

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UTEROTONİK İLAÇLARIN PROKİNETİK ETKİNLİĞİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. RAMAZAN ATALAY**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ.DR.MURAT ÇAKIR**

**KONYA**

**2017**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UTEROTONİK İLAÇLARIN PROKİNETİK ETKİNLİĞİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. RAMAZAN ATALAY**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ.DR.MURAT ÇAKIR**

**KONYA**

**2017**

## ÖNSÖZ

Genel Cerrahi gibi tıbbın en zor ve en çok disiplin gerektiren dallarından birinde eğitimim süresince eğitimimde büyük emekleri bulunan, bu güzel ve köklü bilimi bana sevdiren, yoluma ışık tutan, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran bütün hocalarıma minnettarım.

Başta Genel Cerrahi ABD Başkanı Prof. Dr.Metin BELVİRANLI olmak üzere, tez danışmanım Doç.Dr.Murat ÇAKIR ve diğer tüm genel cerrahi bölümü öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde yardımlarını devamlı hissettiğim ve asistanlık sürecimi paylaşmaktan büyük keyif duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarım, poliklinik, servis, yoğun bakım, endoskopi ünitesi, ameliyathane hemşireleri ve personeline,

Bu süreçte, desteklerini esirgemeyen aileme ve biricik eşim Kader ATALAY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ramazan ATALAY

Ocak 2017

Konya

## ÖZET

UTEROTONİK İLAÇLARIN PROKİNETİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI(DENEYSEL ÇALIŞMA)

**Dr. RAMAZAN ATALAY, UZMANLIK TEZİ, Konya,2017**

**Amaç:**Üst gastrointestinal traktta görülen kronik bir nöromuskuler hastalık olan gastroparezi, tanısının konulması ve tedavisinin düzenlenmesi, son zamanlarda gittikçe önem kazanan bir durum haline gelmiştir. Gastroparezi gelişiminde pek çok etiyolojik faktör bulunmasına rağmen özellikle bizim çalışma alanımız olan cerrahi girişimler sonrası bir komplikasyon olarak sık karşılaşılan posteoperatif gastroparezidir. Günümüzde kullanılmakta olan başta metoklopramid gibi prokinetik ajanların postoperatif gastroparezideki etkinliği bilinmektedir. Fakat kullanılan bu tedavilere rağmen hastanın hastanede kalış süresini uzatmakta, aspirasyon pnomonisi gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlara sebep olmaktadır. Çalışmamızda, uterus düz kasları üzerine kontraktıl etkinliği bulunan bazı ilaçların (oksitosin, metil ergonovin ve kloprostenol) mide düz kasları üzerine de benzer etkiyi gösterebileceği düşünülerek çalışma tasarlanmıştır.

**Yöntem:**Çalışmada her grupta 7 rat olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Grup 1: Sham, Grup 2: Metoklopramid, Grup3:Oksitosin, Grup4:Metil Ergonovin ve Grup5:Kloprostenol idi. Deneklere laparotomi ile gastrektomi yapıldıktan sonra sakrifiye edildi. Ayrı ayrı hazırlanan mide fundusundan alınan stripler modifiye krebs solusyonunun içinde bulunduğu izole organ banyosuna alındı. Gruplardaki ilaçlar kümülatif dozda uygulanarak doz yanıt eğrileri elde edildi ve bu bulgular gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yapılan değerlendirmeler sonrasında serum fizyolojik grubu, metoklopramid grubu ve metil ergonovin grubunda mide düz kaslarında kasılma cevabı oluşmadı. Oksitosin grubundan gevşeme yanıtı görüldü. Kloprostenol grubunda ise doz bağımlı olarak kümülatif uygulamalar sonrası sürekli artış şeklinde kasılma cevabı oldu.

**Sonuç:** Kloprostenolun mide düz kası üzerine anlamlı şekilde kasıcı etkisinin olduğu görüldü. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda kloprostenol mide kasıcı olarak kullanılabilir ve ayrıca yapılacak sonraki çalışmalarla mide boşalması güçlüğünde kullanılabilir. Prokinetik bir ajan olan metoklopramidin ise mide düz kası üzerine kontraktıl etkisi gösterilememiştir. Muhtemelen metoklopramidin mide boşalması üzerine etkisi farklı mekanizmalar ile olmaktadır. Metil ergonovinin kontraktıl etkisi bulunmazken oksitosinin gevşetici etkisi saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** gastroparezi, uterotonik ilaçlar, prokinetik etkinlik

## ABSTRACT

INVESTIGATION of THE PROKINETIC ACTIVITY of UTEROTONIC DRUGS: EXPERIMENTAL STUDY

Dr. RAMAZAN ATALAY, PROJECT of EXPERTISE, Konya, 2017

**Aim:** Gastroparesia, a chronic neuromuscular disease seen in the upper gastrointestinal tract, has become an increasingly important issue in recent years. Despite the presence of many etiologic factors in the development of gastroparesis, postoperative gastroparesis is a common complication after surgical interventions, which is our study area. The efficacy of prokinetic agents such as metoclopramide in postoperative gastroparesis is currently known. Despite these treatments, however, the patient lengthens the hospital stay and causes high mortality complications such as aspiration pneumonia. In our study, some drugs with contractile activity on the uterine smooth muscles (oxytocin, methyl ergonovine and cloprostenol) were designed to have similar effects on the gastric smooth muscles.

**Method:** In the study, 5 groups were formed as 7 rats in each group. Group 1: Sham, Group 2: Metoclopramide, Group 3: Oxytocin, Group 4: Methyl Ergonovin and Group 5: Cloprostenol. The subjects were sacrificed after gastrectomy with laparotomy. Striptlets taken from the stomach fundus prepared separately were taken into the isolated organ cavity in which the modified krebs solution was located. Dose response curves were obtained by administering cumulative doses of the drugs in the groups and these findings were compared among the groups.

**Results:** After the evaluations, there was no response in the physiological saline group, metoclopramide group and methyl ergonovine group in the gastric smooth muscles. Relaxation response was seen from the oxytocin group. In the cloprostenol group, there was a contraction response in the form of dose-dependent continuous increase after cumulative administration.

**Conclusion:** Cloprostenol was found to have a significant effect on the flat stomach. In future studies, cloprostenol can be used as a stomach cramer, and can also be

used for subsequent gastric emptying. Metoclopramide, a prokinetic agent, has not been shown to have contractile effects on the stomach flat surface. Possibly the effect of metoclopramide on gastric emptying is with different mechanisms. Relaxing effect of oxytocin was detected when methyl ergonovine had no contractile effect.

**Keywords:** gastroparesis, uterotonic drugs , prokinetic activity



## İÇİNDEKİLER

1- ÖN BÖLÜM	
1.1 Tez Kapağı.....	1
1.2 İç Kapak.....	2
1.3 Önsöz.....	3
1.3 Özet .....	4
1.4 Abstract.....	6
1.5 İçindekiler.....	8
1.6 Tablolar.....	10
1.7 Şekiller.....	10
1.8 Simgeler ve Kısaltmalar.....	12
2- Genel Bilgiler.....	13
2.1 Mide Embriyolojisi.....	13
2.2 Mide Anatomisi.....	14
2.2.1 Midenin Arterleri.....	16
2.2.2 Midenin Venleri.....	17
2.2.3 Midenin Lenfatik Drenajı .....	18
2.2.4 Midenin Sinirleri.....	20
2.3 Mide Histolojisi.....	21
2.3.1 Mukoza.....	21
2.3.2 Submukoza.....	25
2.3.3 Muskularis Propria .....	25
2.3.4 Serosa.....	25
2.4 Mide Fizyolojisi.....	26
2.4.1 Asit Sekresyonu.....	26
2.4.2. Fizyolojik Asit Sekresyonu.....	27
2.4.3. Pepsinojen Sekresyonu.....	28



2.4.4. İntrensek Faktör.....	29
2.4.5. Gastrik Mukozal Bariyer.....	29
2.4.6. Gastrik Hormonlar.....	30
2.4.6.1. Gastrin.....	30
2.4.6.2. Somatostatin.....	30
2.4.6.3. Gastrik Salgılayıcı Peptit.....	30
2.4.6.4. Leptin.....	31
2.4.6.5. Ghrelin .....	31
2.4.7. Gastrik Motilite ve Boşalma .....	31
2.5.1. Gastroparezi.....	36
2.5.2. Metoklopramid.....	37
2.5.3. Oksitosin.....	37
2.5.4. Metil Ergonovin.....	38
2.5.5. Prostaglandinler.....	38
2.5.6. Karbakol.....	39
3.1 Materyal ve Metod .....	41
4.1 Bulgular.....	47
5.1 Tartışma.....	63
6.1 Sonuçlar.....	66
KAYNAKLAR.....	67

## TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo1.Deney Gruplarında Dozlara G6re Elde Edilen DeğerlerMEDİAN(MİN/MAX).....	48
Şekil 1. Mide Lenf Nodu İstasyonları (From Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10–24, 1998.).....	20
Şekil 2.Karbakol doz yanıt eğrisi.....	45
Şekil3. Serum fizyolojik sonrası doz yanıt eğrisi .....	53
Şekil4. Metoklopramid doz-yanıt eğrisi( Dozlar $10^{-4}$ mg/ml, $10^{-3}$ mg/ml, $10^{-2}$ mg/ml, $10^{-1}$ mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden).....	54
Şekil5.Oksitosin doz-yanıt eğrisi( Dozlar $10^{-4}$ mg/ml, $10^{-3}$ mg/ml, $10^{-2}$ mg/ml, $10^{-1}$ mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden).....	56
Şekil6. Metil Ergonovin doz-yanıt eğrisi( Dozlar $10^{-4}$ mg/ml, $10^{-3}$ mg/ml, $10^{-2}$ mg/ml, $10^{-1}$ mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden).....	57
Şekil 7.Kloprostenol doz-yanıt eğrisi( Dozlar $10^{-4}$ mg/ml, $10^{-3}$ mg/ml, $10^{-2}$ mg/ml, $10^{-1}$ mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden).....	59
Resim1.Deney hayvanları.....	41
Resim2.Deney hayvanı hazırlanması,median laparatomi ve mide dokusunun çıkarılması.....	42
Resim3. Mide dokusundan Şeritlerin hazırlanması.....	43
Resim4.İzole Organ Banyosu Sistemi ve ısıtıcı.....	44
Resim5.Hazırlanan Şeritlerin Organ Banyosuna Asılması.....	44
Grafik1. Doz Yanıt Grafiği Ortalama Değerler.....	49
Grafik2. Gruplara g6re doz ortalamaları grafiği.....	49
Grafik3.İlk genlik sonrası ortalama değerler grafiği.....	50
Grafik4.1.dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği.....	50
Grafik5.2. dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği.....	51
Grafik6. 3. Dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği.....	51
Grafik7.4. dozlar sonrasında ortalaa değerler grafiği.....	52

Grafik8. Serum fizyolojik ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.....	53
Grafik9. Metoklopramid ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.....	55
Grafik10. Oksitosin ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.....	56
Grafik11. Metil Ergonovin ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri....	58
Grafik12. Klorprostenol ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.....	59



## KISALTMALAR:

Mg:Miligram

Ml:Mililitre

GÖ: Gastroözofageal

Örn:Örneğin

APUD: Amine Precursore Uptake and Decarboxylation

H:Hidrojen

H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Bikarbonat

IF:İntrinsik Faktör

HCL: Hidroklorik Asit

GI: Gastrointestinal

ICC: Özelleşmiş Pacemaker Hücreleri

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

CCK:Kolesistokinin

H<sub>2</sub>: Histamin 2

ECL:Enterokromafin

GRP:Gastrin salgılayıcı peptid

NO:Nitrik Oksit

VIP:Vazoaktif İntestinal Peptid

GIST:Gastrointestinal Stromal Tümör

MMC:Motor Kompleks

PG:Prostaglandin

FDA:Food and Drug Administration

COX:Siklooksijenaz

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1Mide Embriyolojisi

Sindirim sistemindeki organlar endodermin farklılaşması ile oluşan primitif barsaktan gelişirler (1). Sindirim kanalının epitelinin büyük kısmı ve bezleri endodermden gelişir. Oral bölge ve anal kanaldaki epitel ise ektodermden gelişmektedir. Sindirim kanalındaki organların duvarlarını oluşturmakta olan kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar ise splanknik mezenşimden gelişirler (2). Sindirim kanalı foregut (ön bağırsak), midgut (orta bağırsak) ve hindgut (son bağırsak) tan gelişir. Orak kavite , farinks, dil, tonsiller, tükürük bezleri, üst ve alt solunum sistemi, oesofagus, mide ve duodenum'un safra kanalının açılma yerinin distalinde kalan bölümü ön bağırsak, ince barsaklar, çekum, appendiks , asenden kolon ve kolon transversum'un 1/3 sol bölümüne kadar kısmı orta bağırsak, kolon transversum'un 1/3 sol bölümünden sonra inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın üst bölümü,mesane epiteli ve üretra'nın büyük bölümü son bağırsaktan gelişir. Arteria Trunkus Cealiacus farinks, solunum sistemi ve özefagus'un büyük kısmı hariç ön bağırsaktan gelişen yapıları beslemektedir. Orta bağırsaktan gelişen yapıları arteria mezenterica superior, son bağırsaktan gelişen yapıları ise inferior mezenterik arter beslemektedir (2). İntrauterin hayatın 4. haftasında özefagus taslağının ventralinde primitif bağırsak borusunda genişleme sonucu mide taslağı oluşmaktadır (3,4). Mide taslağı kalp taslağından septum transversum' la ayrılır (4). Mide taslağının arka kısmı ön kısmından daha hızlı ve daha fazla büyümektedir. Bundan dolayı midenin ön kenarı arka kenara nispeten daha kısa kalır ve arka tarafı şişkin asimetric bir torba şeklini alır. Arka tarafın fazla büyümesinden dolayı midenin serbest olan alt kısmı, yani pilor parçası öne doğru kayar ve karın arka duvarından uzaklaşır. Üst tarafı yani kardial bölümünün öne doğru gitmesine septum transversum engel olur. Bu aşamada mide orta hat üzerinde sagittal durumda bulunur. Sağa ve sola bakan iki yüz gösterir. Midenin büyük kurvaturu, mesogastrium dorsale aracılığı ile karın arka duvarına, küçük kurvaturu, mesogastrium ventrale aracılığı ile karın ön duvarına bağlıdır. Midenin arka parçasının fazla büyümesi ve mesogastrium ventrale içinde sağ tarafta ve yukarıya doğru gelişmekte olan karaciğerin basıncı etkisiyle mide orta çizgi üzerindeki sagittal durumunu uzun süre koruyamaz ve küçük kurvatur sağa, büyük kurvatur sola dönmeye başlar (1,3). Mide taslağının ilk rotasyonu olan bu hareket, midenin uzun ekseni etrafında ve saat yönünde

90 derece'lik dönüşle tamamlanır. Bu dönüş sonrasında midenin sol yüzü öne, sağ yüzü arkaya yerleşirken sol nervus vagus öne, sağ nervus vagus arkaya geçer (3,4). Mesogastrium dorsale de bu dönme hareketinden etkilenerek sola doğru çekilir ve mide posteriorunda bursa omentalis'i oluşturur. Mide ikinci dönme hareketini ön-arka eksen etrafında yapar ve bu dönüş sonucunda pilor bölümü sağa ve yukarıya, kardial bölümü sola ve aşağı yerleşir (4,5). Mide böylece son şeklini alır ve uzun ekseni sol üstten sağ alta doğru uzanır (5). Embriyonal hayatın yedinci haftasında şekil ve durum bakımından erişkin insan midesi halini alır (1).

## 2.2.Mide Anatomisi

Sindirim kanalının en geniş kısmı olan mide; epigastrik, umbilikal ve sol hipokondriak bölgede 'j' harfi şeklinde bir organdır. Özefagus ile duodenum arasında yer alır (6). Midenin ön üst yüzünün bir kısmı karaciğer sol lobunun arkasında bulunur (7). Mide şekil, büyüklük ve komşuluk bakımından değişiklik gösterir (8,1). Bu durum boş veya dolu oluşuna, kişinin cinsi, yaşı, ayakta, oturur ve yatar vaziyette oluşuna göre değiştiği gibi, mide duvarındaki kasların tonusuna bağlı olarak da değişir (8,6). Midenin iç hacmi yeni doğanda 30 cm<sup>3</sup>, pubertede 1000 cm<sup>3</sup> ve erişkinde 1500 cm<sup>3</sup> kadardır (6). Midenin kardial ve pilor olmak üzere iki deliği, büyük kurvatur ve küçük kurvatur denilen iki eğriliği, anterior ve posterior adı verilen iki duvarı vardır (6,8). Mideyi özefagusa bağlayan kısma kardial denir. Kardial 7.kıvırdak kosta veya 11. torakal vertebra hizasında ve sternum' un sol kenarından bulunur. Normal şahıslarda karın ön duvarından yaklaşık 10 cm derinde bulunan ostium kardial kesici dişlerden de yaklaşık 40 cm uzaklıkta bulunur (6). Özefagusun koni şeklinde olan abdominal bölümü diafragmanın 0.5-2.5 cm mesafede kardial ile birleşir. Birleştiği kısma gastroözofageal bileşke denir. Gastroözofageal (GÖ) bileşkede kardialın hemen proksimalinde, anatomik olarak belirgin olmayan ancak fizyolojik olarak gösterilebilen alt özofageal sfinkter bulunur (9). Bu alan mide içeriğinin özefagusa geri kaçmasına engel olan fizyolojik bir mekanizmadır. Özefagusun sağ kenarı, midenin küçük kurvaturu ile aynı doğrultuda, incisura angularis'e kadar uzanır. Özefagusun sol kenarı ise midenin büyük kurvaturu ile incisura cardiaca denilen dar bir açı (his açısı) oluşturur (6,8). Midenin duodenumla birleştiği yere pilor adı verilir. Pilor mide boş ve sırtüstü yatar pozisyonda iken birinci lumbal vertebranın alt kenarı seviyesinde, orta hattın 1-2 cm sağında lokalize olur (6). Midenin sirküler kas tabakası burada daha kalınlaşarak anatomik ve fizyolojik sfinkter görevi görür. Bu yapı mide içeriğinin duodenuma boşalma hızını kontrol eder (6,8,10). Küçük kurvatur, midenin sağ tarafına bakan konkav kısa eğridir. Bu eğriliğin orta kısmının

biraz aşağısında incisura angularis denilen bir çentik bulunur ve midenin boş veya dolu oluşuna göre bu çentiğin pozisyonu değişkenlik gösterir. Bu çentikten geçen bir hat mideyi korpus ve pilor olarak ayırır(11). Omentum minus'un hepatogastrik ligaman parçası küçük kurvatur hizasında midenin ön ve arka yüzüne atlar. Hepatogastrik ligamentin iki yaprağı arasında küçük kurvaturda seyreden a.v gastrika dekstra ve a.v gastrika sinistra bulunur (6,8,12). Özefagusun sol kenarı ile midenin fundusu arasında incisura kardiaka adı verilen derin bir çentik bulunur. Büyük kurvatur bu çentikten başlar. Bu kenar küçük kurvatur'den 4-5 kat daha uzundur (6,8). Yukarıda incisura kardiaka'dan başlayan bu kenar, önce sola ve yukarı doğru uzanarak, sol midklavikular hatta 5. kıkırdak kosta hizasına kadar çıkar. Daha sonra sola aşağıya doğru yön değiştirir ve 9. kıkırdak kostaya kadar iner. Burada tekrar sağa ve yukarı doğru yön değiştirerek 1. lumbal vertebranın alt kenarı hizasında orta hattın sağında pilor ile birleşir (13). Midenin fundus bölümü ile diaphragma arasında gastrofrenik ligaman, korpusun üst bölümü ile dalak arasında da gastrosplenik (gastrolienale) ligaman denilen peritoneal bağlar bulunur. Büyük kurvaturun geri kalan bölümüne ise omentum majus tutunur (6,8). Incisura angularis hizasında kurvatura major' de bir çıkıntı vardır. Burası midenin pars pilorica' sının sol sınırınıdır. Gastrosplenik ligamanın iki yaprağı arasında a.v gastroepiploika sinistra' nın başlangıcı, a. gastrika breves ve v. gastrika breves ler yer alır (8). Midenin ön ve arka olmak üzere iki duvarı vardır. Midenin duvarları normal doluluk durumunda öne ve arkaya, kontraksiyon durumunda ise kısmen yukarı ve aşağı doğru bakarlar. Bu nedenle bu yüzlere anterosuperior ve posteroinferior yüzler denir (11). Periton ile kaplı olan ön duvarın sol üst kısmı diaphragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp, 7., 8. ve 9. kostalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklarla komşuluk yapar. Sağ bölümü, karaciğer sol lob,kaudat lobu ve karın ön duvarı ile komşuluk yapar (6,8). Bu komşuluk mide dolu iken üçgen şeklinde oluşur ve Labbe üçgeni denir. Bu üçgenin alt kenarını sağ ve sol 9. kıkırdak kostaların en alt noktalarını birleştiren tasarılı çizgi, üst kenarını sağ 9. kıkırdak kostanın en alt noktası ile sol 7. kemik kostanın ön ucu arasını birleştiren tasarılı çizgi (bu çizgi karaciğerin ön kenarının ön duvarındaki izdüşümüne de uyar), sol kenarını sol arkus kostalis yapar. Midenin ön duvarının diaphragma aracılığı ile kostalar ile komşuluk yapan bölümünün izdüşümü göğüs duvarında Traube alanı adı verilen sahaya uyar (7). Transvers kolon, mide boş olduğu zaman karın ön duvarı ile mide arasına girerek ön duvarının alt bölümü ile komşuluk yapar (6,8). Arka duvar da periton ile kaplıdır ve bursa omentalis' in ön duvarının alt kısmını oluşturur. Bu yüz diaphragma, dalak, sol böbrek üstü bez, sol böbreğin üst kısmı ,pankreas, splenik flexura ve mesokolon transversum' la komşudur. Mide bu organların oluşturduğu sığ bir çukura oturur. Bu çukura mide yatağı denilir (6,8,10). Mesokolon

transversum, mideyi duodenojejunal flexura ve ince barsaklardan ayırır (13). Mide kardia, fundus, korpus, pars pilorica ve pilor olmak üzere 5 bölümden oluşur (12,14).

