ama *S. aureus* eritromisin estolata daha fazla duyarlıdır; bu durum estolat esterlerinin bakterilere daha kolay girdiğini ve hücredeki esterazlar ile ayrıştırılarak etkin ilaç moleküllerinin serbest kaldığını gösterir (Kaya, 2000; Aydın, 2007). Son zamanlarda, eritromisinin, inflamatuvar ve serbest radikal işlemlerin değiştirilmesi, arterosklerozun şiddetinin azaltılması, astım ataklarının azaltılması gibi birden fazla biyolojik etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Mahgoub ve ark., 2005)

Eritromisine direnç, 1950'li yıllarda bildirilmiştir (Kurttepe ve ark., 2007). Bu dirençlilik farklı zaman kesitlerinde, özellikle kullanım alışkanlığına, yaşa ve enfeksiyon bölgesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle sık rastlanan çocuk farenjitlerinin eritromisin ve türevleri ile tedavi edilmesi, direnci arttıran önemli bir faktördür (Berkiten, 2003). Özellikle *Staphylococ* türleri arasında olmak üzere, bakterilerde eritromisine dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir (Kaya, 2000; Özaras ve ark., 2002; Aydın 2007; Sümerkan,2009; Pedrosa ve ark., 2009; Bayındır, 2010; Wieczorek ve ark., 2013).

#### **1.10.1.4. Kullanılması**

Başlıca gram pozitif bakteriler ve özellikle de penisiline dirençli koklardan ileri gelen sindirim, solunum, idrar yolları ve üreme kanalının hastalıklarında kullanılır. Penisiline alerjisi olanlarda tercih edilen bir ilaçtır. Sülfonamidler ile birlikte kullanıldığında etki spektrumu gram negatif bakterileri de kapsayacak şekilde genişler. Bu tür karışımları birçok ilaca kolayca direnç kazanabilen *S. aureus*'a son derece etkilidir (Kaya, 2000; Aydın, 2007).

Veteriner hekimlikte suda dağılılabılır toz, draje, merhem, meme içi süspansiyonluk çözelti şeklinde kullanılır. İlaç (eritromisin estolat, -süksinat halinde) ağızdan 4,4-8,8 mg/kg (baz halinde) 3-4'e bölünerek verilir; bu yolla verilecek dozu 20-25 mg/kg'a kadar arttırılabilir. Tüm hayvan türlerine parenteral olarak günde 1-2 kez 2,2-6,6 mg/kg dozlarda uygulanabilir. Ayak hastalıklarının profilaktif ve küratif sağaltımında eritromisin 0,5 g/l dozda kullanılabilir. Kuzularda doğumu takiben dizanteriyi önlemek için kas içi yolla bir kez 120 mg/kg dozda kullanılabilir. Taylarda *L. intrasellularis*'in yol açtığı hastalıklarda ağızdan günde 3-4 kez 25 mg/kg eritromisin ve 10 mg/kg rifampin birlikte en az üç hafta süre ile kullanılır (Kaya, 2000; Yurdakul ve Özdemir, 2012).

Sığır ve koyunlarda meme içi yolla her meme bölümüne sırasıyla 200-300 mg ve 100-150 mg miktarlarda uygulanır; genellikle 3 gün uygulama yeterlidir (Kaya, 2000).

Kanatlılarda kronik solunum yolları hastalığı, sinovit ve sinüzitin kontrolünde içme suyuna 100 mg/L miktarında katılarak genellikle 3 gün süreyle verilir. Balıklara ağızdan 25-100 mg/kg dozlarda hesaplanıp yeme katılarak 10 gün süreyle 0,5 - 2 mg/L miktarlarda suya katılıp sürekli banyo şeklinde uygulanır. Ayrıca arı hastalıklarında da kullanılır (Kaya, 2000).

### **1.11. İdrar Kesesi Motilitesi**

Az miktarda idrar uretere girince yavaş seyreden kontraksiyon dalgaları idrarı sidik kesesine sevk eder. Sidik kesesi dolup içindeki basınç belirli bir düzeye ulaşınca sidik kesesinin duvarındaki gerilme reseptörleri uyarılır ve afferent sinirlerle impulslar merkeze ulaşır ve işeme isteği belirir. İşeme bir refleks olayıdır ve omurilik merkezinden idare edilir. Afferent impulslar merkeze ulaşınca parasempatik sinirler sidik kesesine kontraksiyon yaptırırken iç sfinkteri gevşetirler. Sidik kesesi boş iken sempatik sinirler kesenin gevşemesini iç sfinkterin kasılmasını sağlarlar. Urinasyon

isteği sidik kesesinin çeperinin gerilmesi ve buradaki reseptörlerin uyarılması ile olmaktadır (Noyan, 2002).

Alt üriner sistem ve gastrointestinal kanal, bel omurilik parasempatik yoldan çıkan yoğun sinir uyarımı altında işlev görmektedir. Ayrıca sempatik innervasyon da söz konusu olmaktadır (Uchiyama ve Chess-Williams, 2004). Rat sidik kesesinde *in vivo* refleks ile ilişkili ve *in vitro* olarak şekillenen kontraksiyonlar muskarinik ( $M_2$  ve  $M_3$ ) reseptörlerle oluşmaktadır.  $M_3$  reseptör aktivasyonu kontraksiyonların doğrudan olarak şekillenmesinde öncelikle etkili iken  $M_2$  reseptör aktivasyonu ise sidik kesesinin dolaylı yoldan yani sempatik ilişkili ( $\beta$ -adrenoreseptör gibi) gevşemeyi durdurmasıyla etkin rol oynamaktadır (Hedge, 1997).

### **1.11.1. Hipertiroidizmin İdrar Kesesi Motilitesi Üzerine Etkisi**

Diyabet, fenilketonüri ve tiroid hastalıkları; yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren metabolik hastalıklardır (Reid ve Wheeler, 2005). Hipertiroidizmin klinik belirtileri; sinirlilik, taşikardi, terlemede artış, kilo kaybı ve ishaldir. Bu belirtilere ek olarak hipertiroidizmin otonom sinir sisteminde disfonksiyona neden olarak alt idrar yollarında fonksiyon bozukluklarına yol açtığı da belirlenmiştir (Ho ve ark., 2011). Hipertiroidizm gibi metabolik hastalıkların sık idrara çıkma şikayetlerine yol açtığı ve kişinin yaşam kalitesinin bozulmasına neden olduğu belirtilmektedir (Wein ve ark., 2002).

Andersen ve ark. (1987) ile Ho ve ark. (2011) yaptıkları çalışmalarda hipertiroidli hastalarda sık ve fazla miktarda idrar yapma durumunu ortaya koymuşlardır. Normal olarak idrar yapma fonksiyonu otonomik ve somatik sinirlerin birlikte koordinasyonu ile gerçekleşir. Bunlara ek olarak beta adrenerjik aktivite de idrar kesesi detrusor kontraktilesini engelleyerek idrar yapma fonksiyonunu etkileyebilir (Hudman ve ark., 2001). Hipertiroidizmde artmış beta adrenerjik aktivitenin, hipertroidli hastalarda idrar yapma fonksiyon bozukluğunun nedeni

olabileceği düşünülmektedir (Goswami ve ark., 1997). Bu hipotez bir deneysel çalışmada da kanıtlanmıştır. Hess ve ark. (1993) hipertiroidli ratların idrar kesesi striplerinin kontraktilesini test etmişlerdir. Bu çalışmada bir  $\beta$  adrenerjik agoniste karşı gevşeme yanıtlarının önemli oranda artmasının yanında idrar kesesi  $\beta$  adrenerjik reseptör yoğunluğunun da hipertiroidli ratlarda arttığını belirtmişlerdir. Bu bulgular hipertiroidizmde gözlenen idrar yapma fonksiyon bozukluğu ve azalmış kontraktileden, artmış  $\beta$  adrenerjik aktivitenin sorumlu olabileceğini önermektedir.

### **1.11.2. Eritromisin İdrar Kesesi Motilitesi Üzerine Etkisi**

Eritromisin makrolid grubu antibiyotik ilaçlardan olup, antibakteriyel etkilerinin yanı sıra prokinetik aktiviteye de sahip bir maddedir (Itoh ve ark., 1984; Zara ve ark., 1985; Peeters, 1993). Düz kas motilitesi üzerindeki araştırmalarda eritromisin motiliteyi engellediği bildirilmektedir (Nissan ve ark., 2002). Nissan ve ark. (1999) yaptıkları bir çalışmada eritromisin rat detrusor kasındaki karbakol ve elektriksel alan uyarımları inhibe ettiğini, bu etkisini de doğrudan etkisiyle gösterdiği bildirilmiştir. Yine benzer etkiyi insanların sindirim kanalı düz kaslarında da gösterdiği, doza bağlı olarak insan sindirim kanalı düz kaslarının doğrudan kolinerjik etkilerini inhibe ettiği vurgulanmıştır (Nissan ve ark., 2002). Bunlara ilaveten England ve ark. (2004) eritromisin rat detrusor kaslarındaki kontraksiyonları engelleyici etkisini intrasellüler kalsiyum hareketini ve kalsiyumun içeri girişini engelleyerek gösterdiklerini belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmalarda (Nissan ve ark., 2002; England ve ark. 2004) eritromisin idrar kesesi hiperaktivitesi veya diğer nedenlerle gerçekleşen sık ve fazla miktarda idrar yapma ya da idrar tutamama gibi olaylarda diğer ilaçlara oranla ( $\beta$  adrenerjik antagonist ilaçlar gibi) kullanılabilir alternatif bir madde olduğu vurgulanmaktadır.

