

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**2-DEOKSİ-D-GLUKOZ'UN
MİDE MOTİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNDE
NİTRİK OKSİT'İN ROLÜ**

**Dr. Ayşe Meltem SEVGİLİ
UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA
2008**

Bu çalışmanın bulguları
uluslararası bilimsel bir dergide
yayınlanmak üzere araştırma makalesi
olarak hazırlanmaktadır.

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**2-DEOKSİ-D-GLUKOZ'UN
MİDE MOTİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNDE
NİTRİK OKSİT'İN ROLÜ**

**Dr. Ayşe Meltem SEVGİLİ
UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

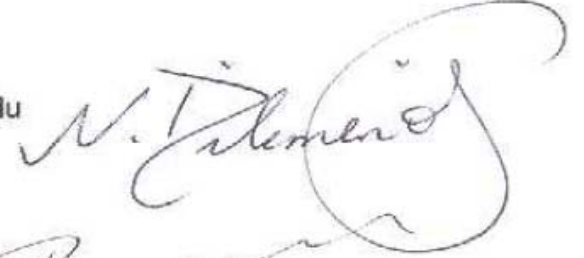
**TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Z. Dicle BALKANCI
Yrd. Doç. Dr. Ayşen ERDEM
Prof. Dr. M. Oğuz GÜÇ**

**ANKARA
2008**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Dr. Ayşe Meltem Sevgili'nin 27 Şubat 2008 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "2-deoksi-D-glukoz'un mide motilitesi üzerindeki etkilerinde nitrik oksit'in rolü" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Programında Tıp'ta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Neslihan Dikmenoğlu
Hacettepe Üniversitesi



Danışman: Doç. Dr. Z. Dicle Balkancı
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. M. Oğuz Güç
(Yard. Danışman) Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Ersin Fadıllıoğlu
Hacettepe Üniversitesi



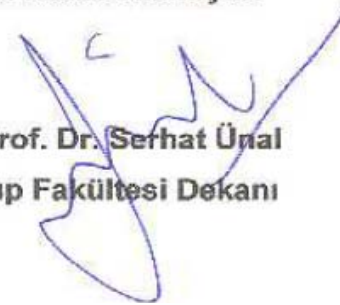
Üye: Yrd. Doç. Dr. Ayşen Erdem
(Yard. Danışman) Hacettepe Üniversitesi



ONAY

Bu tez, Tababet/Tıp'ta Uzmanlık Tüzüğü'nün ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serhat Ünal
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Öncelikle hayatımın her günü bana yanımda olduklarını hissettiren, tüm yaşantım boyunca beni yapabileceklerimin son noktasına kadar gitmem için yüreklendirirken aynı zamanda bunu benim mutluluğum adına yaptıklarını da her an bilmemi sağlayan sevgili anne ve babama, her zaman ve her konuda yanımda olduklarından emin olduğum kardeşlerime,

Tıpta uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren beni gereken her konuda destekledikleri ve tez çalışmamı bu konu üzerinde yapabilmem için bana güvenip gereken izinleri verdikleri için çalışmalarım boyunca Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı yapan değerli hocalarım Prof. Dr. Abit Yalçın Rıdvanağaoğlu, Prof. Dr. Orhan Duman, Doç. Dr. Zeynep Dicle Balkancı ve Prof. Dr. Neslihan Dikmenoğlu'na,

Eğitimim boyunca bana yaptıkları tüm katkılar için Fizyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üye ve görevlilerine,

Deneylerim süresince araştırma laboratuvarlarını kullanmama izin verip bana her şekilde destek olan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve görevlilerine,

Deneylerimi yaparken bana yardımcı olan cerrahi teknisyenim Halil Ok'a,

En önemlisi çalışmalarım boyunca benim sürekli yanımda olan, beni destekleyip yönlendiren tez danışmanlarım sayın

Doç. Dr. Zeynep Dicle Balkancı

Yrd. Doç. Dr. Ayşen Erdem

Prof. Dr. Mustafa Oğuz Güç'e

Teşekkür ederim.

ÖZET

Sevgili AM., 2-deoksi-D-glukoz'un mide motilitesi üzerindeki etkilerinde nitrik oksit'in rolü, Fizyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008. Motilite bozuklukları ve dispepsi şikayetlerinin yaygınlığı gastrointestinal sistemin motor fonksiyonlarını ilgi odağı haline getirmiştir. Tedavide kullanılan mevcut prokinetik ilaçların yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır.

Bir glukoz antimetaboliti olan 2-deoksi-D-glukoz (2-DG) midede asit salıverilmesini ve mide hareketliliğini artırır. Mide motilite bozukluklarının tedavisinde yeni bir seçenek oluşturabileceğini düşündüğümüz 2-DG'nin bu etkilerini vagus stimülasyonu ile yaptığı düşünülmekle birlikte bazı soru işaretleri bulunmaktadır. Mide motilitesinin kontrolünde etkili olan vagal non-adrenerjik, non-kolinerjik nöronların midede gevşeme sağlayabilmek için aracı olarak nitrik oksidi (NO) kullandığı bilinmektedir. 2-DG ve NO'nun mide motilitesi üzerindeki etkileri ayrı ayrı çok iyi bilinmesine karşın bu iki maddenin mide motilitesi üzerindeki etkileşimleri bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda 2-DG'nin mide motilitesini artırırken nitreerjik sistem ile nasıl etkileştiğini göstermeyi amaçladık.

Wistar albino sıçanlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada mide basıncı değişikliklerinin kaydına dayanan üç ayrı deney düzeneği ile mide motilitesini inceledik. 200 mg/kg 2-DG uygulaması ile ortalama mide basıncı, kasılma genlikleri ve motilite indeksinde artış kaydettik ($P=0,0156$). Uygulanan NO sentaz (NOS) inhibitörleri mide motilitesinde 2-DG'nin neden olduğu artışı belirgin şekilde azalttı ($P=0,0156$). Buna karşın NOS inhibitörleri, santral sinir sistemi dışındaki etkilerle mide motilitesini artıran elektriksel stimülasyon (12 V, 0,5 ms, 0,1-0,3-1-3-10 Hz) ($P<0,0001$) ve neostigminin (30 µg/kg, i.v.) etkilerini potansiyelize etti.

Bu araştırmanın sonuçları 2-DG ile NO arasında güçlü bir etkileşimin varlığını ve bu etkileşimin santral sinir sisteminde (SSS) gerçekleşiyor olduğunu telkin etmektedir. Bulgularımıza dayanarak NO'nun SSS'de 2-DG'nin mide motilitesini artırmak üzere etki ettiği yollarda eksitatör nörotransmitter/nöromodülatör rol oynadığı öngörülebilir.

Anahtar kelimeler: Mide motilitesi, 2-deoksi-D-glukoz, Nitrik oksit

ABSTRACT

Sevgili AM., The role of nitric oxide on 2-deoxy-D-glucose-induced gastric motility, Physiology Department, Speciality Thesis, Ankara, 2008. The high frequency of motility disorders and dyspepsia bring the gastrointestinal motor functions to the focus of attention. Because of the side effects of currently available prokinetic drugs, their usages are limited.

2-deoxy-D-glucose (2-DG) increases the gastric acid secretion and the gastric motility. Although the vagal stimulation is assumed to be responsible from these effects there are still some unanswered questions about it. Due to its effect on gastric motility, 2-DG can be a new option for the treatment of motility disorders. It is known that NO is a mediator that provides gastric relaxation by the vagal non-adrenergic, non-cholinergic neurons that control of the gastric motility. Even though the effects of NO and 2-DG on gastric motility are well known, their interaction has not been investigated yet. In our study we aimed to investigate the interaction of 2-DG with the nitrergic system while increasing the gastric motility.

We investigated the gastric motility on Wistar Albino rats, with three different experimental designs based on the recording intragastric pressure changes. 200 mg/kg 2-DG increased the mean gastric pressure, contraction amplitudes and the motility index ($P=0,0156$) while NO synthase (NOS) inhibitors have attenuated the 2-DG-induced increase in gastric motility ($P=0,0156$). However, NOS inhibitors potentialized the effects of electrical stimulation (12 V, 0,5 ms, 0,1-0,3-1-3-10 Hz) ($P<0,0001$) and neostigmin (30 µg/kg, i.v.) that increase gastric motility by mechanisms not involving the central nervous system.

The results of this study points out that there is a strong interaction between 2-DG and NO which takes place in the central nervous system. According to the results of our study we can suggest that NO plays an excitatory neurotransmitter/neuromodulator role on the pathways that control the gastric motility.

Key Words: Gastric motility, 2-deoxy-D-glucose, Nitric oxide

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	ii
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mide	2
2.1.1. Anatomi	2
2.1.2. Fizyoloji	8
2.1.3. Mide Motilitesi ve Kontrol Mekanizmaları	9
2.2. <i>N. Vagus</i> ve Mide Motilitesi	12
2.2.1. <i>N. Vagus</i> 'un Santral Sinir Sisteminde Lokalizasyonu	12
2.2.2. <i>N. Vagus</i> 'un Hipotalamus ile Bağlantısı	13
2.2.3. <i>N. Vagus</i> 'un Nörotransmitterleri	13
2.2.4. Parasempatolitik Maddeler	13
2.2.5. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri	14
2.2.6. <i>N. Vagus</i> 'un Parasempatik Sinir Sistemi Dışı Lifleri	14
2.2.7. <i>N. Vagus</i> 'un Mide Motilitesine Etkisi	14
2.3. Nitrik Oksit	15
2.3.1. Molekül Yapısı	15
2.3.2. Nitrik Oksit Sentezi	16
2.3.3. Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri	18
2.3.4. Nitrik Oksidin Fizyolojisi	19
2.3.5. Nitrik Oksidin Mide Motilitesine Etkisi	22

2.3.6.	Nitrik Oksidin Patofizyolojik Önemi	23
2.4.	2-Deoksi-D-Glukoz	24
2.4.1.	Fizyolojisi	24
2.4.2.	2-DG'nin Mide Üzerindeki Etkileri	25
2.4.3.	2-DG'nin Kullanım Alanları	26
2.5.	Mide Motilitesinde 2-deoksi-D-glukoz -Vagus-Nitrik Oksit İlişkileri ve Bilinmeyenler	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.	Mide Balonunun Hazırlanması	29
3.2.	Basınç Çevirgecinin Kalibrasyonu	30
3.3.	Cerrahi İşlemler	30
3.4.	Validasyon Amaçlı Deneyler	33
3.4.1.	2-DG – Atropin	33
3.4.2.	Vagotomi – 2-DG	33
3.5.	Deney Modelleri	34
3.5.1.	2-deoksi-D-glukoz Deney Modeli	34
3.5.2.	Elektriksel Stimülasyon Deney Modeli	35
3.5.3.	Neostigmin Deney Modeli	36
3.6.	Diğer Deneyler	36
3.7.	Deneylerin Sonlandırılması	36
3.8.	Değerlendirme	37
3.8.1.	Ortalama Mide Basıncı	37
3.8.2.	Kasılma Genliği	38
3.8.3.	Motilite İndeksi	38
3.9.	Verilerin Yorumlanması ve Sunumu	38
3.10.	Kullanılan Kimyasallar	38
4.	BULGULAR	39
4.1.	Validasyon Amaçlı Deneyler	39
4.1.1.	2-DG – Atropin	39
4.1.2.	Vagotomi – 2-DG	40
4.2.	2-deoksi-D-glukoz'un Mide Motilitesi Üzerine Etkileri	40

4.2.1.	L-NAME'in Etkisi	40
4.2.2.	L-NNA'nın Etkisi	41
4.3.	Elektriksel Stimülasyonun Mide Motilitesi Üzerine Etkileri	45
4.3.1.	L-NAME'in Etkisi	45
4.3.2.	L-NNA'nın Etkisi	46
4.4.	Neostigminin Mide Motilitesi Üzerine Etkileri	53
4.4.1.	L-NAME'in Etkisi	53
4.4.2.	L-NNA'nın Etkisi	53
5.	TARTIŞMA	57
5.1.	Kullanılan Yönteme Yönelik	57
5.2.	Kullanılan İstatistiksel Yönteme Yönelik	59
5.3.	Bulgulara Yönelik	59
5.3.1.	2-DG ile NO Arasındaki Etkileşim	60
5.3.2.	2-DG ile NO Arasındaki Etkileşimin Santral/Periferik Ayrımı	61
5.4.	2-DG ile NO Arasındaki Etkileşimin Santral Sinir Sistemindeki Lokalizasyonu Hakkında Önermeler	63
5.5.	Geleceğe Yönelik Araştırma Planları	65
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	67
	KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸ F-FDG:	2-Deoksi-2-[¹⁸ F]fluoro-D-glukoz
2-DG:	2-deoksi-D-glukoz
2DG6P:	2-deoksi-glukoz-6-fosfat
7-NI:	7-Nitro-İndazol
A., a.:	Arter(ia)
Ach:	Asetilkolin
ADMA:	Asimetrik dimetilarjinin
ATP:	Adenozin trifosfat
BH ₄ :	Tetrahidrobiyopterin
⁰ C:	Derece santigrat
¹⁴ C-2-DG:	Karbon 14 2-deoksi-D-glukoz
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik adenozinmonofosfat
cGMP:	Siklik guanozinmonofosfat
cm:	Santimetre
dk:	Dakika
DMSO:	Dimetilsülfoksit
DVN:	Vagusun dorsal motor çekirdeği
eNOS:	Endotelial nitrik oksit sentaz
FAD:	Flavin adenin dinükleotid
FMN:	Flavin mononükleotid
g:	Gram
G:	Gastrin
GABA:	Gamaaminobütirik asit
GMP:	Guanozinmonofosfat
GTP:	Guanozintrifosfat
H ₂ O:	Su
Hz:	Hertz
İCH:	İnterstisyel Cajal hücreleri
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p.:	İntraperitoneal
i.v.:	İntravenöz

kg:	Kilogram
L:	Litre
L-Arg:	L-Arjinin
L-NAME:	N ⁰ -Nitro-L-arjinin metil ester
L-NMMA:	L-monometilarjinin
L-NNA:	N ⁰ -Nitro-L-arjinin
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
ms:	Milisaneye
MLCK:	Miyozin hafif zincir kinaz
MLCP:	Miyozin hafif zincir fosfataz
mtNOS:	Mitokondrial nitrik oksit sentaz
n:	Gruplardaki hayvan sayısı
N.:	Nervus
NADPH:	Nikotin adenin dinükleotid fosfat
NANC:	Non-adrenerjik, non-kolinerjik
nNOS:	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO:	Nitrik oksit
NO ⁺ :	Nitrozonium iyonu
NO ⁻ :	Nitroksil iyonu
NOS:	Nitrik oksit sentaz
O ₂ ⁻ :	Süperoksit
ONOO ⁻ :	Peroksinitrit
<i>P</i> :	İstatistiksel anlamlılık değeri
PDE V:	Fosfodiesteraz 5
PKG:	Protein kinaz G
Sn:	Saniye
sGC:	Çözünür guanilat siklaz (soluble guanylate cyclase)
V:	Volt
V., v.:	Ven(a)
VIP:	Vazoaktif intestinal peptit
µg:	Mikrogram