**Kardia** : İnce tarafı yukarı, geniş tarafı aşağı doğru olan bir huniye benzeyen bu parça diaphragmanın birkaç cm altında özefagusu açılır. Aşağıda fundus ile birleşir. midenin diğer kısımları kadar belirgin değildir (6).

**Fundus**: İncisura kardiaka 'dan geçen horizontal bir çizginin üzerinde kalan kubbe şeklinde olan bu bölüm genellikle gaz ile doludur ve diaphragma ile komşuluk yapar (5). Fundusun inferior sınırı, GÖ bileşkenin yatay düzlemi olarak düşünülür ve burada midenin gövde (korpus) kısmı başlar (9).

**Korpus**: Midenin fundustan sonra gelen ve incisura angularise kadar uzanan kısmıdır (10,15). Midenin doluluk durumuna göre en çok şekil değiştiren bölümdür. Fundus ile arasında belirgin bir sınır yoktur. Fundus ile birlikte midenin büyük bir kısmını oluşturur (6,15). Midenin gövde kısmı, bir kısmı kardia ve fundusta da bulunabilen, parietal (oksintik) hücrelerin büyük çoğunluğunu barındırır (9).

**Pars Pilorica**: Midenin korpus tan sonra gelen kısmıdır. İncisura angularis 'den pilor'a kadar uzanır. Pars pilorica, pilor'un yaklaşık 2,5 cm solunda yer alan sulkus intemedius tarafından antrum ve pilor kanalı olmak üzere iki kısma ayrılır.

Antrum; korpusa yakın olan geniş kısımdır. Pilor kanalı ise 2-3 cm uzunluğunda, dar ve kalın duvarlı olup midenin pilor' a yakın olan bölümüdür (6).

**Pilor**: Midenin duodenuma yakın olan bölümüdür. Bu bölümün etrafında düz kastan yapılmış bir sfinkter olan m. sphinkter pilorikus bulunur. Normalde kontraksiyon yapan bu kas, sindirim sırasında zaman zaman gevşer ve yoğrularak sindirilebilir hale getirilmiş gıda maddesini mideden duodenuma geçmesine müsaade eder (6).

Visceral periton mideyi tümüyle sarar. Periton, küçük kurvaturu omentum minus olarak, büyük kurvaturu ise omentum majus ile ligamentum gastrolienale olarak terk eder (6,14).

Mide duvarı dört tabakadan oluşur. Bu tabakalar; seroza, muskuler tabaka, submukoza ve mukoza olarak tanımlanır. Midenin iç yüzündeki mukozal kıvrımlara pilorika denir. küçük kurvatur tarafında görülmeyen pilorikalar , korpus ve fundus tarafında daha belirgindir. küçük kurvaturun düz görünümünden dolayı bu alana waldeyer caddesi denir(11).

### 2.2.1 Midenin Arterleri

Mide bol miktarda kan ve yoğun intramural vasküler anastomotik ağıyla, sindirim kanalının en zengin kanlanan bölümüdür (9). Midenin arterlerinin tamamı çölyak truncus' un



dalıdır (8,10,16). Midenin en büyük arteri, çoğunlukla direk olarak çölyak trunkustan çıkan ve küçük gastrik kurvatur boyunca çıkan ve inen dallara bölünen, sol gastrik arterdir. Yaklaşık olarak %20 oranında sol gastrik arterden, gastrohepatik ligament (küçük omentum) içinde karaciğerin sol kısmına doğru yol alan aberran bir damar ayrılır. Nadiren bu damar, karaciğerin sol lobunu besleyen tek arteriyel kan desteğini sağlar . Bu alışılmadık durumda operasyon esnasında bağlanabilir (9). A. gastrika dekstra ise çölyak trunkusun hepatica propria dalından ayrılır. Midenin ikinci en büyük arteri, çoğunlukla duodenumun ilk bölümünün arkasında yer alan gastroduodenal arterden köken alan, sağ gastroepiploik arterdir. A. gastroepiploika sinistra ve a. gastrika breves ise çölyak trunkustan ayrılan splenik arterin dalıdır (16).

### **2.2.2.Midenin Venleri**

Midenin venleri arterlerine eşlik eder. sağ gastrik ven , sol gastrik ven, sağ gastroepiploik ven, sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venlerden oluşmaktadır. Sol gastrik veya koronar ven küçük kurvaturda seyrederek. Splenik ven, portal ven bazende superior mezenterik vene drene olur. Sağ gastrik ven distal mideyi drene eder. Prepylorik ven (Mayo veni) sağ gastrik vene dökülür. Sağ gastrik ven genellikle portal vene bazen de superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven sıklıkla superior mesenterik vene (%85) drene olur nadiren splenik venin proksimal bölümüne dökülebilir. Sol gastroepiploik ven genellikle splenik vene veya splenik venin terminal branşlarına drene olur. Sol inferior frenik ven sol suprarenal ven' e veya v. cava inferiora veya her ikisine de drene olur. Kısa gastrik venler, splenik ven veya sol gastroepiploik venin splenik dallarıyla birleşir, bazen doğrudan dalağa girerler (13).

Mide kan desteğinin zenginliği ve anastomotik bağlantılarının yaygınlığının bazı klinik sonuçları vardır;

a) Adlandırılmış dört gastrik arterin( sol gastrik, sağ gastrik, sağ gastroepiploik, sol gastroepiploik) en az ikisi oklüde edilebilir veya bağlanabilir. Bu durum özofagus replasmanı sırasında boyuna ulaşmak için mide mobilize edip sağ gastrik ve sağ gastroepiploik damarlar üzerinde pediküle edildiğinde veya kilo kaybı için yapılan sleeve gastrektomi sırasında gastroepiploik kemer distale doğru bozulup rezeke edildiğinde rutin olarak uygulanmaktadır (9);

b) Radikal subtotal gastrektomiye takiben, sağ ve sol gastrik arterler ve her iki gastroepiploik arterlerin bağlanması sonrasında, splenik arter ağık ve sağlam olduğu sũrece, gastrik remnant kısa gastrik arterler tarafından yeterli bir Şekilde beslenir (9);

c) Derin ũlser veya tũmũr nedeni ile ortaya çıkan gastrik kanamanın anjiyografik kontrolũnde sıklıkla birden fazla besleyici arterin embolizasyonuna ihtiyaç duyulur (9);

d) Midedeki zengin venũz bağlantılar nedeniyle, bũlũnmũŐ splenik venin distal ucunu sol renal venin yan tarafıyla bağlayan distal splenorenal Őant ile portal hipertansiyonlu hastalarda œzofagogastrik varislerin etkili bir Şekilde basıncı azaltılabilmektedir (9).

### 2.2.3 Lenfatik Drenajı

Midenin lenfatikleri bũyũk ve kũũk kurvatur boyunca arterlerine eşlik eder (8,10). Submukoza ve seroza altında iki pleksus oluştururlar. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarları, midenin œn ve arka yũzlerinde kenarlarına doğru uzanarak buralarda bulunan ‘nodi lymphatici gastrici’ ’lere açılırlar (6). Bu nodũllerden çıkan lenf damarları da midenin arterlerini takip ederek ‘nodi lymphatici coeliaci’ye bağlanırlar (6,10). Mideyi sıklıkla tahmin edilemez Şekilde drene eden zengin bir anastomotik lenfatik aç mevcuttur. Bu nedenle, distal mideden kũken alan bir tũmũr, splenik hilum içerisindeki lenf nodlarının pozitif çıkmasına neden olabilir. Lenfatiklerin ve venlerin zengin intramural pleksusları, palpable malign tũmũrũn birkaç santimetre uzağında bulunan rezeksiyon sınırındaki mide duvarında malign hũcrelere ait mikroskopik kanıt bulunabileceği gerçeğinde rol alır. Bu durum aslında pek de nadir olmayan bir Şekilde, primer tũmũre yakın lenf nodları negatifken, birkaç santimetre uzaklıktaki lenf nodlarının pozitif olması bulgusunu da açıklamaya yardımcı olur.

Geniş ve œzenli bir lenfadenektomi birçok cerrah tarafından mide kanseri operasyonunun œnemli bir parçası olarak değerlendirilir. Cerrahlar ve patologlar, midenin drene olduğu primer ve sekonder lenf nodu gruplarını numaralandırmıŐlardır (9).

Midenin bũlgesel lenf nodları Japon sınıflamasına gũre 16 istasyondan oluşur:

A) Perigastrik lenf bezleri: N1 grubu olarak adlandırılırlar. Japon literatũrũne gũre 1 den 6 ya kadar olan lenf bezleridir (Şekil 1).

1-Sağ parakardiyal lenf bezleri

2-Sol parakardiyal lenf bezleri

3-Kũũk kurvatur lenf bezleri

4-Büyük kurvatur lenf bezleri (Japon literatüründe gastrika breves çevresindekiler 4sa, sol gastroepiploik arter çevresindekiler 4sb ve sağ gastroepiploik arter çevresindekiler 4d olarak adlandırılmaktadır.)

5-Suprapiloric lenf bezleri

6-İnfrapiloric lenf bezleri

B)Perivasküler lenf bezleri: N2 grubu olarak adlandırılmaktadır. 7 den 11 e kadar olan lenf bezleridir (Şekil 1).

7-Sol gastrik arter lenf bezleri

8-Ortak hepatik arter lenf bezleri ( Ana hepatik arterin ön yüzündekiler 8a, arka yüzündekiler ise 8p olarak adlandırılırlar.)

9-Çölyak arter lenf bezleri

10-Dalak hilusu lenf bezleri

11-Splenik arter lenf bezleri ( Çölyak artere yakın olan splenik arterin proksimalindeki lenf bezleri 11p daha distalinde olanlar ise 11d olarak adlandırılmaktadır.

C)Midenin diğer lenf bezleri: perivasküler bezlerden daha ilerideki olan lenf bezleridir. 12,13,14,15,16 nolu lenf bezlerini kapsar (Şekil 1).

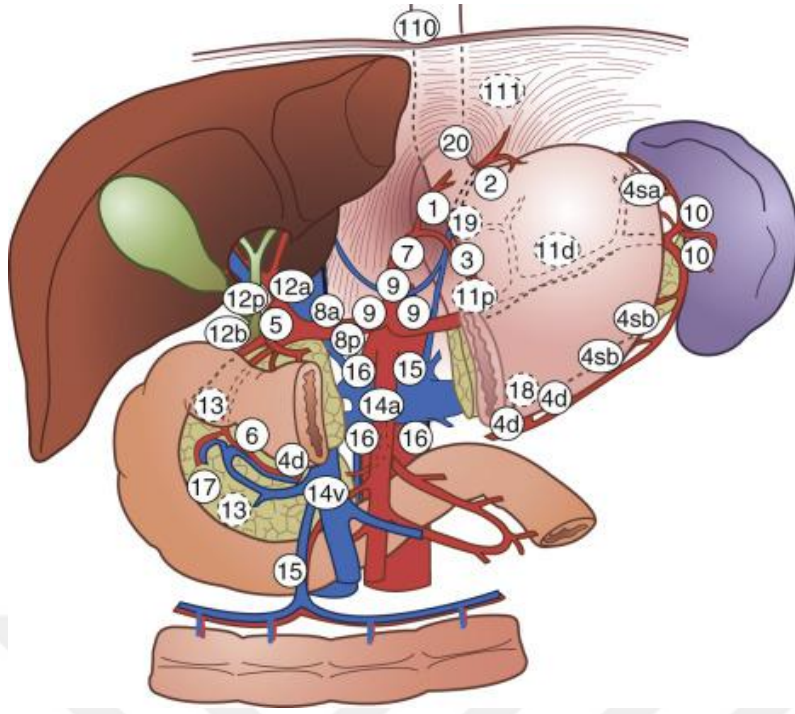
12-Hepatoduodenal ligaman lenf bezleri ( ligamanın solunda ve hepatik arterin sağ gastrik arteri verdiği kısmın yukarısında kalan lenf bezleri 12a, ligamanın sağ tarafı ve koledokun arkasında kalan lenf bezleri 12b ve portal venin arkasında kalan lenf bezleri 12p olarak adlandırılmaktadır.)

13-Retropankreatik lenf bezleri

14-Mezenter kökü lenf bezleri (mezenterik ven çevresindekiler 14v ve superior mezenterik arter kökü çevresindeki 14a lenf bezleridir.

15-Orta kolik arter lenf bezleri

16-Paraaortik lenf bezleri ( aortik hiatus çevresindeki paraaortik lenf bezleri 16a1, çölyak arter ile sol renal ven arasındaki paraaortik lenf bezleri 16a2, sol renal ven ile inferior mezenterik arter arasındaki paraaortik lenf bezleri 16b1 ve inferior mezenterik arter ile aortik bifürkasyon arasındaki paraaortik lenf bezleri 16b2 olarak adlandırılmaktadırlar (13-15)



Şekil 1. Mide Lenf Nodu İstasyonları (From Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10–24, 1998.)

#### 2.2.4Midenin Sinirleri

Vagus siniri,midenin ekstrinsik parasempatik inervasyonunu sağlar ve asetilkolin en önemli nörotransmitterdir. Dördüncü serebral ventrikülün tabanındaki vagal nükleustan çıkan vagus,karotid kılıfı içerisinde boynu geçer ve mediastene girer ve ardından özofagus etrafında birkaç dala ayrılır.Bu dallar özofageal hiyatus üzerinde yeniden bir araya gelerek,sol (anterior) ve sağ (posterior) vagal trunkusları oluşturur. GÖ bileşke yanında anterior vagus gastrohepatik ligament içerisinde karaciğere doğru bir dal gönderir ve sonra küçük kurvatur boyunca Latarjet'in anterior siniri olarak devam eder. Benzer şekilde posterior vagus çölyak pleksusa dallar gönderir ve büyük kurvatur boyunca devam eder. Latarjet sinirleri,incisura angulariste antropilorik bölgeye dallar gönderen "kaz ayağı" adıyla sonlanmadan önce midenin gövde kısmına segmental dallar gönderir. Distal mideye ve pilora doğru, sağ gastrik ve/veya gastroepiploik arterlerin yanında seyreden ek dallar bulunabilir. Hastaların %50'sinde özofageal hiyatusta ikiden daha fazla vagal sinir bulunur. Posterior vagusun, fundus posterioruna gönderdiği dala Grassi'nin kriminal siniri adı verilir. Bu dal

tipik olarak özofageal hiyatusun üzerinde ortaya çıkar ve trunkal veya yüksek selektif vagotomi (YSV) sırasında kolaylıkla gözden kaçabilir. Beyinde ortaya çıkan vagal lifler, Auerbach myenterik pleksus ve Meissner submukozal pleksusta bulunan nöronlarla sinaps yapar. Midede vagus siniri sekresyon (asit dahil) , motor fonksiyon, mukozal kan akımı ve sitoproteksiyon üzerinde etki eder. Ayrıca iştah kontrolünde ve belki de mukozal immünite ve inflamasyon üzerinde de rol oynar. Vagal trunkus içerisindeki aksonların çoğu afferenttir (9).

Midenin ekstrinsik sempatik sinir desteği spinal T5-T10 seviyelerinden köken alır ve splanknik sinirler içerisinde çölyak gangliona doğru seyreder. Postganglionik sempatik sinirler daha sonra çölyak gangliondan mideye doğru kan damarları boyunca yol alır (9).

Myenterik ve submukozal pleksus içerisindeki nöronlar, midenin intrinsik sinir sistemini oluşturur. Ekstrinsik nöronlardan daha fazla sayıda intrinsik nöron bulunabilir ancak fonksiyonları halen pek anlaşılamamıştır (9).

İnervasyonda vagusun sadece kolinerjik sistemi ve sempatik sisteminde sadece adrenerjik sistemi oluşturduğunu düşünmek açıkça olayı fazla basitleştirmek anlamına gelir. Asetilkolin vagal fonksiyonları, epinefrinde sempatik sinirleri yöneten önemli bir nörotransmitterler olsa da her iki sisteminde kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik (örn., substance P ve somatostatin) çeşitli ve farklı nörotransmitterleri mevcuttur (9).

## 2.3 Mide Histolojisi

Anatomik olarak beş bölgeye ayrılan mide histolojik açıdan cardia, fundus, corpus ve pilor olmak üzere dört kısımda incelenir. Aynı zamanda fundus ve corpus mikroskopik yapı olarak aynı özellikte olduğundan histolojik olarak sadece üç bölge ayırt edilebilir (17).

Mide duvarı dört tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (9).

**2.3.1Mukoza:** Midenin en iç kısımdaki tabakası mukozadır ve kolumnar epitel hücrelerle dizilidir. Epitelin bazal membranının altında lamina propria bulunmaktadır . Lamina propriada bağ dokusu, kan damarları, sinir uçları ve inflamatuvar hücreler yer almaktadır. Buranın altında, midenin mukozal tabakasının en derin sınırı olarak devam eden ve muskularis mukoza adı verilen ince bir kas tabakası bulunur. Epitel, lamina propria ve

muskularis mukozanın tümü mukoza tabakasını oluşturur (9). Mide boş iken mukoza ve submukozasından kaynaklanan ruga denilen kalın plikalar mevcuttur. Pilikalar genellikle midenin uzun eksenine paralel olarak uzanmaktadırlar ve mide dolu iken rugalar yassılaşırlar (17,18). Mukoza yüzeyi mikroskop ile incelendiğinde, 1-5 mm çapında birbirinden sığ oluklarla ayrılmış küçük , yuvarlak kabartılar mevcuttur. Bu kabartılara area gastrica denir . Bu kabartılardaki küçük deliklere gastrik pit denilmektedir (19). Gastrik pit'ler fundus'da mukozanın 1/3 üst bölümüne kadar uzandığı halde pilor'da mukozanın yarısına kadar uzanmaktadırlar (20). Midenin bütün bölgeleri için farklı karakteristik yapı gösteren bezler gastrik pitlere açılmaktadırlar (17,20).

**Yüzey Epiteli:** Gastrik mukoza epiteli kolumnar glanduler yapıdadır. Gastrik bezler, midedeki yerleşimlerine göre, farklı yapılarda epitel hücreleri ile dizilidir. Mide boyunca yüzeyi kaplayan epitel primer olarak, mukus-salgılayıcı yüzey epitel hücrelerini içermektedir. Yüzey epitel hücreleri bikarbonat salgılar ve midenin asit, pepsin gibi tahriş edici etkilerine karşı korunmasında önemli rol oynamaktadırlar (9). Hücelerden salgılanan mukus mide yüzeyinde kalın bir tabaka oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asit etkisinden korumaktadır (17). Epitel hücrelerinin çekirdekleri yuvarlaktan ovale kadar değişmektedir. Mukus salgı,hücrenin apikal sitoplazmasını doldurmaktadır (21).

**2.Mide Bezleri:** Buldukları anatomik bölgenin ismini alırlar.

**Kardia Bezleri:** Kardia, özofagus ile mide arasındaki geçiş bölgesindeki dar, sirküler bir banttır (17,22). Kardiadaki gastrik bezler dallıdır. Özellikle mukus ve bikarbonat salgırlar fakat asit çok fazla salgılanmaz (9). Az miktarda da amine precursore uptake and decarboxylation (APUD) hücreleri mevcuttur (20). Bu bezlerin son kısımları genellikle kıvrımlıdır ve geniş bir lümenine sahiptir ve bezler yapı olarak,özofagusun son parçasındaki kardial bezlerine benzer (17,20,23). Özofagokardial alandan uzaklaştıkça kardial bezleri yerini gastrik bezler alır. Parietal hücre ve esas hücrelerin sayısı da artmaktadır (20).

**Fundus ve Korpus bezleri:** Fundus ve korpusta bezler daha çok tübülerdir ve çukurlar derindir (9). Bu bölümlerin lamina propria; dallanmış, tübüler fundus bezleri ile doludur. Bunların 3-7 tanesi birleşerek bir gastrik çukurcuğun dibine açılır (17,22). Buradaki gastrik bezler 5 hücre tipi içerir. Bunlar: mükoz boyun hücreleri, kök hücreler, esas hücreler, parietal hücreler ve endokrin hücrelerdir (23). Buradaki epitel hücrelerinin dağılımı düzenli değildir. Her bir tübüler bez isthmus, boyun ve taban olmak üzere 3 bölümden oluşur (24). Boyun parçasında kök , parietal ve mükoz boyun hücreleri, tabanında ise parietal, şef ve endokrin hücreler bulunur (17,20,24). Histamin salgılayan enterokromafin bezleri hücreler ve somatostatin salgılayan D hücreleri de bulunmaktadır (9).

**Pilor bezleri:** Pilordaki gastrik çukurcuklar daha derindir ve bu pitlerin içine dallanmış, tübüler pilor bezleri açılmaktadır (17). Pilor bezleri midenin son 4-5 cm lik distal kısmında bulunurlar (20). Kardial bezlerine benzerler . Fakat kardiadakilere aksine uzun çukurcuklar ve kısa kıvrımlı bezler bulundurmaktadır (17). Buradaki bezler kardial bezlerinden uzun, fundus ve korpus bezlerinden daha kısadırlar. Lümenleri ise daha geniştir. Pilordaki bezler, müköz hücreler, parietal hücreler ve farklılaşmamış hücrelerden oluşmaktadır (17). Bu bezler önemli miktarda lizozim enziminin yanısıra mukus salgılamaktadırlar(17,20). Gastrin salgılayan G hücreleri pilor bezinin müköz hücreleri arasında bulunur. Gastrin, parietal hücrelerden asit salgılanmasını uyarır (17,23). D hücreleri ise somatostatin salgılar. Somatostatin gastrin dahil diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder(17,20).