Bununla birlikte hipertiroidizmli hastalarda idrar kesesi motilitesi üzerine kontraksiyonları azaltıcı ve sık idrara çıkmayı engelleyici yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Aynı zamanda eritromisin hipertiroidli rat idrar kesesi kontraksiyonları üzerine nasıl bir etkiye sahip olduğu konusunda henüz yeterli bir

bilgiye ulaşılamamıştır. Hipertiroidli hastalarda görülen semptomlardan birisi çok sık idrara çıkılmasıdır. Bu durum kişinin yaşam düzenini olumsuz etkilemektedir. Eritromisin ise makrolid grubu antibiyotik bir ilaç olup ve aynı zamanda prokinetik bir özellik gösterir. Ayrıca eritromisinin idrar kesesi kontraksiyonlarını engelleyici bir etkisi de vardır. Bu nedenle çalışmada, eritromisinin hipertiroidli ratların idrar kesesi kontraksiyonları üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. İlk defa yapılacak bu çalışma ile idrar kesesi motilitesi üzerine inhibe edici etkisi bilinen eritromisinin, hipertiroidli ratların idrar kesesinde oluşan aşırı kontraksiyonlar üzerine engelleyici etkisinin ortaya konulması, bu etkiyle hipertiroidli hastaların tedavisine olumlu olabilecek katkıları araştırılacaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Araç ve Gereçler

#### 2.1.1. Deney Araçları

pH metre (Mod. 390 WTW Inolab)

İzole Organ Banyosu (MAY)

MP 35 polygraph sistem (BIO-PAC)

FDT-05 izometrik gerim ileticisi (MAY)

WBC 3044-PR su banyosu ve sirkülasyon sistemi (MAY)

Bilgisayar

% 95 O<sub>2</sub>, % 5 CO<sub>2</sub> içeren gaz karışım tüpü

Hassas terazi (Precisa 205 ASCS)

Otomatik pipetler (Socorex-Acura 825; 10–100 µl)

(Socorex-Acura 825; 100–1000 µl)

Cam malzemeler {Erlenmayer (50-100 ml), beher (25-50-100 ml), petri kutusu, mezür, ağzı rodajlı balon, tüp}

Cerrahi malzemeler (pens, makas, ip)

Ependorf tüpü

Distile su cihazı

Bio Tek ELX 800

### 2.1.2. Kimyasal Maddeler

L-tiroksin { $C_{15}H_{12}I_3NO_4$ ;  $T_4$ }: Sigma T 2376

Eritromisin tiyosiyanat { $C_{38}H_{68}N_2O_{13}S$ }: Biesterfeld International GmbH, Hamburg, Germany, 120612-113 (% 0,25'lik Etanolde çözdürülerek kullanıldı)

Karbakol { $NH_2COOCH_2CH_2N(Cl)(CH_3)_3$ }: Sigma A 6625

Atropin sülfat {( $C_{17}H_{23}NO_3$ ) $_2$   $H_2SO_4$ }: Sigma A 0257

D (+)-Glikoz monohidrat ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ): Riedel-de Haen 16301

Distile su

Etanol ( $C_2H_5OH$ ): Riedel-de Haen 32221

Etilen glikol tetraasetik asid (EGTA): Sigma E 4378

Kalsiyum klorür ( $CaCl_2$ ) (% 95): Riedel-de Haen 12022

Magnezyum klorür heksahidrat ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ): Riedel-de Haen 13152

Potasyum klorür (KCl): Riedel-de Haen 12636

Sodyum bikarbonat ( $NaHCO_3$ ): Riedel-de Haen 13433

Sodyum dihidrojenfosfat dihidrat ( $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ ): Riedel-de Haen 04269

Sodyum hidroksit (NaOH): Merck 106498

Sodyum klorür (NaCl): Riedel-de Haen 13423

Verapamil hidroklorür: Sigma V 4629

### 2.1.3. Krebs Henseleit Çözeltisinin Bileşimi

Sodyum klorür (NaCl) (Merck, 106404): 118 mM

Sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) (Merck, 106329): 25 mM

Anhidr glukoz (JT Baker, 0114): 11,1 mM

Potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (Merck, 104871): 1,2 mM

Potasyum klorür (KCl) (Merck, 104936): 4,8 mM

Magnezyum sülfat (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>7H<sub>2</sub>O) (Merck, 105886): 1,2 mM

Kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O) (Merck, 102382): 1,2 mM

(Çözeltinin pH'sı 7,4)

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada hayvan materyali olarak 250-350 g ağırlığında, 2-3 haftalık Wistar albino türü erkek rat kullanıldı. Ratlar deney hayvanları ünitesindeki rat kafeslerinde; % 50-55 nem, 25±1 °C, 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda bulunduruldu. Spontan veya uygulamaya bağlı ölümler göz önüne alınarak gruplardaki rat sayıları 10'arlı olarak düzenlendi. Ratların iki haftalık adaptasyonundan sonra deneysel aşamaya başlandı. Oluşturulan gruplar ve yapılan işlemler;

Grup I- Kontrol (Eutiroid) grubu (10 rat): Deney bitene kadar deney grupları ile eşit stres oluşması için gruba deri altı yol ile günlük olarak fizyolojik tuzlu su verildi.

Grup II- Hipertiroid grubu (10 rat): Hipertiroid oluşturmak için 50 µg/100g L-tiroksin (T<sub>4</sub>) deri altı yol ile 10 gün boyunca verildi (Aragao ve ark., 2007).



Kontrol ve hipertiroidizm oluşturulan ratlar hafif eter anestezi altında uyutulduktan sonra göğüs kafesi açılarak intrakardiyal olarak enjektörle 5 cc kan alındı ve serum tüpüne konuldu. Akabinde karın boşluğu açılarak idrar kesesi Krebs-Henseleit çözeltilisine alındı ve farmakolojik incelemelerde kullanıldı. Alınan serum örneği işlenmesi için hızlı bir şekilde biyokimya laboratuvarına getirilerek 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 1,5 ml'lik ependorf tüplere alınarak analizleri yapılınca kadar -20 °C'de saklandı. Ayrıca çalışmanın gerçekleşmesi için önceden Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alındı (Ek-1).

Biyokimyasal Analizler için uygun koşullarda muhafaza edilen serumlardan tiroid fonksiyonlarının belirlenmesinde öncü olan serbest (F) ve total (T) serum triiodotironin (T<sub>3</sub>), ve tiroksin (T<sub>4</sub>) ölçümleri, ilgili parametrelere ait ELISA kitleriyle (FT<sub>3</sub>:100114.2; FT<sub>4</sub>:100407.2; TT<sub>3</sub>:100114.1; TT<sub>4</sub>:100407.1; DRG International, USA) gerçekleştirildi.

### 2.2.2. Farmakodinami Çalışması

Alınan idrar kesesi bir petri kutusundaki % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile havalandırılmış Krebs-Henseleit çözeltilisi (NaCl 118,4 mM, KCl 4,7 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glikoz 11 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 25 mM; pH 7,2) içerisine konularak çevresindeki yağ ve bağ dokulardan pens ve makas yardımıyla arındırıldı. İdrar kesesi Krebs-Henseleit çözeltilisi ihtiva eden ve 37°C'deki 15 ml'lik izole organ banyosuna 1 g gerim uygulanarak asıldı ve Krebs-Henseleit çözeltilisi içerisindeki ortama ve ısıya uyumları açısından 1 saat bekletildi. Bu süre zarfında Krebs-Henseleit çözeltilisi 15 dakikada bir değiştirildi. İdrar kesesine ait alınacak cevaplar izometrik "force transducer" (Force Displacement Transducer 05) ve "acquisition sistem" (MP35 Model Biopac) yardımı ile bilgisayarda görüntülenerek kaydedildi. Çalışmada normal ve hipertiroidli rat idrar keselerine kontraktıl maddeler (karbakol, KCl) ve bunların antagonisti maddeler (atropin) ile

eritromisin uygulandı. Elde edilen cevapların belirlenmesiyle de idrar kesesi motilitesinin uyarılara karşı oluşturduğu tepkinin belirlenmesine çalışıldı. Çalışmada alınan doz cevap eğrisi, potensleri ( $pD_2$ ) ve maksimum etkinlikleri ( $E_{max}$ ) hesaplanarak cevapların değerlendirilmesinde kullanıldı.

### **2.2.3. İzole Organ Banyosunda Yapılan Farmakolojik Uygulamalar**

Kontrol ve hipertiroidli ratlarda izole organ banyosunda uygulanan protokoller aşağıdaki başlıklar altında gerçekleştirildi.

#### **2.2.3.1. Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisin ve Etanolün Tek Başına ve Birlikte Etkilerinin Araştırılması**

Rat idrar kesesi üzerine eritromisin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde tek başlarına ve ayrıca % 0,25 ve % 0,5 etanol tek başlarına, % 0,5 etanol ve  $10^{-3}$  M eritromisin birlikte uygulandı. Bu deneyler rat idrar kesesi kontraktil cevapları üzerine etanolün tek başına etkisini belirlemek için gerçekleştirildi.

#### **2.2.3.2. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Etkisinin Araştırılması**

Rat idrar kesesi üzerine karbakol kümülatif olarak uygulandı ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) ve kontrol doz cevap eğrileri elde edildi. Daha sonra dokular, 10 dakika süreyle,  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M eritromisinle inkube edildi ve karbakolün doz cevap eğrileri elde edildi.

### **2.2.3.3. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Atropinle Birlikte Etkisinin Araştırılması**

Rat idrar kesesi üzerine karbakol kümülatif olarak uygulandı ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) ve kontrol doz cevap eğrileri elde edildi. Daha sonra dokular atropin varlığında 10 dakika süreyle inkube edildi ve tekrar karbakolün doz cevap eğrileri elde edildi. Yıkama sonrası dokular akabinde eritromisin ( $10^{-3}$ M) ile atropin ( $10^{-8}$  M) birlikte 10 dakika süreyle inkube edildi ve karbakolün doz cevap eğrileri elde edildi.

### **2.2.3.4. Potasyum ile Uyarılmış Cevaplar Üzerine Eritromisinin Etkisinin Araştırılması**

Potasyum ile uyarılmış cevaplar üzerine eritromisinin etkisini belirlemek için, KCl kümülatif olarak uygulandı ( $1 \times 10^{-2}$  M –  $6 \times 10^{-2}$  M) ve kontrol kontraktıl cevapları elde edildi. Daha sonra idrar kesesi dokuları 10 dakika süreyle Krebs Henseleit çözeltisini içeren organ banyolarında dengelendi ve eritromisin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde uygulanarak KCl cevapları belirlendi.