ŞEKİLLER

2.1. Mide iç yüzü ve sfinkter alanları	2
2.2. Midenin karın içinde yerleşimi ve bölümleri	4
2.3. NO'nun molekül yapısı	15
2.4. 2-DG'nin molekül yapısı	24
3.1. Serum fizyolojik ile şişirilmiş mide balonu	29
3.2. Basınç çevirgeci	30
3.3. Cerrahi hazırlıklar sırasında boyun bölgesi	31
3.4. Sıçan mide anatomisi	31
3.5. Midenin balon yerleştirilip stabilize edildikten sonraki görünümü	32
3.6. Deney düzeneği ve kayıt sistemi	33
3.7. <i>In-vivo</i> elektriksel sinir stimülasyon elektrodu ve stimülasyona hazırlanan sol <i>n. vagus</i>	35
3.8. Mide basıncı kayıt örneği. Seçili on dakikalık kayıt kullanılarak ortalama mide basıncı, kasılma genliği ve motilite indeksi hesaplandı.	37
4.1. 2-deoksi-D-glukoz'un mide motilitesine etkisi ve bu etkinin atropin ile önlenmesi	39
4.2. Bilateral vagotomi sonrası 2DG'nin mide motilitesine etkisi	40
4.3. 2-deoksi-D-glukoz uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NAME'in etkisi	41
4.4. 2-deoksi-D-glukoz uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NNA'nın etkisi	41
4.5. Ortalama mide basıncına 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi	42
4.6. Kasılma genliğine 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi	43
4.7. Mide motilite indeksine 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi	44
4.8. Mide basıncının L-NAME uygulamasından önce ve sonra elektriksel uyarım cevapları	45
4.9. Mide basıncının L-NNA uygulamasından önce ve sonra elektriksel uyarım cevapları	46
4.10. Ortalama mide basıncı-frekans cevap eğrisine L-NAME'in etkisi	48
4.11. Ortalama mide basıncı-frekans cevap eğrisine L-NNA'nın etkisi	49

4.12. Kasılma genliği-frekans cevap eğrisine L-NAME'in etkisi	51
4.13. Kasılma genliği-frekans cevap eğrisine L-NNA'nın etkisi	52
4.14. Neostigmin uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NAME'in etkisi	53
4.15. Ortalama mide basıncına neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi	54
4.16. Kasılma genliğine neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi	55
4.17. Motilite indeksine neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi	56

TABLÖLAR

3.1. Deney gruplarının planlaması	34
4.1. Elektriksel stimölasyona ortalama mide basıncı yanıtları	47
4.2. Elektriksel stimölasyona kasılma genliği yanıtları	50

1. GİRİŞ

Yapısal bir glukoz analogu olan 2-deoksi-D-glukoz (2-DG) antimetabolik özellikleri ile hücre içinde glukoz yoksunluğuna benzer etki gösterir. Periferik yolla uygulandığında gıda alımını artıran 2-DG aynı zamanda mide asit salgısında ve motilitesinde artışa neden olur. Bu etkilerini santral vagal stimülasyonla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Antiviral ve kemoterapötik etkinliği ile çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere Faz I çalışmaları devam eden 2-DG'nin mide motilitesi üzerine etkileri uzun süredir bilinmesine karşın prokinetik ilaç olma potansiyeli şimdiye kadar değerlendirilmemiştir. Bu yönde bir gelişme sağlanabilmesi için ilk aşamada 2-DG'nin mide motor fonksiyonlarının kontrolünde önemi olan maddelerle etkileşimleri araştırılmalıdır.

Nitrik oksit, hem mide motor fonksiyonlarının primer kontrolünü sağlayan enterik sinir sisteminin hem de bu fonksiyonların santral kontrolünde yer alan parasempatik sinir sisteminin mide üzerindeki bazı etkilerine aracılık eder. Her iki sistemin de genel olarak düz kasta gevşeme oluşturmasını sağlar. Bu etki, midenin reseptif gevşemesinde olduğu kadar peristaltik hareketlerinde de önem arz eder.

Biz araştırmamızda mide üzerindeki belirgin etkileri ayrı ayrı geniş şekilde araştırılmış, ancak bu güne kadar aralarındaki etkileşim incelenmiş olan, 2-DG ile NO'nun arasında bir etkileşim olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla planladığımız çalışmanın hipotezini "2-deoksi-D-glukoz mide motilitesini artırırken nitrojenik sistem ile etkileşir" olarak kurduk.

Bunun ötesinde söz konusu olabilecek muhtemel etkileşimin lokalizasyonunu açıklayabilmek amacıyla araştırmamıza etkileşimin santral-periferik ayrımını yapabilmemizi sağlayacak elektriksel stimülasyon ve neostigmin deney gruplarını ekledik.

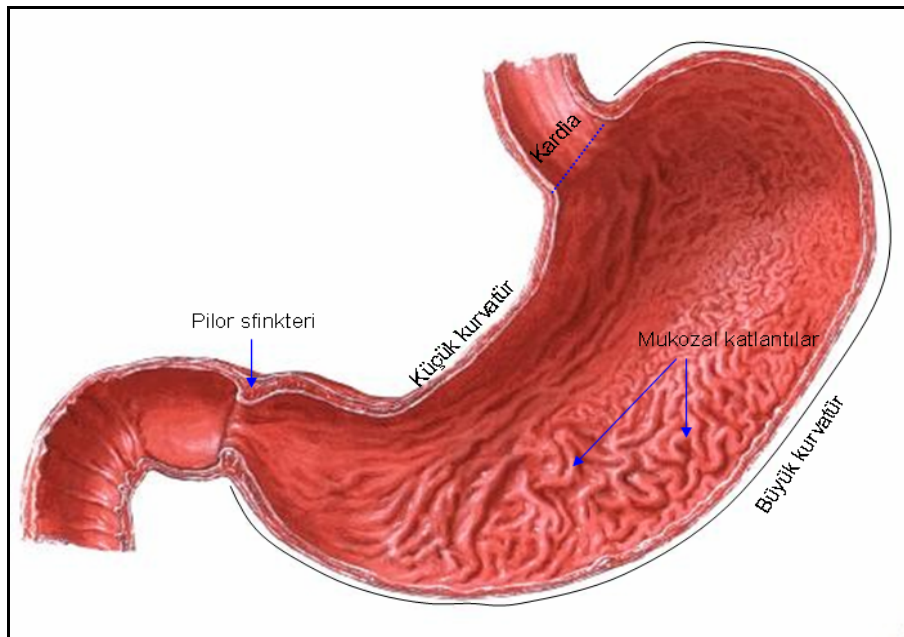
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide

Mide, gastrointestinal sistemin besinleri depolayıp, sindirilebilmeleri için parçalayan özelleşmiş bir bölgesidir. Ösefagus alt ucu ve duodenum arasında yer alır. Normal bir erişkinde mide 2-3 litre besini depolayabilecek şekilde genişleyebilir. Daha sonra depolanan bu besinler mide sıvısı ile karıştırılarak yarı sıvı hale getirilir. Duodenuma yollanan bu yarı sıvı mide içeriğine kimus adı verilir (Kutchai^c, 2004).

2.1.1. Anatomi

Ösefagus'un mide ile birleştiği bölgeye "kardia" adı verilir. Kardia 12. torakal vertebra düzeyinde 7. kıkırdak kostanın sternumla birleştiği yerin arkasında bulunur. Kardia ile vertebralar arasında abdominal aorta yer alır. Midenin duodenuma açıldığı bölgede sirküler kas tabakası kalınlaşarak bir sfinkter oluşturur. Bu yapıya "pilor sfinkteri" denilir ve 1. lomber vertebranın alt kenarı düzeyinde orta hattın 1-2 cm sağ tarafında bulunur (İlgi, 2004).



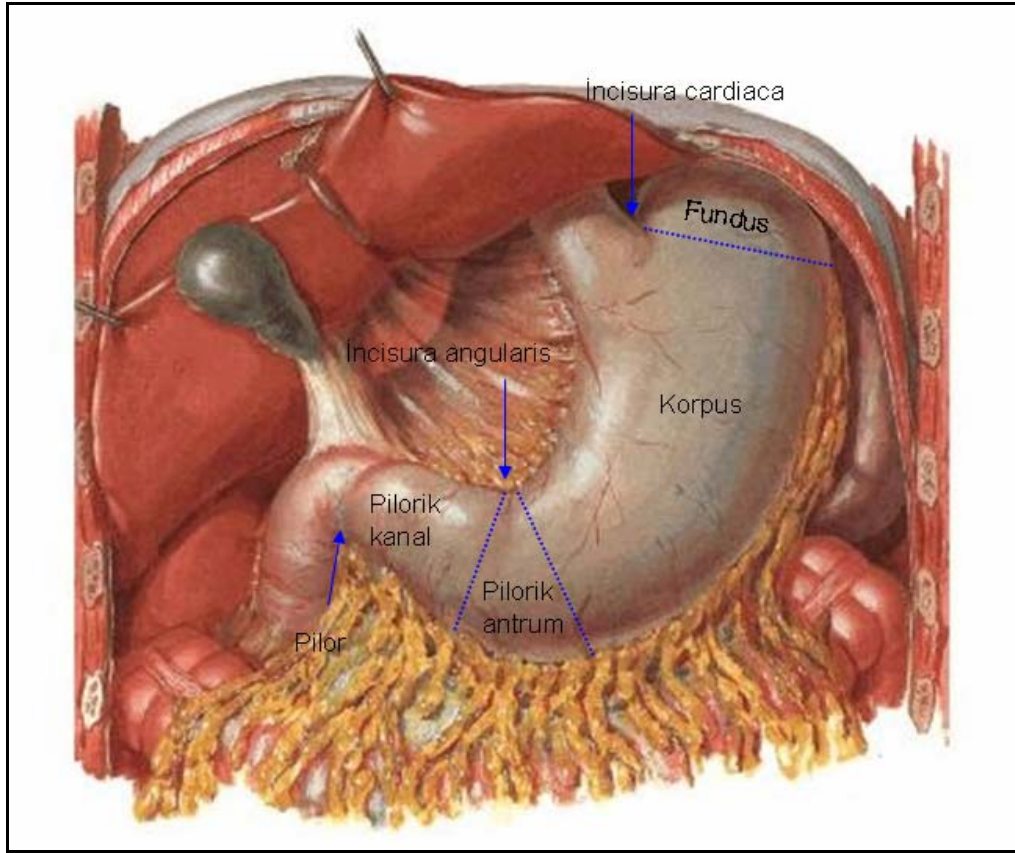
Şekil 2.1. Midenin iç yüzü ve sfinkter alanları (F. Netter'in İnsan Anatomi Atlası'ndan modifiye edilerek kullanılmıştır)

Ösefagus'un sağ tarafı midede küçük kurvatür ile devam eder. Küçük kurvatür kardial ile pilor arasında uzanırken sağa doğru döner, bu köşeye *incisura angularis* denir ve arkasında pankreasın *tuberositas omentalis* bulunur. Küçük kurvatüre *omentum minus* yapışır. İki yaprağı arasında sağ ve sol gastrik damarlar seyredir. Büyük kurvatür ise kardiadan başlar arkaya, yukarıya ve sola doğru uzanır. 5. interkostal aralık düzeyinde bir tümsek meydana getirir. Buradan 10. kıkırdak kostaya kadar aşağıya ve öne doğru uzanır. Sonra sağa dönerek pilorda sonlanır. Büyük kurvatür yukarıda gastrolial ligament ve altta *omentum majus* ile bağlantılıdır. *Omentum majusun* iki yaprağı arasında sağ ve sol gastroepiploik damarlar bulunur (İlgi, 2004; Borley^b, 2005).

Mide boş iken yüzleri yukarıya ve aşağıya, dolu iken öne ve arkaya bakar. Bu nedenle yüzlere *anterosuperior* ve *posteroinferior* yüzler denilir. Anterosuperior yüz; diyafragma ile komşuluk yapar. Bu yüzün üst ve sol kısmı arka dış tarafa bakar ve dalak ile komşudur. Sağ yarısı karaciğerin sol lobu ile komşudur. Mide boş olduğu zaman ön tarafında transvers kolon uzanır ve her tarafı periton ile örtülüdür. Mide dolu olduğunda karın ön duvarı ile komşu olduğu alana "Labbe üçgeni" denir. Bu saha altta 10. kostaların uçlarını birleştiren çizgi, solda sol *arcus kostarum* ve sağda karaciğer ön kenarı ile sınırlanmıştır. Posteroinferior yüz; diyafragma, sol suprarenal bez, sol böbreğin ön yüzünün üst parçası, splenik arter, pankreasın ön yüzü, kolonun splenik fleksurası ve transvers mezokolonun üst yaprağı ile komşudur. Mide ile bu yapılar arasında *bursa omentalis* bulunur. *Omentum majus* ve transvers mezokolon mideyi duodenojejunal fleksura ve ince bağırsaktan ayırır. Posteroinferior yüz kardiada küçük bir üçgen alan dışında periton ile örtülüdür. Bu alan diyafragmanın sol krusu ve bazen sol adrenal bezle komşudur. Bu sahanın sağ kısmında sol gastrik arter ve ven küçük kurvatüre uzanır. Üçgenin sol tarafından uzanan küçük periton tabakasına gastrofrenik ligament denir. Bu ligament aşağıda lieorenal ve gastrolial ligamentlerle devam eder ve diyafragmanın alt yüzüne doğru uzanır (Borley^b, 2005; Moore ve Dalley, 2006).

Midenin kardial, fundus, korpus ve pilorik bölge olmak üzere dört kısmı vardır.

Kardiada anatomik bir sfinkter yapısı yoktur fakat kardial ve fundus arasında *incisura cardiaca* denilen bir çentik vardır ve bu çentiğin hizasında midenin iç yüzünde mukoza plikaları bulunur. Bu mukoza plikaları, ösefageal hiatusu saran diafragma lifleri ve ösefagusun son kısmındaki sirküler kaslar midedeki içeriğin ösefagusa geçmesini önler (İlgi, 2004).



Şekil 2.2. Midenin karın içinde yerleşimi ve bölümleri (F. Netter'in İnsan anatomi atlası'nda modifiye edilerek kullanılmıştır)

Fundus dilate olmuş üst kısımdır ve sol diyafragma kubbesi ile ilişkidir. Aşağıda kardial açıklıktan geçen horizontal düzlem ile sınırlıdır. Ösefagus ile fundus arasında kardial çentik (*incisura cardiaca*) bulunur. Fundus genellikle beşinci interkostal aralığa kadar yükselir (Moore ve Dalley, 2006).