**Kök Hücreleri (Farklılaşmamış Hücreler):** Boyun bölgesinde az sayıda bulunurlar (17,24). Alçak boylu prizmatik hücrelerdir ve oval şeklindeki nükleusları hücre basaline yakın yerleşmiştir. Sitoplazmalarında müköz granüller ya çok azdır ya da hiç görülmez.Yüksek mitotik aktiviteye sahiptirler (17,20). Bazıları çukurcuk ve yüzeydeki müköz hücrelerin yerini almak üzere yüzeye doğru hareket eder. Müköz hücrelerin turnover süresi 4-7 gündür.Diğer kök hücreler bezlerin daha derin kısımlarına göç ederler ve müköz boyun hücreleri ile parietal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler yüzeyde olanlardan çok daha yavaş yenilenirler (17,20,24).

**Müköz Boyun Hücreleri:** Gastrik bezlerin boyun kısmındaki parietal hücreler arasında kümeler halinde ya da tek olarak bulunurlar (17,20,22,25). Müköz hücreler olmalarına rağmen, salgıları yüzeydeki müköz epitel hücrelerinin salgısından oldukça farklıdır. Bu farklılığı sağlayan morfolojik histokimyasal özellikler göstermektedirler (17,20). Yüzeyel müköz hücreler nötral mukus salgılayan müköz boyun hücreleri asit mukus sentezler ve salgıları glikozaminoglikandan zengindir (20). Şekilleri düzensiz ve nükleusları basalde bulunur (17,20,22). Apikal yüzeye yakın oval ya da yuvarlak PAS ile koyu boyanan granülleri mevcuttur. Müköz boyun hücrelerinin mukus salgısı, mide bezlerini mide asidi ve proteolitik salgılara karşı korur (20).

**Parietal (Okzintik) Hücreler:** Parietal hücreler, genellikle gastrik bezlerin üst yarısında bulunmakla birlikte, tabanında çok seyrek yerleşmiştir (20). Yuvarlak ya da piramidal şekilli hücrelerdir (21). Yuvarlak , merkezi yerleşimli ve genellikle tek nükleusları vardır. Bazen iki ya da daha fazla olabilir (17,22). Sitoplazmaları eozinofiliktir ve elektron mikroskopta en belirgin özellikleri apikal plazma membranının yaptığı derin sirküler invajinasyonlar ve çok sayıda bulunan mitokondrileridir (17,20). Dinlenme halindeki hücre

az sayıda mikrovillüsa sahiptir. Hidroklorik asit (HCL) salgısı için uyarıldığında, tübülveziküller hücre membranı ile kaynaşarak daha çok mikrovillus oluşmaktadır. Böylece hücre membranı yüzeyinde büyük bir artış sağlanmış olur (17,24,25). Tübülveziküller arasında, bu yapıların etkileşimlerinde rolleri olduğu sanılan aktin filamentleri bulunmaktadır (17,24,25). Sitoplazmaları eozinofilik, bol kristalli çok sayıda mitokondri ve hücre bazaline yakın golgi kompleksi içermektedir. Salgı granülleri bulunmamaktadır (17,22,24). Parietal hücreler HCL , potasyum klorür(KCL), eser miktarda diğer elektrolitler ve intrinsek faktör salgırlar. Bu hücrelerde bol miktarda karbonik anhidraz enzimi bulunur. Bu enzim  $H_2CO_3$ 'i parçalayarak H ortaya çıkartır. Karbonik asit oluşuktan hemen sonra sitoplazmada hidrojen (H) ve bikarbonat( $HCO_3$ )'a ayrışır (17,23). Parietal hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunması bu mekanizmaların metabolik süreçlerindeki enerji gereksinimlerinin oldukça yüksek olduğuna gösterir (17,23,24). Parietal hücrelerin salgı aktivitesi kolinerjik sinir sonlanması, histamin ve gastrin tarafından hidroklorik asit yapımı uyarması ile gerçekleşir (17,20). Parietal hücrelerden salgılanan diğer üründe intrinsek faktördür. İntrinsek faktör(IF) bir glikoproteindir. IF, B12 vitamini ile kompleks yaparak B12 vitamininin ileum etrafından emilimini sağlar (20,24).

**Esas Hücreler:** Tübüler bezlerin alt bölümlerinde daha fazla yerleşmişlerdir. Bez hücrelerinin çoğunluğunu oluşturdukları için esas hücre denilmektedir. Protein sentezi yapan ve salgılayan hücrelerin bütün özelliklerini taşımaktadırlar. Sitoplazma agranüler endoplazmik retikulumdan zengin olduğu için bazofilik boyanmaktadır (17,20,24-26). Piramidal şekilli ve nukleusları yuvarlak olup, nukleusları mekezdedir (20,22). Granüllerinde inaktif pepsinojen enzimi bulunup, midenin asit ortamına salgılandığında oldukça aktif bir proteolitik enzim olan pepsine dönüşmektedir (17,20,25). Ayrıca lipaz enzimini de üretmektedirler. Golgi kompleksi iyi gelişmiştir ve supranuklear bölgede yer alır. Hücrenin bazalinde çok sayıda mitokondrium ve granüllü endoplazmik retikulum görülür. Bu özelliğinden dolayı bazofilik boyanır (20).

**Enteroendokrin Hücreler:** Sayıca azdır ve esas hücrelerle membran arasına yerleşmişlerdir. Nadiren bez lümenine ulaşırlar (22,26). Granülleri gümüş tuzları ile boyanır ve bu yüzden argentaffin ya da enterokromaffin hücreler denir (20,24). Enterokromaffin hücrelerde az miktarda Golgi aparatı ve az gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum ve bol miktarda serbest ribozom bulunmaktadır.



### **Lamina Propria**

Epitel ile lamina muscularis mucosa arasında bulunan bağ dokusudur. Kollagen ve retiküler liflerden oluşmakta ve az miktarda elastik lif içermektedir. Lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve plazma hücresi yer almaktadır (24). Burada lenfositten zengin diffüz lenfatik doku da bulunmaktadır (20,24). Ayrıca kapiller, lenfatik damarlar ile sinir lifleri bulunmaktadır.

### **Muskularis Mukoza**

İçte sirküler, dışta longitudinal uzanan ince düz kas tabakasıdır. Bazı yerlerde düz kas lifleri lamina propria'da bezler arasına, yüzeye doğru uzanır. Bu uzantıların kontraksiyonu bezlerin boşalması kolaylaşmaktadır (20,24).

#### **2.3.2Submukoza**

Muskularis mukozanın derininde submukoza yer alır. Tıkız bağ dokusu, kan damarları, lenfatikler, kolajen, çeşitli inflamatuvar hücreler, sinir lifleri ve Meissner'in otonomik submukozal plexus ganglion hücreleri açısından zengindir. Kollajenden zengin submukoza, gastrointestinal (GI) anastomozlaragüç verir (9,17,24).

#### **2.3.3Muskularis Propria**

Üç yönde yerleşmiş düz kas liflerinden oluşmuştur. Dışta longitudinal, orta da sirküler, iç tabakada ise obliktir kaslar bulunmaktadır. Longitudinal ve sirküler kaslar özofagustaki kasların devamı olmakla birlikte , oblik kaslar kesintili bir tabaka oluştururlar. Orta tabakadaki kaslar pilor bölgesinde kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur. Pilor sfinkteri midenin boşalma mekanizmasına yardım etmektedir (17,20,22,24). Muskularis propria içerisinde zengin otonomik ganglion ağı ve Auerbach myenterik plexusunu oluşturan sinirler bulunmaktadır. Özelleşmiş pacemaker hücreleri (ICC) de burada bulunurlar (9).

#### **2.3.4Serosa**

Midenin en dış tabakası visseral periton olarak da bilinen serozadır. Bu tabaka gasrik anatomozlara önemli gerilim kuvveti sağlamaktadır Mukozadan köken alan tümörler serozaya penetre olup ulaştıklarında, büyük olasılıkla tümör hücrelerinin dökülmesi nedeniyle, mikroskopik veya gözle görülür peritoneal metastazlara yol açarlar (9).

## 2.4 Mide Fizyolojisi

Midenin görevleri besinleri depolamak ve çeşitli salgısal ve motor fonksiyonlar aracılığıyla sindirime yardımcı olmaktır. HCL , pepsin , IF , mukus ve çeşitli gastrointestinal hormonların üretimi önemli salgısal fonksiyonları olmakla birlikte besinlerin depolanması, öğütme , karıştırma , sindirilmiş besinin kontrollü olarak duodenuma boşaltılması önemli motor fonksiyonlarıdır.

### 2.4.1 Asit Sekresyonu(HCL)

Midede ki HCL sindirilmiş besinlerin hem fiziksel hem de pepsinle birlikte biyokimyasal yıkımını hızlandırır. Pepsin ve asidik ortam birlikte proteolize yardımcı olur. Asidik ortam ayrıca yutulan patojenlerin çoğalmasını engelleyerek hem enfeksiyöz gastroenterit hem de intestinal bakteriyel aşırı çoğalmaya karşı koruma sağlamaktadır. Proton pompa inhibitörleri ( PPIs) ile uzun süre asitin baskılanması , bu koruyucu bariyerin yokluğu Clostridium difficile koliti ve diğer gastroenterit risklerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (27,28).

Parietal hücreler asetilkolin, gastrin veya histamin den biri veya daha fazlası ile uyarıldığında asit salgılamak üzere stimüle olurlar (29-31).  $H^+ / K^+$ - ATPaz enzimi proton pompası olarak adlandırılmaktadır. Hücre içindeki tubuloveziküller içerisinde depolanmakta ve HCL sekresyonu için son ortak yolak olarak görev almaktadır. Parietal hücreler uyarıldığında , sitoskeletal bir yeniden düzenleme meydana gelir ve tubuloveziküller , salgısal kanalcıkların microvilüllerine heterodimer montajı , asit sekresyonu ile sonuçlanır ve hücre dışı potasyum , hücre içi hidrojen yer değiştirir. Bu enerji gerektiren bir süreçtir .Çünkü hidrojen 1 milyon kat daha fazla yoğun bir ortama salgılanmaktadır. Bu da parietal hücrelerdeki yoğun mitokondri sayısını açıklamaktadır. Asit üretimi sırasında potasyum ve klorid de farklı kanallar yoluyla apikal salgısal kanalcıklara salgılanır. Böylece  $H^+ / K^+$ - ATPaz yoluyla  $H^+$  ile değiştirilmek üzere potasyum ve salgılanan hidrojene eşlik etmek üzere klorid sağlanmış olur. Bazolateral membranda , taşıyıcılar ve iyon değiştiricilerin birlikte aktiviteleri ile hücre içi pH ın düzenlenmesi ve elektrolit dengesi sağlanmaktadır (30).

Mide yaklaşık 1 milyar parietal hücre içermektedir . Gastrik asit üretimi parietal hücre kitlesi ile orantılıdır. Güçlü asit-baskılayıcı PPI ilaçları ile geri dönüşümsüz olarak  $H^+ /$

K<sup>+</sup>- ATPaz fonksiyonlarını inhibe ederler. Bu ilaçların etkili olmaları için aktif haldeki enzim ile birleşmelidir. Bu nedenle en iyi yemek öncesi veya yemek sırasında alındıklarında etkili olurlar. PPI tedavisi kesildiğinde asit salgılama kapasitesi günler içinde kademeli olarak geri dönmektedir.

Gastrin , asetilkolin ve histamin , parietal hücreleri hidroklorik asit salgılamak üzere uyarır . Gastrin kolesistokinin (CCK) reseptörlerine bağlanarak ve asetilkolin ise M3 muskarinik reseptörlere bağlanarak etki eder. Her ikisi de bir G-protein-aracılı mekanizma yolu ile fosfolipaz C 'yi uyararak membran bağlı fosfolipidlerden, inositol trifosfat üretiminin artmasına öncülük ederler. İnositol trifosfat hücre içi depolardan kalsiyum salınmasını uyarıp, protein kinazların ve H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>- ATPaz aktivasyonuna neden olur. Histamin ise histamin 2 (H<sub>2</sub> ) reseptörlerine bağlanarak G-protein-aracılı mekanizma ile adenilatsiklazı uyarır. Adenilatsiklaz aktivasyonu , hücre içi siklik adenzin monofosfat artış ile sonuçlanır ve bu da protein kinazları aktive ederek fosfoprotein seviyesinin artmasına ve proton pompasının aktivasyonuna neden olmaktadır. Mukozal D hücrelerinden salgılanan somatostatin membran reseptörlerine bağlanır ve bir inhibitör G proteini aracılığıyla adenilatsiklaz aktivasyonunu inhibe eder.

#### **2.4.2Fizyolojik asit sekresyonu**

Besin alımı asit sekresyonu için fizyolojik bir uyarıdır . Bir öğün den sonra meydana gelen asit salınımı sefalik,gastrik ve intestinal olmak üzere üç fazda açıklanmaktadır (32,33). Sefalik veya vagal faz besin düşüncesi, görüntüsü, kokusu veya tadı ile başlamaktadır. Bu uyarılar traktus solitarius, dorsal motor nukleus ve dorsal vagal kompleks ten sinyaller vagal sinirler aracılığıyla mideye iletilmektedir. Asetilkolin salınarak enterokromafin (ECL) hücreleri ve parietal hücrelerin uyarılmasını sağlar. Sefalik fazda salgılanan asit miktarı diğer iki fazdan fazla olmakla beraber bu faz daha kısa sürelidir. Bu nedenle bir öğüne yanıt olarak üretilen total asit sekresyonunun %30 kadarını oluşturmaktadır. Çiğneme ve tükürme gibi sahte beslenmede gastrik asit sekresyonu sadece sefalik faz yoluyla olmaktadır. IV pentagastrin veya histamine yanıt olarak meydana gelen asit sekresyonunun yaklaşık yarısı kadar asit sekresyonu ortaya çıkar.

Besinler mideye ulaştığında asit sekresyonunun gastrik fazı başlamaktadır. Gastrik faz mide boşalınca kadar sürer. Bir öğüne yanıt olarak üretilen total asit sekresyonunun yaklaşık %60'ını gastrik fazda oluşturulmaktadır. Asit sekresyonunun gastrik fazının birkaç farklı mekanizma ile olur. Aminoasitler ve küçük peptidler gastrin salınımı için

antral G hücrelerini direk uyarırlar . Gastrin kan yolu ile parietal hücelere ulaşarak endokrin yolla asit sekresyonunu uyarır. Antral distansiyon da antral gastrin sekresyonunu uyarır. Asetilkolin gastrin salınımını artırır gastrin ECL hücrelerinden histamin salınımını uyarır.

Gastrik sekresyonun intestinal fazı tam olarak aydınlatılamamıştır. İnce barsak lümenine ulaşan kimusa yanıt olarak proksimal ince barsak mukozasından salınan bir hormon yoluyla düzenlendiği düşünülür. İntestinal faz sindirilen besinin gastrik boşalması meydana geldiğinde başlar ve proksimal ince barsakta besin kaldıkça devam etmektedir ve öğün ile uyarılan asit sekresyonunun %10 unu oluşturur.

Bazal asit sekresyonu saatte 2-5mEq HCL dir ve maksimal asit salınımının %10'u kadarını oluşturur. Geceleri bazal asit sekresyonu daha fazladır. Bazal asit sekresyonu midedeki düşük bakteriyel sayıya katkı sağlamaktadır. Bazal asit sekresyonu vagatomi veya H2 reseptör blokajı yoluyla %75-90 oranında azalmaktadır.

Gastrik asit sekresyonunun düzenlenmesinde ECL hücrelerinin merkezi rolü vardır. Hem asetilkolin hem de gastrine ait asit uyarıcı etkilerin büyük bir bölümü mukozal ECL hücrelerinden salınan histamin ile düzenlenmektedir. H2 reseptörleri olmayan fareler gastrine yanıt olarak asit sekresyonu yapamazlar. Histaminin üç parietal uyarıcılarından sadece biri olmasına rağmen histamin 2 reseptör antagonistlerinin asit sekresyonunun bu kadar etkili inhibitörleri olduğu bu durumla açıklanmaktadır. Somatostatin salgılayan mukozal D hücreleri de asit sekresyonunun önemli düzenleyicilerindendir. Somatostatin ECL hücrelerinden histamin salınımını ve antral G hücrelerinden gastrin salınımını inhibe etmektedir. D hücrelerinin fonksiyonu Helikobakter pilori enfeksiyonu ile inhibe olur. Helikobakter pilori enfeksiyonu artan asit sekresyonu cevabına neden olur olmaktadır.

### **2.4.3Pepsinojen Sekresyonu**

Esas hücrelerden pepsinojen salınımı için en güçlü fizyolojik uyarı besin alımıdır. En önemli mediatör ise asetilkolindir. Somatostatin, pepsinojen sekresyonunu inhibe etmektedir. Pepsinojen 1 şef hücreleri tarafından asit salgılayan bezler içinde üretilirken pepsinojen 2 SECs tarafından hem asit salgılayan hem de gastrin salgılayan bezlerde üretilmektedir. Pepsinojen asidik bir ortam içerisinde aktif olan pepsin enzimine dönüşür ve p.H 2.5'de maksimum aktiviteye sahip iken pH>5'de inaktiftir. Pepsin proteinlerin hidrolizinde katalizördür ve alkalın pH'da denatüre olmaktadır.

#### **2.4.4.İntrinsik Faktör**

Parietal hücreler , hidroklorik asite le birlikte intrinsik faktör salgılamaktadırlar. Uyaran faktörler benzer olabilir fakat asit sekresyonu ve intrinsik faktör sekresyonu muhtemelen birbiriyle bağlantılı olmayabilir. IF lümen içinde B12 vitaminine bağlanır ve IF+B12 kompleksi terminal ileumdan emilir. Vitamin B12 eksikliği hayatı tehdit edici olabilir ve total gastrektomi yapılan ya da pernisiyöz anemisi bulunan hastalar B12 desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. Bazı hastalarda gastrik bypass'ı takiben vitamin B12 eksikliği görülebilir ve büyük ihtimalle sebebi küçük gastrik pošta yetersiz IF varlığı ve oral B12 alımında azalma olabilir.Normal şartlarda intrinsik faktörün önemli bir miktarı salgılanır ve asit-baskılayıcı tedavinin intrinsik faktör üretimini ve salınımını etkilemediği bilinmektedir.

#### **2.4.5.Gastrik Mukozal Bariyer**

Midenin hidroklorik asit ve pepsin ile otosindirime karşı direnci vardır. Gastrik bariyer fonksiyonu ve hücre korunma savunması yıkıldığında, ülserasyon meydana gelir. Sağlam gastrik mukozal tabaka için birkaç faktör oldukça önemlidir. SECs tarafından salgılanan mukus ve bikarbonat, uygun pH gradientine sahip, karıştırılmış bir müköz jel oluşturmaktadır. Hücre membranları ve sıkı bağlantılar, hidrojen iyonlarının hücreler arası boşluğa serbestçe geçişini önlerler. Engeli aşabilen hidrojen iyonları, uyarılan parietal hücrelerin bazolateral bikarbonat sekresyonu ile yaratılan alkali akıntı ile nötrlenir. Kabuklaşan veya çıplaklaşan SECs'lerin yerine hızla komşu hücreler göç eder ve bu sürece onarma adı verilir. Mukozal kan akımı, hücre korunması ile ilgili hücresel fonksiyonlar için besin ve oksijen sağlayarak sağlıklı bir mukoza elde etmek için çok önemli bir rol oynamaktadır. Hidrojen, zengin kan desteği sayesinde tamponlanıp ve hızla ortadan kaldırılmaktadır. Safra veya aspirin gibi bariyer yıkıcılar, hidrojen iyonlarının lümeden lamina propria ve submukoza içinde geri-yayılımında artışa sebep olduğunda, mukozal kan akımında koruyucu bir artış gerçekleşmektedir. Eğer bu koruyucu yanıt engellenirse, gözle görülür ülserasyon meydana gelebilir. Koruyucu mekanizmaların önemli mediyatörleri ise prostoglandinler, nitrik oksit, intrinsik sinirler ve peptidlerdir. Mukozal savunmayı güçlendirmede Sukralfat lokal etki göstermektedir. Koruyucu refleksler, afferent duyuşal nöronlar aracılığı ile olur ve gastrik mukozaya topikal anestezi uygulanması veya afferent duyuş sinirlerinin deneysel yıkımı ile engellenebilir. Bunlara ek olarak, tükürük, duodenal salgılar ve pankreatik veya bilier salgılar içinde de önemli koruyucu faktörler bulunmaktadır.

## 2.4.6.GASTRİK HORMONLAR

**2.4.6.1Gastrin:** Gastin antral G hücreleri tarafından üretilir. Gastrik faz sırasında asit sekresyonunun en büyük hormonal uyarıcısıdır. Büyük gastrin (34 aminoasit; G34), küçük gastrin (17 aminoasit; G17) ve mini-gastrin (14 aminoasit; G14) olmak üzere çeşitli moleküler formları mevcuttur. İnsan antrumunda üretilen gastrinin büyük bir bölümü küçük gastrindir. Gastrin C-terminalindeki biyolojik aktif pentapeptid sekansı, CCK'nınkiyle aynıdır. Lümen içi peptidler ve aminoasitler gastrin salınımının en güçlü uyarıcılarıdır. Asit ise gastrin salınımının en güçlü inhibitörüdür. Bu inhibitör etki genellikle antral D hücrelerinden salınan somatostatin etkisiyle parakrin yolla sağlanmaktadır. Gastrin ile uyarılan asit sekresyonu H2 antagonistleri ile engellenir. Bu durum gastrinle uyarılan asit üretiminde başlıca mediyatörün, mukozal ECL hücrelerinden kaynaklanan histamin olduğunu göstermektedir. Hipergastrinemi, gastrik ECL hücrelerinin hiperplazisi ve gastrik karsinoid ile ilişkilidir. Gastrin, gastrik parietal hücreler ve diğer GI mukozal hücrelere trofik etki gösterir. Pernisiyöz anemi, asit-baskılayıcı tedavi, gastrinoma, distal gastrektomi ve Billroth II cerrahiye takiben korunan antrum ve vagotomi hipergastrineminin önemli sebeplerindedir.