### **2.2.3.5. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Verapamil ile Birlikte Etkisinin Normal ve Kalsiyumsuz Krebs-Henseleit Çözeltisinde Araştırılması**

Hücre içi kalsiyumun salınımı üzerine eritromisinin etkisini belirlemek için, karbakol ile uyarılmış cevaplar kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltisinde belirlendi. Karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) ile uyarılmış cevaplar normal Krebs Henseleit çözeltisinde ve daha sonra da kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltisinde belirlendi. Normal Krebs Henseleit çözeltisinden kalsiyumun çıkarılmasından sonra spontan kasılmaların kaybolmasını takiben kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltisinde karbakol ile uyarılmış cevaplar elde edildi. Doku parçaları, hücre içi kalsiyum depolarınının tekrar

dolmasına izin vermek için normal Krebs Henseleit çözeltilisinde 20 dakikayla tekrar inkube edildi. Normal Krebs Henseleit çözeltilisi daha sonra kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltilisine dönüştürüldü. Doku parçaları, spontan kasılmalar durduğunda  $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M karbakol ile uyarılmadan önce  $10^{-8}$  M verapamil ile tek başına ve  $10^{-8}$  M verapamil ve  $10^{-3}$  M eritromisin ilave edilmesiyle karbakol cevapları belirlendi.

#### **2.2.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel hesaplamalarda “GraphPad Prism version 5.01 for Windows” paket programı kullanıldı (Graphpad 2010). Elde edilen yanıtların değerlendirilmesi, söz konusu ilaçların  $pD_2$  ve  $E_{max}$  parametrelerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler, çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni testi yapılarak tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirildi. Kontrol grubu ve hipertiroidli grupların karşılaştırmasında ise T testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri önemli derecede anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> Analiz Bulguları

Kontrol ve hipertiroidli ratlardan alınan kan örneklerinden elde edilen serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerleri Tablo 3.1'de gösterildi. Çalışmada tiroksin uygulaması ile hipertiroid oluşturulan ratlarda serbest ve total serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir (p<0,001).

**Tablo 3.1.** Rat serum örneklerinde serbest (F) T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri ile total (T) T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri (Ortalama ± SH)

Grup (n:8)	FT <sub>3</sub> (pg/dl)	FT <sub>4</sub> (ng/dl)	TT <sub>3</sub> (ng/dl)	TT <sub>4</sub> (µg/dl)
<b>Kontrol</b>	29.92 ± 5.13	0.46 ± 0.14	26.73 ± 3.97	4.16 ± 0.66
<b>Hipertiroid</b>	56.43 ± 7.37 <sup>***</sup>	1.24 ± 0.05 <sup>***</sup>	128.94 ± 3.19 <sup>***</sup>	6.90 ± 1.18 <sup>***</sup>

Aynı sütundaki istatistiksel farklılıklar yıldızla ifade edilmiştir \*\*\*P<0.001.

#### 3.2. Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisin ve Etanolün Tek Başına ve Birlikte Etkilerinin Araştırılması

Rat idrar kesesi üzerine etanol (% 0,25 ve % 0,5) ve eritromisinin (10<sup>-3</sup> M) tek başlarına ve birlikte uygulanmaları kontraksiyonlar üzerine önemli bir değişiklik göstermemiştir. Ayrıca etanol (% 0,5) üzerine karbakol (10<sup>-3</sup> M) uygulaması sonucu alınan cevapların tek başına karbakol uygulaması ile alınandan farklı cevaplar oluşturmadığı tespit edilmiştir.

### 3.3. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Etkisinin Araştırılması

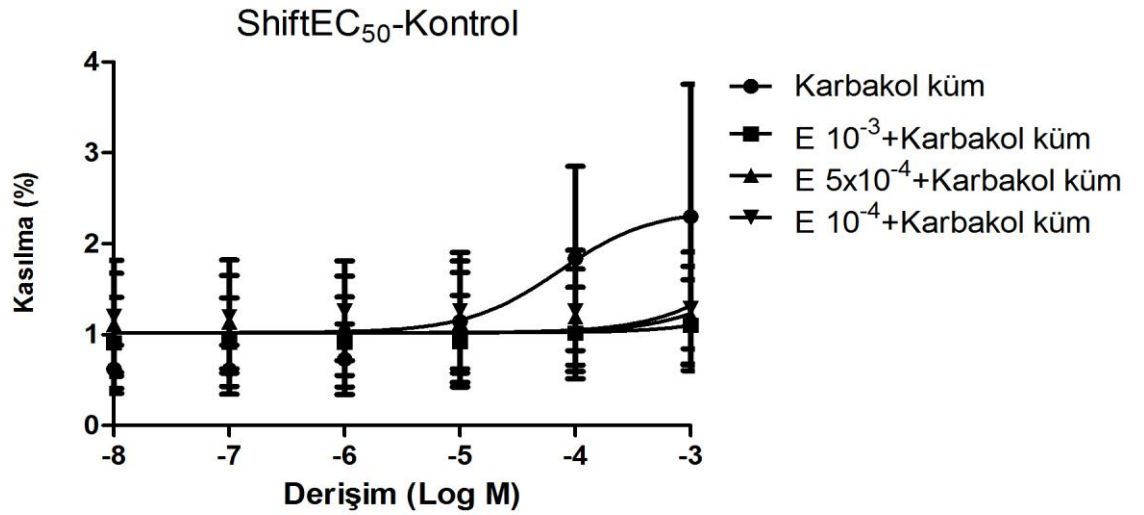
Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine eritromisinin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları Tablo 3.2’de verilmiştir. Kontrol grubunda karbakolün kümülatif uygulamaları ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$  M) ile alınan  $E_{max}$  değerleri, eritromisin  $10^{-3}$  ( $p < 0.001$ ) ve  $5 \times 10^{-4}$  M ( $p < 0.01$ ) varlığında alınan karbakolün  $E_{max}$  değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma tespit edilmiştir. Tiroid grubunda eritromisinin  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-4}$  M ( $p < 0.001$ ) derişimlerdeki inkubasyonu ile alınan karbakol  $E_{max}$  değerlerinde de anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile tiroid grubu arasındaki  $E_{max}$  değerleri karşılaştırıldığında ise  $5 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-4}$  M ( $p < 0.001$ ) derişimlerdeki uygulamalar sonucu alınan karbakol  $E_{max}$  değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca hem kontrol hem de tiroidli ratların idrar keselerinde tek veya eritromisin uygulamaları sonucu elde edilen karbakol  $pD_2$  değerlerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 3.2.** Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine eritromisinin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları (Ortalama  $\pm$  SH).

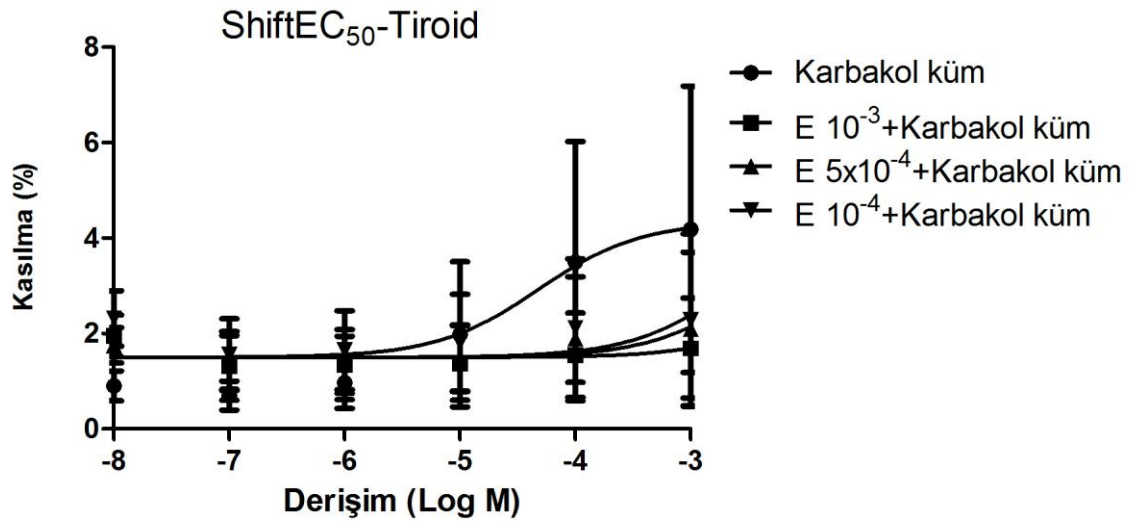
Uygulama (n:6)		Kontrol	Tiroid	P değeri
		Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
<b>Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	101,51 $\pm$ 3,40	103,49 $\pm$ 6,07	0,501
	$pD_2$	5,20 $\pm$ 1,25	5,72 $\pm$ 0,84	0,843
<b>Eritromisin <math>10^{-3}</math> M + Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	66,52 $\pm$ 9,22***	62,40 $\pm$ 7,19***	0,408
	$pD_2$	4,76 $\pm$ 0,44	3,60 $\pm$ 1,57	0,830
<b>Eritromisin <math>5 \times 10^{-4}</math> M + Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	86,47 $\pm$ 7,38**	60,44 $\pm$ 7,41***	0,000
	$pD_2$	4,71 $\pm$ 0,80	3,97 $\pm$ 1,32	0,269
<b>Eritromisin <math>10^{-4}</math> M + Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	99,45 $\pm$ 1,29	77,85 $\pm$ 8,60***	0,000
	$pD_2$	5,02 $\pm$ 1,54	4,83 $\pm$ 0,78	0,016

Aynı satırda gözlenen istatistiksel farklılıklar P değerleri, aynı sütundaki istatistiksel farklılıklar ise yıldızla ifade edilmiştir \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

Genellikle iki doz cevap eğrisi arasındaki ilişkiyi incelemek için  $shiftEC_{50}$  dediğimiz bir model tercih edilir ve uygulanır. Bu modelde antagonist madde agonist ile reseptöre bağlanmak için yarışır ve maksimum cevapta bir değişiklik yapmadan doz cevap eğrisini en uygun biçimde yansıtır. Kontrol ve tiroidli ratlarda karbakolün tek başına ve eritromisinle beraber alınan  $shiftEC_{50}$  değerleri Şekil 3.1 ve 3.2 'de gösterilmiştir. Buna göre kontrol ve hipertiroidli gruplarda eritromisin varlığında alınan karbakol  $shiftEC_{50}$  değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.



Şekil 3.1. Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif karbakol ( $10^{-3}$  -  $10^{-8}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların  $shiftEC_{50}$  değerleri.