Korpus, fundus ve pilorik antrum arasında kalan midenin majör bölgesidir.

Pilorik bölge huni şeklinde geniş bir parçası olan pilorik antrum, bunu takip eden dar pilorik kanal ve sonundaki pilor olarak adlandırılan sfinkterik kısımdan oluşur. Pilor distalde kalınlaşmış sirküler kas tabakasının bulunduğu bölgedir ve besinlerin mideden duodenuma geçişini kontrol eder (Moore ve Dalley, 2006). Pilorik antrumun üst sınırını, *incisura angularisten* büyük kurvatürdeki karşılığına çizilen doğru belirler. Pilorik antrum buradan *sulkus intermedyusun* belirlediği sınıra kadar devam eder. Bu noktada pilorik kanal başlar ve pilorla sonlanır (Borley^b, 2005).

Midenin iç yüzünde mukoza kıvrımlarının oluşturduğu plikalar vardır. Küçük kurvatürün iç yüzünde bu kıvrımlar düz bir kanal şeklindedir. Buraya mide caddesi denilir (İlgi, 2004). Salya, küçük miktardaki çiğnenmiş besinler ve diğer sıvılar mide boşken gastrik kanalı kullanarak doğrudan pilorik kanala geçebilirler (Borley^b, 2005). Antrum, mide iç yüzünde mukozanın daha düz olması nedeni ile kolayca ayırt edilir. Midenin iç yüzeyi mukus tabakasıyla kaplanmıştır. Bu tabaka mideyi kendi salgıladığı asit içerikli sıvıdan korur.

Midenin Damarları

Arterleri: *A. gastrica sinistra* çöliak truncustan çıkar, kardial ve küçük kurvatürün sol yarısını besler.

A. gastrica dekstra çöliak truncustan çıkan *a. hepatica*'nın dalıdır. küçük kurvatürün sağ yarısını besler.

A. gastroepiploica sinistra, *a. splenica*'nın dalıdır. Büyük kurvatürün sol yarısını besler.

A. gastroepiploica dekstra, *a. gastroduodenalis*'in dalıdır. Büyük kurvatürün sağ yarısını besler. *A. gastroduodenalis* de midenin kanlanmasına katkıda bulunur.

A. gastrica brevis, *a. splenica*'nın dalıdır. Mide fundusunu besler.

Ayrıca mide hepatik ve splenik arterler tarafından beslenebildiği gibi nadiren splenik arterden doğrudan çıkan posterior gastrik arterde bulunabilir.

Venleri: Sağ ve sol gastrik venler portal vene, *v. gastrica brevis* ve sol gastroepiploik venler splenik vene, sağ gastroepiploik ven ise superior mezenterik vene dökülür. Superior mezenterik ven ve splenik ven daha sonra birleşerek portal veni oluşturur (Borley^b 2005, Moore ve Dalley, 2006).

Lenfatikleri: Mide lenfatikleri kardiada özofagus, pilorda duodenum lenfatikleri ile devam eder. Lenfatikler damarları takip ederek dört bölge oluşturur. Birinci bölge sağ gastroepiploik damarların çevresinde olan lenf nodülleri olup büyük kurvatürün pilorik bölgesini drene ederler. İkinci bölge sol gastroepiploik damarların çevresinde olup kardial ve fundus bölgesini drene ederler. Üçüncü bölge sol gastrik damarlar boyunca olan lenfatikler olup midenin proksimal 2/3 kısmını drene ederler. Dördüncü bölge ise pilor ve distal mide kısımlarını drene eder. Bu dört bölge birbiri ile bağlantılı olup birinci bölge önce pilorik daha sonra çöliak ve aortik, ikinci bölge önce splenik daha sonra preaortik, üçüncü bölge çöliak aks ve dördüncü bölge önce hepatik arter boyunca olan daha sonrada çöliak ve preaortik lenf nodlarına drene olurlar (Borley^b, 2005; İlgi, 2004).

Midenin Sinirleri

Mide sempatik ve parasempatik inervasyona sahiptir (Borley^a, 2005).

Parasempatik inervasyonu anterior ve posterior vagal trunkuslarla sağlanır. Anterior vagal trunkus asıl olarak sol vagustan köken alır ve genellikle ösefagusun önünde uzanan tek bir dal olarak karın içine girer. Küçük kurvatür boyunca ilerleyip hepatik ve duodenal dallarını verdikten sonra mideyi hepatoduodenal ligament içinde terk eder. Anterior vagal trunkus, küçük kurvatür boyunca ilerlerken mideye de anterior gastrik dallarını verir. Posterior vagal trunkus ise asıl olarak sağ vagustan köken alır. Karın içine ösefagusun arkasından uzanarak girer. Küçük kurvatür boyunca ilerlerken midenin ön ve arka yüzüne yayılan dallarını verir. Çöliak dalı küçük kurvatür boyunca ilerlerken vagusun posterior gastrik dallarını

verir (İlgi, 2004). Parasempatik sinir sistemi lifleri primer olarak myenterik ve submukozal pleksus nöronları üzerinde sonlanır (Kutchai^c, 2004).

Midenin sempatik inervasyonu torakal 6-9 segmentlerinden köken alır. *N. splenicus majör* aracılığı ile gastrik ve gastroepiploik arterler etrafındaki sempatik pleksuslara yayılır (İlgi, 2004). Kan damarlarını inerve eden dalları hariç sempatik liflerin bir çoğu gastrointestinal sistem yapıları üzerinde direkt sonlanmaya sahip değildir. Onun yerine enterik sinir sistemi nöronları üzerinde sonlanırlar (Kutchai^c, 2004).

Mide ayrıca gastrointestinal sistemin tamamında olduğu gibi enterik sinir sistemine sahiptir. Enterik sinir sistemi, otonomik sinir sisteminin özel bir parçası olarak değerlendirilir (Kutchai^b, 2004). Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden daha fazla otonomiye sahiptir ve sinir sisteminin geri kalan kısmı ile bağlantısı minimal düzeydedir. Bu sistem duyuşal nöronlar, internöronlar ve motor nöronları içerir. İki ana pleksustan oluşur. Bunlar longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşmiş olan miyenterik (*Auerbach*) pleksus ve sirküler kas tabakası ile mukoza arasında yerleşmiş olan submukozal (*Meissner*) pleksuslardır (Borley^a, 2005). Enterik sinir sisteminin duyuşal lifleri mide-bağırsak sisteminin duvarındaki gerilime ve içeriğindeki kimyasal değişimlere cevap verir (Iversen ve ark., 2000). İternöronlar, duyuşal afferent lifler ile düz kas ve sekretuar hücrelere giden efferent lifleri birbirine bağlar, böylece tamamen gastrointestinal sistem duvarında yerleşmiş refleks arkları oluşur (Kutchai^c, 2004). Genel olarak submukozal pleksus salgı fonksiyonlarını kontrol ederken miyenterik pleksus gastrointestinal sistemin motilitesini kontrol eder. Enterik sinir sistemi, nispeten santral sinir sisteminden bağımsız olsa da hem sempatik hem de parasempatik sistemden uyarılar alır. Bu bağlantının tamamen kesilmesi ince ve kalın bağırsakların fonksiyonunu hemen hemen hiç etkilemezken mide ve ösefagusun fonksiyonları bu uyarımlara daha çok bağımlıdır. Sempatik ve parasempatik sistemlerin enterik sinir sistemiyle olan etkileşimi belki de santral sinir sisteminin geri kalan kısımlarının mide bağırsak sisteminin lokal kontrolü üzerinde etkili olabilmelerinin özel bir yoludur (Iversen ve ark., 2000).

2.1.2. Fizyoloji

Midenin üç genel fonksiyonu bulunur. İlki alınan gıdaların depolanmasıdır. İkincisi kimyasal ve mekanik yollarla gıdaların sindirimine yardımcı olmak, üçüncüsü ise yutma ile kanala alınan dış kaynaklı patojenlere karşı vücudu ve yapmakta olduğu salgılara karşı da kendi kendini korumaktır (Kutchai^c, 2004).

Midede Sindirim

Midenin sindirime yönelik aktivitesi sefalik fazda yani besin mideye girmeden önce besinin görüntüsü, kokusu veya tadı ile ortaya çıkan uzun vagal reflekslerle başlatılır. Bu uyarım enzim sekresyonunu artırır. Gıdalar mideye ulaştığında duvarının gerilmesi ve lümende bulunan çeşitli peptitler enterik nöronları ve endokrin hücreleri aktive eder. Sonuç olarak mide motilitesi ve sekresyonları artar. Mide bir günde ortalama iki litre sıvıyı gastrointestinal kanala salgılar. Salgılanan hidroklorik asit proteinleri denatüre ederek sindirime hazırlar. Ayrıca pepsinojeni aktif formu olan pepsine çevirir. Gastrin mide asit salgısını artıran ve yine mide tarafından salgılanan özel bir hormondur. Mideden salgılanan pepsin ve ekzopeptidaz proteinlerin, lipaz ise yağların sindiriminde rol alır (Kutchai^a, 2004; Silverthorn^a, 2004).

Midenin Diğer Görevleri

Vitamin B₁₂'nin ince bağırsaktan emilimi için gerekli olan intrinsek faktör midenin parietal hücrelerinden salgılanır. Ayrıca mide bezlerinin etrafında yer alan enterokromafin hücreler histamin; D hücreleri ise somatostatin salgılar (Silverthorn^a, 2004).

Gastrointestinal immün sistem bir bütün olarak vücudun geri kalanında bulunan immün sistem hücrelerinin toplamı kadar hücre içerir. Spesifik gıda antijenlerine karşı salgıladığı antikorlar ile bir immün bariyer oluşturur. Ayrıca birçok patojen mikroorganizmaya karşı vücudu korur (Kutchai^c, 2004).

2.1.3. Mide Motilitesi ve Kontrol Mekanizmaları

Mide motilitesinin üç önemli fonksiyonu; i) Bir öğünde alınan büyük hacimdeki gıdanın depolanması, ii) Yiyeceklerin küçük partiküllere ayrılması böylece sindirimin başlatılması, iii) Gastrik içeriğin duodenuma kontrollü geçişinin sağlanmasıdır (Kutchai^c, 2004).

Midenin fundus ve korpus bölümleri gıda alımı sırasında mide-içi basıncında önemli bir değişiklik oluşmadan yaklaşık 1,5 litrelik hacmi alabilecek şekilde gevşer. Bu fenomen “reseptif gevşeme” olarak bilinir (Cannon ve Leib, 1911) ve yutkunma sırasında ösefagusta oluşan gerilimin başlattığı bir vagovagal refleks ile kontrol edilir. Midenin reseptif gevşemesinden nitrik oksidin (NO) ve/veya vazoaktif intestinal peptidin (VIP) sorumlu olduğu düşünülmektedir (Desai ve ark., 1991; Rogers ve ark., 1999; Zheng ve ark., 1999).

Midenin düz kas lifleri arasında yer alan yarık bileşkeler (*gap junction*) her kas tabakasının bir sinsityum olarak işlev görmesini sağlar (Olsson ve Holmgren, 2001). Ayrıca kas tabakaları arasında da bu tip bileşkeler vardır. Böylece tabakalardan birindeki uyarılma sıklıkla diğerini de uyarır (Guyton, 2001).

Mide düz kası fazik kontraksiyonlar gösterir. Bu şekildeki kasılma-gevşeme döngüleri “yavaş dalga potansiyelleri” olarak bilinen depolarizasyon-repolarizasyon döngülerine bağlıdır (Silverthorn^a, 2004). Midenin fundus hariç tüm bölgelerinde görülen yavaş dalga potansiyelleri eşik değere ulaşmadığı takdirde kasılmaya neden olmaz (Hirst ve Edwards, 2006). Eşik değere ulaşıldığında yavaş dalga üzerinde aksiyon potansiyeli/potansiyelleri oluşur. Yavaş dalgaların amplitüdünün artması daha fazla aksiyon potansiyeli oluşmasına, bu da kasılma kuvvetinin artmasına neden olur. Benzer şekilde yavaş dalganın süresinin uzaması kasılma süresini uzatır. Bu dalgaların amplitüdü ve süreleri nörotransmitterler, hormonlar ve parakrin maddelerce modifiye edilebilir (Silverthorn^a, 2004). Genel olarak sempatik uyarımlar yavaş dalga potansiyellerinin genliğini düşürürken parasempatik uyarımlar yükseltir (Kutchai^c, 2004).

1982'de Thuneberg (1982) yavaş dalgaların "interstisyel Cajal hücreleri"nden (İCH) kaynaklandığını iddia ettiğinden beri literatürde bu hücreler ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarındaki yeri konusunda yayınlar hızla artmaktadır. İCH gastrointestinal kanalın kas tabakasında yerleşmiş uyarı doğurma ya da nöromodülatör fonksiyonları olan özelleşmiş mezenşimal hücrelerdir (Lecoin ve ark., 1996; Young ve ark., 1996; Huizinga ve ark., 1997; Ward ve Sanders, 2001). İCH'lerin kimyasal yolla inaktivasyonu gastrointestinal kanalın ritmik aktivitesini baskılar (Sanders, 1996). Düz kas hücreleri ile sinir hücreleri arasında yerleşirler. İCH'ler buldukları bölgeler, o bölgedeki sinir ağı ile olan ilişkileri ve birbirleriyle olan bağlantılarına göre alt-tiplere ayrılır (Komuro, 2006). Birbirlerine ve düz kas hücrelerine yarıklı bileşmelerle bağlıdır (Komuro, 1999).

Açlık durumunda mideden başlayan ve "göç eden motor kompleks" olarak adlandırılan kontraksiyonlar üst gastrointestinal bölgede kalan besin artıkları ile bakterileri sürükleyerek kalın bağırsağa kadar ilerler (Szurszewski, 1969; Nieuwenhuijs ve ark, 1998). Göç eden motor kompleksler kendi başlarına oluşabilecekleri gibi İCH'ler tarafından da başlatılabilirler (Olsson ve Holmgren, 2001). Enterik sinir sistemi bu hareketin ilerlemesinde ve bir segmentten diğerine geçişinin koordinasyonunda rol alır (Galligan ve ark, 1989; Frantzides ve ark, 1990). Göç eden motor komplekslerin kontrolünde santral sinir sistemi frekansı düzenlerken motilin bu hareketin başlatılmasında önemli rol oynar (Holloway ve ark, 1985; Lee ve ark, 1983; Torsoli ve Severi, 1993).