**2.4.6.2.Somatostatin:** Gastrik mukoza boyunca yerleşen D hücreleri tarafından üretilmektedir. Somatostatin salınımı için en önemli uyarıcı antral asitlenmedir; vagal sinir liflerinden kaynaklanan asetilkolin ile salınımı durdurur. Somatostatin parietal hücrelerden asit sekresyonu ve G hücrelerinden gastrin salınımını durdurmaktadır. Ayrıca ECL hücrelerinden histamin salınımını azaltır. D hücrelerinin hedef hücrelere yakınlığı, somatostatinin başlıca etkisinin parakrin yolla meydana geldiğini gösterir fakat endokrin etki side mevcuttur.

**2.4.6.3.Gastrin salgılayıcı peptid (GRP):** GRP, 20 yıldan fazla bir süre önce, bir kurbağa derisi özütünde keşfedilen bir hormon olan bombesinin memeli eş değeridir. GRP antrumda G ve D hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak hem gastrin hem de somatostatin salınımını uyarılmaktadır. Gastrik gövde ve antrumdaki mukoza içerisinde sonlanan sinir uçları, GRP immünoreaktifitesi açısından zengindir. GRP periferik yoldan uygulandığında asit salgılanmasını uyarır ancak hayvanlarda santral olarak direkt serebral ventriküllere uygulandığında sempatik sinir sistemini içeren bir yol kullanarak asit sekresyonunu durdurmaktadır. GRP, lümendeki tahriş edicilere yanıt olarak artan mide koruyucu mukozal kan akımının da aktivatörüdür.

**2.4.6.4.Leptin:** Genellikle adipositlerde sentezlenen bir proteindir. Ayrıca midedeki şef hücreleri tarafından da üretilmekte ve bu hücreler GI yol içerisindeki leptinin ana kaynağını oluşturmaktadırlar. Leptin hayvanlarda besin alımını azaltan vagal yoldan düzenlenen yolakların bir kısmında görev almaktadır. Leptin tokluk sinyal hormonu ve ghrelin ise açlık sinyal hormonudur. Mide tarafından sentezlenirler ve mide iştah kontrol mekanizmalarının merkezi olarak tanınmaktadır.

**2.4.6.5.Ghrelin:** 1999 yılında tanımlanan ve başlıca midede üretilen küçük bir peptiddir. Ghrelin büyüme hormonunun güçlü bir uyarıcısıdır . Ghrelin iştahın, oreksijenik (iştah artırıcı) bir düzenleyicisidir . Yükseldiğinde iştah uyarılır ve baskılandığında iştah baskılanır. Mide bu hormonun ana kaynağı olduğu için rezeksiyonunda anoreksiyaya sebep olabilir. Sleeve gastrektomi dahil gastrik rezeksiyonları takiben kilo kaybı izlenmektedir (34,35).

#### **2.4.7.Gastrik Motolite Ve Boşalma**

Gastrik motor fonksiyonun birkaç amacı vardır. Öğünler arasındaki motor aktivite mideyi sindirilmemiş debristen, dökülen hücrelerden ve mukustan temizlemektedir. Besin alımı başladığında mide, önce öğüne uyum sağlamak için gevşer .Sonrasında motor aktivite ile besinler küçük partiküllere yıkılıp ve duodenuma geçiş kontrol edilir. Bu fonksiyonlar farklı segmentlerin (proksimal, distal ve pilorik) koordineli düz kas gevşemeleri ve kasılmaları sayesinde gerçekleştirilmektedir. Düz kas miyoelektrik potansiyeli, müküler aktiviteye çevrilir. Bu durum ekstrinsik ve intrinsik innervasyon ve hormonlar ile ayarlanmaktadır (36,37).

#### **İntrinsik Gastrik İnnervasyon**

Enterik sinir sisteminde bulunan ganligon ve sinirlerden oluşmaktadır. Uyarıcı ve engelleyici olarak gruplanan birkaç nörotransmitter bulunmaktadır. Asetilkolin, taşikinin, substance P ve nörokinin A önemli uyarıcı nörotransmitterlerken, nitrik oksit (NO) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) ise önemli engelleyici nörotransmitterlerdir. Serotoninin hem kasılmayı hem gevşemeyi düzenler. GRP, histamin, nöropeptid Y, norepinefrin ve endojen opioidler gibi bazı diğer moleküller de motiliteyi etkilemektedirler. Muskularis propria içindeki özelleşmiş hücreler de GI motilitesinin önemli düzenleyicileridir. Cajal hücreleri adı verilen bu hücreler histolojik olarak nöronlardan ve miyositlerden ayırt edilebilir ve mide ile bağırsaklarda bulunan düz kaslarda hem kolinerjik uyarıcı hemde

nitrojenik engelleyici uyarıları düzenledikleri düşünülmektedir (38). GI sistemde en sık görülen mezenkimal neoplazmalar olan gastrointestinal stromal tümörlerin (GISTs) bu hücrelerden kaynaklandığı düşünülür.

### **Segmental Gastrik Motilite**

Genelde, proksimal mide kısa süreli besin depolama fonksiyonu göstererek hizmet eder ve mide içi bazal tonusu düzenlemeye yardım eder. Distal mide ise besinleri karıştırır ve öğütür. Pilor kapalı olduğunda, katı yiyecekleri tekrar mide gövdesine geri gönderip ek yıkıma yardımcı olarak karıştırma ve öğütme işlemini kolaylaştırmaktadır. Pilor sıvıların ve küçük katı partiküllerin duodenum içerisine boşalmasını sağlamak için aralıklı olarak açılır.

Proksimal midenin motor aktivitesi, yaklaşık 5 dakikada sonlanan, yavaş tonik kasılma ve gevşemelerden oluşmaktadır. Bu aktivite bazal mide içi basıncının ana belirleyicisidir. Hızlı fazik kasılmalar, daha yavaş tonik motor aktiviteler üzerine ilave olabilir. Besinler yutulduktan sonra, proksimal gevşeme iki önemli vagovagal refleks tarafından ayarlanmaktadır. Bu refleksler algısal gevşeme ve gastrik uyum dur. Algısal gevşeme, yutkunma ile ilişkili olarak proksimal gastrik tonusunun azalması olarak tanımlanmaktadır. Besinler mideye ulaşmadan önce ortaya çıkar ve farenks veya özofagusun mekanik uyarılmasıyla da oluşabilir. Gastrik uyum ise midenin genişlemesi ile ilişkili olarak proksimal midenin gevşemesi olarak tanımlanmaktadır. Mide duvarındaki gerilim reseptörleri yoluyla ayarlanır ve özofagial veya farengeal uyarı gerektirmemektedir. Her iki refleks de afferent ve efferent vagal lifler aracılığıyla ayarlanır. Trunkal ve yüksek selektif vagotomi ile anlamlı olarak değişmektedirler. Her iki operasyonda gastrik kompliyansı azalır. Yutulan herhangi bir miktar besin veya sıvı da, mide içi basınç daha büyüktür. Bu durumda vagotomi sonrası boşalan sıvı miktarını artırabilir ve belki de dumping semptomlarının bir nedeni olarak açıklanabilir.

Proksimal gastrik gevşemenin başlıca medyatörleri nitrik oksit (NO) ve VIP'tir. Ancak dopamin, Gastrin, CCK, sekretin, GRP ve glukagon gibi diğer çeşitli ajanlar da proksimal gastrik gevşemeyi ve kompliyansı arttırabilirler. Proksimal gastrik tonus ayrıca duodonal genişleme, kolonik genişleme ve ileal glikoz perfüzyonuyla da azalmaktadır.

Distal mide katı besinleri parçalar ve katı maddelerin mideden boşalmasında ana belirleyicidir. Yavaş miyoelektrik depolarizasyon dalgaları dakikada yaklaşık 3 kere distal



mideden aşağı doğru ilerlemektedir. Bu dalgalar büyük kurvaturda daha fazla olan, proksimal gastrik pacemakerlardan kaynaklanmaktadır. Bu uyarıcı hücrelerin ince bağırsak ve kolonda da benzer fonksiyonları olduğu gösterilen Cajal'ın intersitisiyel hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bu miyoelektrik dalgaların çoğu pasif durumda düz kas kasılması için eşik değerin altındadır ve bu nedenle basınçtaki önemsiz değişikliklerle ilişkilidir. Aksiyon potansiyelinin plato fazını arttıran nöral ve hormonal uyarılar kas kasılmasını tetikleyebilir ve elektriksel yavaş dalga ile ilişkili ve aynı frekansta peristaltik dalga yaratabilirler. İmplant edilen gastrik pacemakerların, bu miyoelektrik eşleşmeye etki ederek gastroparezisi bulunan bazı hastalara faydalı olabildiği görülmüştür.

Açlık sırasında , distal gastrik motor aktivite g edici motor kompleks (MMC) ile kontrol edilmektedir. MMC'nin fonksiyonu, sindirimin beslenme fazı tamamlandıktan sonra, herhangi sindirilmemiş besin maddesini, debrisi, dökülmüş hücreleri ve mukusu ileri doğru ilerletmektir. MMC yaklaşık olarak 100 dakikada 4 faza bölünür. Faz 1 motor inaktivite dönemidir ve tüm döngünün yaklaşık yarısı uzunluğundadır. Faz 1 de yüksek amplitüdü kas kasılmaları meydana gelmez. Faz 2 bazı düzensiz yüksek amplitüdü, genellikle itici olmayan kasılmalardan oluşmaktadır ve tüm döngüsünün yaklaşık %25'ini kapsar. Faz 3 yoğun, düzenli , itici kasılmalar dönemidir ve sadece 5-10 dk sürer. Çoğu faz 3 GI MMC kompleksleri midede başlar ve frekansları, miyoelektrik gastrik yavaş dalgalarınkine yaklaşır. Faz 4 geçiş dönemidir.MMC'nin nörohormonal kontrolü çok iyi anlaşılamamıştır otilin, NO ,endojen opioidler,intrinsik kolinerjik ve adrenerjik sinirler ve duodenal ph gastrik MMC aktivite dzenleyicisidirler.

Beslenme MMC ortadan kaldırır ve beslenme motor paternine öncülük eder. Gastrik aktivite beslenme motor paternine öncülük eder. Gastrik aktivitenin beslenme motor paterni yutmadan 10 dk sonra başlar ve tüm besinler mideyi terk edene kadar devam eder. Bu değişikliğin nörohormonal başlatısı bilinmemektedir ancak CCK nın ve vagusun rolu olduğu düşünülmektedir. Sahte beslenme geçici olarak beslenme motor aktivitesine benzeyen antral motor aktiviteyi uyarır ve bu uyarı CCK reseptör antagonisti olan loxiglumide ile engellenmektedir. Beslenme paterni sırasındaki gastrik motilite, distal midenin düzensiz ancak devamlı fazik kasılmaları MMC nin 2. Fazına benzer. Beslenme durumunda miyoelektrik yavaş dalgaların yaklaşık yarısı güçlü distal gastrik kasılmalarla ilişkilidir.Bunların bazıları ileriye doğruyken bazıları geriye doğrudur ve oğgnn katı bileşenlerinin karıştırılması ve oğgtlmesine hizmet eder.Gastrik kasılmaların gücü ve paterninin süresi ,oğgnn yoğunluğundan ve bileşenlerinden etkilenmektedir.

Pilor, gastrik boşalmanın etkili bir düzenleyicisi ve duodenogastrik reflüye karşı etkin bir bariyer olarak fonksiyon görmektedir. Pilorun bypass, transeksiyonu ve ya rezeksiyonu besinlerin kontrolsüz boşalmasına ve dumping sendromuna neden olabilir. Pilorik fonksiyon bozuklukları duodenal içeriğin mide içine kontrolsüz şekilde girmesiyle de sonuçlanabilir. Duodenumun glikoz, lipid, aminoasit, hipertonic salin , hidroklorik salin veya hidroklorikasit ile perfüzyonu pilorun kapanması ve transpilorik akışın azalması ile sonuçlanmaktadır. İleal yağ perfüzyonu da aynı etkiye sahiptir. Çeşitli nörohormonal yollar bu fizyolojik yanıtlarla ilişkilidir ve farklı yolların farklı uyarılarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Pilor gözle görülebilen kalın bir kas ve bağ dokusu halkasından oluşmaktadır. Pilorik düz kasta bulunan sinir dokusunun yoğunluğu antrumdakinden birkaç kat daha fazla ve daha çok sayıda nöron, substance P, nöropeptid Y, VIP ve galanin içerir. Cajal hücreleri pilorik miyositlerle daha yakın ilişkilidir ve pilorun miyoelektirik yavaş dalgalarının frekansı distal midede görülenle aynıdır. Pilorun motor aktivitesi hem tonik hem de faziktir. MMC nin 3.fazında gastik içerik duodenuma doğru ilerlerken pilor açıktır. Beslenme fazında çoğu zaman kapalıdır. Çoğunlukla düşük amplitüdü minor antral kasılmalarla senkron şekilde aralıklı olarak gevşemektedir. Yüksek amplitüdü daha büyük antral kasılmalar genellikle kapalı bir pilorla karşılaşır ve geriye doğru akım ile yiyeceklerin daha fazla öğütülmesine yardımcı olur.

Pilorik motor aktivitenin düzenlenmesi karmaşıktır. Hem engelleyici hemde uyarıcı vagal yollara dahil kanıtlar vardır. Bazı kasıcı vagal etkiler opiyat yollarla düzenlenmektedir. Çünkü bu yollar naloksan ile bloke edilirler. Duodenumun elektiriksel uyarılması pilorun kasılmasına sebep olurken antrumun elektiriksel uyarılması piloru gevşetmektedir. NO pilorik gevşemenin önemli bir mediyatörüdür. Pilorik düz kasların kontrolünde fizyolojik rol oynayabilecek diğer moleküller pilorik gevşeme yapan serotonin, Prostaglandin E1 (PGE1) ve galanin iken ve histamin, CCK ve sekretin ise pilorik kasılma ya neden olur (38-40).

## **Gastrik boşalma:**

Gastrik boşalmanın kontrolü karışıktır. Genelde sıvı boşalma katı boşalmadan daha hızlıdır. Osmolarite, asidite, kalori içeriği, besin bileşenleri ve partikül boyutu gastrik boşalmanın önemli düzenleyicilerindedir. Duodenal osmoreseptörlerin , glukoreseptörlerin ve ph reseptörlerin uyarılması çeşitli nörohormonal mekanizmalar yoluyla gastrik boşalmayı engellemektedir. CCK'nın fizyolojik dozlarda gastrik boşalmayı engellediği gösterilmiştir. Son zamanlarda yağ ve gastrik mukozadan salgılanan anoreksinojenik hormon leptinin CCK ile aynı yolağı kullanarak gastrik boşalmayı engellediği fark edilmiştir. Oreksijenik hormon ghrelinin ise gastrik boşalmayı artırdığı bilinir (34).

**Sıvı boşalma:** Suyun ve izotonik salinin gastrik boşalması birinci derece kinetiğini takip eder ve yarı boşalma zamanı 12 dakikadır. Bu nedenle biri 200 ml su içerse 100 ml si duodenuma 12 dakikada inerken eğer biri 400 ml su içerse yaklaşık 200 ml si duodenuma 12 dakikada gider. Sıvıların bu boşalma paterni, önemli ölçüde sıvının kalorik yoğunluğu osmolaritesi ve besin bileşenleri değiştikçe düzenlenir. 1M osmolariteye kadar sıvı boşalması saatte 200 kcal hızında meydana gelir. Duodenal osmoreseptörler ve hormonlar gastrik sıvı boşalmasının önemli düzenleyicisidirler. Genelde sıvı boşalması supin pozisyonda daha geç olmaktadır.

Sıvı boşalması proksimal midenin aktivitesi ile ilişkilendirilir fakat düşünülenden daha komplike bir durumdur. Algısal gevşeme ve gastrik uyum sıvıların gastrik boşalmasında rol oynamaktadır. Proksimal midesi denerve rezeke edilmiş veya plike edilmiş hastalarda gastrik kompliyans azalmakta ve sıvıların gastrik boşalmasında hızlanma görülmektedir.

Antral kasılma aktivitesi sıvıların gastrik boşalması ile koreledir. Distal gastrik motor aktivite sıvıların gastrik boşalmasını duruma göre destekleyebilir veya engelleyebilir. Distal gastrektomi ve pilor stentleme distal gastrik aktivite ile etkileşir ve her ikisi de sıvıların gastrik boşalmasının başlangıç fazını hızlandırır.

**Katı Boşalma:** Normalde, katı gastrik boşalma yarı zamanı iki saatten azdır. Başlangıçta hızlı bir faza sahip olan ve sonrasında daha yavaş bir fazla takip edilen sıvıların boşalmasının aksine katılarda küçük boşalmaların meydana geldiği bir başlangıç duraklama fazı vardır. Öğütme ve karıştırmanın büyük bir çoğunluğunun meydana geldiği faz bu dönemdedir. Bu fazı daha küçük partiküllerin duodenuma gönderildiği lineer bir boşalma fazı izler. Katı gastrik boşalma, öğünün partikül boyutu, kalori içeriği ve bileşenlerinin bir

fonksiyonudur. Sıvılar ve katılar birlikte yutulduğunda önce sıvılar boşalır. Katılar fundusta depolanır ve öğütme için sabit oranlarda distal mideye iletilirler. Sıvılar da ayrıca fundusta bulunur ancak erken boşaltım için hemen distal mideye iletilirler. Öğünün katı içeriği arttıkça sıvıların boşalması azalmaktadır. Dumping sendromundan rahatsız olan hastalara bu etkinin avantajını kullanmak için, katı öğünlerle alınan sıvı miktarının azaltılması önerilmektedir. Geç gastrik boşalmanın tedavisinde üç prokinetik ajan kullanılmaktadır.

## **2,5,1Gastroparezi**

Mide çıkışında mekanik bir tıkanıklık olmamasına rağmen mide boşalmasında güçlüklerle karakterize üst gastrointestinal sistemin kronik süreçte gelişen nöromusküler hastalığıdır. Bazı kronik üst gastrointestinal semptomları ile karakterizedir. En sık olarak mide boşalma gücüyle karakterist bir tablodur. Gastroparezi şikayetlerinin görülme insidansı tahmini olarak her 100 000 kişide kadınlarda 8-9, erkeklerde 2-5 olarak belirlenmiştir . Gastroparezi nedeniyle hastaneye yatış oranı 1995 den 2004 e kadar 2 katı kadar artış göstermiştir. Gastroparezinin tanısının konulması ve tedavinin düzenlenmesi son zamanlarda gittikçe önem kazanan bir durum haline gelmiştir.

Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen bir çok teori öne sürülmüştür. Gastroparezi birçok sistemik hastalığın sonucudur. Seçilen cerrahi prosedürlere bağlı bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir veya idiyopatik olabilir. Bir olgu serisinde vakaların %29'nda altta yatan sebep diyabet iken, %13'ü mide ameliyatından sonra meydana gelmiş ve %36'sı da idiyopatik görülmüştür . İdiyopatik vakaların içinden %21'inde postenfeksiyöz gastroparezi meydana gelmiş. Gastrik boşalmanın normal fizyolojisinin bozulması düz kas, enterik sinir sistemi, interstisyel cajal hücreleri ve otonom sinir sisteminden kaynaklanan sebepler yüzünden ortaya çıkabilir ve sonuçta mide boşalmasında gecikme ve gastroparezi ortaya çıkar.

Gastroparezi şüphesi olan hastalar genellikle birkaç nonspesifik abdominal şikayetlerle başvururlar. Semptomlar tipik olarak bulantı-kusma, şişkinlik, erken doyma ve karın ağrısı şeklindedir. Karın ağrısı genelde yanma ya da kramp şeklinde olur. Bazı hastalar epigastriumda lokalize ağrı tariflerler. Keskin, iyi lokalize ağrı gastroparezi için karakteristik değildir. Bu yüzden diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Rutin laboratuvar testleri genellikle gastroparezi tanısı için yararlı değildir. Ancak diğer hastalıkları ekarte etmeye

yardımcı olabilir. Tanısal değerlendirme başlangıçta mekanik obstrüksiyonu ekarte etmek için özefagoduodenoskopi gerektirir. Endoskopi normal ise hastalar mide boşalma hızını ölçen ek testlere ihtiyaç duyarlar. Mide motilitesini ölçmek için gastrik boşalma sintigrafisi şimdilerde gold standart haline gelmiştir (41,42).

### **2,5,2 Metoklopramid**

Günümüzde metoklopramid Amerika'da gastroparezi için onay almış tek ilaçtır ve birinci basamak tedavi olarak bilinir. Sfinkterin ve gastrik tonusun azalması; intragastrik basıncın artması, antroduodenal koordinasyonun geliştirilmesi ve gastrik boşalmanın hızlanması ile sonuçlanır. Metaklopramid gastroparezili hastaların %56'nda mide boşalmasını düzenler. Plasebo grubunda bu oran %37'dir. Ancak çok sayıda kısa süreli çalışma; semptomların iyileşmesi ile gastrik boşalma süresinin hızlanması arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ek olarak Food and Drug Administration (FDA) tarafından metaklopramid kullanımının sakıncaları ortaya konulmuştur. Metaklopramid kullanımı ile akut distonik reaksiyonlar hatta irreversible olabilen tardiv diskinezi görülebilir (41,42).