Şekil 3.2. Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif karbakol ( $10^{-3}$  -  $10^{-8}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların  $shiftEC_{50}$  değerleri.

### 3.4. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Atropinle Birlikte Etkisinin Araştırılması

Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine karbakolün tek başına kümülatif uygulaması ile  $10^{-8}$  M atropin ve  $10^{-3}$  M eritromisin varlığında alınan karbakol  $E_{max}$  değerleri Tablo 3.3'de verilmiştir. Kontrol grubu ile hipertiroidli grupta atropin ve/veya eritromisin inkubasyonu ile alınan karbakol  $E_{max}$  değerlerindeki azalmalar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur. Buna karşın hem kontrol hem de tiroidli ratların idrar keselerinde tek, eritromisin ve/veya atropin uygulaması sonucu elde edilen  $pD_2$  değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

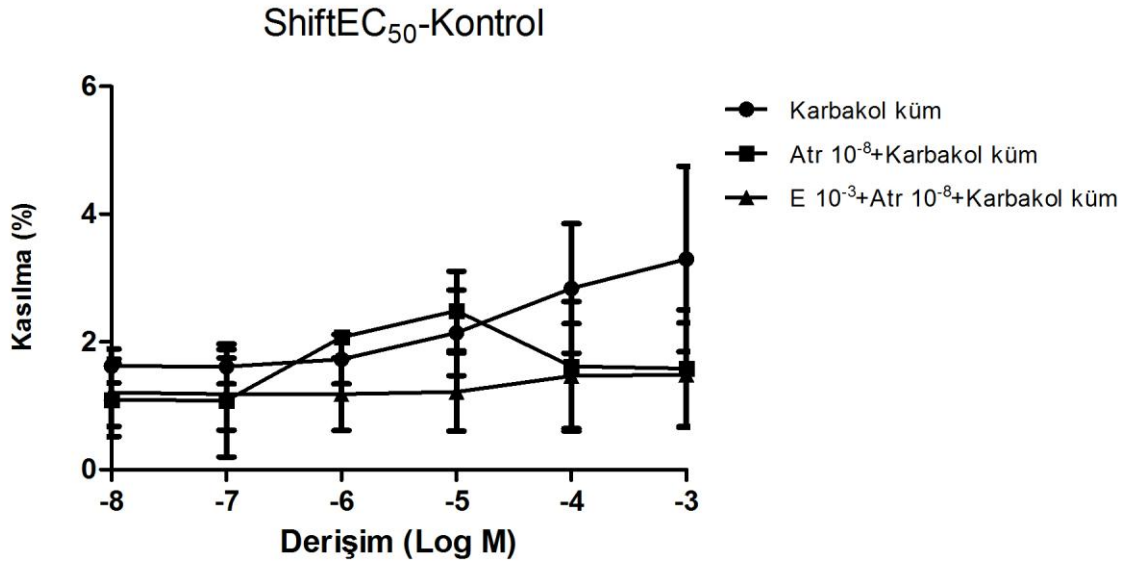
**Tablo 3.3.** Rat idrar kesesi üzerine  $10^{-8}$  M atropin ve/veya  $10^{-3}$  M eritromisinin inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları (Ortalama  $\pm$  SH).

Uygulama (n:6)		Kontrol Ortalama $\pm$ SD	Tiroid Ortalama $\pm$ SD	P değeri
<b>Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	101,51 $\pm$ 3,40	103,49 $\pm$ 6,07	0,501
	$pD_2$	5,67 $\pm$ 0,99	5,19 $\pm$ 1,24	0,477
<b>Atropin <math>10^{-8}</math> M + Karbakol Kümülatif</b>	$E_{max}$	87,87 $\pm$ 4,91***	83,31 $\pm$ 3,28***	0,088
	$pD_2$	4,76 $\pm$ 0,44	4,52 $\pm$ 1,44	0,713
<b>Eritromisin <math>10^{-3}</math> M + Atropin <math>10^{-8}</math> M + Karbakol Kümülatif</b>	$E_{max}$	86,49 $\pm$ 3,80***	84,09 $\pm$ 4,05***	0,314
	$pD_2$	4,74 $\pm$ 0,42	4,53 $\pm$ 0,43	0,238

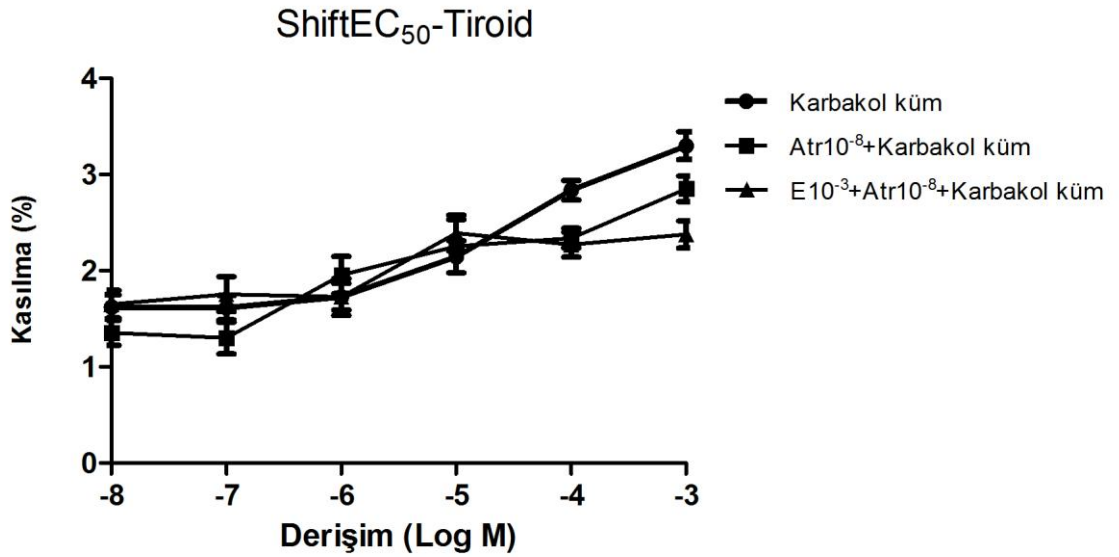
Aynı satırda gözlenen istatistiksel farklılıklar P değerleri, aynı sütundaki istatistiksel farklılıklar ise yıldızla ifade edilmiştir \*\*\* $P < 0.001$ .

Kontrol ve tiroidli ratlarda karbakolün tek başına ve eritromisinle beraber alınan  $shiftEC_{50}$  değerleri Şekil 3.3 ve 3.4 'de gösterilmiştir. Buna göre kontrol ve hipertiroidli gruplarda karbakol  $shiftEC_{50}$  değerlerinin atropin ve/veya eritromisin varlığında azaldığı gözlenmiştir.





Şekil 3.3. Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine  $10^{-3}$  M eritromisin ve/veya  $10^{-8}$  M atropin varlığında kümülatif karbakol ( $10^{-3}$  -  $10^{-8}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri.



Şekil 3.4. Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine  $10^{-3}$  M eritromisin ve/veya  $10^{-8}$  M atropin varlığında kümülatif karbakol ( $10^{-3}$  -  $10^{-8}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri.

### 3.5. Potasyum ile Uyarılmış Cevaplar Üzerine Eritromisinin Etkisinin Araştırılması

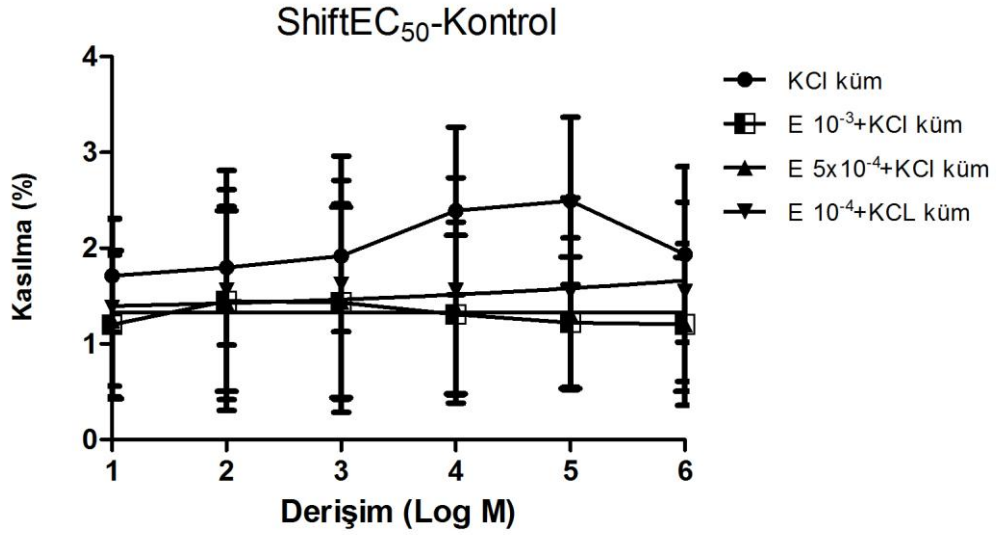
Potasyum ile uyarılmış idrar kesesi düz kas kontraksiyonu, hücre dışı  $Ca^{+2}$ 'un azaltılması veya hücre içinde depolanmış  $Ca^{+2}$ 'un kullanımını ve transmembran  $Ca^{+2}$  akışının baskılanması ile engellenmektedir. Depolarizasyon ile uyarılmış  $Ca^{+2}$  akışı ile meydana gelen kontraktıl cevaplar üzerine eritromisinin etkisini belirlemek için KCl ile eritromisinin birlikte etkileri değerlendirildi. Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine eritromisinin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde inkubasyonu ile KCl'nin  $1 \times 10^{-6}$  –  $6 \times 10^{-6}$  M derişimlerdeki kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları Tablo 3.4'de verilmiştir. Her iki grupta da rat idrar kesesi üzerine eritromisinin  $10^{-3}$  ve  $5 \times 10^{-4}$  M derişimde uygulanması sonucu elde edilen KCl  $E_{max}$  değerlerinin istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Buna ilave olarak kontrol grubu ile kıyaslandığında tiroid grubunda eritromisinin  $10^{-3}$  ve  $5 \times 10^{-4}$  M ( $p < 0,05$ ) uygulaması ile elde edilen KCl  $E_{max}$  değerlerinde de istatistiksel olarak bir azalma tespit edildi. Hem kontrol hem de tiroid grupları arasında ve gruplar içindeki  $pD_2$  değerlerinin incelenmesinde ise gözlenen değışiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo 3.4).