Besin alındığında görülen peristaltik dalgalar ilerletici hareketlerdir. Peristaltizm, midedeki sindirim sırasında besinlerin karıştırılmasını sağlar. Hormonlar, parakrin maddeler ve otonomik sinir sistemi peristaltizmi etkiler (Silverthorn^a, 2004). Kütlelerin bulunduğu bölgenin oral kısmında başlayan kontraksiyon distale doğru ilerlerken, anal segmentte gevşeme görülür. Oral segmentte oluşan kontraksiyon enterik sinir sistemi motor nöronlarından salınan asetilkolin (Ach) aracılığı ile oluşur (Tonini ve Costa, 1990). Anal bölümde görülen gevşemeden ise VIP ve NO sorumludur. İnsanda peristaltik

dalgaları oluşturan baskın odak büyük kurvaturda pilorun yaklaşık 15 cm üzerinde bulunur (Hashitani ve ark., 2005).

Mide motilitesinin sinirsel kontrolünde santral sinir sisteminden kaynaklanan “uzun refleksler” ve enterik sinir sisteminden kaynaklanan “kısa refleksler” etkilidir. Uzun reflekslerin oluşmasında sempatik ve parasempatik sistemler etkili olur. Sempatik sistem aktivasyonu mide motilitesini inhibe ederken parasempatik sistem aktivasyonu mide motilitesini artırır (Silverthorn^a, 2004). Midenin parasempatik inervasyonunu sağlayan *n. vagus* aynı zamanda beyin sapında yer alan dorsal motor vagal çekirdekten (DVN) kaynaklanan uyarıları mideye kadar taşır. Bu çekirdeğin farklı bölgelerinin uyarımı mide motilitesinin kontrolünde inhibitör ya da eksitatör etki gösterir (Chang ve ark., 2003; Cruz ve ark., 2007).

Küçük beyin olarak da adlandırılan enterik sinir sistemi 30’un üzerinde nörotransmitter ve nöromodülatör salgılar. Bu sistemin non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) olarak tanımlanan nörotransmitter ve nöromodülatörlerinin arasında VIP, NO ve Serotonin bulunur (Silverthorn^a, 2004). VIP-immünoreaktif myenterik nöronlar baskın olarak anal yönde ilerler (Furness ve Costa, 1979). Mide üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalar VIP’nin peristaltizmin oluşturulmasında inhibitör nörotransmitter olarak rol aldığını göstermiştir (Ekblad ve Sundler, 1997). VIP’de olduğu gibi NO-reaktif sinir hücreleri de anal yönde ilerler ve inhibitör rol oynar (Costa ve ark., 1992; McConalogue ve Furness, 1993). Enterik sinir sisteminin iki önemli inhibitör nörotransmitteri olan VIP ile NO arasında pozitif bir etkileşim vardır. Sinir sonlarında üretilen NO, VIP saliverilmesini kolaylaştırır. VIP düz kas hücre membranında nitrik oksit sentaz (NOS) ile etkileşimi olan reseptörlere bağlanır ve hücre içinde NO üretilir. Düz kas hücresinde üretilen NO hem bu hücrenin gevşemesine neden olur hem de sinir-kas kavşağına difüze olup sinir sonlanmasından daha fazla VIP saliverilmesini sağlar (Grider, 1993; Daniel ve ark., 1994; Allescher ve ark., 1996). Serotonin reseptörleri birçok grup ve alt gruplara ayrılır. Bu reseptör alt tiplerinin hücre-içi etki mekanizmaları da farklılık gösterir. Bu nedenle serotonin

gastrointestinal sistem düz kasında kullandığı reseptör alt-tipine göre kasılmaya ya da gevşemeye neden olabilir (Prins ve ark., 1999).

Gastrointestinal hormonlardan kolesistokinin, gastrik inhibitör peptit ve sekretin mide boşalmasını inhibe ederken, motilin göç eden motor kompleksleri uyarır (Silverthorn^a, 2004; Kutchai^c, 2004). Kolesistokinin hormonal etkisinin yanı sıra duodenal nöronları uyararak mide boşalmasını yavaşlatacak vagovagal refleksi başlatır. Gastrin yavaş dalgaların amplitüdünü ve süresini uzatarak gastrik kontraktileti artırır (Kutchai^c, 2004).

2.2. N. Vagus ve Mide Motilitesi

Otonomik sinir sistemi 3 ana alt-birimden oluşur; bunlar i) sempatik, ii) parasempatik ve iii) enterik sinir sistemleridir. Parasempatik sinir sistemi duyuşal nöronlar, preganglionik ve postganglionik lifler ve santral sinir sisteminde yer alan devrelerden oluşmaktadır. Parasempatik sistemin motor nöronları santral sinir sistemi dışında otonomik ganglionlarda yer alır (Iversen ve ark., 2000). Vücudun majör parasempatik yolağı bu sisteme ait liflerin %75'ini içeren *n. vagus*dur (Silverthorn^b, 2004).

2.2.1. N. Vagus'un Santral Sinir Sisteminde Lokalizasyonu

N. vagus'un preganglionik parasempatik lifleri beyin sapındaki dorsal motor çekirdek ve *nükleus ambigu*'tan kaynaklanır. Dorsal vagal çekirdekten kaynaklanan preganglionik parasempatik lifler daha sonra toraks ve abdominal bölgede yer alan hedef organlarının (mide, üst intestinal kanal, karaciğer, safra kesesi, pankreas) üzerinde yer alan postganglionik liflere kadar uzanırlar (Iversen ve ark., 2000).

N. vagus aracılığı ile santral sinir sistemine taşınan visseral duyuşal uyarımlar *Traktus Solitariusta* sonlanır. *Traktus Solitarius* bu bilgiyi beyinde hipotalamus, amigdala ve serebral korteks gibi gerekli bölgelere iletirken bazı lifleri de preganglionik lifleri uyararak otonomik reflekslerin ortaya

çıkmasını sağlar. Örneğin buradan çıkan lifler vagusun mide motilitesini kontrol eden preganglionik liflerini uyarabilir (Iversen ve ark., 2000).

2.2.2. N. Vagus'un Hipotalamus ile Bağlantısı

Hipotalamusun otonomik sinir sistemi ile olan bağlantısı otonomik cevaplarla davranışların integrasyonunu sağlar. Paraventriküler ve lateral hipotalamusun otonomik sinir sisteminin preganglionik lifleriyle doğrudan bağlantısı vardır (Iversen ve ark., 2000). İmmünohistokimyasal çalışmalar lateral hipotalamik alan nöronlarının vagusun dorsal motor çekirdeğine kadar uzandığını göstermektedir (Wu ve ark., 2004).

2.2.3. N. Vagus'un Nörotransmitterleri

Tüm otonomik sinir sisteminde olduğu gibi N. vagusun preganglionik lifleri nörotransmitter olarak aslen asetilkolin kullanır. Postganglionik nöronlar ise asetilkolinin yanında vazoaaktif intestinal peptid salgılar (Iversen ve ark., 2000).

2.2.4. Parasempatolitik Maddeler

Parasempatik sinirlerin periferik ucundaki kavşaklarda efektör hücrelerin muskarinik reseptörlerini antagonize ederler. Başlıca üç gruba ayrılırlar.

i) Belladon alkaloidleri: Atropin ve skopolamin bu gruptaki maddelerdir. Atropin muskarinik antagonistlerin en iyi bilinen üyesidir. Asetilkolin ile muskarinik reseptörler üzerinde yer alan bağlanma bölgesi için yarışmaya girerek asetilkolinin etkilerini antagonize ederler. Kimyasal olarak tersiyer amin yapılı esterlerdir, vücutta esterazlar tarafından hızla yıkıldıkları için kısa etkilidirler. Oral, subkutan, intramusküler ya da intravenöz yolla kullanılabilirler. Atropin gastrointestinal kanalda Ach'nin tüm etkilerini bloke eder.

ii) Belladon alkaloidlerin tersiyer amin türevleri: Piperidolat ve siklopentolat bu grupta yer alan tipik maddelerdir.

iii) Belladon alkaloidlerin kuarterner amin türevleri: Pipenzolat ve tropenzilin bu tip parasempatolitik maddelerdir. Bu gruptaki maddeler diğerlerinden farklı olarak santral sinir sistemine giremezler ancak muskarinik reseptörlerin yanı sıra nikotinik reseptörleri de bloke etme yeteneğine de sahiptirler (Kayaalp^b, 2005).

2.2.5. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Asetilkolinesteraz nörotransmitter olarak asetilkolinin kullanıldığı tüm sinaps ve nöroefektör kavşaklarda asetilkolini yıkan enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu asetilkolinin kullanıldığı tüm bölgelerde birikmesine ve böylece etkinliğinin artmasına neden olur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri indirekt etkili parasempatomimetik maddelerdir ve antikolinesterazlar olarak bilinirler. Antikolinesterazlar geri dönüşümlü/dönüşümsüz inhibisyon yapanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Geri dönüşümlü inhibitör etkiye sahip antikolinesterazların tanımlanan ilk tipi fizostigmindir. Bir kuarterner amonyum türevi olan neostigmin, fizostigminden daha etkili ve daha stabildir. Organofosfatlar ise asetilkolinesterazın geri dönüşümsüz inhibitörleridir (Kayaalp^a, 2005).

2.2.6. N. Vagus'un Parasempatik Sinir Sistemi Dışı Lifleri

N. vagus aynı zamanda visseral organlardan kaynaklanan duyuşal lifleri taşır (Silverthorn^b, 2004).

Az sayıda otonomik nöron nörotransmitter olarak Ach ve norepinefrin dışı maddeler kullanır ve bunlara NANC sinirler denilir. Nörotransmitter olarak kullandıkları maddeler arasında P maddesi, somatostatin, VIP, adenoşin, adenoşin trifosfat (ATP) ve NO bulunur (Krowicki ve ark., 1997; Silverthorn^b, 2004).

2.2.7. N. Vagus'un Mide motilitesine etkisi

N. vagus enterik sinir hücreleri üzerinde aktivatör ve inhibitör etkileri olan yolaklar içerir (Andrews ve Scratcherd, 1980; Olsson ve Holmgren,

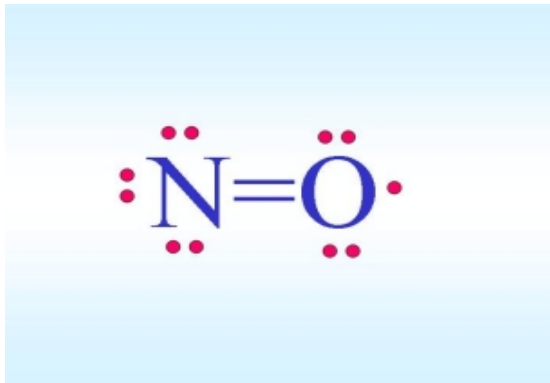
2001). Uyarımı sağlayan yolağa göre etkisi değişecektir. Vagal stimülasyon sonrası NANC liflerden salınan NO gastrointestinal gevşemeye neden olur (Boeckxstaens ve ark., 1991; Grundy ve ark., 1993). *N. vagus'un* elektriksel uyarımı sonucu midenin proksimal kısmında üç fazlı bir cevap gözlenir. İlk fazda hızlı bir gevşeme olurken ikinci fazda belirgin bir kasılma ve son fazda tekrar gevşeme meydana gelir. Birinci ve üçüncü fazdaki gevşeme cevaplarından NANC lifler sorumlu tutulurken kasılma cevabına nikotinic reseptörler üzerinden etki eden Ach neden olur (Takahashi ve Owyang, 1995).

Peristaltizm sırasında parasempatik sinirler nikotinic reseptörler aracılığı ile enterik sinirleri, muskarinic reseptörler aracılığı ile de düz kasları uyarır (Iversen ve ark., 2000).

2.3. Nitrik Oksit

Herhangi bir atomun ya da molekülün dış orbitalinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektronun bulunması o maddenin reaktivitesini artırır. Bu tür maddeler radikal ya da serbest radikal olarak adlandırılır. NO serbest radikal özelliğine sahip bir maddedir.

2.3.1. Molekül Yapısı



Şekil 2.3. NO'nun molekül yapısı

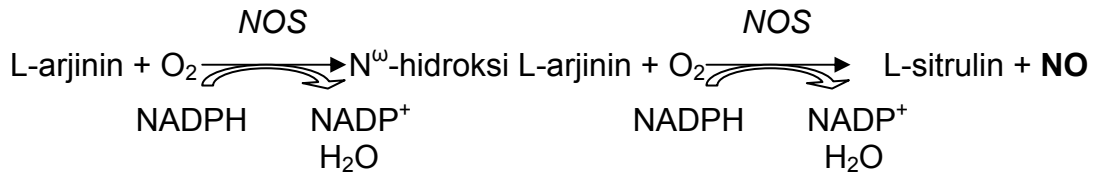
Birçok maddenin aksine nitrik oksitte serbest elektron atomlardan birinin üzerine yerleşik değildir. NO'nun serbest elektronu nitrojen ve oksijen atomları arasında delokalize halde bulunur. Molekülün bu özelliği stabilitesini artırır. NO radikal olmayan iyonize formlarda; NO⁺ (nitrozonium iyonu) ve NO⁻ (nitroksil iyonu); da bulunabilir (Butler ve ark., 1995).

NO paylaşılmamış elektronu ile oksijen, oksijen radikalleri ve demir, bakır, kobalt ve manganez gibi metallerle hızla reaksiyona girer (Kiechle ve Malinski, 1993). -152°C 'ye kadar gaz halinde bulunan nitrik oksitin sudaki çözünürlüğü düşüktür (Moncada ve ark., 1997).

2.3.2. Nitrik Oksit Sentezi

NO, L-arjinin (L-Arg) amino asidinden nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan bir grup enzim tarafından sentezlenir (Palmer ve ark., 1988). NO sentezi sırasında nitrojen atomu L-arjininin guanidino nitrojeninden, oksijen atomu ise serbest oksijen molekülünden sağlanır (Butler ve ark., 1995).

N^{ω} -hidroksi L-arjinin, NO sentezinde ara ürün olarak oluşur. Nispeten stabil bir moleküldür ve tepkime ortamından izole edilebilir. Reaksiyonun NO dışındaki son ürünü olan L-sitrulin *L-arjinosüksinat* enziminin yardımıyla tekrar L-arjinine çevirilir.



NOS ailesinin dört üyesi vardır: nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve mitokondrial NOS (mtNOS) (Guix ve ark., 2005). Bu isimlendirme sistemine NOS enzimleri birçok farklı hücrede bulunduğu için itirazlar olmuş ve yeni bir isimlendirme sistemi geliştirilmiştir. Buna göre nNOS/NOS I, iNOS/NOS II, eNOS/NOS III olarak adlandırılmıştır (Elfering ve ark., 2002). Bütün NOS türevlerinin primer amino asit dizileri arasında %50-60 homoloji bulunur (Lamas ve ark., 1992). Tüm izoformlar aynı zamanda sitokrom P450 redüktaz enzimi ile belirgin derecede homoloji gösterirler (Bruckdorfer, 2005).