### **2,5,3. Oksitosin**

Oksitosin doğal olarak hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında sentezlenen ve posterior hipofizden pulsatil olarak salınan 9 aminoasitten oluşan uterus, meme bezleri ve beyinde reseptörleri bulunan peptid yapılı bir hormondur (43,44). Süt salınımı refleksi, kognitif fonksiyonların düzenlenmesi ve miyometriyal kasılmaların kontrolünde rol oynar (45). Aynı zamanda doğum süresince beyni hipoksiden koruyucu etki vardır. Dişilerde menstruel siklusun düzenlenmesini sağlarken erkek genital sistemde ejakulasyonda görev yapar. Meme kanseri ve diğer tümör hücrelerinin çoğalmasını engeller. Kök hücrelerin kardiyomiyosit oluşumu ve farklılaşmasını düzenler. Kalpte apoptozu önleyici etki göstermektedir. Angiogenezi uyandır. Oksitosin uterin kontraksiyonların güçlü bir uyarıcısıdır. Kasılmaların gücünü, süresini ve frekansını artırır. Oksitosin hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunu artırır. Oksitosin etkisi ile miyometriyal hücrelerde L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları ve reseptör duyarlı Ca<sup>2+</sup> kanallarından hücreye hızlı Ca<sup>2+</sup> girişi gerçekleşir. Oksitosin ayrıca Ca-ATPaz'ı inhibe eder ve Ca<sup>2+</sup> 'un hücrenin dışına

çıkmasını da inhibe eder (46). Oksitosin miyometriyal hücrelerde G proteinleri ile ilişkili bir grup reseptörle etkileşir ve bu fosfolipaz C enzimini aktive eder, fosfoinositidler hidrolize olur, hücre içi  $Ca^{+2}$  artar (47). Miada yakın östrojen/progesteron oranındaki değişiklik oksitosin reseptörlerinin sayısını artırır. Bu artış uterusun duyarlılığının artmasına neden olur. Ancak doğum eyleminin başlangıcında ve idamesinde oksitosinin rolü gösterilememiştir (48). Gerçekten de hipofiz bezi disfonksiyonu olan insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda oksitosin yokluğunda normal doğumun gerçekleşebildiği görülmüştür (49,50). Oksitosinin doğum eyleminin 3. evresinde plasentanın atılması, hemorajinin önlenmesi ve laktasyonun desteklenmesinde de görevleri vardır.

#### **2,5,4 Metil Ergonovin**

Metilergonovin uterus düz kasını doğrudan stimüle ederek mutad dozlarda kontraksiyonların kuvvet ve sürecini artırır. Daha yüksek dozlarda uterusun tonusu yükselir ve rölaksasyon devreleri kısalmır. Miyometriumun kanayan damarlar çevresinde kontraksiyonu kanamayı durdurur. Metilergonovinin vazokonstriktör etkisi de vardır, ancak uterotonik etkisi vazokonstriktör etkiye göre daha üstündür. Vazokonstriktör etki damar düz kaslarındaki alfa-adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerin stimülasyonu ve endotel kaynaklı rölaksasyon faktörü (EDRF)'nün inhibisyonu ile açıklanmaktadır.

#### **2,5,5 Prostaglandinler**

Prostaglandinlerin (PG), doğum eyleminin başlamasında esas rolü oynadıkları düşünülmektedir. Gerçekten de gebeliğin hangi evresi olursa olsun eksternal olarak prostaglandin verilmesi doğum eylemini başlatıcı bir rol oynar (51). Özellikle enfeksiyon varlığında doğum eyleminin ortaya çıkması, bakteriyel ortamın desidua ve fetal membranlardaki araşidonik asit metabolizmasını, prostaglandin E2 (PGE2) üretimine dönüştürmesiyle ilgilidir (52). Bunların yanında prostaglandin sentaz inhibitörleri spontan doğumu geciktirir ve preterm eylemin tedavisinde kullanılırlar (53). PG ailesi araşidonik asitten üretilir. İki kimyasal bağdan oluşan biyolojik aktiviteleri yüksek moleküllerdir. Araşidonik asit diyetle alınabileceği gibi linoleik asitten de üretilebilir. Hız kısıtlayıcı basamak serbest araşidonik asidin salınımıdır. Üretimi sitoplazmadaki fosfolipaz A2 enzimi başlatır ve seks steroidleri, bakteri ürünleri, mekanik gerilme, katekolaminler, bradikinin gibi maddeler bu enzimi stimüle ederler (54). Serbestlenen araşidonik asit, lipooksijenaz veya

siklooksijenaz yoluna girer. Doğum eyleminde yer alan PG'ler siklooksijenaz (COX) enzimi ile üretilirler. Bu enzim COX 1 ve COX 2 olmak üzere iki farklı formda bulunur. COX 2 daha çok 34 inflamatuvar olaylara bağlı olarak aktive olur. İnsanlarda bu enzimin intrauterin dokulardaki ekspresyonu doğumun gerçekleşmesinde rol oynamaktadır (55). PGE2 ve PGF2 $\alpha$  (Kloprostenol) uterus kasılmalarını arttırır. Bu olayda hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen artış da önemlidir. Ayrıca travayın başlangıcında bu iki PG'nin metabolitlerinde de bir artış olur (56). PG'lerin yapımında kortizol ve kortizol serbestleyici hormonun (CRH) da etkileri vardır. Bu iki hormon COX 2 aktivitesinde rol alırlar (54). Doğum eyleminin gerçekleşmesinde PG'lerin aktif olarak rol aldığının bir başka kanıtı da PG'leri metabolize eden, 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz enziminin aktif doğum eylemi, erken doğum eylemi, enfeksiyon varlığı ve erken membran rüptürü varlığında azalması ve böylece PG'lerin seviyelerinin artmasıdır (57). Tüm bu kanıtlar bizlere PG'lerin doğum mekanizmasında aktif rol aldıklarını göstermektedir.

### **2,5,6.Karbakol**

Nonspesifik nikotinik ve muskarinik reseptör agonisti olan karbakol kolinerjik bir ilaç olarak sınıflandırılmaktadır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu ve kanbeyin bariyerinden geçişi iyi olmadığı için genellikle topikal kullanılmaktadır. Öncelikle oftalmik cerrahi sırasında veya glokom tedavisinde olduğu gibi çeşitli oftalmik amaçlar için kullanılır. Genellikle oftalmik bir solüsyon (yani göz damlası) halinde uygulanır (58). Kolinesterazlarla kolay metabolize edilemediğinden etkisi 4-8 saat sürebilmektedir.

Karbakol ile yapılan çalışmalarda hem presinaptik hem de postsinaptik etkisinin olduğu ortaya konmuştur (58). Postsinaptik ve hücre içi etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda; düz kasda karbakolün muskarinik reseptörleri etkilediği ve membran depolarizasyonunda değişiklik oluşturduğu bunun sonucu L-tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanalını aktive ederek hücre içine kalsiyum girişini artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca hücre içi inositolfosfat konsantrasyonunu ve ventrikül miyositinde yapılan çalışmalarda hücre içine sodyum iyonu girişini artırması sonucu, sodyum/kalsiyum pompasını (Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> pompası) stimüle ederek kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olduğu belirlenmiştir. Karbakolün iskelet kasında ise nikotinik reseptörleri etkileyerek hücre içi kalsiyum iyonu (Ca<sup>2+</sup> ) seviyesini artırdığı ve artan kalsiyumun, Ca<sup>2+</sup> depolarını tetikleyerek Ca<sup>2+</sup> salınımına neden

olduğu gösterilmiştir.  $Ca^{2+}$ 'sız ortamda kasılma cevaplarının ortadan kalktığı ve hücre içi  $Ca^{2+}$ 'nın osilasyonunun devam edebilmesi için depoların yeniden dolması gerektiği ortaya konmuştur (59).

Kedi ve sıçanda, karbakol, pontine retiküler formasyona mikro enjekte edildiğinde hızlı göz hareketi (REM) uyarma yeteneği ile iyi bilinir. Carbachol, postsinaptik muskarinik kolinerjik reseptörlerin (mAChRs) aktivasyonu yoluyla bu REM uyku benzeri duruma neden olur (58).

Karbakol ve diğer tüm muskarinik reseptör agonistlerinin kullanımı, astımlı hastalarda, koroner yetmezlik, gastroduodenal ülser ve inkontinansa kontrendikedir. Bu ilacın parasempatomimetik etkisi bu bozuklukların semptomlarını şiddetlendirecektir (58).





### 3.1.MATERYAL METOD

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan 24,06,2016 tarih ve 2016-037 karar sayılı etik kurul onayı alınmıştır ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Tarafından 1615188025 proje kodu ile desteklenmiştir.

Tüm Girişimler Helsinki deklarasyonu ve uluslararası hayvan araştırmaları ilkeleri rehberine uygun yapılmıştır.

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 3-5 ay arası yaşta winstar albino cinsi 35 adet rat kullanıldı(resim1). Gruplardaki hayvan sayısı işlem için yeterli olacak şekilde asgari tutulmuştur. Bir kafeste en fazla 5 rat olacak şekilde, diyetleri serbest yemleme usulüne uygun olarak standart pellet yem ile beslendi. On iki saatlik aydırlık karanlık döngüsü ortamında oda sıcaklığında barındırılan deney hayvanları işlem öncesi 1 gece aç bırakıldı. Su alımları engellenmedi.



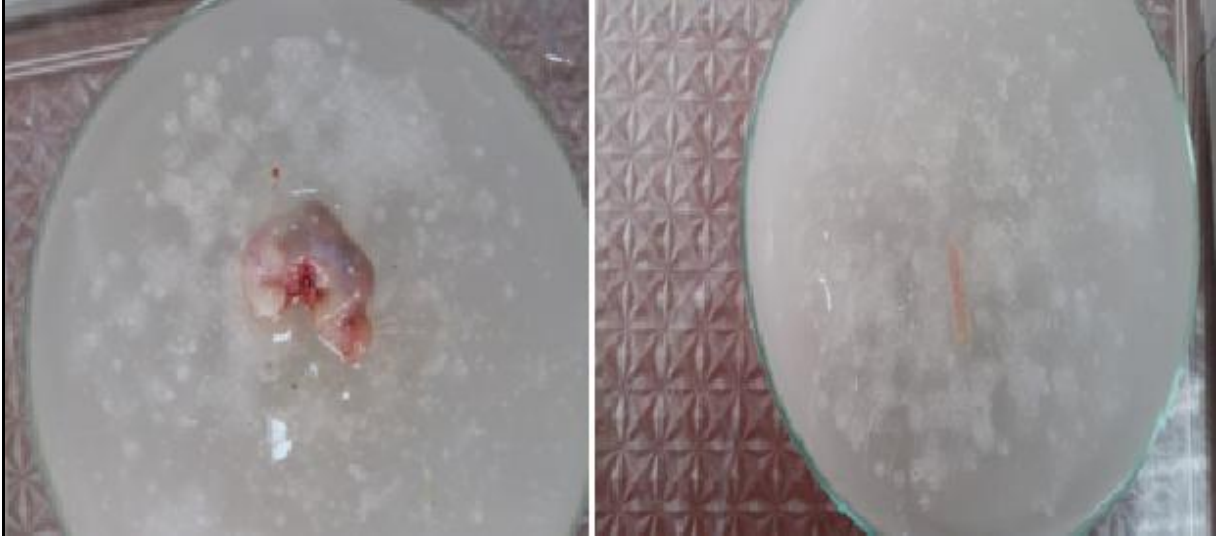
Resim1.Deney hayvanları

Ratlara xylasin (Rompun 10 mg/kg)+ketamin(Ketalar 90 mg/kg) intraperitoneal anestezi uygulandı. Saha temizliği sonrası median kesi ile laparotomi yapıldı. Gastrektomi yapıldıktan sonra servikal dislokasyon tekniği ile ratlar sakrifiye edildi(resim 2).



Resim2.Deney hayvanı hazırlanması(A),median laparotomi (B)ve mide dokusunun çıkarılması(C)

Alınan dokular Krebs solusyonu (CaCl<sub>2</sub> 0,31gr, glukoz 2,07 gr, NaHCO<sub>3</sub> 1,33 gr, KCL 0,35 gr, NaCl 6,88 gr,MgSO<sub>4</sub> 0,3 gr,KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,16 gr,EDTA 0,005 gr , ph 7.4) içinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarında incelendi. Alınan organ çevre dokulardan temizlendi. Mukozası salim bırakıldı. Mide fundusu ayrıldıktan sonra 12x2 mm boyutlarında longitudinal şeritler alındı (resim 3).



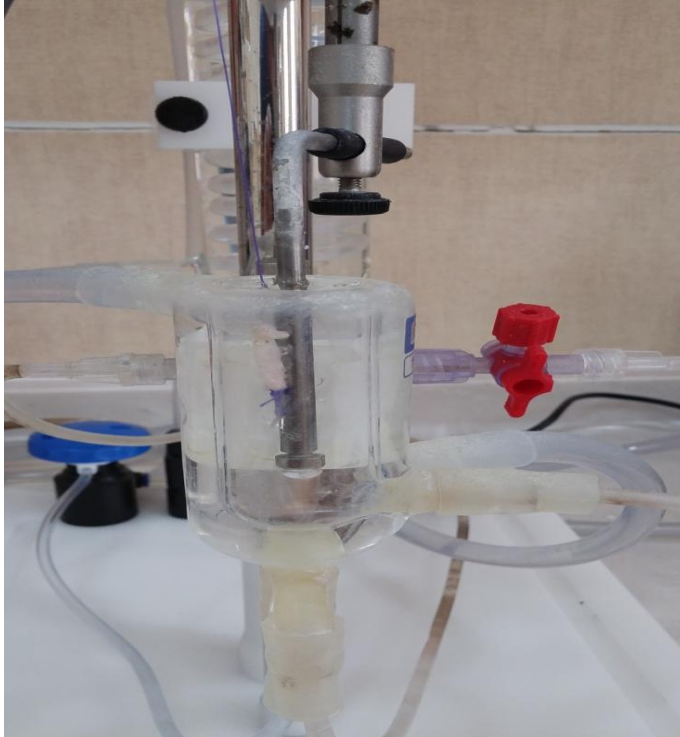
Resim3. Mide dokusundan şeritlerin hazırlanması



Şeritler 4/0 ipeklerle organ banyosunda asılmaya hazır hale getirildi. Krebs solusyonu içeren 10 ml hacimli organ banyosuna asıldı (resim 4, 5).

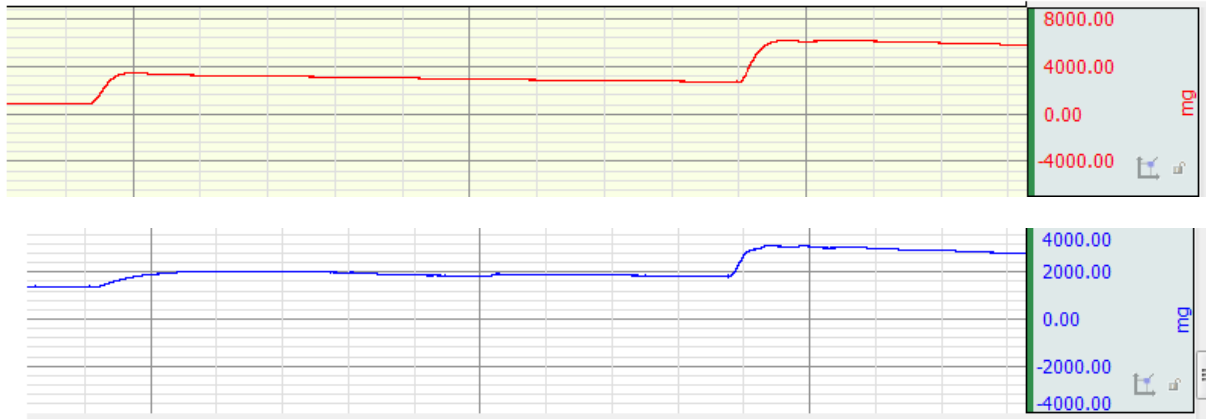


Resim4.İzole Organ Banyosu Sistemi ve ısıtıcı



Resim5. Hazırlanan Şeritlerin Organ Banyosuna Asılması

Ortam MAY WBC3044-PR cihazı ile 37 derecede Ph 7.4 te %95 O<sub>2</sub>+%5 CO<sub>2</sub> içerecek şekilde ayarlandı. Cevaplar transducer yardımıyla BİOPAC MP 36 programı ile kaydedildi. Optimum tansiyon tespiti için dokuya 0,5 gr lık gerim kuvveti uygulandı. Karbakol(Miostat0.01 mg ALCON) maksimum kasılma sağlandıktan sonra organ banyosu krebs solusyonu ile yıkandı. Doku 15 dakika ara ile gerim kuvveti 0,5 er gr artırılarak karbakol ile maksimum kasılmaları sağlandı. Yapılan denemeler sonunda maksimal kasılmanın 2 gr da olduğu görüldü ve bu değer deneylerimizde kullanacağımız gerim kuvveti olarak belirlendi. Ön hazırlık yapıldıktan sonra deney gruplarında ön yük 2 gr a ayarlanarak yaklaşık 1 saat adaptasyon süresi olarak belirlendi. Bu süre içinde 15 dakika aralıklarla organ banyosu krebs solusyonu ile yıkandı. Adaptasyon süresi sonunda n=7 olmak üzere 5 grup olarak ele alındı. Her grupta ilaçlar(metoklopramid(METPAMİD 10 MG RECORDATİ), metil ergonovin(METİLER 0,2 MG ADEKA), oksitosin (SYNPİTAN FORT 5 İÜ DEVA)“ünite”,kloprostenol(PGS 250 MG/ML ALKE)) 10-4 mg/ml,10-3 mg/ml, 10-2 mg/ml ve 10-1 mg/ml olarak kümülatif dozda uygulandı. Test edilecek ilaçlar total hacmin %1 ini geçmeyecek şekilde( toplamda %5 i geçmeyecek şekilde) verildi. Doz yanıt eğrisi elde edildi. Her iki doz 5 er dakikalık peryotlarla verildi. Son dozdan yaklaşık 15 dakika sonra organ banyosu yıkanarak karbakol verilerek kontrol edildi. Her deney sonrasında doku ağırlıkları tartılarak gr başına elde edilen değer olarak hesaplandı.



Şekil 2.Karbakol doz yanıt eğrisi

Bir prokinetik ajan olan metoklopramid + kontrol grubu, serum fizyoloji – kontrol grubu olarak belirlendi. Uterotonik ajanlardan Kloprostenol, oksitosin ve metil ergonovin diğer çalışma gruplarını oluşturdu.

İstatistikte verilerin gruplara göre normal dağıldığı fakat varyansların homojen olmadığı test edildi. Bu yüzden testler non-parametrik olarak yapılmıştır. Toplam grup sayısı 3'ten fazla olduğu için gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda Man-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi doz karşılaştırmaları K Related Seamples testi ile yapılmıştır. Burada önce ilk test ile sırayla diğer doz değerleri karşılaştırılmıştır. Daha sonra dozlar arasındaki fark değerlendirilmiştir. Alfa anlamlılık düzeyi 0,05 olarak seçilmiştir.



## 4.1.BULGULAR

Deneşler sonrasında gruplardaki median, minimum ve maksimum değerleri Őu Şekilde elde edildi (tablo 1): Negatif kontrol grubu serum fizyolojik'te ilk genlik sonrası median:1010, minimum:958, maksimum:1042, 1.doş sonrası median:1012, minimum:950, maksimum:1034, 2.doş sonrası median:1011, minimum:954, maksimum:1038, 3.doş sonrası median:1008, minimum:951, maksimum:1034, 4.doş sonrası median:1009, minimum:952, maksimum:1035 olarak bulundu. Pozitif kontrol grubu metoklopramidde ilk genlik sonrası median:1116, minimum:1063, maksimum:1213, 1.doş sonrası median:1106, minimum:1057, maksimum:1204, 2.doş sonrası median:1126, minimum:1070, maksimum:1223, 3.doş sonrası median:1121, minimum:1067, maksimum:1218,4.doş sonrası median:1111, minimum:1060, maksimum:1209 olarak bulundu. Oksitosin grubunda ilk genlik median:1030, minimum:864, maksimum:1086,1.doş sonrası median:984, minimum:831, maksimum:1035,2.doş sonrası median:974, minimum:811, maksimum:1025,3.doş sonrası median:965, minimum:784, maksimum:1005, 4.doş sonrası median:956, minimum:779, maksimum:999 olarak bulundu. Metil Ergonovin grubunda ilk genlikler sonrası median:997, minimum:933, maksimum:1042,1.doş sonrası median:1005, minimum:974, maksimum:1049,2.doş sonrası median:1021, minimum:952, maksimum:1029, 3.doş sonrası median:1018, minimum:961, maksimum:1049, 4.doş sonrası median:1026, minimum:971, maksimum:1060 olarak bulundu. Kloprostamol grubunda ilk genlik sonrası median:893, minimum:797, maksimum:1120, 1.doş sonrası median:1260, minimum:998, maksimum:1370, 2.doş sonrası median:1491, minimum:1317, maksimum:1878, 3.doş sonrası median:1960, minimum:1597, maksimum:2083, 4.doş sonrası median:2147, minimum:1996, maksimum:253 olarak bulundu.

	Negatif Kontrol (Serum Fizyolojik)	Metoklopramid	Oksitosin	Metilergonovin	Kloprostenol
İlk Genlik	1010(958/1042)	1116(1063/1213)	1030(864/1086)	997(933/1042)	893(797/1120)
1.Doiz	1012(950/1034)	1106(1057/1204)	984(831/1035)	1005(974/1049)	1260(998/1370)
2.Doiz	1011(954/1038)	1126(1070/1223)	974(811/1025)	1021(952/1029)	1491(1317/1878)
3.Doiz	1008(951/1034)	1121(1067/1218)	965(784/1005)	1018(961/1049)	1960(1597/2083)
4.Doiz	1009(952/1035)	1111(1060/1209)	956(779/999)	1026(971/1060)	2147(1996/2531)

Tablo1. Deney Gruplarında Dozlara Göre Elde Edilen değerlerMEDIAN(MİN/MAX)

Gruplardaki ortamala değerler ise (grafik 1, grafik 2) ;

Negatif Kontrol Grubu Serum Fizyolojikte ilk genlik sonrası 1004,71 mg(grafik 3), 1. Doz sonrası 999,29 mg(grafik 4), 2. Doz sonrası 1001,71 mg(grafik 5), 3. Doz sonrası 998,29 mg (grafik 6)ve 4. Doz sonrası 999,14 mg(grafik 7) olarak elde edilmiş olup doz yanıt grafiğinde de görüldüğü gibi ilaç verilmesini takiben herhangi bir etki görülmemiştir.