**Tablo 3.4.** Rat idrar kesesi üzerine eritromisinin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde inkubasyonu ile KCl'nin  $1 \times 10^{-6}$  –  $6 \times 10^{-6}$  M derişimlerdeki kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları (Ortalama  $\pm$  SH).

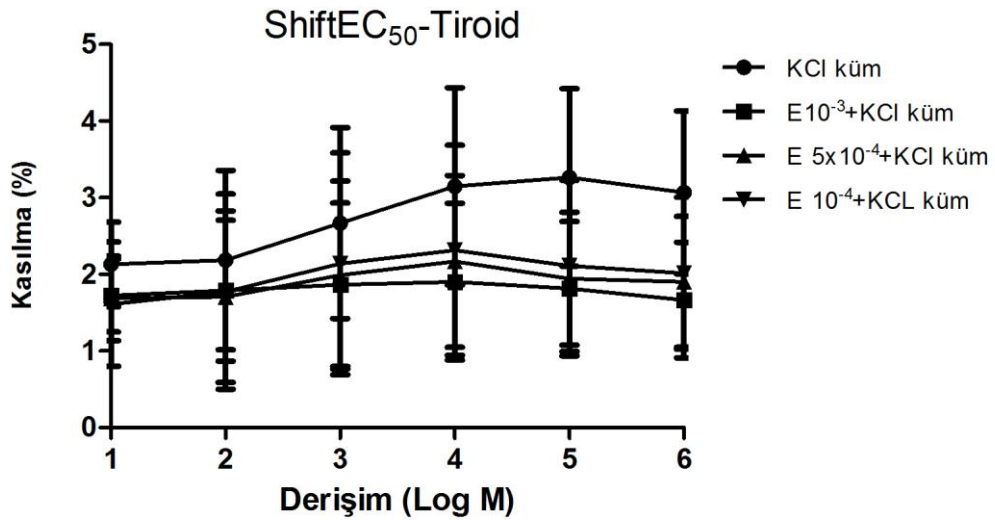
Uygulama (n:6)		Kontrol	Tiroid	P değeri
		Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
<b>KCl kümülatif</b>	$E_{max}$	99,12 $\pm$ 4,12	94,78 $\pm$ 4,26	0,104
	$pD_2$	2,05 $\pm$ 0,18	2,08 $\pm$ 0,40	0,283
<b>Eritromisin <math>10^{-3}</math> M + KCl</b>	$E_{max}$	90,43 $\pm$ 1,82**	85,23 $\pm$ 2,69***	0,003
	<b>Kümülatif</b>	$pD_2$	1,45 $\pm$ 0,18	1,77 $\pm$ 0,31
<b>Eritromisin <math>5 \times 10^{-4}</math> M + KCl</b>	$E_{max}$	91,30 $\pm$ 3,05**	86,91 $\pm$ 2,92**	0,029
	<b>Kümülatif</b>	$pD_2$	1,79 $\pm$ 0,47	1,82 $\pm$ 0,95
<b>Eritromisin <math>10^{-4}</math> M + KCl</b>	$E_{max}$	93,42 $\pm$ 4,17	89,58 $\pm$ 2,91	0,094
	<b>Kümülatif</b>	$pD_2$	1,82 $\pm$ 0,95	1,92 $\pm$ 0,23

Aynı satırda gözlenen istatistiksel farklılıklar P değeri, aynı sütundaki istatistiksel farklılıklar ise yıldızla ifade edilmiştir \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.01$ .

Kontrol ve tiroidli ratlarda KCl'nin tek ve/veya eritromisinle beraber alınan shiftEC<sub>50</sub> değerleri Şekil 3.5 ve 3.6 'de gösterilmiştir. Buna göre kontrol ve tiroidli rat idrar keselerinde eritromisin varlığında KCl shiftEC<sub>50</sub> değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.



**Şekil 3.5.** Kontrol grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif KCl ( $10^{-2}$  ve  $6 \times 10^{-2}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri.



**Şekil 3.6.** Tiroid grubu rat idrar kesesi üzerine eritromisin varlığında ve yokluğunda kümülatif KCl ( $10^{-2}$  ve  $6 \times 10^{-2}$  M) uygulaması ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri.

### 3.6. Karbakol ile Uyarılmış Rat İdrar Kesesi Üzerine Eritromisinin Verapamil ile Birlikte Etkisinin Normal ve Kalsiyumsuz Krebs-Henseleit Çözeltilisinde Araştırılması

Kontrol ve hipertiroidli rat idrar kesesi üzerine  $10^{-3}$  M eritromisinin,  $10^{-8}$  M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları Tablo 3.5'de verilmiştir. Hem kontrol grubunda hem de tiroid grubunda idrar kesesi üzerine karbakolün tek başına alınan yanıtları ile  $10^{-8}$  M verapamil varlığında alınan yanıtlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma dikkati çekmiştir ( $p<0.001$ ). Ayrıca,  $10^{-8}$  M verapamil ve  $10^{-3}$  M eritromisin varlığında alınan yanıtlarda ise bu azalmanın biraz daha fazla olduğu görülmüştür.

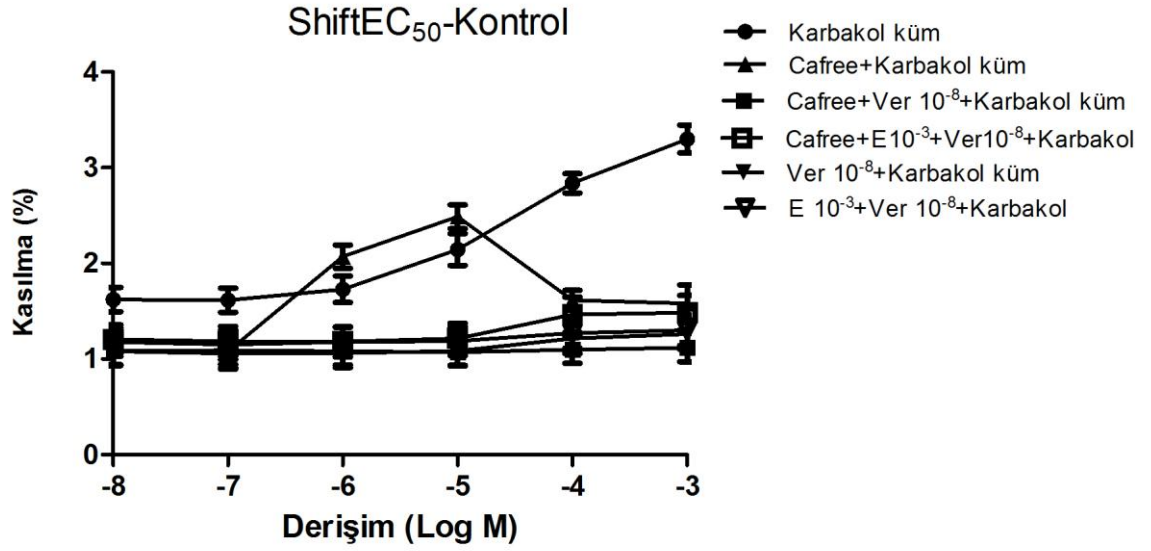
Sadece hücre içinde depolanmış  $Ca^{+2}$ 'un rol oynadığı cevaplar üzerine eritromisinin etkisini araştırmak için kalsiyumsuz Krebs Henseleit solüsyonunda yukarıdaki deney tekrar edildi. Muhtemel nonspesifik etkileri azaltmak ve hücre içi depolardan  $Ca^{+2}$  kaybını minimuma indirmek için verapamilin  $10^{-8}$  M konsantrasyonu kısa süreli inkubasyon periyodu (spontan kontraksiyonlar duruncaya kadar) kullanıldı. Kalsiyumsuz Krebs Henseleit solüsyonuna  $10^{-8}$  M verapamilin ilave edilmesi, karbakol ile uyarılmış kontraktıl cevaplar üzerine fazladan engelleyici bir etki göstermedi. Kalsiyumsuz karbakol cevaplarıyla karşılaştırıldığında,  $10^{-8}$  M verapamil ile birlikte  $10^{-3}$  M eritromisinin varlığında alınan karbakol  $E_{max}$  ve  $pD_2$  ( $p<0.001$ ) düzeylerinin azaldığı gözlemlendi (Tablo 3.5).

**Tablo 3.5.** Rat idrar kesesi üzerine  $10^{-3}$  M eritromisin,  $10^{-8}$  M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan  $E_{max}$  ve  $pD_2$  cevapları (Ortalama  $\pm$  SH).