NOS enzimi oksidaz ve redüktaz bölgelerinden oluşur. Oksidaz bölgesi hem ve tetrahidrobiopterin (BH₄) için bağlanma bölgesi içerirken, redüktaz bölgesi de flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) için bağlanma bölgeleri içerir (Bruckdorfer, 2005). Tüm bu maddeler ve kalmodulin NOS tarafından koenzim olarak kullanılır (Martin ve ark., 2001). Oksidaz ve redüktaz bölgeleri birbirine kalmodulin aracılığı ile bağlıdır (Bruckdorfer, 2005).

NOS, NO yanında süperoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit oluşumunu da sağlayabilir (Vasquez-Vivar ve ark., 2003).

nNOS (NOS I): Santral ve periferel sinir sistemi nöronlarında bulunur ve ürettiği NO nörotransmitter olarak görev yapar. Ancak sinir sistemi dışındaki bazı hücrelerde de bulunmaktadır (Martin ve ark., 2001). Hücre membranına tutunmaz. Molekül yapısında bulunan özel bir bölge sayesinde sinir sinapslarını hedef alır (Alderton ve ark., 2001). Aktivasyonu için kalsiyum (Ca) gereklidir. Hücre-içi Ca²⁺ konsantrasyonu arttığında kalmodulin ile birleşir ve NO üretimi artar (Martin ve ark., 2001).

iNOS (NOS II): Transkripsiyonu için saatler gerekse de immünolojik bir stimulusa cevap olarak birçok hücre tarafından üretilebilir. Aktivasyonu Ca²⁺ bağımlı değildir. Sürekli olarak yüksek miktarlarda NO üretebilir (Martin ve ark., 2001).

eNOS (NOS III): Esas olarak endotel hücreleri, trombositler ve böbrek mezenşimal hücrelerinde bulunur (Martin ve ark., 2001). Hidrofilik ucu sayesinde hücre membranında kaveola olarak bilinen bölgeye tutunur (Alderton ve ark., 2001; Shaul, 2002). Her kalp vurusuyla büyük ve orta çaplı kan damarlarında eNOS tekrar aktive edilir ve arterlerin artan kan akımına uyumu sağlanır. ATP, bradikinin, asetilkolin gibi maddeler reseptör aracılığı ile hücre-içi Ca²⁺ konsantrasyonunu artırır. Artan Ca²⁺, kalmodulin ile bağlanarak enzimi aktive eder. Enzimin aktive olabilmek için Ca²⁺ bağımlılığı serin amino asidinin fosforilasyonu ile azaltılabilir (Bruckdorfer, 2005). Düşük düzeyde NO endotelde asetilkolin uyarısına ihtiyaç duyulmadan sürekli sentezlenir. Bu eNOS'u fosforile eden protein kinaz B'nin normal sıyrıma stresi tarafından aktive edilmesi ile sağlanır (Boo ve ark., 2003). Östrojenin

de benzer şekilde NO saliverilmesini artırdığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır (Mendelsohn, 2002).

mtNOS: mtNOS mitokondri iç zarında yerleşmiş bir nNOS türevidir (Elfering ve ark., 2002).

2.3.3. Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri

NO'nun kendisi son-ürün inhibisyon mekanizmaları ile NOS enzimini inhibe eder (Martin ve ark., 2001).

NO biyosentezi kanda ya da hücre içinde bulunan doğal inhibitörlerden etkilenebilir. N^o-monometil-L-arjinin (L-NMMA) bazı proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkabilir ve NOS enzimi için L-arjinin ile yarışır. L-NMMA, vücutta sitrulin ve monometilamine metabolize edilir. (Bruckdorfer, 2005). Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) kanda bulunan bir dimetil arjinin bileşiğidir ve NOS'u inhibe eder. ADMA vücutta sitrulin ve dimetilamine metabolize edilir (Lieber ve ark., 1999).

NOS enzimini L-arjinin analogları inhibe edebilir. Bir L-arjinin analogu olan L-NMMA, L-arjinin/NO yolağını inhibe ettiği gösterilen ilk maddedir (Moncada ve Higgs, 1993). Bu grubun deneysel çalışmalarda en sık kullanılan iki örneği N^o-Nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N^o-Nitro-L-arjinindir (L-NNA). NOS enziminin L-NNA tarafından inhibisyonu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Dubbin ve ark., 1990; Moore ve ark., 1990; Mülsch ve Busse, 1990). L-NNA, L-NMMA'dan daha güçlü bir inhibitördür ancak fizyolojik solüsyonlarda (37^oC ve pH 7) çözünürlüğü düşüktür. Bunu artırmak için solüsyonu ısıtmak, ultrasonikatör kullanmak ve/veya solüsyona az miktarda asit eklemek faydalı olacaktır. L-NNA'nın metil esteri olan L-NAME'in ise çözünürlük problemi yoktur (Griffith ve Gross, 1996). Griffith ve Gross'un (1996) belirttiği gibi Rees ve arkadaşları 1989'da L-NAME'in NOS inhibisyonu yaptığını gösterdiklerinden beri bu madde bilimsel araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. L-NAME ve L-NNA, nNOS ve eNOS enzimlerini hemen hemen aynı düzeyde inhibe ederken 7-Nitro-İndazol (7-NI) nNOS'u eNOS'a göre çok daha kuvvetli şekilde inhibe

eder. Bu nedenle nNOS spesifik olarak değerlendirilir. 7-NI arjinin türevi olmayan NOS inhibitörlerine tipik bir örnektir. 7-NI'nın saf formunun sudaki çözünürlüğü düşüktür. Bunu artırmak için dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılır (Griffith ve Gross, 1996, Coert ve ark., 2003)

2.3.4. Nitrik Oksidin Fizyolojisi

“Janus yüzlü vital zehir” olarak da tanımlanan NO düşük dozlarda birçok homeostatik mekanizmada önemli rol oynarken, yüksek dozlarda doku hasarına neden olur (Güç, 1996).

Hücre-İçi Etki Mekanizmaları

NO'nun hücre membranında reseptörü bulunmaz. Lipid tabakadan difüzyonla sitozole geçer ve burada hedef enzimi olan çözünür guanilat siklazın (soluble guanylate cyclase, sGC) “hem” grubuna bağlanarak onu aktive eder (Olsson ve Holmgren, 2001). Bu enzim NO'nun radikal formu ile aktive olurken iyonik formlarından etkilenmez. sGC guanozintrifosfattan (GTP) siklik guanozinmonofosfat (cGMP) oluşumunu katalize eder. NO hem gruplarına yüksek afinite gösterir. sGC enziminin bazal aktivitesi NO stimülasyonu ile 200 kat artırılabilir. Ancak NO-hem kompleksinin yarı ömrü çok kısadır (~0,2 sn). Bu aslında bir sonraki kalp vurusuyla oluşacak stimulusa cevap verilebileceği anlamına gelir. Karbon monoksitte benzer bir şekilde sGC'yi aktive eder ancak etkinliği NO kadar yüksek değildir (Bruckdorfer, 2005).

sGC'nin ürünü olan cGMP, NO'nun fizyolojik etkilerinden sorumludur. cGMP ile sinyal iletimi kısa sürelidir. Çünkü fosfodiesterazlar tarafından hızla metabolize edilir. Fosfodiesteraz 5 (PDE V) cGMP'ye özgüdür ve onu 5' guanozin monofosfata (GMP) çevirir. Bu enzim trombositlerde ve düz kaslarda bulunur. Spesifik PDE V inhibitörü olan sildenafil cGMP düzeyini koruyarak NO'nun biyolojik etkinliğini artırır. Sildenafil aynı zamanda trombosit aktivasyonunu düşürür. Son zamanlarda ortaya çıkan NO-salıveren ilaçlara karşı bir süre sonra tolerans gelişebilir. Tolerans gelişimine

artmış cGMP'nin, cGMP bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile PDE V'i fosforile etmesi ve fosforile PDE V'in cGMP'ye olan afinitesinin artması neden olur (Mullerhausen ve ark., 2003).

NO'nin biyolojik etkilerinin oluşumunda cGMP üretimi çok basamaklı bir kaskatın ilk aşamasıdır. PDE örneğinde olduğu gibi cGMP protein kinaz G (PKG) olarak bilinen spesifik protein kinazlar aracılığı ile proteinleri serin ya da treonin amino asitlerinden fosforile ederek aktivitelerini modifiye eder (Münzel ve ark., 2003).

NO'nun Kas Kasılmasına Etkisi

Düz kas kasılmasında kısaca vazokonstriktör maddeler reseptör aracılı mekanizmalar ile hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır. Ayrıca Rho A kinazı aktive ederler. Rho A kinaz, miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive ederken miyozin hafif zincir fosfatazı (MLCP) inhibe eder. NO bu kasılma mekanizmasına birçok noktada müdahale ederek vazodilatasyonu sağlar. NO, PKG aktivasyonu ile Rho A kinazı fosforile eder. Rho A kinazın fosforile formu inaktiftir. Bu şekilde MLCP inhibe edilemez. MLCK kalsiyum tarafından direkt aktive edilebildiği için daha az etkilenir. Prostaglandinler tarafından uyarılan siklik adenozinmonofosfatta (cAMP) aynı mekanizma ile vazodilatasyona neden olur. Bazı hücrelerde PKG cAMP fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP oluşumunu artırır. Böylece NO ve prostaglandinler sinerjistik etki ile düz kaslarda gevşemeyi sağlamış olur. NO ayrıca iyon kanallarını fosforile edip hücre içine Ca^{2+} akışını azaltır. Bu şekilde inositol trifosfat reseptörlerini inhibe edip hücre-içi kaynaklardan Ca^{2+} salınımını böylece MLCK'ın aktivasyonunu engelleyerek de etki ediyor olabilir (Bruckdorfer, 2005).

NO'nun Diğer Etkileri

NO kollajen formasyonunu önemli ölçüde baskılayıcı etkiye sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerinin iki fenotipi vardır. Normal kontraktıl fenotip arterlerin media tabakasında bulunur. Proliferatif fenotip kollajen ve diğer

matriks proteoglikanlarını sentezler ve salgılar. Normal arterlerde eNOS kaynaklı NO, gen ekspresyonunu regüle ederek vasküler düz kas hücrelerini kontraktıl fenotipte tutar (Lincoln ve ark., 2001).

Endotelden salıverilen NO dolaşıma geçerek trombositlerin aktive olmasını engeller. Aktin ve miyozin trombosit aktivasyonunda da anahtar role sahip oldukları için aynı mekanizmalar öngörülebilir. Ayrıca cGMP trombositlerde vazodilatatör sensitif fosfoprotein olarak bilinen ve lokal adezyonun oluşmasında kilit role sahip bir protein üzerine etki ederek adezyonu engeller (Bruckdorfer, 2005). NO ve prostasiklinler trombosit aktivasyonunun düzenlenmesinde de sinerjistik etkiye sahiptir (Radomski ve ark., 1987).

NO hemoglobinin oksijen bağlama bölgesine oksijenden 200.000 kat yüksek bir afiniteyle geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılır. Nitrik oksit zehirlenmesi sık olmasa da uzun süreli terapilerde dikkat edilmelidir (Kutchai^d, 2004)

NO proteinlerin serbest tiol gruplarıyla ya da sistein gibi tiyol grubu içeren serbest amino asitlerle nispeten stabil kovalent bağlantılar oluşturabilir. Bu bileşikler NO'in stabil bir formu olarak görülebildiği gibi sadece patolojik durumlarda oluştuklarını düşünen araştırmacılar da vardır. S-nitrososistein, S-nitrosoglutatyon, S-nitrosoalbumin gibi nitrozotioller hücrelerle temas ettiğinde NO salıverebilirler. NO bir kez tiol grubuna bağlandıktan sonra diğer tiol grupları arasında yer değiştirebilir. Bu reaksiyon proteinleri NO tarafından post-translasyonel modifikasyonuna bir örnektir. Bu modifikasyonlar enzim aktivitesinde değişikliğe neden olabilir ve belki de bu yolla NO glikoliz ve mitokondrial solunum dahil olmak üzere birçok metabolik süreci kontrol edebilir (Bruckdorfer, 2005).

O_2^- mitokondriler tarafından sürekli oluşturulan bir oksijen radikalidir. NO ile karşılaştığında non-enzimatik bir reaksiyonla peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüşür. Bu madde bir reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türü olmasına karşın serbest radikal değildir. Makrofajlardan salgılanan NO ve O_2^- hızla $ONOO^-$ oluşturur. NO ve $ONOO^-$ beraber etki ederek mikroorganizmaları öldürür. Bu

reaksiyon non-spesifik immün cevabın önemli bir parçasını oluşturur (R. Bruckdorfer, 2005).

Nörotransmitter Olarak NO

NO enterik sinir sisteminin inhibitör motor nöronları ile gastrointestinal düz kas hücreleri arasındaki sinapslarda, aynı zamanda santral ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak yer alır (Knowles ve ark., 1989; Hassall ve ark., 1992; Moncada ve ark., 1997).

Beyin en yüksek NOS aktivitesinin görüldüğü organdır. Santral sinir sisteminde NO sinaptik plastisitede, hafızada, serebral kan akımının sinirsel kontrolünde, nöroendokrin regülasyonda, ağrının modülasyonunda, sinirsel aktivitenin otoregülasyonunda ve diğer nörotransmitterlerin üretiminde etkilidir (Moncada ve Higgs, 1995; Moncada ve ark., 1997; Martin ve ark., 2001).

2.3.5. Nitrik Oksidin Mide Motilitesine Etkisi

Nitrik oksit enterik sinir sistemi nöronları tarafından salgılanan ve düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olan nörotransmitterlerden biridir (Kutchai^c, 2004). Midenin alınan hacim karşısında gösterdiği reseptif gevşemeden sorumlu tutulur (Desai ve ark., 1991; Roger ve ark., 1999). Peristaltik dalgaların oluşmasında düz kas gevşemesini VIP ile birlikte NO'nun sağladığı düşünülür (Iversen ve ark., 2000). NO enterik sinir hücreleri dışında interstisyel Cajal hücrelerinde ve gastrointestinal düz kas hücrelerinde de sentezlenir (Teng ve ark., 1998; Olsson ve Holmgren, 2001). Enterik sinirlerden salgılanan NO, İCH'ler üzerine etki ederek bu hücrelerden de NO salıverilmesine neden olur (Publicover ve ark., 1993). Bu şekilde ritmik kontraksiyonların genliğini azaltır (Cayabyab ve ark., 1997). Aynı zamanda NO'nun miyenterik nöronlardan Ach salıverilmesini inhibe ettiğine inanılmaktadır (Hryhorenko ve ark., 1994; Hebeiss ve Kilbinger, 1996).

Memeliler üzerinde yapılan çalışmalar NO'nun, gama-aminobütirik asit (GABA), ATP, Serotonin gibi birçok nörotransmitterin neden olduğu inhibitör cevaplara aracılık ettiğini göstermiştir (Briejer ve ark., 1995; Glasgow ve ark., 1998; Krantis ve ark., 1998).