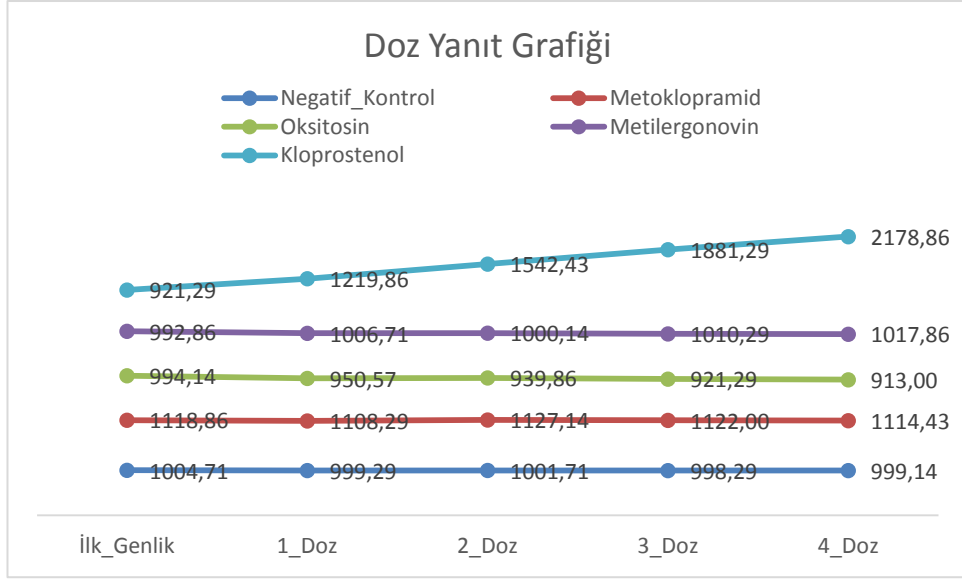
Pozitif kontrol Grubu Metoklopramid de ilk genlik sonrası 1118,86 mg(grafik 3), 1. Doz sonrası 1108,29 mg(grafik 4), 2. Doz sonrası 1127,14 mg(grafik 5), 3. Doz sonrası 1122,00 mg(grafik 6) ve 4. Doz sonrası 1114,43 mg(grafik 7) olarak elde edilmiş olup doz yanıt grafiğinde de görüldüğü gibi ilaç verilmesini takiben herhangi bir etki görülmemiştir.

Oksitosin grubunda ilk genlik sonrası 994,14 mg(grafik 3), 1. Doz sonrası 950,57 mg(grafik 4), 2. Doz sonrası 939,86 mg(grafik 5), 3. Doz sonrası 921,29 mg(grafik 6) ve 4. Doz sonrası 913,00 mg(grafik 7) olarak elde edilmiş olup doz yanıt grafiğinde de görüldüğü gibi ilaç verilmesini takiben gevşeme yanıtının olduğu görülmüştür.

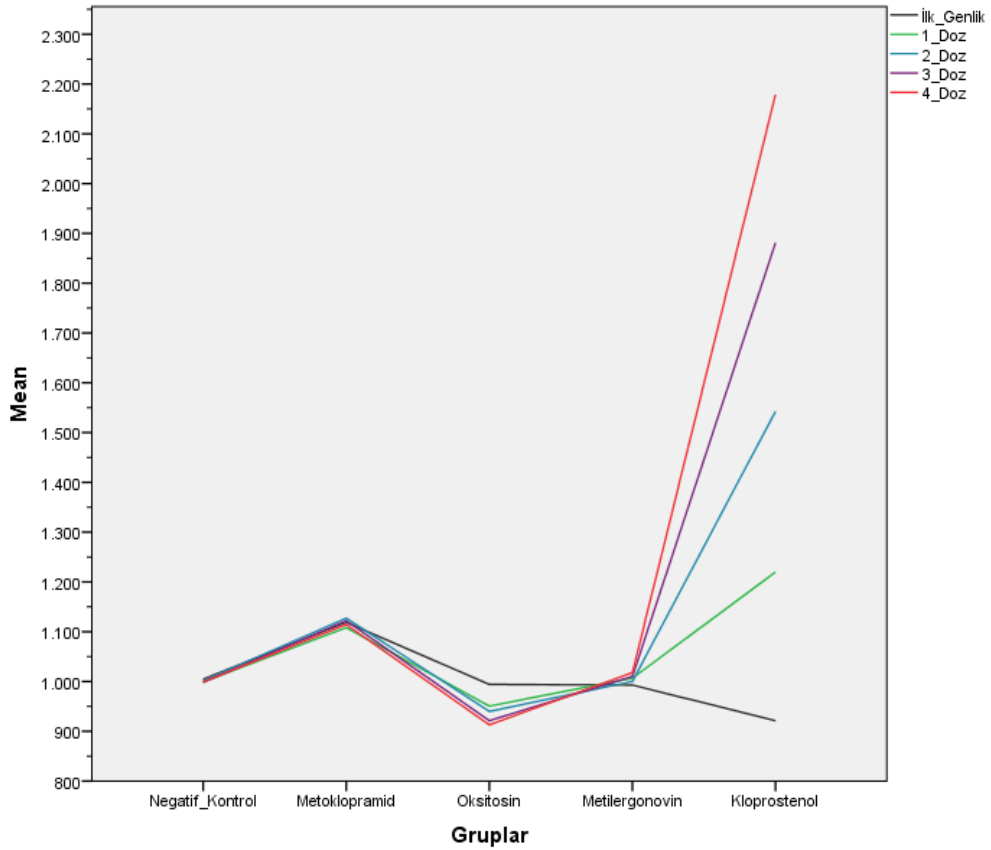
Metil Ergonovin grubunda ilk genlik sonrası 992,86 mg(grafik 3), 1. Doz sonrası 1006,71 mg(grafik 4), 2. Doz sonrası 1000,14 mg(grafik 5), 3. Doz sonrası 1010,29 mg(grafik 6) ve 4. Doz sonrası 1017,86 mg(grafik 7) olarak elde edilmiş olup doz yanıt grafiğinde de görüldüğü gibi ilaç verilmesini takiben herhangi bir etki görülmemiştir.

Kloprostenol grubunda ilk genlik sonrası 921,29 mg(grafik 3), 1. Doz sonrası 1219,86 mg(grafik 4), 2. Doz sonrası 1542,43 mg(grafik 5), 3. Doz sonrası 1881,29 mg(grafik 6) ve 4. Doz sonrası 2178,86 mg(grafik 7) olarak elde edilmiş olup doz yanıt grafiğinde de görüldüğü gibi ilaç verilmesini takiben kasılma yanıtı gözlenmiştir.





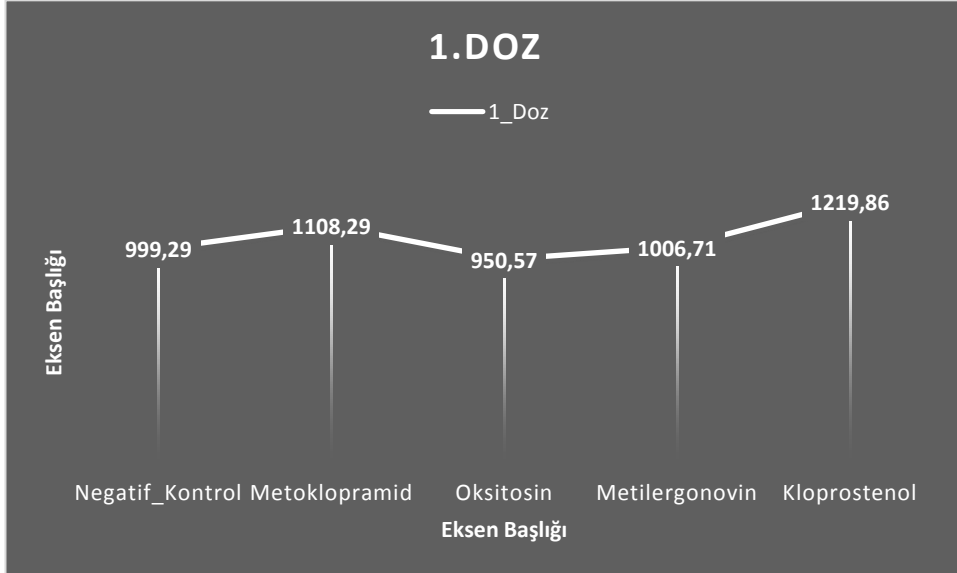
Grafik1. Doz Yanıt Grafiği Ortalama Değerler



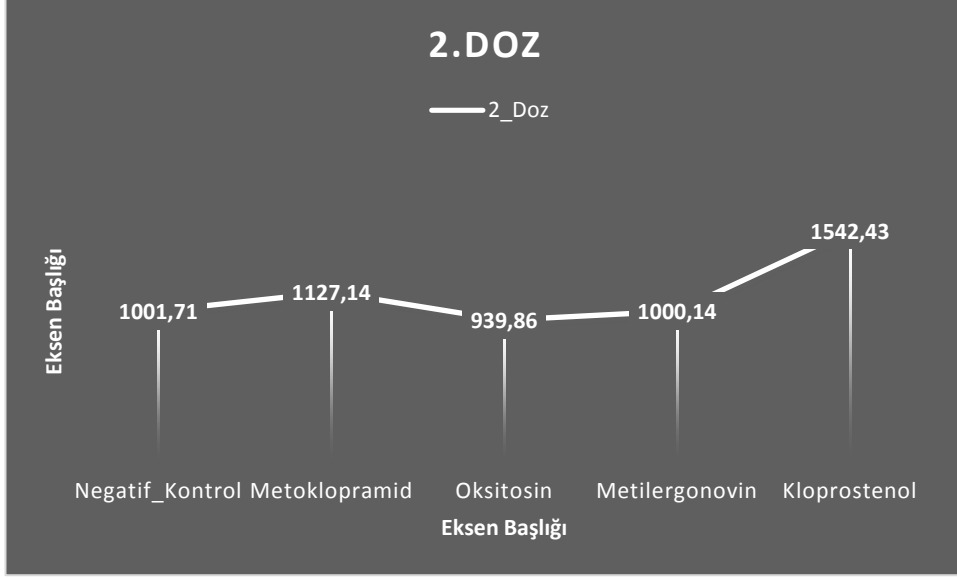
Grafik2. Gruplara göre doz ortalamaları grafiği



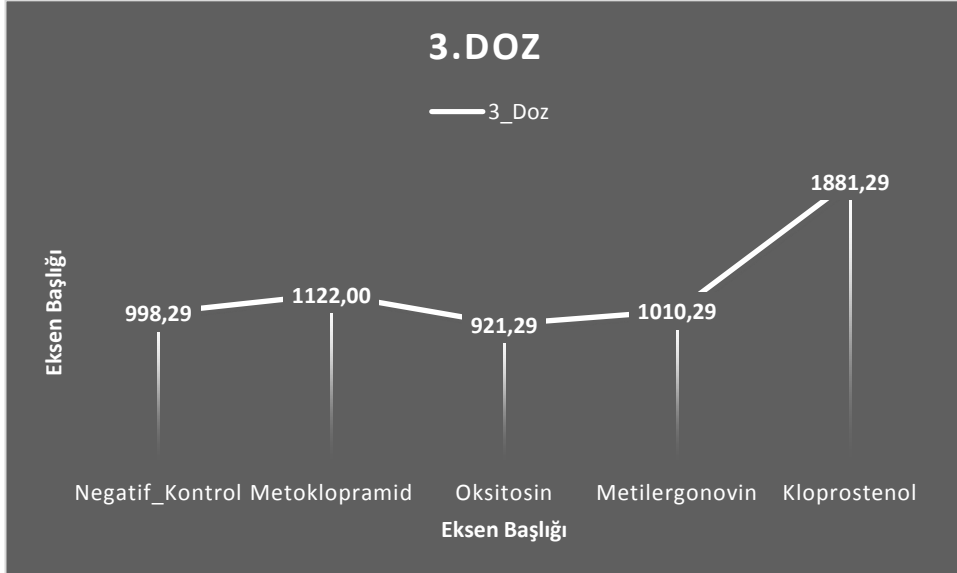
Grafik3.İlk genlik sonrası ortalama değerler grafiği



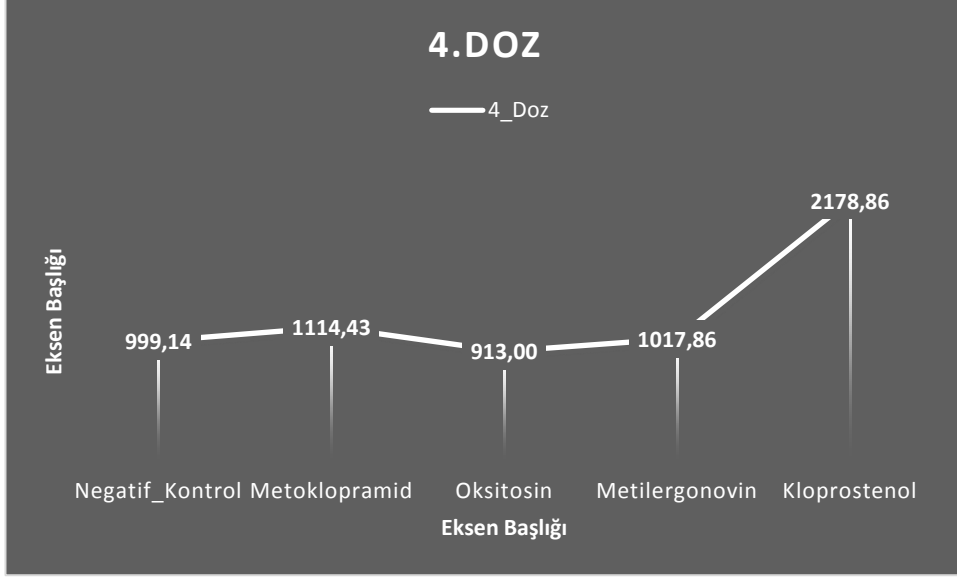
Grafik4.1.dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği



Grafik5.2. dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği

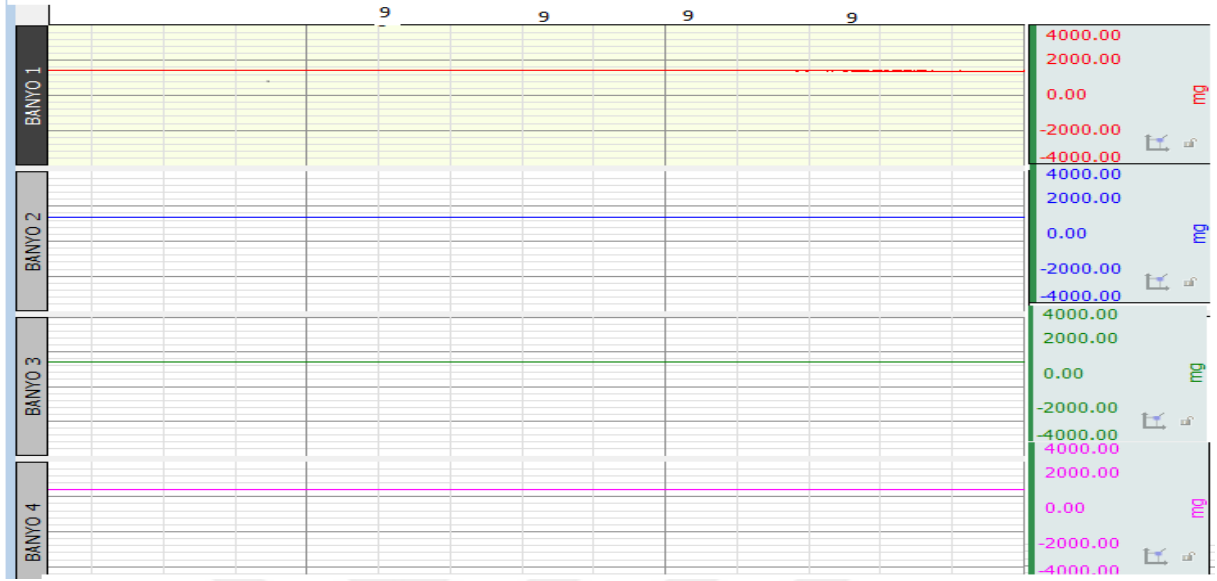


Grafik6. 3. Dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği

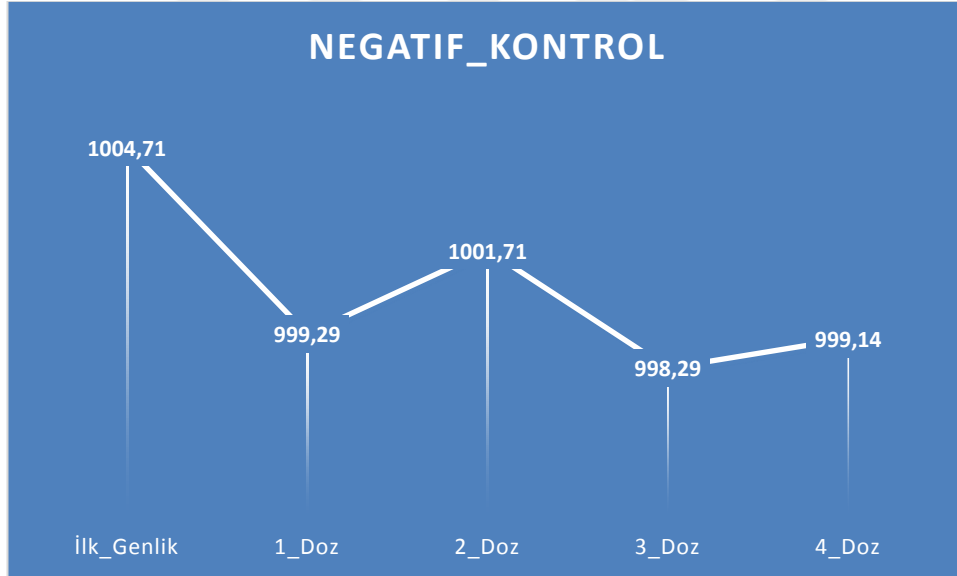


Grafik7.4. Dozlar sonrasında ortalama değerler grafiği

**Negatif Kontrol grubu olan Serum fizyolojik grubunda;** Yapılan deneyler sonucunda serum fizyolojik uygulamaları sonrası mide düz kas hücrelerinde kasılma saptanmadı(şekil4,grafik8).



Şekil3. Serum fizyolojik sonrası doz yanıt eğrisi



Grafik8. Serum fizyolojik ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.

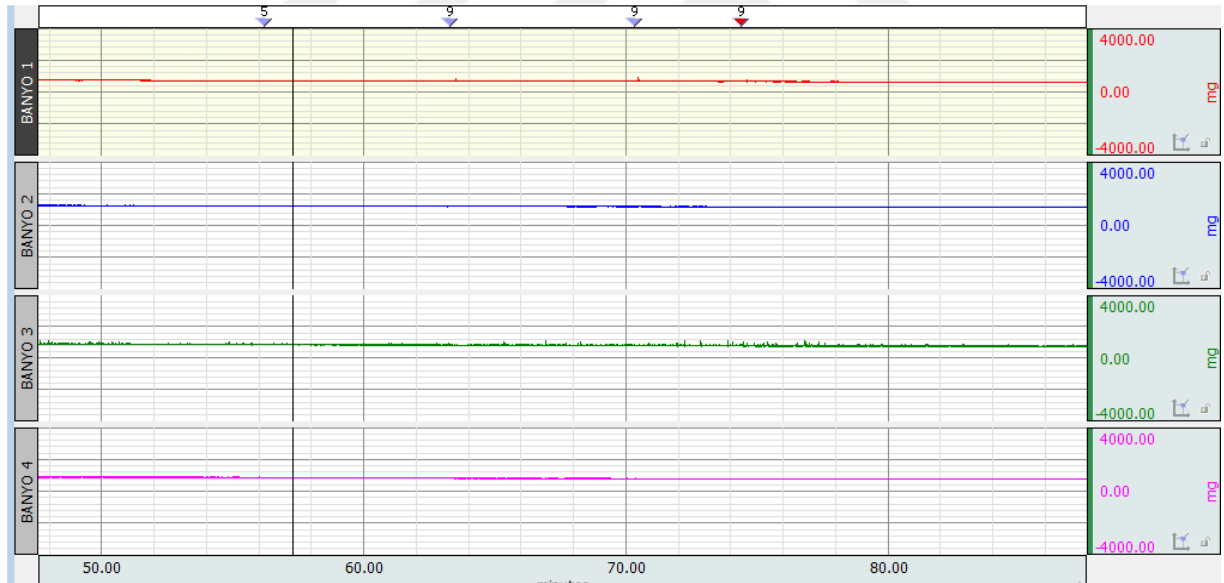
Grup içi ölçüm karşılaştırmasında;

-1.doz ile ilk genlik ölçüm arası fark anlamlı değildir (p=0,061). 2.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,034). 3.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 4.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 2.doz ile 1.doz arası fark anlamlı değildir

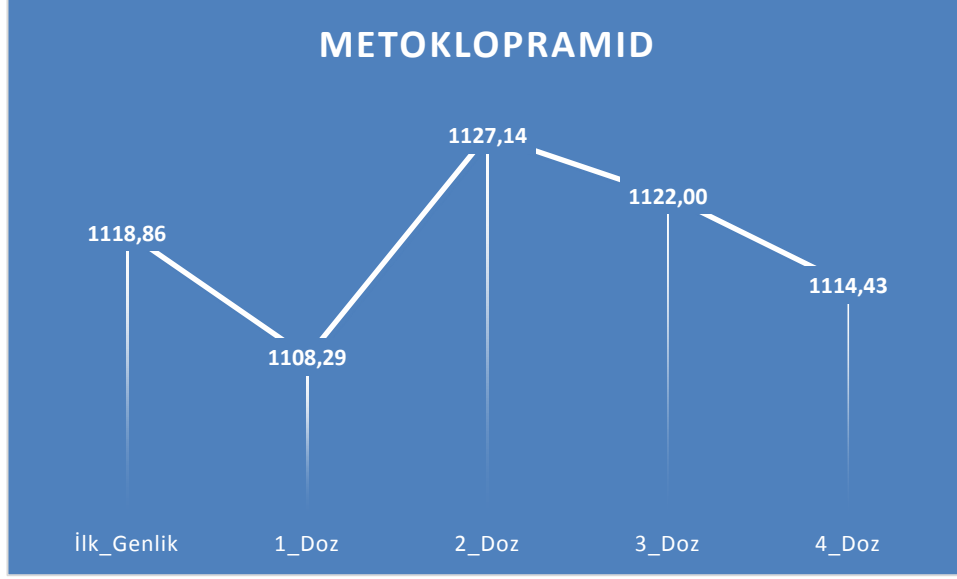
(p=0,061). 3.doz ile 2.doz arası fark anlamlıdır (p=0,017). 4.doz ile 3.doz arası fark anlamlı değildir (p=0,058).