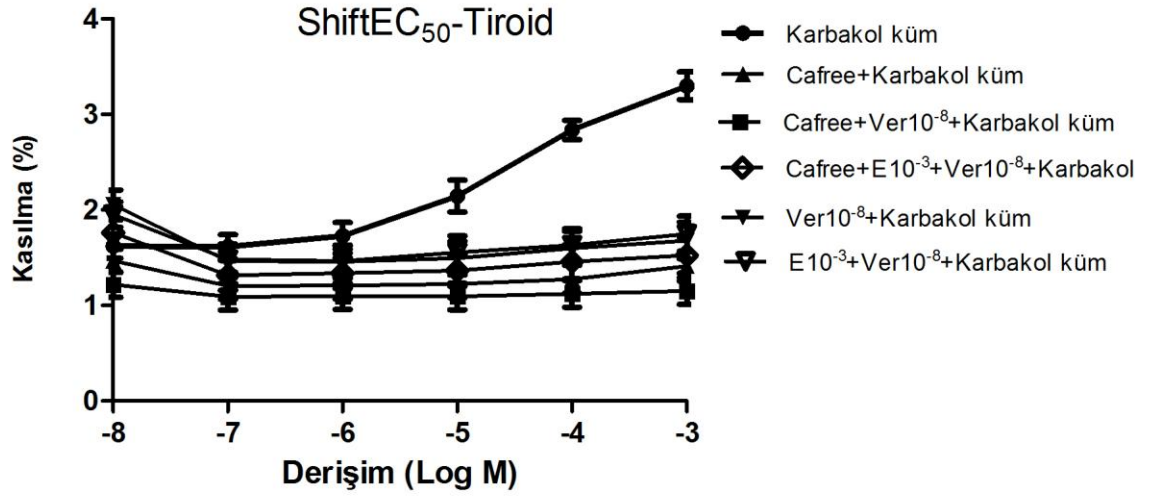
Uygulama (n:6)		Kontrol Ortalama $\pm$ SD	Tiroid Ortalama $\pm$ SD	P değeri
<b>Karbakol kümülatif</b>	$E_{max}$	101,51 $\pm$ 3,40	103,49 $\pm$ 6,07	0,501
	$pD_2$	4,76 $\pm$ 0,44	4,83 $\pm$ 0,78	0,843
<b>Verapamil <math>10^{-8}</math> M +</b>	$E_{max}$	89,90 $\pm$ 2,07***	89,34 $\pm$ 2,68***	0,355
<b>Karbakol Kümülatif</b>	$pD_2$	4,29 $\pm$ 0,69	4,19 $\pm$ 0,53	0,371
<b>Eritromisin <math>10^{-3}</math> M +</b>	$E_{max}$	82,60 $\pm$ 2,25***	84,31 $\pm$ 2,58***	0,086
<b>Verapamil <math>10^{-8}</math> M +</b>	$pD_2$	3,87 $\pm$ 0,59	3,88 $\pm$ 0,49	0,135
<b>Karbakol Kümülatif</b>				
<b>Kalsiyumsuz Karbakol</b>	$E_{max}$	92,21 $\pm$ 3,16**	93,59 $\pm$ 2,72***	0,435
<b>Kümülatif</b>	$pD_2$	3,48 $\pm$ 0,53*	3,54 $\pm$ 0,48**	0,467
<b>Kalsiyumsuz+Verapamil <math>10^{-8}</math> M +</b>	$E_{max}$	79,95 $\pm$ 4,16***	84,13 $\pm$ 3,73***	0,280
<b>Karbakol Kümülatif</b>	$pD_2$	3,11 $\pm$ 0,62***	3,06 $\pm$ 0,45***	0,587
<b>Kalsiyumsuz+ Eritromisin</b>	$E_{max}$	71,17 $\pm$ 6,52***	73,38 $\pm$ 3,17***	0,016
<b><math>10^{-3}</math> M + Verapamil <math>10^{-8}</math> M +</b>	$pD_2$	2,80 $\pm$ 0,61***	2,62 $\pm$ 0,24***	0,835
<b>Karbakol Kümülatif</b>				

Aynı satırda gözlenen istatistiksel farklılıklar P değerleri, aynı sütundaki istatistiksel farklılıklar ise yıldızla ifade edilmiştir \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

Kontrol ve tiroidli ratlarda  $10^{-3}$  M eritromisin,  $10^{-8}$  M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan shift $EC_{50}$  değerleri Şekil 3.7 ve 3.8 'da gösterilmiştir. Buna göre hem kontrol hem de tiroidli rat idrar keselerinde verapamil ve/veya eritromisin uygulamalarının karbakol shift $EC_{50}$  değerlerini azalttığı belirlenmiştir.



**Şekil 3.7.** Kontrol grubu rat idrar kesesinin 10<sup>-3</sup> M eritromisin, 10<sup>-8</sup> M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu üzerine kümülatif karbakol uygulaması (10<sup>-3</sup> - 10<sup>-8</sup> M) ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri. (Cafree:Kalsiyumsuz)



**Şekil 3.8.** Tiroid grubu rat idrar kesesinin 10<sup>-3</sup> M eritromisin, 10<sup>-8</sup> M verapamilin normal ve kalsiyumdan yoksun Krebs-Henseleit çözeltisinde inkubasyonu üzerine kümülatif karbakol uygulaması (10<sup>-3</sup> - 10<sup>-8</sup> M) ile elde edilen yanıtların shiftEC<sub>50</sub> değerleri. (Cafree:Kalsiyumsuz)

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada 50 µg/100g L-tiroksinin deri altı yol ile 10 gün boyunca uygulanması ile ratlarda tiroid aktivitesinin arttığı ve hipertiroidizm şekillendiği tespit edilmiştir. Aragao ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada derialtı yolla 50 µg/100g dozda 10 gün tiroksin uygulanan ratların serum total T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde anlamlı bir artış tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Soliman (2013) 10 µg/100g dozda 30 gün boyunca periton içi tiroksin verdikleri ratlarda alınan serum örneklerinde serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlara göre dışarıdan tiroid uygulaması hem total hem de serbest tiroid hormon düzeylerini arttırmakta ve hipertiroidizm durumunu şekillendirmektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, etanol ve eritromisinin tek doz uygulamalarının rat idrar kesesi motilitesini etkilemediğini, eritromisinin özellikle yüksek derişimlerde rat idrar kesesinde karbakole karşı oluşan kontraktıl cevaplar üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Rat idrar kesesi üzerine eritromisinin 10<sup>-3</sup>, 5x10<sup>-4</sup> ve 10<sup>-4</sup> M derişimlerde inkubasyonu ile karbakol kasılımları üzerine alınan E<sub>max</sub> cevaplarında özellikle tiroidli grupta azalmanın fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hipertiroidli rat idrar kesesinin uygulamalar karşısında daha duyarlı yanıtlar şekillendirdiğini ve böylelikle eritromisinin daha etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca pD<sub>2</sub> cevaplarında azalma gözlenmesine rağmen bunun anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Muskarinik etkilere karşı antagonist bir ajan olan atropinin maksimum dozun altında uygulaması ile idrar kesesi karbakol E<sub>max</sub> düzeylerini azaltmıştır. Bununla birlikte eritromisin uygulaması, atropine dirençle gelişen karbakol E<sub>max</sub> ve pD<sub>2</sub> düzeylerini önemli derecede değiştirmemiştir. Bu da eritromisinin, antagonist varlığında idrar kesesinde karbakolün kolinerjik etki gücünü değiştiremediğini, eritromisinin membran aracılığıyla Ca<sup>+2</sup> geçişini etkileyebileceğini ve böylelikle karbakolün maksimum etkisini engelleyebileceği ihtimalini ortaya koymuştur. England ve ark (2004) yaptıkları bir çalışmada; rat idrar kesesi düz kası üzerinde 5x10<sup>-4</sup> M eritromisinin elektriksel alan uyarımı, karbakol ve potasyum ile yapılan uyarımları sırasıyla % 38,

% 62 ve % 17 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca eritromisin varlığında atropine dirençli elektriksel alan uyarımı uyarımlarının da % 19 oranında azaldığını belirtmişlerdir. Bu bulguları doğrular şekilde Nissan ve ark (1999) eritromisinin idrar kesesi kontraksiyonlarını inhibe edici etkisini kolinerjik uyarımla değil doğrudan olarak ATP ile ilişkili purinerjik aktivasyon ile ortaya koyduğunu bildirmişlerdir.

Potasyumla uyarı, kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile sarkolemmanın depolarizasyonuna yol açarak kalsiyum girişine izin verir ve muskarinik veya purinerjik reseptör aktivitesine bağlı olmaksızın kontraksiyon başlatılmaktadır (England ve ark., 2004). Eritromisinin  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-4}$  M derişimlerde inkubasyonu ile KCl kasılımları üzerine alınan  $pD_2$  düzeylerini etkilememiş fakat  $E_{max}$  cevaplarında özellikle tiroidli grupta azalmanın önemli olduğu tespit edilmiştir. England ve ark. (2004) rat idrar kesesi üzerine eritromisin uygulamasının potasyumla oluşturulan kasılımları azalttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde eritromisin KCl uyarılan kontraktıl cevapları azaltmıştır. Bu sonuçlar, özellikle eritromisinin eksitasyon-kontraksiyon bağlantı mekanizması üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğunu ve voltaja duyarlı  $Ca^{+2}$  kanalları vasıtasıyla  $Ca^{+2}$  akışını engelleyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, eritromisin uygulaması sonucu KCl ile uyarılmış kontraktıl cevapların tiroidli grupta daha fazla engellenmesi, eritromisinin hipertiroidizme bağlı doku duyarlılığından dolayı sinyal iletimini veya kontraksiyon mekanizmasını daha çok etkileyebileceğini akla getirmektedir.

Rat idrar kesesi üzerinde yapılan invitro çalışmada; kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ( $10^{-6}$  M) varlığında karbakol cevaplarının % 81 oranında azaldığı ve bu inhibisyonun eritromisin varlığında % 13 daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (England ve ark., 2004). Bu sonuçlara benzer şekilde, yapılan bu çalışmada L-tipi kalsiyum kanalı blokörü olan verapamilin maksimum dozunun altında uygulanması hem kontrol hemde tiroidli gruptaki karbakol  $E_{max}$  düzeylerini azaltmış,  $pD_2$  düzeylerini ise önemli derecede etkilememiştir. Eritromisinin ( $10^{-3}$  M) ve verapamilin ( $10^{-8}$  M) birlikte uygulaması da aynı şekilde hem kontrol hemde tiroidli gruptaki karbakol  $E_{max}$  düzeylerini azaltmış,  $pD_2$  düzeylerini ise önemli derecede etkilememiştir. Bu sonuç verapamilin idrar kesesi motilitesi üzerindeki inhibe edici



etkisinin eritromisin ( $10^{-3}$  M) ile daha fazla azaltıldığını ve kontrol ile hipertiroidli ratlardan alınan dokular üzerinde benzer etkinin oluştuğunu göstermiştir.