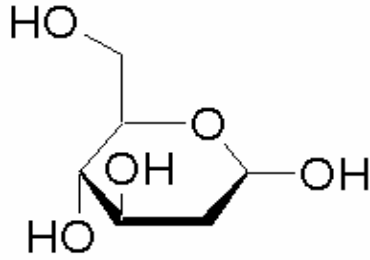
Postprandial dönemde verilen NOS inhibitörleri gastrik kontraktile aktiviteyi artırır (Sarna ve ark., 1993; Tanaka ve ark., 2005). Buna karşın mideden hem katı hem de sıvı gıdaların boşalmasını geciktirir (Orihata ve Sarna, 1994, Plourde ve ark., 1994). Artan mide motilitesine karşın boşalma hızının azalması pilorun gevşemesi için de NO gerekliliğine bağlanabilir. NOS inhibitörleri *in-vitro* koşullarda gastrik düz kas şeritlerinin bazal tonusunu artırır (Meile ve ark., 2006).

NO'nun gastrointestinal sistem üzerindeki fizyolojik etkileri arasında mukazal kan akımının düzenlenmesi, mukus salgısının uyarılması ve lökosit infiltrasyonunun inhibisyonu da bulunmaktadır (Martin ve ark., 2001).

2.3.6. Nitrik Oksidin Patofizyolojik Önemi

Proteinlerin tiyol gruplarına bağlanarak birçok metabolik süreci kontrol eden NO, miktarının fizyolojik düzeyin üzerine çıkması durumunda bu yollarda istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu durum nitrosatif stres olarak bilinir ve nöropatilerin ve başka bazı hastalıkların temelinde yatan patoloji olabilir (Bruckdorfer, 2005). NO'nun patolojik etkilerine yönelik bu şekilde birçok yayın bulunmasına karşın fizyolojik koşullarda NO ya da O_2^- aslında sitotoksik etki gösterebilecek düzeylere çıkmaz (Beckman, 1996; Pacher ve ark., 2007). NO'ya atfedilen birçok patolojiden aslında fizyolojik koşullarda hücrel antioksidan aktivitenin kolayca ortadan kaldırabildiği ONOO⁻ sorumludur. Patolojik koşullarda NO ve O_2^- düzeyinin 10 kat artışı karşısında ONOO⁻ konsantrasyonu 100 kat artıp sahip olduğu yüksek reaktivite nedeniyle hücrelerde oksidan hasara neden olur (Pacher ve ark., 2007). Bu hasar, kritik hücrel işlevlerin disfonksiyonuna, hücre-içi ve hücreler-arası sinyal yollarının bozulmasına, nekroz ve apoptozis yolu ile hücre ölümlerine neden olur (Virag ve ark., 2003).

2.4. 2-deoksi-D-glukoz



2 – deoksi – D – glukoz (2-DG)
glukozun yapısal analogudur.

Şekil 2.4. 2-DG'nin molekül yapısı

2-DG, glukozdan sadece ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil grubunun yerine hidrojen atomu bulundurmasıyla ayrılır (Abbink ve ark., 2001).

2.4.1. Fizyolojisi

İnsulin 2-DG'nin hücre içine alınmasını artırır (Nakada ve Wick, 1956). 2-DG hücre zarından geçerken “glukoz taşıyıcı proteinleri” kullandığı için glukozun hücre içine girişini yarışmalı olarak inhibe eder (Dwarkanath ve ark., 1999). Bu nedenle hücre içinde glukoprivik etki gösterirken kan glukoz düzeyini yükseltir (Elman ve ark., 1999). 2-DG sıçanlarda 500 mg/kg'dan yüksek dozlarda hücre içinde yarattığı glukoz yoksunluğu nedeni ile koma ve konvüzyonlara neden olur (Breier ve ark., 1993).

Antimetabolit Olarak 2-DG

Hücre içine taşındıktan sonra heksokinaz enzimi tarafından 2-deoksi-glukoz-6-fosfata (2DG6P) çevrilir. Ancak bu noktadan sonra glikolitik yolda ilerleyemez ve fosforile formu hücre içinde birikir (Sols ve Crane, 1954). Biriken 2DG6P glukoz-6-fosfat izomeraz enzimini, böylece glikolitik yolağı ve glukozun oksidatif metabolizmasını bloke eder (Elman ve ark., 1999). 2DG6P aynı zamanda glukoz-6-fosfat gibi kendisini fosforile eden heksokinazı da inhibe eder (Harris, 1997). 2-DG glikolitik yolu bloke edici etkisini esas olarak fosfoizomerazı inhibe ederek gösterir (Wick ve ark., 1957).

Diğer Etkileri

2-DG gıda alımını artırır (Booth, 1972; Novin ve ark., 1973; Tordoff ve Novin, 1982). Doğrudan hepatik portal sisteme uygulandığında daha kısa sürede daha büyük bir cevap alınır (Novin ve ark., 1973). Ayrıca periferel yolla uygulandığında gıda alımında neden olduğu artış çöliak vagotomi ile engellenemez (Tordoff ve Novin, 1982).

2-DG santral sinir sisteminde hipotalamus üzerine etki ederek hipotermiye neden olur (Elman ve ark., 1999; Hervias ve ark., 2000).

İn-vitro çalışmalarda vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir. İnsanda insülin ile beraber uygulandığında ön-kol arterial kan akımını artırır (Abbink ve ark., 2001). Beynin birçok bölgesinde serebral kan akımını da artırmaktadır (Elman ve ark., 1999).

2-DG antiviral etkinliğe sahip bir maddedir. Genital herpes enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir (Blough ve Guintoli, 1979).

Periferel yolla 2-DG uygulaması adrenal bezi inerve eden sempatik liflerde deşarj sıklığını artırır. Bu etki medulla spinalis kesisi ile ortadan kalkar (Nijima, 1975).

2.4.2. 2-DG'nin Mide Üzerindeki Etkileri

2-DG uygulaması sonrası hipotalamusun farklı bölgelerinde meydana gelen aktivasyon vagal motor ve sekretuar nöronları uyarır. Sonuç olarak mide motilitesi ve asit salgısında belirgin bir artış görülür (Colin-Jones ve Himsworth, 1970; Andrews ve Scratcherd, 1980; Becker ve ark., 1988). Atropin uygulaması ya da vagotomi asit salgısındaki artışın tamamen ortadan kalkmasını sağlar bu nedenle 2-DG'nin mide asit salgısını santral mekanizmalarla vagus üzerinden artırdığı söylenebilir (Eisenberg ve ark., 1966; Colin-Jones ve Himsworth, 1970; Muramatsu ve ark., 1990). Bu mekanizmaya midede bulunan kapsaisine-duyarlı duyuşal liflerin de katkısı bulunur (Soldani ve ark., 1992).

2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkileri köpekler, dağ gelincikleri (ferret), sıçanlar gibi birçok tür üzerinde çalışılmış ve motiliteyi artırdığı gösterilmiştir (Tsukamoto ve ark., 1967; Andrews ve Scratcherd, 1980; Cato ve ark., 1990; Quintana ve ark., 2001). Vagotomi ya da atropin uygulaması bu etkinin de ortadan kalkmasına neden olur (Tsukamoto ve ark., 1967; Andrews ve Scratcherd, 1980).

İlginç olarak 2-DG yüksek dozlarda (500mg/kg) mide motilitesini baskılar. Cato ve arkadaşları (1990) yaptıkları çalışmayla hipotalamus aracılığı ile vagal çekirdeklere etki ederek mide motilitesini baskıladığı bilinen oksitosinin yüksek dozlarda görülen bu etkiden sorumlu olabileceğini göstermiştir. Bu bulgu dışında 2-DG'nin hipotalamus ile vagal çekirdekler arasındaki yollarda ne gibi maddelerle etkileştiği yönünde literatür bilgisine rastlanmamıştır.

2.4.3. 2-DG'nin Kullanım Alanları

2-DG seçici olarak kanser hücrelerinde birikme eğilimi gösterir. Bu seçici birikim, kanser hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamak için glukoz taşıyıcı membran proteinlerini artırmaları ve yükselen heksokinaz aktivitesine bağlanmaktadır (Kern ve Norton, 1987; Rempel ve ark., 1996; Younes ve ark., 1996; Waki ve ark., 1998; Aft ve ark., 2003). 2-DG biriktiği bu hücrelerde sitotoksik etki gösterir. Bu etkinin meydana gelmesinde hücre-içi glukoz eksikliği nedeniyle stres proteinlerinin indüksiyonunun, serbest radikallerin oluşumunun ve enerji metabolizmasının inhibisyonunun rol alabileceği gösterilmiştir (Laszlo ve ark., 1960; Kaplan ve ark., 1990; Nomura ve ark., 1999; Spitz ve ark., 2000). Ayrıca sağlıklı hayvanlarda diyeteye eklenen 2-DG kanser oluşumunu da azaltır (Zhu ve ark., 2005).

2-DG varlığında kanser hücrelerinde X ışınlarının neden olduğu DNA hasarının tamiri yavaşlar ve hücrelerin ölüm hızı artar (Jha ve Pohlit, 1992). 2-DG kanser hücrelerinin radyoterapiye duyarlılıklarını artırırken normal hücreleri radyoterapinin neden olduğu hasardan korur (Dwarkanath ve Jain, 1987; Dwarkanath ve ark., 1999; Jha ve Pohlit, 1992; Mohanti ve ark., 1996; Lin ve ark., 2003).

2-DG osteosarkom ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıklarda kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlara duyarlılığını artırır (Maschek ve ark., 2004)

2-DG'nin floro formu, 2-Deoksi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukoz (¹⁸F-FDG), kanser hastalıklarının teşhisi, iskemik olayların takibi, inflamatuvar olayların tespitinde ya da glukoz metabolizmasının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografilerinde işaretleyici ajan olarak kullanılır (Moadel ve ark., 2003; Saxena ve ark., 2003; Pitt ve ark., 2004; Maeda ve ark., 2006; Vos ve ark., 2006). Meme kanserinin de teşhisinde kullanılan ¹⁸F-FDG aynı zamanda bu kanserin tedavisinde faydalı etkilere sahiptir (Moadel ve ark., 2003).

Görüntüleme yöntemlerinde kullanılan bir diğer 2-DG formu bu molekülün karbon 14 izotopudur (¹⁴C-2-DG) (Gonzalez-Lima, 1988; Moschovakis ve ark., 2004).

2-DG aynı zamanda hücre içine glukoz alınımının değerlendirilmesinde ve kimyasal iskemi modeli oluşturmada kullanılır (Kraegen ve ark., 1985; James ve ark., 1986; Garnier ve ark., 2003).

2.5. Mide Motilitesinde 2-DG-Vagus-NO İlişkileri ve Bilinmeyenler

Bu üçgende yer alan her üç faktörün tek tek mide motilitesi üzerindeki etkileri hakkında yerleşik bilgilerimiz olmasına karşın aralarındaki etkileşim şimdiye kadar açıklığa kavuşmamıştır.

Öncelikle 2-DG'nin santral sinir sisteminde vagal stimülasyona neden olarak mide motilitesini artırdığı düşünülse de bu etkinin nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. 2-DG ile yapılan farklı araştırmalar bu maddenin santral sinir sisteminin birçok bölgesi üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir. Bu bölgelerden biri olan hipotalamusun aynı zamanda vagal çekirdekler aracılığı ile mide motor fonksiyonlarının kontrolünde de önemi vardır.

2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkilerinde NO'nun rolü bugüne kadar direkt olarak hiç araştırılmamıştır. Bu konuda elimizdeki tek bilgi

aslında bir endotoksemi çalışmasının kontrol gruplarına dayanmaktadır ve bu çalışma aralarında bir etkileşim olmadığını ileri sürmektedir (Quintana ve ark., 2001). Buna karşın mide asit salgısını inceleyen bir araştırma L-NNA'nın doza bağımlı şekilde 2-DG'nin asit salgısını artırıcı etkisini inhibe ettiğini göstermiştir (Hasebe ve ark., 2005). Bu bulgu 2-DG ile NO'nun arasında mide asit salgısı üzerinde bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Mide motor fonksiyonları üzerinde de belirgin ve zıt yönde etkileri olan bu iki molekülün birbiriyle hiçbir şekilde etkileşmemesi pek olası görünmemektedir.

Daha önceki çalışmaların 2-DG'nin mide asit salgısını santral vagal mekanizmalarla artırdığını gösteriyor olması Hasebe ve ark.'nın (2005) rapor ettiği 2-DG ile NO arasındaki etkileşimin santral sinir sisteminde meydana geldiğini düşündürebilir (Eisenberg ve ark., 1966; Colin-Jones ve Himsworth, 1970; Muramatsu ve ark., 1990). Ancak 2-DG'nin bazı etkilerinin periferde yapılan değişikliklerle modifiye edilebildiği, unutulmaması gereken nokta olarak karşımıza çıkmaktadır.

2-DG-Vagus-NO üçgeninde hala açıklanamamış bu soru işaretlerinin yanında, NO'nun enterik sinir sisteminde mide motilitesi üzerindeki etkileri de göz önüne alındığında, NO ve 2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkileşimi daha ilginç ve henüz yanıtlanmamış bir soru olarak karşımıza çıkıyor.

Biz araştırmamızda mide üzerindeki belirgin etkileri ayrı ayrı geniş şekilde araştırılmış ancak aralarındaki etkileşimin bu güne kadar incelenmediği 2-DG ile NO'nun arasında bir etkileşim olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bunun ötesinde söz konusu olabilecek muhtemel etkileşimin lokalizasyonunu açıklayabilmek amacıyla araştırmamıza etkileşimin santral-periferik ayrımını yapabilmemizi sağlayacak deney grupları ekledik.

Bu amaçla planladığımız çalışmanın hipotezi "2-deoksi-D-glukoz mide motilitesini artırırken nitrejik sistem ile etkileşir" olarak kurduk.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Serum ve Hayvan Üretim Çiftliği'nden sağlanan 250-350 g ağırlığındaki dişi ve erkek Wistar albino sıçanlar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı hayvan barınağında 21 ± 2 °C ve 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde (06:00-18:00 aydınlık) barındırıldı. Hayvanların yem ve suya ulaşımı *ad libitum* olarak sağlandı. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı (Onay numarası: 2006/6-7).

3.1. Mide Balonunun Hazırlanması

Lateks bir malzeme ve kalın silikon bir kanül kullanılarak yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda özel bir balon hazırlandı. Hacim kaybı olmadığından emin olmak için serum fizyolojik ile doldurulan balon 24 saat boyunca bekletildi. Deneyden önce içinde hiç hava kalmayacak şekilde boşaltıldı.



Şekil 3.1. Serum fizyolojik ile şişirilmiş mide balonu.