Serum fizyolojik uygulaması sonrası kasılma gözlenmemiştir. Grup içi bazı değerlendirmelerde istatistiki olarak p değerinin anlamlı çıkmasının sebebi olarak mide düz kasının spontan kasılmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

**Pozitif Kontrol Grubu olan Metoklopramid grubunda;** Yapılan deneyler sonucunda metoklopramid uygulamaları sonrası mide düz kas hücrelerinde kasılma saptanmadı (şekil 5, grafik 9)



Şekil4. Metoklopramid doz-yanıt eğrisi (Dozlar  $10^{-4}$  mg/ml,  $10^{-3}$  mg/ml,  $10^{-2}$  mg/ml,  $10^{-1}$  mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden)



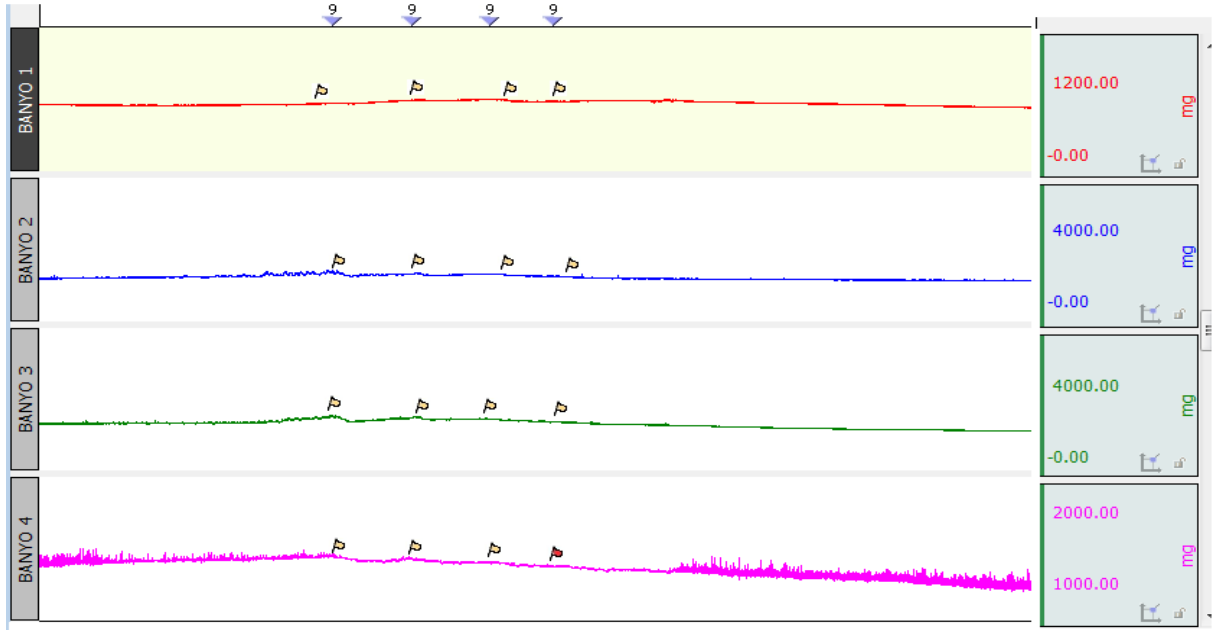
Grafik 9. Metoklopramid ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.

Grup içi ölçüm karşılaştırmasında;

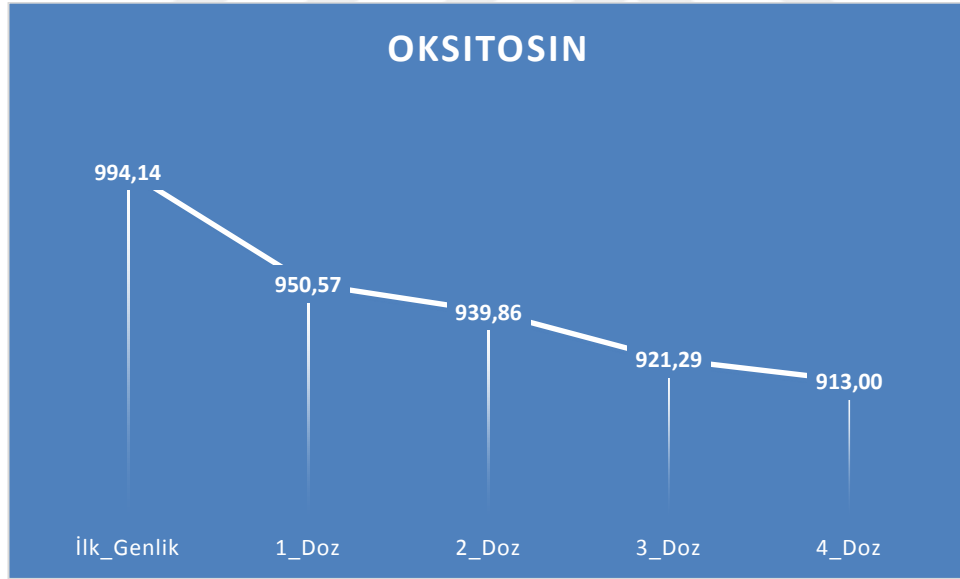
-1.doz ile ilk genlik ölçüm arası fark anlamlıdır ( $p=0,018$ ). 2.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır ( $p=0,017$ ). 3.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır ( $p=0,041$ ). 4.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır ( $p=0,017$ ). 2.doz ile 1.doz arası fark anlamlıdır ( $p=0,018$ ). 3.doz ile 2.doz arası fark anlamlıdır ( $p=0,017$ ). 4.doz ile 3.doz arası fark anlamlıdır ( $p=0,018$ ).

İlaç dozları sonrası kasılma gözlenmemiştir. Grup içi değerlendirmede istatistiki olarak p değerinin anlamlı çıkmasının sebebi olarak mide düz kasının spontan kasılmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

**Oksitosin grubunda:** Yapılan deneyler sonucunda oksitosin uygulamaları sonrası mide düz kas hücrelerinde kasılma saptanmadı. Bir miktar gevşeme yanıtı oldu (şekil 6, grafik 10).



Şekil5.Oksitosin doz-yanıt eğrisi (Dozlar  $10^{-4}$  mg/ml,  $10^{-3}$  mg/ml,  $10^{-2}$  mg/ml,  $10^{-1}$  mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden)



Grafik10. Oksitosin ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.

Grup içi ölçüm karşılaştırmasında;

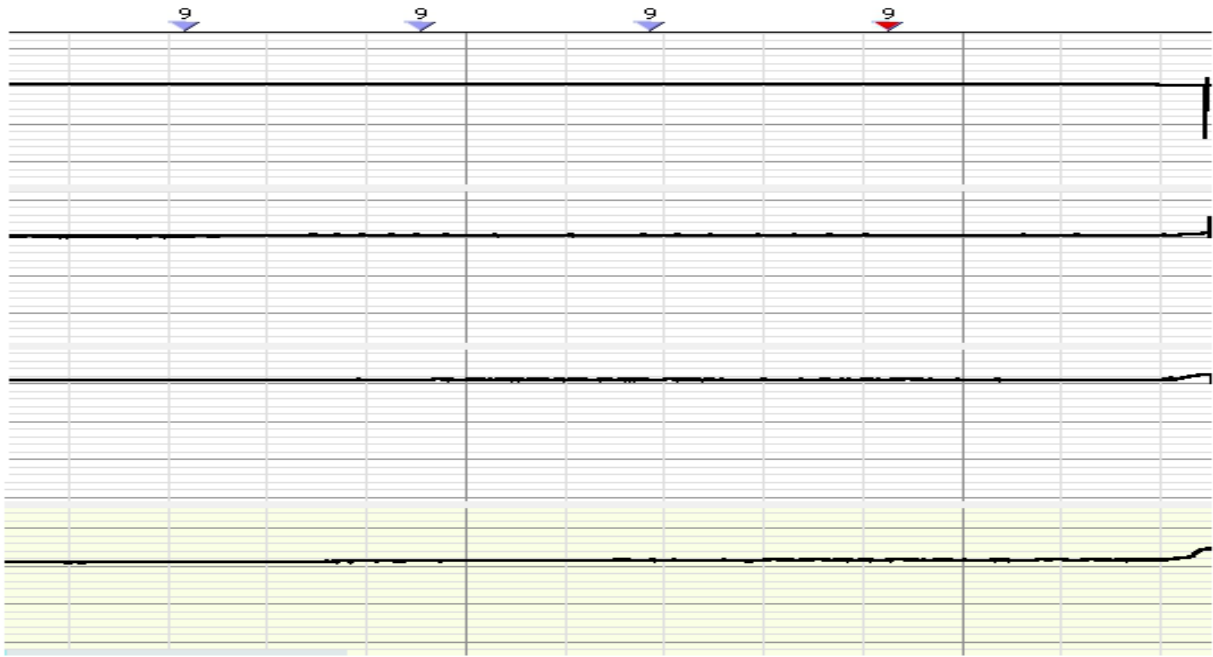
-1.doz ile ilk genlik ölçüm arası fark anlamlıdır (p=0,018). 2.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 3.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 4.doz ile ilk



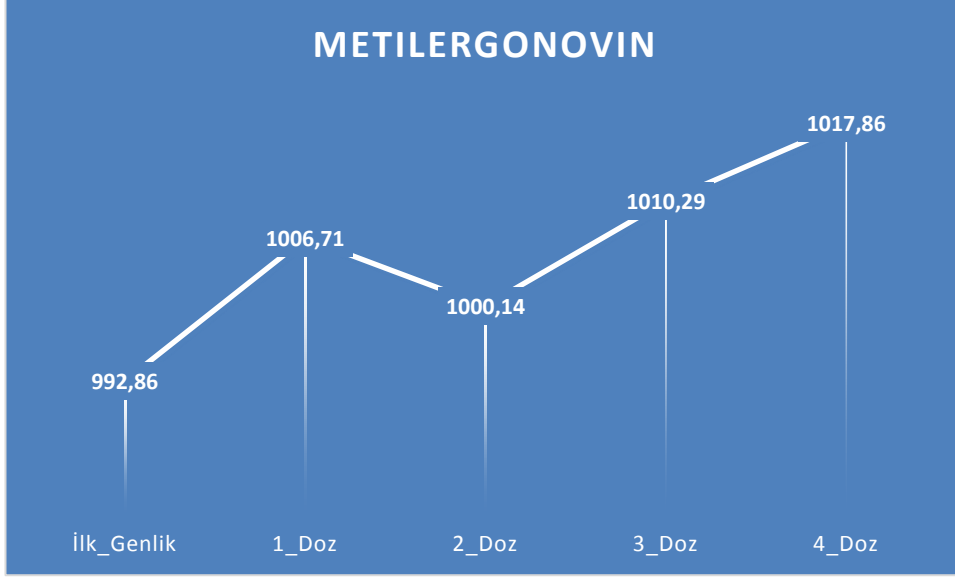
genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 2.doz ile 1.doz arası fark anlamlıdır (p=0,016). 3.doz ile 2.doz arası fark anlamlıdır (p=0,018). 4.doz ile 3.doz arası fark anlamlıdır (p=0,017).

İlaç dozları sonrası kasta gevşeme olduğu saptandı. İstatistiki olarakda anlamlı olduğu görüldü.

**Metil Ergonovin grubunda;** Yapılan deneyler sonucunda metil ergonovin uygulamaları sonrası mide düz kas hücrelerinde kasılma saptanmadı (şekil 7, grafik 11).



Şekil6. Metil Ergonovin doz-yanıt eğrisi (Dozlar  $10^{-4}$  mg/ml,  $10^{-3}$  mg/ml,  $10^{-2}$  mg/ml,  $10^{-1}$  mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden)



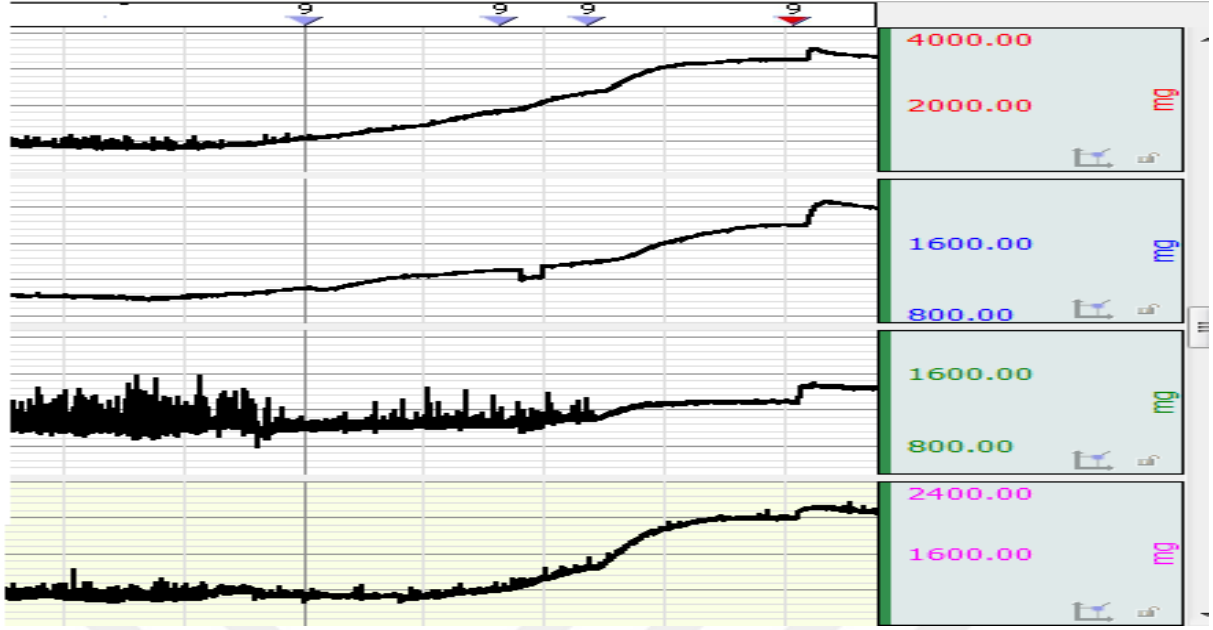
Grafik11. Metil Ergonovin ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.

Grup içi ölçüm karşılaştırmasında;

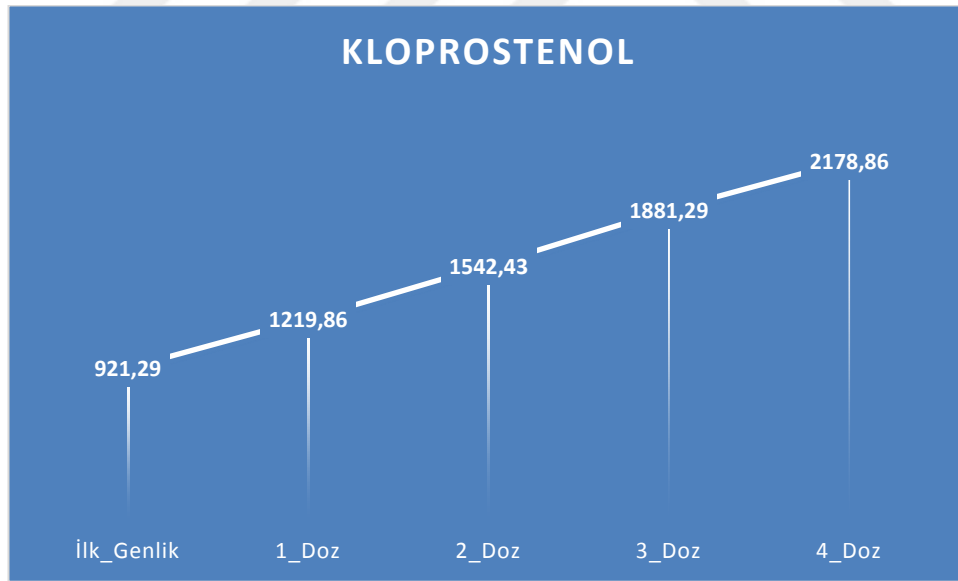
-1.doz ile ilk genlik ölçüm arası fark anlamlı değildir ( $p=0,237$ ). 2.doz ile ilk genlik arası fark anlamlı değildir ( $p=0,400$ ). 3.doz ile ilk genlik arası fark anlamlı değildir ( $p=0,063$ ). 4.doz ile ilk genlik arası fark anlamlı değildir ( $p=0,063$ ). 2.doz ile 1.doz arası fark anlamlı değildir ( $p=0,310$ ). 3.doz ile 2.doz arası fark anlamlı değildir ( $p=0,063$ ). 4.doz ile 3.doz arası fark anlamlı değildir ( $p=0,310$ ).

İlaç dozları sonrası kasılma gözlenmemiştir. Grup içi ölçümler sonrası da istatistiki olarak desteklenmiştir.

**Kloprostenol grubunda;** Yapılan deneyler sonucunda kloprostenol uygulamaları sonrası mide düz kas hücrelerinde kasılma saptandı. Yanıtlar kümülatif uygulamalar sonrası dozla uyumlu olarak artış göstermiştir (şekil 8, grafik 12).



Şekil 7. Kloprostenol doz-yanıt eğrisi (Dozlar  $10^{-4}$  mg/ml,  $10^{-3}$  mg/ml,  $10^{-2}$  mg/ml,  $10^{-1}$  mg/ml olarak uygulanmış olup cevap kasılmaları mg cinsinden)



Grafik12. Kloprostenol ilaç uygulamaları sonrası ortalama kasılma değerleri.

Grup içi ölçüm karşılaştırmasında;

-1.doz ile ilk genlik ölçüm arası fark anlamlıdır (p=0,018). 2.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 3.doz ile ilk genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 4.doz ile ilk

genlik arası fark anlamlıdır (p=0,018). 2.doz ile 1.doz arası fark anlamlıdır (p=0,018). 3.doz ile 2.doz arası fark anlamlıdır (p=0,018). 4.doz ile 3.doz arası fark anlamlıdır (p=0,018).

İlaç dozları sonrası ve kümülatif uygulamada giderek artan değerlerde kasılma gözlenmiştir. Grup içi ölçümler sonrası da istatistiki olarak desteklenmiştir.

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada; gruplar arasındaki ölçümlerde ilk genlik, 1. Doz uygulama, 2. Doz uygulama, 3. Doz uygulama, 4. Doz uygulama sonrası karşılaştırmalarda anlamlı fark çıkmıştır (p<0,001)

- **Negatif kontrol grubu serum fizyolojik ile pozitif kontrol grubu metoklopramid arasında;**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002).

- Her iki grup arası yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanması sebebi ilk genlikler arasındaki farktan kaynaklandığı düşünüldü.

- **Negatif kontrol grubu serum fizyolojik ile oksitosin grubu arasında ;**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,749). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,655). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,225). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,064). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı (p=0,041).

- Her iki grup arasında yapılan istatistiksel analizde sadece 4. Doz sonrası fark mevcuttu. Bu farkın oksitosinin doz bağımlı olarak meydana getirdiği kas gevşemesi sonrası olduğu düşünüldü.

- **Negatif kontrol grubu serum fizyolojik ile metil ergonovin grubu arasında ;**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,654). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,848). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,898). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,404). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,277).

- Deneyler sonrası elde edilen sonuçlarda serum fizyolojik ve metil ergovinin mide kasılması üzerine etkisinin olmadığı görüldü. İstatistiki olarak doğrulandı.

- **Negatif kontrol grubu serum fizyolojik ile kloprostenol grubu arasında ;**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,085$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada beklendiği gibi ilk genelikler arası farklılık saptanmadı. Kloprosteronolün doz bağımlı kasıcı etkisi ile serum fizyolojik grubu arasındaki fark istatistiki olarak doğrulandı.

- **Pozitif kontrol grubu metoklopramid ile oksitosin grubu arasında**

- İlk genelikler arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Deneylerde alınan sonuçlarda metoklopramidin etkisi gösterilemedi. Oksitosinin ise bir miktar gevşeme olarak yanıtı vardı. İki grup arasındaki bütün karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olmasının asıl sebebi iki grup arasındaki ilk genelikler arasındaki farklar ve oksitosinin bir miktar gevşetici etkisinden olduğu düşünüldü.

- **Pozitif kontrol grubu metoklopramid ile metil ergonovin grubu arasında**

- İlk genelikler arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Deneylerde alınan sonuçlarda metoklopramid ve metil ergonovinin kasıcı etkisi görülmedi. Gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir farkın oluşma sebebinin ilk dozlar arası farktan kaynaklandığı düşünüldü.

- **Pozitif kontrol grubu metoklopramid ile kloprostenol grubu arasında**

- İlk genelikler arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,013$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,048$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Deneyler sonrası elde edilen verilerde metoklopramidin kasıcı etkisi görülmezken kloprostenolün kasıcı etkisi vardı. Bu bulgular iki grup arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- **Oksitosin grubu ile metil ergonovin grubu arasında**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,701$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,371$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,18$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,035$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,018$ ).

- Deneyler sonrası metil ergonovinin herhangi bir etkisi gösterilemedi. Fakat oksitosinde ise kümülatif olarak uygulanan dozlar sonrası gevşeme yanıtı gözlemlendi. 3. Ve 4. Dozdan sonra oluşan istatistiki farkın oksitosinin gevşetici etkisinden kaynaklandığı düşünüldü.