Düz kaslardaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı kontraktıl cevaplar, hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine girişine ek olarak hücre içindeki depo kalsiyumun salıverilmesi ile de gerçekleşir (Jaggar ve ark., 2000). Karbakol ile uyarılmış kontraktıl cevapların eritromisin ( $10^{-3}$  M) aracılığıyla olası engellenmesini kontrol ve hipertiroidli ratlarda araştırmak için, idrar kesesi dokuları verapamil içeren kalsiyumsuz Krebs Henseleit solüsyonunda inkube edildi. Böylece kalsiyumun dokulara girişi engellendi ve hücre dışı kalsiyum yokluğunda kontraktıl cevapların azaldığı gözlemlendi. Bu cevapların kalsiyum kanalı blokörü olan  $10^{-8}$  M verapamilin eklenmesiyle de her iki dokuda benzer olarak azaldığı gözlemlendi. Bu da deney sırasında devam eden kontraktıl cevapların hücre içindeki depo kalsiyumların tükenmesine ve verapamilin kalsiyum kanallarını etkileyerek kontraksiyonların hareketini azaltmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Her iki dokunun verapamil içeren kalsiyumsuz Krebs Henseleit solüsyonuna eritromisinin ( $10^{-3}$  M) ilave edilmesi, karbakol  $E_{max}$  ve  $pD_2$  düzeylerini engellemiş ve böylece eritromisinin hücre içindeki mevcut kontraktıl mekanizmalarda değişiklik veya sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyumun salıverilmesi üzerine engelleyici bir etki oluşturmaktadır. Bu iki durum değerlendirildiğinde, eritromisinin hem hücre içi kalsiyum salınımı ve hem de kalsiyum girişini hem kontrol hem de hipertiroidli dokularda benzer oranda engellediği ve böylece kalsiyum uyarımı-salınımı ile oluşan kas kontraksiyonunu diğer çalışmalara benzer şekilde (Nissan ve ark., 1999; England ve ark, 2004) azalttığı ifade edilebilir.

Sonuç olarak eritromisinin karbakol ve potasyum kasılmaları dikkate alındığında hipertiroidli idrar kesesi üzerinde normal doku üzerine olduğundan daha fazla engelleyici bir role sahip olduğu ve daha seçici bir etki gösterdiği söylenebilir. Bundan dolayıdır ki; eritromisinin idrar kesesi motilitesini azaltarak hipertiroidli hastalarda görülebilen sık idrara çıkma olayında etkili olabileceği göz ardı edilmemelidir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile eritromisin hipertiroidli rat idrar kesesi üzerinde karbakol ve potasyum ile oluşturulan kontraktıl yanıtları önemli derecede engellediği, atropin varlığında önemli bir etki göstermediği ve böylelikle normal dokulara göre hipertiroidli dokularda etkisini daha fazla gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu durumda eritromisin alınması sonucu ve atılımı ile hipertiroid rahatsızlığı olan hastalarda idrar kesesi motilitesinin azalabileceği belirtilebilir.

Eritromisin ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça fazla, buna karşın in vitro etkileri ile ilgili araştırmalar daha az sayıda bulunmaktadır. Bu sebeple eritromisin ile ya da diğer benzeri prokinetik özellik gösteren maddelerle ilgili detaylı çalışmaların yapılarak, bu tür maddelerin varsa farmakolojik özellikleri ve aynı zamanda birçok metabolik hastalıkta yapabilecekleri olumlu katkılar ile bilime ilave etki yapılabileceği düşünölmektedir.

## ÖZET

### **Hipertiroidli ratların idrar kesesi kontraksiyonları üzerine eritromisin etkinliğinin araştırılması**

Bu çalışmada, eritromisin hipertiroidli rat idrar kesesi kontraktıl cevapları üzerindeki olası inhibe edici etkisinin ortaya konması amaçlandı. Deneyde 250-350 g ağırlığında yetişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 2 gruba ayrıldı (her grupta 10'ar olmak üzere), birinci gruba standart rat yemi ve su (euthyroid), ikinci gruba ise 10 gün boyunca derialtı yolla 50 µg/100g L tiroksin verildi (hipertiroid). Rat idrar keseleri izole organ banyosuna asıldı. Eritromisin ( $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-8}$  M) varlığı ve yokluğunda, karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) ve potasyumun ( $10^{-2}$  –  $6 \times 10^{-2}$  M, KCl) kontraktıl cevapları  $E_{max}$ ,  $pD_2$  ve  $shiftEC_{50}$  olarak belirlendi. Ayrıca eritromisin varlığında ve yokluğunda, atropin ( $10^{-8}$  M), verapamil ( $10^{-8}$  M) ve kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltisinde karbakol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) kontraktıl cevapları belirlendi. Eritromisin uygulaması, karbakol ve KCl ile uyarılmış kontraksiyonları önemli derecede azalttı. Buna karşın atropine direnç gösteren karbakol ile uyarılmış kontraksiyonları engellemedi. Kalsiyumsuz Krebs Henseleit çözeltisinde ve  $10^{-8}$  M verapamil varlığında karbakolün kontraktıl cevapları azaldı. Ayrıca eritromisin verapamil ( $10^{-8}$  M) ile birlikte uygulandığında karbakolün kontraktıl cevaplarını engelledi. Çalışma sonunda eritromisin hipertiroidli rat idrar kesesi kontraksiyonlarını engellediği, bu etkisini de kalsiyumun taşınımında değişikliğe yol açarak ve kalsiyumun hücre içine girişini kısıtlayarak gösterdiği belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Eritromisin, hipertiroid, idrar kesesi, kontraksiyon, inhibisyon, rat.

## SUMMARY

### **The investigation of erythromycin activity on isolated urinary bladder contractions of hyperthyroid rats**

The aim of this study was to clarify the effect of erythromycin on hyperthyroid rat urinary bladder contractile response to characterize its possible potential inhibitor agent. Adult male Wistar albino rats weighing 250-350 g were used in all experiments. Rats were divided into two groups (n = 10 in each group), the first group was given standard rat diet and drinking water (euthyroid), the second group was administered L-thyroxine subcutaneously at a daily dose of 50 µg/100g body weight for 10 days (hyperthyroid). Rat urinary bladders were suspended in a perfusion organ bath. The contractile response as  $E_{max}$ ,  $pD_2$  and  $shiftEC_{50}$  levels of carbachol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) and potassium ( $10^{-2}$  –  $6 \times 10^{-2}$  M, KCl) were determined in the absence and presence of erythromycin ( $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  ve  $10^{-8}$  M). The contractile responses to carbachol ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  M) in the presence of atropine ( $10^{-8}$  M), verapamil ( $10^{-8}$  M) or in calcium-free Krebs Henseleit solution were also determined in the absence and presence of erythromycin. Treatment of erythromycin significantly reduced the response to carbachol and KCl-evoked contraction. The atropine-resistant component of carbachol evoked contractions were not inhibited in the presence of erythromycin. The contractile response to carbachol was reduced in calcium-free Krebs Henseleit solution and  $10^{-8}$  M verapamil. Also, erythromycin was added to verapamil  $10^{-8}$  M, the contractile response to carbachol was inhibited. In conclusion, erythromycin inhibited urinary bladder contractions of hyperthyroid rats by means of the inhibition of calcium influx and the modulation of calcium movement.

**Keywords:** Erythromycin, hyperthyroid, urinary bladder, contraction, inhibition, rat.

## KAYNAKLAR

- AÇBAY, Ö., GÜNDOĞDU, S., (1996) Hashimoto tiroiditine bağlı subklinik hipotiroidide levotiroksin replasmanının serum anti-tiroid antikor düzeyleri üzerindeki etkisi. *Klinik Gelişim*. **9**: 4101-4105.
- AKÇAKAYA, A., KOÇ, B., FERHATOĞLU, F., (2012) Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* **28**: 1-9.
- ALİGHARDASHİ, A., PANDOLFİ, D., POTIER, O., PONS, M.N., (2011) Acute sensitivity of activated sludge bacteria to erythromycin. *Journal of Hazardous Materials* **172**: 685–692.
- AMİN, A.S., İSSA, Y.M., (1996) Selective spectrophotometric method for the determination of erythromycin and its esters pharmaceutical formulation using gentiana violet. *Journal of Pharmaseuntical and Biomedical Analysis* **14**: 1625-1629
- ANDERSEN, L.F., AGNER, T., WALTER, S., HANSEN, JM., (1987) Micturition pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism, *Urology* **29**: 223-224
- ARAGAO, C.N., SOUZA, L.L., CABANELAS, A., OLIVEIRA, K.J., PAZOS-MOURA, C.C., (2007) Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin. *Metabolism Clinical and Experimental* **56** 6–11 7.
- AYDIN, K., (2007) Makrolidler ve Linkozamidler *ANKEM Derg* **21**(Ek 2):57-61
- BARTELENA, L., (2011) Antithyroid Drugs Thyroid International *Merck KGaA Darmstad, Germany*. 2/2011
- BAYINDIR, Y., (2010) 1986'dan 2010'a Makrolidler. *ANKEM Derg* ;**24**(Ek 2):19-26
- BERKİTEN, R., (2003) "Streptococcus pyogenes Suşlarında Eritromisin Direnç Fenotipleri ve 1990-2001 Yılları Arasında Türkiye'de İzole Edilen Suşlarda Direnç" *Ankem Derg* **17**(4), 429-434.
- BOSNJAKOVIĆ, A., MISHRA, M.K., REN, W., KURTOĞLU, Y.E., SHİ, T., (2011) Poly(amidoamine) dendrimer-erythromycin conjugates for drug delivery to acrophages involved in periprosthetic inflammation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* **7** 284–294.
- BOUKNİHT, A.L., (2003) Throid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Cli Am*. **36**: 9-15.
- BÖRKÜ, M.K., AKTAŞ, M.S., (2007) Köpeklerde hipotiroidizm. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi* **78**: 47-52.
- CANPOLAT, İ., BULUT, S., (2002) İki Köpekte Bilateral Tiroid Karsinomu ve Operatif Sağıltımı. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* **8**: 165-169.
- CARVER, J.R., KAPATKİN, A., PATNAİK, A.K., (1995) A comparison medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Vet. Surg.* **2**: 315-319.
- DAY, A.T., CHU, A., HOANG, H.G., (2003) Multinodular Goiter. *Otolaryng Cli N Am* **36**: 35-54.
- DURŞUN, N., (2002) Evcil Kuşların Anatomisi (1. baskı), *Medisan Yayınevi, ANKARA*, :**93-95**.
- ENGLAND, R.C.D., NORMAN, R. I., ELLİOTT, R. A. , (2004) Direct inhibition of rat detrusor muscle contraction by erythromycin, *Neurorol. Urodyn.* **23**:273-279.