3.2. Basınç Çevirgecinin Kalibrasyonu



Şekil 3.2. Basınç çevirgeci

çevirgeci bu şablon aracılığı ile santimetrelili su manometresi kullanılarak 0 ve 20 cm H₂O basınçlarında kalibre edildi.

Mide basıncını ölçmek için su (H₂O) basıncı değişimlerini ölçebilecek volümetrik basınç çevirgeci (BPT 300, Biopac, ABD) kullanıldı. Mide basıncının kaydı için Biopac Student Lab. Professional programında ± 25 cm H₂O basınç kalıbı, x 500 kazanım ve 50 Hz alçak-geçiren filtre ile kullanıldı. Hazırlanan bu şablon için örnekleme hızı 200/sn olacak şekilde ayarlandı. Basınç

3.3. Cerrahi İşlemler

Cerrahi işlemden bir gece önce sıçanlar kafeslerindeki tüm yemler uzaklaştırılarak aç bırakıldı. Suya ulaşımaları ise kısıtlanmadı.

Hayvanlar intraperitoneal (i.p.) 1.5 g/kg üretan (Andrews ve Scratcherd, 1980; Quintana ve ark., 2001) ile anesteziye edildikten sonra cerrahi tahtasına alındı.

37⁰C'de kalibre edilen termostat bağlantılı prob sıçanların rektumundan 3-4 cm içeriye doğru yerleştirildi. Vücut sıcaklığı termostada bağlanan 100 watt'lık inkandesan ampül yardımıyla 37 \pm 0,5 ⁰C'de tutuldu.

Boyun Bölgesi

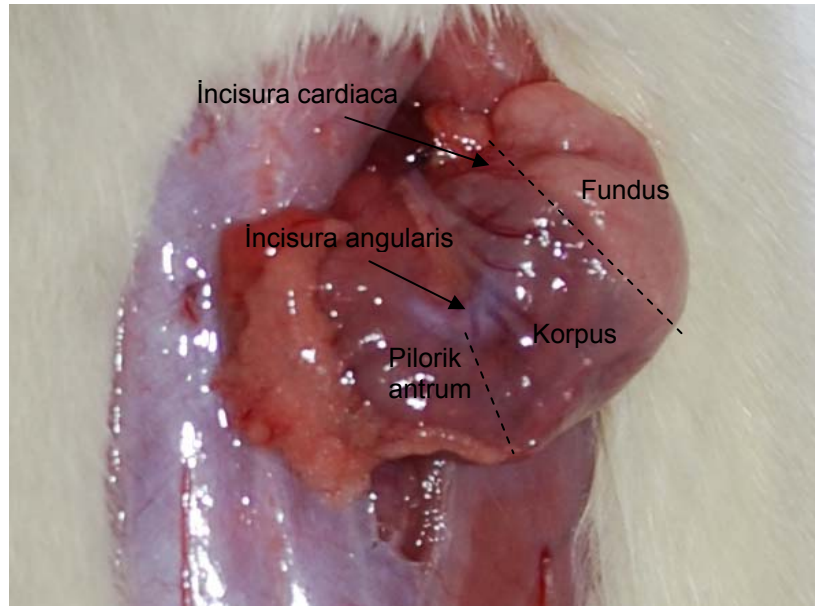
Boyun bölgesi orta hattın yaklaşık 2 cm'lik bir insizyonla açıldı. Pretrakeal dokular uzaklaştırıldıktan sonra trakeostomi açılıp sıçanlar entübe edildi. Solunum pompasına bağlanan hayvanlar dakikada 60 defa, 100 g vücut ağırlığına 1,5 ml atmosfer havası ile ventile edildi. İntravenöz (i.v.) enjeksiyonlar için sağ juguler ven kateterizasyonu yapıldı. Her iki taraftan

N.vagus izole edilerek askıya alındı. Bu işlemlerden sonra boyun bölgesi ıslak spançlarla kapatıldı.



Şekil 3.3. Cerrahi hazırlıklar sırasında boyun bölgesi

Laparotomi ve Mide Balonunun Yerleştirilmesi



Şekil 3.4. Sıçan mide anatomisi

Abdominal bölgede deri orta hattan başlanıp sola doğru genişleyerek kaldırıldı. Karın içine *m. rectus abdominis sinister*'in sol sınırından yapılan yaklaşık 3 cm'lik bir insizyonla girilerek mide dışarı alındı. Mide içine anterosuperior yüzde, korpus sınırına yakın olacak şekilde fundustan yapılan bir insizyonla girildi. Midenin içi vücut sıcaklığındaki izotonik tuz solüsyonu ile yıkandıktan sonra açılan insizyonun çevresine 3-0 ipek sütürle torba dikiş geçirildi. Daha önceden hazırlanmış olan balon midenin korpus ve antrum bölgelerinde kalacak şekilde yerleştirildi. Torba dikişi balonun bağlı olduğu kanülün etrafına oturtulup sıkıca bağlanarak kanül stabilize edildi. Bu şekilde hazırlanan mide, tekrar karın içine yerleştirildi.

Bu işlemlerden sonra abdominal bölge ıslak spançlarla kapatıldı.



Şekil 3.5. Midenin balon yerleştirilip stabilize edildikten sonraki görünümü

Mide Basıncının Kaydedilmesi

Mide balonu bir basınç çevirgeci aracılığı ile MP-35 Biopac veri toplama birimine bağlandı. Buradan alınan veriler Biopac Student Lab. Professional (Biopac Inc, ABD) programında hazırlanan şablon kullanılarak bilgisayara kaydedildi.

Balon, mide içerisine yerleştirilip kayıt alınmaya başlandıktan sonra mide basıncı yaklaşık 5 cm H₂O olacak şekilde izotonik tuz çözeltisi ile şişirildi. Tüm işlemlerden sonra stabilizasyonu sağlamak amacıyla sıçanlar 30 dakika bekletildi.

3.4. Validasyon Amaçlı Deneyler

Deney gruplarımızın çalışmalarına başlamadan önce sistemimizin düzenli çalıştığını ve bu deney düzeneği ile literatürle uyumlu sonuçlar alabildiğimizi göstermek amacıyla iki farklı deney tasarladık. Validasyon amaçlı deneylerimizde sadece erkek sıçanları kullandık.

3.4.1. 2-DG – Atropin

Bu deneyde sıçana i.v. yolla 200 mg/kg 2-DG verildi. Mide basıncındaki değişiklik gözlemlendikten sonra hayvana aynı yolla 1 mg/kg atropin enjekte edildi ve etkisi kaydedildi.



Şekil 3.6. Deney düzeneği ve kayıt sistemi

3.4.2. Vagotomi – 2-DG

Bu deneylerde rutin cerrahi işlemler sonrası stabilizasyon sağlandıktan sonra iki taraflı vagotomi uygulandı. Mide basıncının dengelenmesi beklendikten sonra 200 mg/kg 2-DG (i.v.) enjeksiyonu yapıldı

30 dakika bu şekilde kayıt alındıktan sonra aynı doz tekrarlandı. 15 dakika süreyle izlendikten sonra deney sonlandırıldı.

3.5. Deney Modelleri

Çalışmada mide-içi basınç değişikliklerini değerlendirmek üzere üç farklı deney modeli kullanıldı. Her deney modeli için iki alt grup oluşturularak bu deney modellerinde NO'nun etkisini incelemek amacıyla gruplardan birine 10 mg/kg L-NAME diğerine 10 mg/kg L-NNA uygulandı. Sıçanlar gruplara dişi ve erkek sayıları eş olacak şekilde rasgele dağıtıldı.

Tablo 3.1. Deney gruplarının planlaması

Deney Modeli	NOS İnhibitörü	n sayısı
2- Deoksi-D-Glukoz	L-NAME	7
	L-NNA	7
Elektriksel Stimülasyon	L-NAME	7
	L-NNA	6
Neostigmin	L-NAME	3
	L-NNA	3

3.5.1. 2-deoksi-D-glukoz Deney Modeli

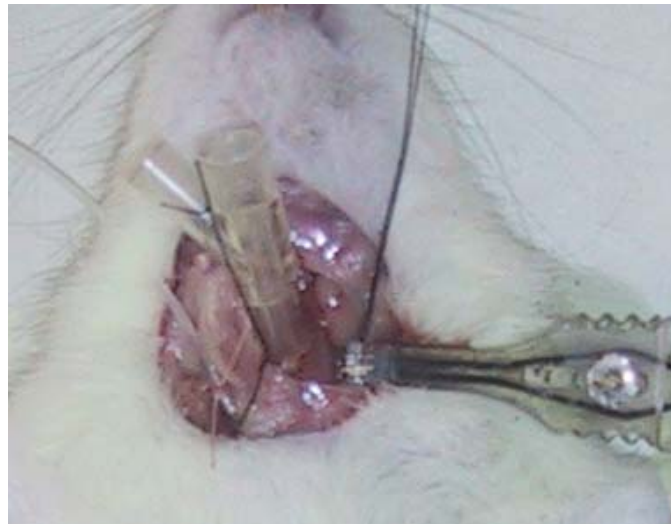
Deneylerde kullanılacak 2-DG dozuna karar vermek için öncelikle 3 sıçana ardışık olarak 100, 200 ve 400 mg/kg 2-DG uygulandı ve doz-cevap eğrileri çıkarıldı. Bu deneylerden elde edilen veriler doğrultusunda ve literatürle de uyumlu olacak şekilde çalışmada kullanılacak 2-DG dozu 200 mg/kg olarak belirlendi (Cato ve ark., 1990; Quintana ve ark., 2001).

Bu model için her iki gruba izotonik tuz çözeltisi içerisinde çözülmüş şekilde i.v. yolla 200 mg/kg 2-DG verildi. Enjeksiyondan sonra 45 dakika

süre ile mide-içi basınçları kaydedildi. Daha sonra 1. gruba (n=7) izotonik tuz çözeltisi içerisinde çözünmüş şekilde i.v. yolla 10 mg/kg L-NAME verildi ve bu grup 2-DG-L-NAME olarak adlandırıldı. 2. gruba (n=7) ise 0,02 molar hidroklorik asit içeren izotonik tuz çözeltisi içerisinde çözünmüş şekilde i.v. yolla 10 mg/kg L-NNA verildi ve 2-DG-L-NNA olarak adlandırıldı. Bu grupta deneyler çözücü kontrollü olarak yapıldı. NOS inhibitörlerinin enjeksiyonundan sonra yarım saat süre ile kayıt alınmaya devam edildi.

3.5.2. Elektriksel Stimülasyon Deney Modeli

İkinci deney modelimiz için sol *n. vagus* boyun bölgesinde kesilerek *in-vivo* sinir stimülasyonlarında kullanılmak üzere özel tasarlanmış bipolar gümüş elektrot (Cole-Palmer, İngiltere) aracılığı ile elektriksel olarak uyarıldı.



Şekil 3.7. *In-vivo* elektriksel sinir stimülasyon elektrodu ve stimülasyona hazırlanan sol *n. vagus*

Elektriksel uyarımlar bir dakika süre ile 12 V şiddetinde 0,5 milisaniye devamlılığı olan uyarılar kullanılarak yapıldı. Cevabın frekansa bağlı değişikliklerini inceleyebilmek için *n. vagus* farklı frekanslarla (0,1-0,3-1-3-10 Hz) ardışık olarak stimüle edildi. Bu şekilde mide basıncında meydana gelen değişiklikler kaydedildikten sonra 2-DG gruplarıyla eş dozlarda olacak şekilde gruplardan birine L-NAME (n=7) diğerine L-NNA (n=6) verildi.

Yapılan enjeksiyonlardan 15 dakika sonra aynı parametrelerle elektriksel stimülasyonlar tekrarlandı.

3.5.3. Neostigmin Deney Modeli

Bu model için 5 ve 6. graplara dinlenme periyodunu takiben 30 µg/kg neostigmin (i.v.) enjeksiyonu yapıldı. Bu şekilde 15 dakika süre ile izlenen hayvanlara diğer iki protokolle uyumlu olacak şekilde NOS inhibitörleri verildi (NEO-L-NAME, NEO-L-NNA). 15 dakika daha kayıt alındıktan sonra deneyler sonlandırıldı.

3.6. Diğer Deneyler

Bu deney grupları dışında 2-DG verilmiş hayvanlara bir seçici nNOS inhibitörü olan 7-Nitro-indazol (7-NI) verilerek 2-DG – NO etkileşiminde nNOS'un spesifik rolünü incelemek istedik. Saf halde bulunan 7-NI'yi çözmek için dimetilsüfoksit (DMSO) kullandık. Ancak DMSO ile yaptığımız çözücü kontrol deneylerimizde yüksek oranda ani ölümler görüldü. Düşük miktarlarda ise çözücünün gösterdiği etkinlik ile ilacımızın gösterdiği etkinliği birbirinden ayırt edemediğimiz için bu madde ile yaptığımız deneyleri değerlendirme dışında bıraktık.

3.7. Deneylerin Sonlandırılması

Deney modellerinin öngördüğü protokoller tamamlandıktan sonra mide basıncı kayıtları durduruldu. Mide balonu, bir enjektör yardımı ile boşaltıldıktan sonra, silikon kanülü etrafına sabitlenen sütün serbestleştirilerek mideden çıkarıldı. Balon sağlamlığından emin olunması için tekrar izotonik tuz çözeltisi ile doldurularak test edildi. Balonun dış yüzeyi her kullanımdan sonra çeşme suyu ile temizlendi ve bir sonraki kullanımdan önce kurumaya bırakıldı.