- **Oksitosin grubu ile kloprostenol grubu arasında**

İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,180$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,006$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Deneyler sonrası kloprostenolün kümülatif olarak uygulaması sonrası kasıcı etkisi görüldü. Oksitosinin ise gevşeme yanıtı mevcuttu. Her iki grup arasında yapılan karşılaştırma istatistiki olarak doğrulandı.

- **Metil ergonovin grubu ile kloprostenol grubu arasında**

- İlk genlikler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,110$ ). 1.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). 2.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 3.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). 4.doz ilaç uygulaması sonrası anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

- Deneyler sonrası metil ergonovinin herhangi bir etkisi görülmedi. Kloprostenolün kümülatif dozla birlikte artan kasılma bulguları her iki grup arası yapılan istatistiki analiz ile doğrulandı.

## 5.1.TARTIŞMA

Mekanik bir obstruksiyon yokken gecikmiş mide boşalmasına gastroparezi denir. Belirtileri postprandial dolgunluk, bulantı ve kusma bulunmaktadır (60,61). Kadınlarda erkeklere oranla 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Ortalama başlangıç yaşı 34 tür.

Soykan ve arkadaşlarının (62) yaptığı bir çalışmada idiopatik gastroparezili hastanın %62 sinde geçmişte fiziksel istismar öyküsü bulunmuştur. Gastroparezi gastrik boşalma işleminin bileşenleri üzerindeki nöromüsküler yetmezlik veya aşırı inhibisyon etkisinin veya her ikisinin sonucudur (62). Gastroparezis sendromuna katkıda bulunan en önemli patofizyolojik anormallikler arasında fundal hipomotilite, antral hipomotilite, gastrik aritmi ve antropiloro duodenal koordinasyon eksikliği yer alır. Buna ek olarak, aşırı negatif feedback mekanizmaları gastrik boşalma oranını daha da geciktirebilir (63). Antikolinergik, opioid, L-dopa, trisiklik antidepressanlar ve fenotiyazinler gibi birçok ilaç gastrik boşalmanın yavaşlamasına katkıda bulunabilir. İlaç etkileri ekarte edildiğinde, gastroparezinin sebepleri idiopatik (% 33), diabetes mellitus (% 24) ve ameliyat sonrası (% 19) olarak bulunmaktadır. Gastroparezi hem tip I hem de tip II diyabetin komplikasyonları olarak da verilebilir (61,64). Tedavi modaliteleri arasında diyet önerileri, prokinetik ajanlar ve invaziv işlemler uygulanmalıdır. En iyi çalışılan prokinetik metoklopramid, domperidon, sisaprid ve eritromisindir. Gastroparezinin klinik şüphesi, mekanik sebepler ve serum elektrolit dengesizliklerinin ortadan kaldırılmasını ve ardından gastroprokinetik benzeri domperidon veya metoklopramid ile empirik tedavi edilmesini gerektirir(61,64,65). Metoklopramid hem merkezi hem de periferik aktiviteye sahip bir dopamin antagonistidir. Hem oral hem de parenteral kullanım için uygundur. Anti-emetik etkisinin yanı sıra bazı prokinetik aktiviteleri vardır. Santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle, yüksek doz oral metoklopramid uzun süreli kullanım için önerilmez. Parenteral form, oral alım mümkün olmadığında akut fazda yararlı olabilir. Metoklopramid ekstrapiramidal yan etkilerle ilişkili olabilir (66). Bu çalışmanın amacı genel cerrahi kliniğinde sıklıkla karşılaşılan postoperatif gastropareziye kullanılan prokinetik ilaçlara yanıt alınmaması ya da ilaç dozlarının artırılmasına bağlı yan etki gelişmesini önlemek için farklı mekanizmadaki ilaçlarında etkili olabileceği düşünüldü. Uterotonik etkili olan oksitosin, metil ergonovin ve kloprostamolün izole organ banyosundaki mide fundus düz kasları üzerine kasıcı etkileri araştırıldı.

Prokinetik ajanlar arasında, metoklopramid, yenidoğanlarda enteral beslenme toleransını kolaylaştırmak için en sık kullanılan ilaçlardan biridir (67). Metoklopramid proksimal gastrointestinal motiliteyi esas olarak dopamin D2 reseptörlerinin inhibisyonu ve

serotonin 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonisti ve 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonist özellikleri vasıtasıyla arttırır (68). Endojen olarak üretilen dopamin gastrointestinal kas gevşemesini arttırır (69); Metoklopramid ile pre-ve postsinaptik dopamin D<sub>2</sub> reseptör inhibisyonu mide boşalımını arttırır. Yetişkinlerde prokinetik bir ajan olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, tardif diskinezi gibi ilaca bağlı yan etkilerle ilgili endişeler, uzun süreli klinik kullanımdan kaçınılmasına neden olmuştur (69). Metoklopramid, yetişkinlerde gastrointestinal dismotilitenin tedavisinde sıklıkla kullanılır, düz kas kontraksiyonunun etkisi, transit süresinin azalmasına neden olur (69). Beslenme intoleransı ve gastrointestinal işlevsel dismotilite, prematüre yenidoğanlarda yaygın olarak görülür (67). Bununla birlikte, beslenme intoleransı olan yenidoğanlarda metoklopramidin terapötik yararı tam değildir (70). Kasirer ve arkadaşlarının (71). yaptığı bir çalışmada metoklopramidin erişkin mide düz kası üzerine kasılmalara etkili olmasına rağmen yeni doğan ratlarda bu etkiyi gösterememişlerdir. Bu çalışmada muhtemelen asetilkolinin etkisini artırarak etki ettiği düşünülmüş ve yeni doğanda muhtemelen dopamin reseptörlerinin sayıca azlığından olduğu düşünülmüştür(71). Bir başka çalışmada metoklopramidin belli bir etkisi görülmedi. Fakat metoklopramid varlığında asetilkoline duyarlı hale geldiği görüldü (63). Arslan ve arkadaşlarının (72) yaptığı bir çalışmada prokinetik ajanların ( metoklopramid, eritromisin, domperidon ve ampisilin) proksimal ve distal kolon motilitesi üzerine etkileri araştırılmış. Kontrol grubu ile metoklopramid, ampisilin, domperidon arasında frekans değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken eritromisin grubunda anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada ortama antagonistler (L-NNA, indometazin, nimesulid, heksametanyum ve tetradotoxin)eklenmiştir. Sonrasında kasılma yanıtının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde oluşan gastroparezi durumlarında prokinetik ajan olarak en sık kullanılan metoklopramid pozitif kontrol grubu olarak yer aldı. Fakat sıçan mide fundus dokusunun izole organ banyosunda incelemesinde metoklopramid uygulamasından sonra herhangi bir kasılma görmedik. Metoklopramidin mide boşalmasını artırmasının farklı mekanizmalarla olduğunu düşündük.

Dokuz aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormon olan oksitosin hipotalamusta üretilip hipofizden salgılanmaktadır. Oksitosin gastrointestinal sistem motor fonksiyonlarını oksitosin reseptörlerine bağlanarak gösterir . Oksitosinin sıçanlarda oksitosin reseptörleri aracılığıyla mezenterik afferent duyarlılığı düşürdüğü bildirilmiştir. Oksitosinin sıçan duodenumu ve tavşan kolonundaki kas kasılmaları üzerine inhibitör etki yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca mide hareketlerini artırıcı olduğu bildirilmiştir (73). Wang ve



arkadaşlarının (74) yaptığı bir çalışmada sıçan proksimal kolonunun kontraksiyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği görülmüştür. Bu etkinin enterik nöronlardan salınan NO yoluyla olduğunu göstermişlerdir (74). Loretta ve arkadaşlarının (75) yaptığı başka bir çalışmada anestezi altındaki sıçanlara vagus üzerine oksitosin eejksiyonu yapılmış ve sonuçta gastrik motilitenin azaldığını saptamışlardır (75). Çalışmamızda mide fundusundan alınan longitudinal şeritler hazırlan ve izole organ banyosu sisteminde oksitosin uygulaması sonrası kas kontraksiyonları incelendi. Kümülatif oksitosin uygulamaları sonrası doz ile orantılı olarak mide fundus düz kaslarında gevşeme meydana geldi. Oksitosinin mide düz kas üzerindeki gevşeme etkisinin literatüre uygun olduğunu gördük.

Metil ergonovin serotonerjik, dopaminerjik ve alfa adrenerjik reseptörlerde kısmi agonist/antagonist etkili bir ajandır. 5HT<sub>2A</sub> reseptörleri ile uterus düz kasında kasılmaya neden olmaktadır (76). Literatürde metil ergonovinle mide düz kasları üzerine yapılmış bir çalışma saptanmadı. Bizim çalışmamızda metil ergonovinin mide fundus düz kasları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu sonuç literatürde yapılmış ilk deneysel çalışmadır.

Van Hoogmoed ve arkadaşlarının (77) yaptığı bir çalışmada lamaların midesin 3. kısmından alınan tam kat kalınlıktaki doku örnekleri izole organ banyosunda incelenmiştir. Bu çalışmada ketoprofen, nabumeton, indometazin , prostaglandinE<sub>2</sub> ve prostglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  etkileri incelenmiş. Çalışma sonuçlarına göre prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  nın kasılmaların kuvvetinin artırdığı görülmüştür (77). Çalışmamızda ratlardan alınan mide fundus dokusu longitudinal şeritler halinde izole organ banyosunda incelenmiş ve prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  analogu olarak kloprostenol kullanılmıştır. Elde edilen yanıtlar değerlendirildiğinde kümülatif dozda uygulanan kloprostenol sonrası doz ile orantılı olarak mide fundus düz kasını kasılma yanıtının arttığı görülmüştür.

## 6.1.SONUÇ

Uterotonik ilaçların prokinetik etkinliğinin araştırılması başlıklı çalışmamızda ;

1- Metoklopramidin mide fundus düz kasları üzerinde kasılma etkisi görülmemiştir. Metoklopramidin prokinetik etkinliğinin muhtemel başka mekanizmalar üzerinden olduğu düşünüldü. Bundan sonra yapılacak deneysel çalışmalarda metoklopramidin kasıcı ajan olarak kullanılmaması uygun olacaktır.

2- Oksitosinin mide fundus düz kasları üzerine gevşetici etkisi görülmüştür.

3- Metil ergonovinin mide fundus düz kasları üzerine kasıcı ya da gevşetici herhangi bir etkisi görülmemiştir.

4- Bir prostaglandin F2 alfa analogu olan kloprostenolun mide fundus düz kasları üzerine doz ile doğru orantılı olarak artan değerlerde kasıcı etkisi görülmüştür. Bundan sonra yapılacak deneysel ve klinik çalışmalarda mide kasıcı olarak kloprostenolün kullanılabileceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Odar N. Anatomi Ders Kitabı. İstanbul 1978, ss 280-285
- 2- Özdamar S. Histoloji ve Embriyoloji Ders Notları Sindirim Sistemi Gelişimi ve Histolojisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No:33 Kayseri 2001
- 3- Sadler TW. Langman's Medical Embryology (7 th ed) WW A Wawerly Company London 1990, pp 151-157
- 4- Moore KL, Persaud TVN. The developing Human Clinically Oriented Livingstone Newyork/London/Tokyo 1998, pp 151-157
- 5- Sandra A Core Concepts in Embryology, Lippincott-Raven Publishers, Newyork 1997 :pp 104-105
- 6- Arıncı K, Elhan A. Anatomi I. Cilt, Güneş Kitabevi, Ankara 2001, ss 241-245
- 7- Kuran O Sistemik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983 ss:388-396
- 8- Dere F Anatomi Atlası ve Ders Kitabı II. Cilt, Nobel Tıp Kitabevi, Adana, 1999, ss:881-894
- 9- Schwartz Cerrahinin İlkeleri 10. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2016: sy:1035-1136
- 10- Moore KL, Agur AMR. Essential Clinical Anatomy. WWA Warlerly Company, London, 1995: pp:98-101
- 11- Sayek 4. Baskı I. Cilt. Güneş Kitabevi, 2013: sy:1298-1299
- 12- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy ( 34 th ed) Churchill Livingstone, London. 1989: pp:1347-1375
- 13- Ross MH, Romrell LJ. Histology A Text and Atlas (2 th ed) WW A
- 14- Moore KL Clinically Oriented Anatomy ( 3 th ed) WW A Wawerly Company, London. 1998: pp:424-430
- 15- Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi, Ankara 1999, ss 225-230 14- John E Skandalakis Surgical Anatomy, Paschalidis Medical Publications, Ltd. Volume one , pp 689-789, 2005
- 16- John E Skandalakis Surgical Anatomy, Paschalidis Medical Publications, Ltd, Volume one, PP689-789, 2005
- 17- Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO, Basic Histology (7 th ed) Ed Aytekin Y, Barış Kitabevi, İstanbul 1993, ss 346-356
- 18- Ross MH, Romrell LJ. , Histology A Text and Atlas (2 th ed) WW A Wawerly Company , London 1998, pp424-430
- 19- Arıncı K, Elhan A. Anatomi I. Cilt , Güneş Kitabevi, Ankara 2001, ss 241-245

- 20- Çetin H, Sıçan Sindirim kanalının Ontogenezisi ve Gastrin hücreleri, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 1997
- 21- Ekinci N. Rattus Albinuslarda Abdominal Truncal Bilateral Vagotomi sonrası midenin Epitel ve Bez Hücrelerindeki Değişiklikler, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1988
- 22- Arey LB. Human Histology A Textbook in Outline Form (4 th ed) WB Saunders Company, London 1974, pp:216-229
- 23- Cormack DH. Clinically Integrated Histology, Lippincott-Roven , Newyork 1998, pp:192-196
- 24- Fawcett DW, A Textbook of Histology (12 th ed), Chapman Hall, London 1994, pp 599-615
- 25- Greep RO, Weiss L Histology Mc Graw-Hill Book Company, London 1973, pp 565-615
- 26- Bevelander G. Essentials of Histology (7 th ed), The CV Mosby Company , Saint Louis 1974, pp 178-184
- 27- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L et al. Host and Pathogen Factors for Clostridium Difficile Infection and Colonization. N Engl Med. 2011;1693-1703
- 28- Canani RB, Terrin G. Gastric Acidity Inhibitors and the Risk of Intestinal Infection. Current Opinion in Gastroenterology. 2010;26:31-35
- 29- Merver DW, Liu TH, Castaneda A, Anatomy and Physiology of the Stomach, in Zuidema GD, Yeo CJ (eds): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tracts, 5 th ed, Vol II Philadelphia: Saunders, 2002, p3
- 30- Kopic S, Murek M, Geibel JP: Revisiting the Parietal Cell. Am J Physiol. 2010;298:C1-C10
- 31- Wolfe MM, Soll AH. The Physiology of Gastric Acid Secretion. N Engl J Med. 1988;319:1707-1715
- 32- Lloyd KCK, Debas HT, Hormonal and Neural Regulation of Gastric Acid Secretion, in Johnson Lr (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3 rd ed. New York: Raven, 1993
- 33- Del Valle J, Todisco Agastric Secretion, In Yamada t, et al (eds): Textbook of Gastroenterology, 4 th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003, p:266
- 34- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma Ghrelin Levels After Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. N Eng J Med. 2002;346:1623-1630
- 35- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-

- Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.*2008;247:401.
- 36- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.*2007;117:13-23
- 37- Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science.*2005;307:1909-1914
- 38- Sander KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Natura Reviews Gastroenterology and Hepatology.*2012;9:633-645.
- 39- Johnson LR, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 5 th ed, Elsevier.2012
- 40- DeLoose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J: The migrating motor complex-control mechanisms and its role in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.*2012;9:271-285.
- 41- Jumana Nagarwala, MD, Sharmistha Dev, MD, MPH, Abraham Markin, MD, The Vomiting Patient Small Bowel Obstruction, Cyclic Vomiting, and Gastroparesis. *Emerg Med Clin N Am* 34 (2016) p:271-291
- 42- Andres Acosta, MD, PhD, Michael Camilleri, MD, Prokinetics in Gastroparesis . *Gastroenterol Clin N Am* 44 (2015) 97–111
- 43- Mahmut Kuntay Kokanalı , Demet Kokanalı , Ali İrfan Güzel , Hasan Onur Topçu , Sabri Cavkaytar , Melike Doğanay, Analysis of Factors that Influence the Outcomes of Labor Induction with Intravenous Synthetic Oxytocin Infusion in Term Pregnancy with Favourable Bishop Score. *Cukurova Medical Journal* 2015;40(2):317-325
- 44- Gözde Sır, Esra Arısu, Gürkan Yiğittürk, Türker Çavuşoğlu, Çığır Biray Avcı, Servet Çelik, Oytun Erbaş, Yiğit Uyanıkgil , Oksitosinin hücrel tedavide kullanılma potansiyeli . *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1(3):163-169
- 45- Shojo H, Kaneko Y. Characterization and expression of oxytocin and the oxytocin receptor. *Mol Genet Metab.* 2000;71:552-8.
- 46- Ruttner Z, Ivanics T, Slaaf DW, Reneman RS, Toth A, Ligeti L. In vivo monitoring of intracellular free calcium changes during uterine activation by prostaglandin f(2alpha) and oxytocin. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:294-8.
- 47- Park ES, Won JH, Han KJ, Suh PG, Ryu SH, Lee HS, et al. Phospholipase Cdelta 1 and oxytocin receptor signalling: evidence of its role as an effector. *Biochem J.* 1998;331:283-89.

- 48- Lopez-Illasaca M. Signaling from G-protein-coupled receptors to mitogenactivated protein(MAP)-kinase cascades. *Biochem Pharmacol.* 1998;56:269-77.
- 49- Nishimori K, Young LJ, Guo Q, Wang Z, Insel TR, Matzuk MM. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:11699-704.
- 50- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein R, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition. A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982;215:1396-98.
- 51- Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. *Semin Perinatol.* 1980;4:45-66.
- 52- Cunningham FG, MacDonald FC, Gant NF, Levano KJ, Gillstrap III LC, Hankins GDV, Clark SI "Williams Obstetrics 21. baskı" Appleton & Lange, Connecticut A.B.D. 2001.
- 53- Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993;329:1602-7.
- 54- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology.* 6th. Edition. Williams&Wilkins Washington. 1999:276-279.
- 55- Bartlett SR, Sawdy R, Mann GE. Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1beta: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Physiol.* 1999;5202:399-406.
- 56- Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction.* 2002 ;124:1-17.
- 57- Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K, Challis JR. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorio-decidua in relation to labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84:291-9.
- 58- <https://en.wikipedia.org/wiki/Carbachol> (Electronic Encyclopedia). Erişim tarihi: 14,01,2017
- 59- Henning RH, Duin M, van Popta JP, Nelemans A, den Hertog A. Different mechanisms of Ca<sup>2+</sup>(+)-handling following nicotinic acetylcholine receptor stimulation, P2U-purinoceptor stimulation and K<sup>(+)</sup>-induced depolarization in C2C12 myotub. *Br.J. Pharmacol,*1996 ;117(8):1785-91

- 60- Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036- 1042.
- 61- Tack J. The difficult patient with gastroparesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:379-391.
- 62- Tatsuhiko Masaoka and Jan Tack. *Gastroparesis: Current Concepts and Management. Gut and Liver, Vol. 3, No. 3, September 2009, pp. 166-173*
- 63- Gastrointestinal Effects of Metoclopramide in Man. In Vitro Experiments with Human Smooth Muscle Preparations. *Brit. med. J.*, 1968, 4, 679-680
- 64- Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. *Can J Gastroenterology* 2001;15:805-813.
- 65- Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-696.
- 66- Schuurkes J. Effect of cisapride on gastric motility. *Z Gastroenterol* 1990;28 Suppl 1:27-30.
- 67- Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 121: 22–27, 2008.
- 68- Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5: 653–662, 2010.
- 69- Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5: 653–662, 2010.
- 70- Malcolm WF, Cotten CM. Metoclopramide, H2 blockers, and proton pump inhibitors: pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates. *Clin Perinatol* 39: 99–109, 2012.
- 71- Moshe Yair Kasirer,<sup>2</sup> Christopher Welsh,<sup>1</sup> Jingyi Pan,<sup>1</sup> Yulia Shifrin,<sup>1</sup> and Jaques Belik<sup>1,2,3</sup>. Metoclopramide does not increase gastric muscle contractility in newborn rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306: G439–G444, 2014.
- 72- Mehmet Şerif Arslan, Ahmet Altun, Cengiz Güney, Levent Cankorkmaz, İhsan Bağcıvan, Gökhan Köylüoğlu. Prokinetik Ajanların Proksimal ve Distal Kolon Motilitesi Üzerine Etkileri. *Dicle med J*:2016;151-155
- 73- Qin J, Feng M, Wang C, Ye Y, Wang PS, Liu C. Oxytocin receptor expressed on the smooth muscle mediates the excitatory effect of oxytocin on gastric motility in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 430–8.

- 74- R. WANG, L. Y. GUO, M. Y. SUO, Y. SUN, J. Y. WU, X. Y. ZHANG, C. Y. LIU. Role of the nitrenergic pathway in motor effects of oxytocin in rat proximal colon. *Neurogastroenterol Motil* (2016) 28, 1815–1823
- 75- Loretta M. Flanagan, Beatriz R. Olson, Alen F. Svel. Gastric motility in conscious rats given oxytocin and an oxytocin antagonist centrally. *Brain Research*, 578(1992), 256-260
- 76- <https://en.wikipedia.org/wiki/Methylethylergometrine>. Erşim Tarihi; 15,01,2016
- 77- Linda M. Van Hoogmoed, DVM, PhD Christiana M. Drake, PhD Jack R. Snyder, DVM, PhD. In vitro investigation of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandin E<sub>2</sub>, and prostaglandin F<sub>2α</sub> on contractile activity of the third compartment of the stomach of llamas. *American Journal of Veterinary Research*. February 2004, Vol. 65, No. 2, Pages 220-224