- ERAKSOY, H., (1991) Makrolidler: Eski ve yeni üyeler *AKDEM Derg* **5 (No.3)**: 284-296
- GOSWAMİ, R., SETH, A., GOSWAMİ, AK., KOCHUPİLLAI, N., (1997) Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease, *Br J Urol.*, **80(4)**: 563-6
- GÖKHAN, N., ÇAVUŞOĞLU, H., (1989) Tiroit bezi ve metabolik hormonlar. *Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*; s: **1293-1309**.
- GRAPHPAD (2010) GraphPad Prism version 5.01 for windows paket programı. Erişim: <http://www.graphpad.com/welcome.htm?CFID=2071082&CFTOKEN=47c6521e98c29e46-72CCB5AA-1635-5B5F-C511A9504270311D>. Erişim tarihi: 25.09.2010
- GÜRELİ, H., (2009) Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıklarında Kullanılan Antibiyotikler. *Vet Hekim Der Derg* **80(3)**: 29-33, 2009.
- GUYTON, A.C., (1976) *Texbook of Medical Physiyology 5. baskı. Ankara* s: **329-350**.
- HANKS, J.B., (2001) Thyroid. Sabiston D.C (ed). *Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp*; s: **603-628**.
- HATEMİ, H.. (1999) Hipotiroidi. *Tiroid Hastalıkları Sempozyumu. 15 Ekim 1999, İstanbul*, s. **43-47**.
- HEGDE, S.S., CHOPPIN, A., BONHAUS, D., BRİAUD, S., LOEB, M., MOY, T.M., LOURY D. & EGMEN R.M., (1997) Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo *British Journal of Pharmacology* **120**, 1409±1418
- HESS, ME., BARASHA, B., WİNTERS, S., LEVİN, RM., (1993) Effect of thyroxine on urinary bladder autonomic receptor densities and contractility, *Pharmacology* **46(5)**: 248-53
- HİRANO, E., SHİMADA, K., KOMİYAMA, T., FUJİTA, M., KİSHİMOTO, C., (2013) Erythromycin treatment suppresses myocardial injury in autoimmune myocarditis in rats via suppression of superoxide production *International Journal of Cardiology* **167** 2228–2233.
- HO, CH., CHANG, TC., GUO, YJ., CHEN, SC., YU, HJ., HUANG, KH., (2011) Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Flow Rates in Female Patients with Hyperthyroidism, *Urology*, **77(1)**: 50-4
- HODGES, RD., (1974) *The Histology of the Fowl. Academic Press, London*, 1129±1141
- HUDMAN, D., ELLİOTT, RA., WHITAKER, P., TERRY, TR., SANDHU, DP., NORMAN, RI., (2001) Inhibition of the contractile responses of isolated human and rat bladders by clenbuterol, *J Urol.*, **166(5)**: 1969 - 73
- ITO, Z., NAKAYA, M., SUZUKİ, T., ARİA, H., WAKABAYASHİ, K., (1984) Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol.* **247(6 Pt 1)**:G688-94.
- İŞGÖR, A., (2000) Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. *1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık*; s: **515-540**.
- JAGGAR, J.H., PORTER, V.A., LEDERER, W. J., NELSON, M. T. , (2000) Calcium sparks in smooth muscle, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **278**: 235-256
- KAYA, S., (2000) *Veteriner Farmakoloji 4 üncü Baskı Cilt 2 Medisan Yayınları Ankara* s: **398-400**
- KAYNAROĞLU, Z.V., (1996) Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. *Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi*, s: **1523-1524**.

- KURTTEPE,S., SÜRÜCOĞLU,S., GAZİ,H., TEKER,A., ÖZBAKKALOĞLU,B., (2007) Metsiline Dirençli ve Duyarlı Staphilococcus aureus suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*; **21 (4)**: 187-191.
- MAHGOUB,A., EL-MEDANY,A., MUSTAFA,A., ARAFAH,M., MOURSİ,M., (2005) Azithromycin and erythromycin ameliorate the extent of colonic damageinduced by acetic acid in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **205** 43– 52
- NISSAN, A., MAUDLEJ, N., BEGLAİBTER, N., HASKEL, Y., FREUND, HR., HANANI, M., (1999) A direct inhibitory effect of erythromycin on rat urinary bladder smooth muscle. *J Urol* **161**:1006-9.
- NISSAN,A., MAUDLEJ,N., BEGLAİBTER, N., HAKSEL,Y., FREUND, H.R., HANANI,M., (1999) A Direct Inhibitory Effect of Erythromycin on Rat Urinary Bladder Smooth Muscle. *The Journal of Urology Vol 161*, **1006-1009** Marc 1999 Prindet in USA.
- NOYAN, A., (1993) Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. *10. baskı. Meteksan, Ankara.* s: **1019-1032**.
- NOYAN, A., (2002) Vücut sıvılarının ayarlaması, boşaltım ve böbrek fonksiyonu. *Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji* s:**654-56**, Meteksan A.Ş.Ankara.
- O'DONNELL, A.L.,(1997) Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE (ed). *Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven*; s: **241-252**.
- ÖZARAS, R., TABAK, F., ÖZTÜRK, R., (2002) Antibiyotikler III. Akılcı Antibiyotik Kullanım Ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar *Sempozyum Dizisi No:31 Kasım 2002*; s. **55-82**.
- PEDROSA, E.G.G., BAQUERO, F., LOZA, E., NADAL-SERRANO, J.M., FENOL, A.,CAMPO, R., CANTO,R., (2009) High clonal diversity in erythromycin-resistant Streptococcus Pneumoniae invasive isolates in Madrid, Spain *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **64**, 1165–1169
- PEETERS, TL., (1993) Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology*. **105(6)**:1886-99.
- PETERS, J.P., MAN, E.B., (1949) Toxic effects of antithyroid drugs. *Yale J Biol Med*. **22**:139-79.
- REİD, JR., WHEELER, SF., (2005) Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment, *Am Fam Physician*, **72(4)**: 623-630
- SADLER, G.P., CLARK, O.H., (1999) Thyroid and parathyroid. *Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill*; s: **61-87**.
- SARAN, B., KARAHAN, Z. C., (2010) Antimikrobiyal ajanlara genel bakış *Türk Üroloji Semineri Türk Urol Sem 2010*; **1**: 216-20
- SİLVIA, D., DUNCAN C.F., (2003) Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. *J Vet Intern Med*, **17**: 463–472.
- SOLİMAN, G.Z.A., (2013) Effects of Hyperthyroidism on Lipid Profile, Adiponectin and Liver Function Test of Male Rats. *Indiana Journal of Applied Research. Biochemystri. Volum: 3 Issue: 9 September 2013 ISSN 2249-555X*
- SÜMERKAN, B., (2009) Gram pozitif bakterilerde yorumlu antibiyogram *ANKEM Derg 2009*; **23(Ek 2)**:182-187

- TOPAL, M., USLU, G., ŞAHİN, M., ARSLAN TOPAL, E.İ., (2012) Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi Giriş Sularında Antibiyotik Kalıntılarının Varlığının Araştırılması. *Tarih Kültür ve Sanat Araştırmaları Dergisi (ISSN: 2147-0626) Vol. 1, No. 4, December 2012.*
- UCHİYAMA, T., AND CHESS-WILLAMS, R., (2004) Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *237J. Smooth Muscle Res* **40 (6): 237–247**
- UĞUR, G., (2006) Endodontinde Farmakoloji. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi A.B.D. Bitirme Tezi İZMİR.*
- YURDAKUL, İ., ÖZDEMİR, S. (2012) Sığır Ayak Hastalıklarında Antibiyotiklerin Kullanımı. *Atatürk Üni.Vet.Bil.Derg. 2012; 7 (2) ; 147-153.*
- WEIN, A., LOSE, GR., FONDA, D., (2002) Nocturia in men, women and the elderly: a practical approach, *BJU International, 90 (Suppl. 3) 28–31*
- WIECZOREK, K., KANIA, I., OSEK, J., (2013) Erythromycine-resistans *Campylobacter coli* from slaughtered animal as a potential public health risk. *Veterinarni Medicina Volume 58, Issue7, Pages 352-358.*
- ZARA, GP., THOPSON, HH., PILOT, MA., RITCHIE, HD., (1985) Effects of erythromycin on gastrointestinal tract motility. *J Antimicrob Chemother. 16 Suppl A:175-9.*
- ZHOU, Y., TAN, X., KUANG, W., LIU, L., WAN, L., (2011) Erythromycin ameliorates cigarette-smoke-induced emphysema and inflammation in rats. *From the Intensive Care Unit, West China Hospital; Department of Pharmacology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, PR China*



**EK.1. Etik kurul onay belgesi**

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(AKUHADYEK)

Sayı : B.30.2.AKÜ.0.A2.00.00/ 263

Tarih : 11/01/2013

Konu: AKUHADYEK-183-13-Referans nolu araştırma

Yrd. Doç. Dr. Sinan İNCE

A.K. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD.  
Afyonkarahisar

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "Hipertiroidli ratların idrar kesesi kontraksiyonları üzerine eritromisin'in etkinliğinin araştırılması." başlıklı araştırma projesi AKUHADYEK yönetmeliğine ve evrensel etik ilkelere uyumlu olduğuna karar verilmiş ve **onaylanmıştır.**

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU		Üye	Doç. Dr. Oğuz ÖZTÜRK	
Başkan V.	Doç. Dr. M. Ali SÖZEN		Üye	Vet. Hekim Engin GÖKSEL	
Üye	Prof. Dr. Hatice ÇİÇEK		Üye	(sivil toplum kuruluş üyesi) Halil KARGA	
Üye	Doç. Dr. Bülent ELİTOK		Üye	(Halk üyesi) Yunus DOLU	
Üye	Doç. Dr. Reha DEMİREL				

## **ÖZGEÇMİŞ**

1966 yılında Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladıktan sonra Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesine 1984 yılında girdi ve 1989 yılında mezun oldu. 1990 yılında vatani görevini yapmak üzere Silahlı Kuvvetlere katıldı. Tezkere bırakarak Silahlı Kuvvetlerde kaldı. 1992-1998 yılları arasında Bursa'da, 1998-2000 yılları arasında Hakkari'de, 2000-2006 yılları arasında Amasya'da, 2006-2014 yılları arasında Kocaeli'de görev yaptı. Hala albay rütbesiyle görevine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.