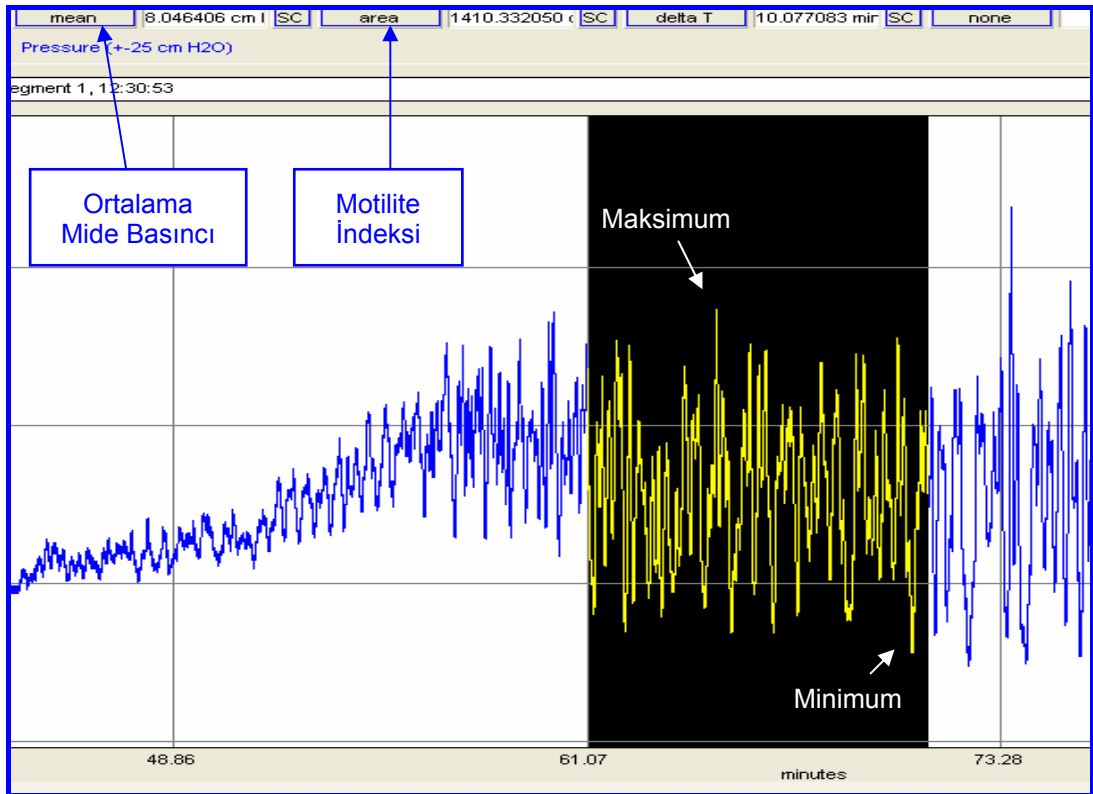
Tüm grplardaki hayvanlara deneyler sonlandırıldıktan sonra göğüs kafesleri açılıp aort ile kalp arasına kesi yapılarak ötenazi uygulandı.

3.8. Değerlendirme

Değerlendirmelerimizi yaptığımız müdahaleler sonrası oluşan etkiler stabilize olduktan sonraki 10 dakikalık süreler içinde yaptık. Sonuçlarımızı değerlendirmek için kullandığımız parametreler;

3.8.1. Ortalama Mide Basıncı

2-DG ve Neostigmin deney modellerinde, Şekil 3.8'de görüldüğü gibi, etkiler stabilize olduktan sonraki 10 dk'lık ölçüm sürecinde (Şekil 3.8, taralı alan) kaydedilen tüm mide-içi basınç değerlerinin aritmetik ortalamasını (Şekil 3.8, mean) ifade eder. Elektriksel stimülasyon deney modelinde ise bu parametre stimülasyon süresince kaydedilen tüm mide-içi basınç değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.8. Mide basıncı kayıt örneği. Seçili on dakikalık kayıt kullanılarak ortalama mide basıncı, kasılma genliği ve motilite indeksi hesaplandı.

3.8.2. Kasılma Genliği

Ölçüm sürecinde kaydedilen dalgaların ulaştığı en yüksek (Şekil 3.8, maksimum) basınç değeri ile en düşük (Şekil 3.8, minimum) değer arasındaki fark kasılma genliği olarak hesaplandı.

3.8.3. Motilite İndeksi

Sadece 2-DG ve neostigmin deney modelleri için hesaplanan bu parametre cevapların stabil devam ettiği 10 dakikalık ölçüm sürecinde (Şekil 3.8, taralı alan) kaydedilen mide-içi basınç eğrisinin altında kalan alanı (Şekil 3.8, area) ifade eder.

3.9. Verilerin Yorumlanması ve Sunumu

Tüm veriler aritmetik ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak yapılan deney sayısına (n) göre ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın önemi Wilcoxon eşleştirilmiş dizi testi ve uygun yerlerde tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi ile test edildi. Bu işlemler bilgisayar yardımıyla Instat © paket programı ve ANOVREP (Güç 1992) kullanılarak yapıldı. Sunumlarda ise Fig.P © grafik çizim programı kullanıldı. $P < 0,05$ ise bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.10. Kullanılan Kimyasallar

2-deoksi-D-glukoz (Aldrich D4601, ABD), 7-Nitro-İndazol (Sigma 5131, ABD), Atropin, Neostigmin (Adeka İlaç, Türkiye), İzotonik tuz çözeltisi (Eczacıbaşı, Türkiye), N⁰-Nitro-L-arjinin metil ester (Sigma 5751, ABD), N⁰-Nitro-L-arjinin (Aldrich N-1040-3, ABD), Üretan (Aarhus, Danimarka) firmalarından temin edildi.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 06 D07 101 003). Ayrıca bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 2006/6-7).

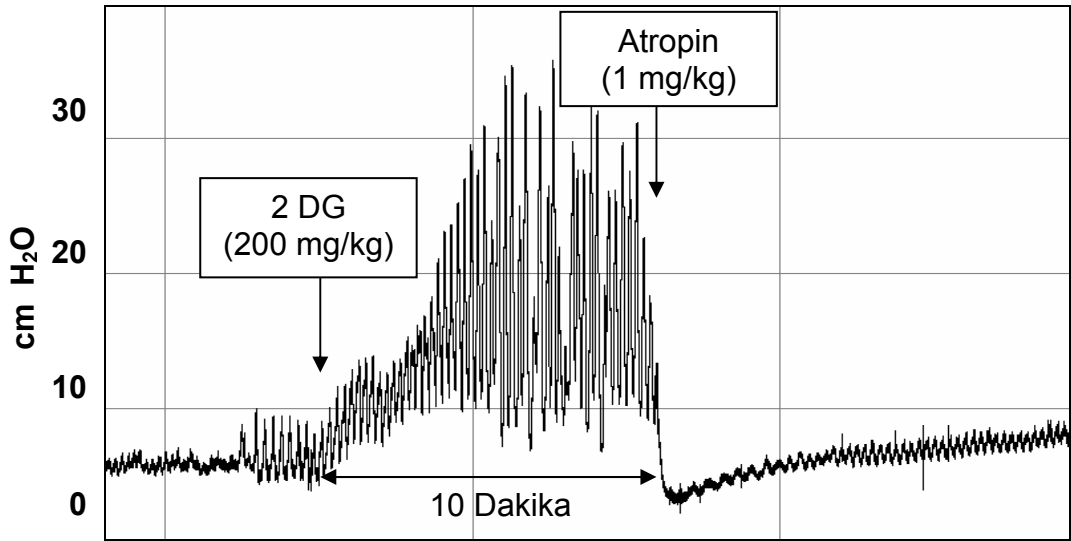
4. BULGULAR

4.1. Validasyon amaçlı deneyler

Oluşturduğumuz deney düzeneğinin kontrolü amacıyla yaptığımız deneylerde mide balonu yerleştirildikten sonraki ilk 10 dk'lık dinlenme döneminin ardından midenin ritmik kontraksiyonlarını kaydetmeyi başardık.

Daha sonra 100, 200 ve 400 mg/kg 2-DG uygulamaları ile mide motilitesindeki değişiklikleri kaydettik. 100 mg/kg 2-DG'ye verilen cevap diğer dozlara göre daha geç başlayıp daha düşük düzeyde kaldı. 200 ve 400 mg/kg dozlar arasında mide motilitesinde gözlenen değişikliklerin düzeyi, başlama süreleri ve devamlılıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu nedenle deneylere 200 mg/kg 2-DG kullanılarak devam edildi.

4.1.1. 2-DG – Atropin

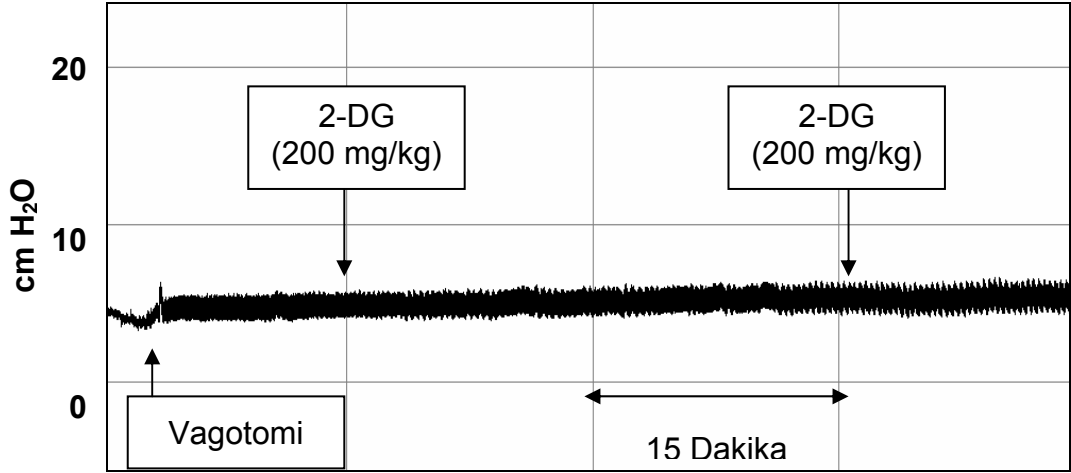


Şekil 4.1. 2-deoksi-D-glukozun mide motilitesine etkisi ve bu etkinin atropin ile önlenmesi.

Bu deneyde 2-DG mide motilitesinde hızlı bir yükselmeye neden oldu. İlk 2-4 dk içinde mide kontraksiyonlarının frekansı ile birlikte kasılma genlikleri artmaya başladı. Ortalama mide basıncı da bu değişikliklere paralel olarak yükselmeye başladı. Tüm bu değişiklikler yaklaşık 10-15 dk içerisinde stabilize olup 2 saat süre ile aynı şekilde devam etti. 2-DG'nin

mide motilitesinde neden olduğu bu değişiklikler atropin tarafından ortadan kaldırıldı (Şekil 4.1).

4.1.2. Vagotomi – 2-DG



Şekil 4.2. Bilateral vagotomi sonrası 2-DG'nin mide motilitesine etkisi

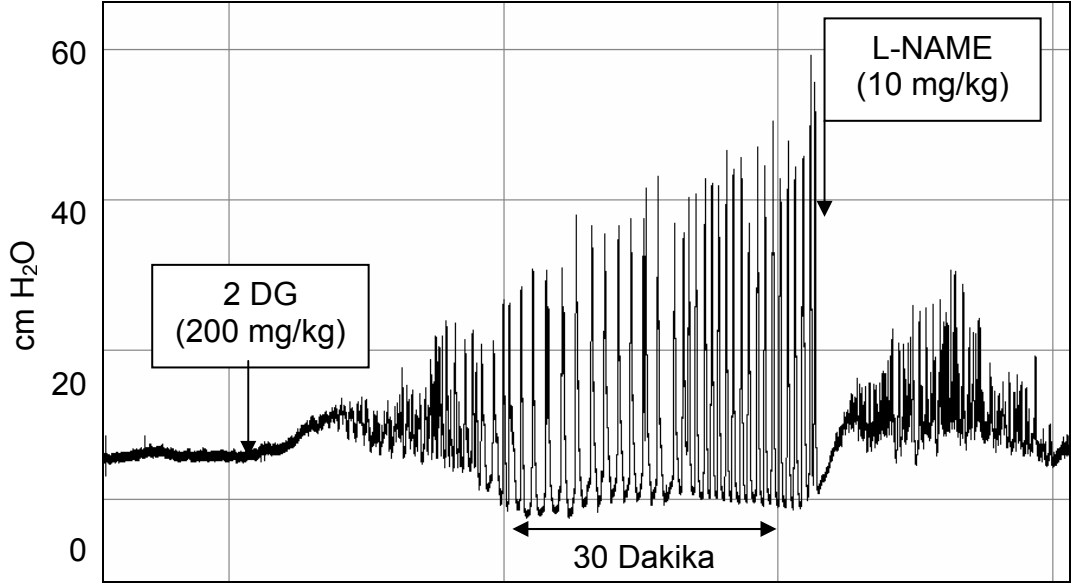
Bilateral vagotomi mide motilitesinde belirgin bir değişikliğe neden olmadı. Vagotomize sıçanlara uygulanan 200 mg/kg 2-DG mide motilitesini naif hayvanlarda olduğu gibi etkilemedi. Bunun üzerine 200 mg/kg 2-DG ek doz olarak uygulandı. Toplam 400 mg/kg 2-DG almış olan bu sıçanlarda da mide motilitesinde herhangi bir değişiklik kaydedilemedi (Şekil 4.2).

4.2. 2-deoksi-D-glukoz'un Mide Motilitesi Üzerine Etkileri

2-DG kullanıldığı tüm deney gruplarında ortalama mide-içi basıncını (Şekil 4.5), kasılmaların genliğini (Şekil 4.6) ve aynı zamanda sıklığını artırarak mide motilite indeksinde (Şekil 4.7) artışa neden oldu (Şekil 4.3-4.7).

4.2.1. L-NAME'in Etkisi

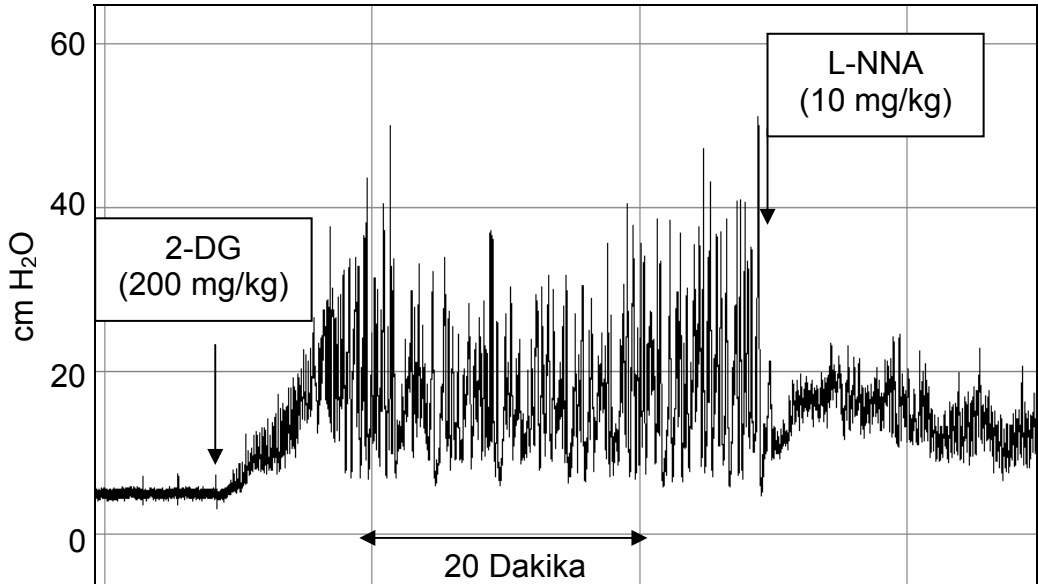
Bu deney modelinde L-NAME enjeksiyonu sonrasında mide motilitesini değerlendirmek için kullandığımız tüm parametrelerde düşüş gözlemlendi (Şekil 4.3, 4.5- 4.7).



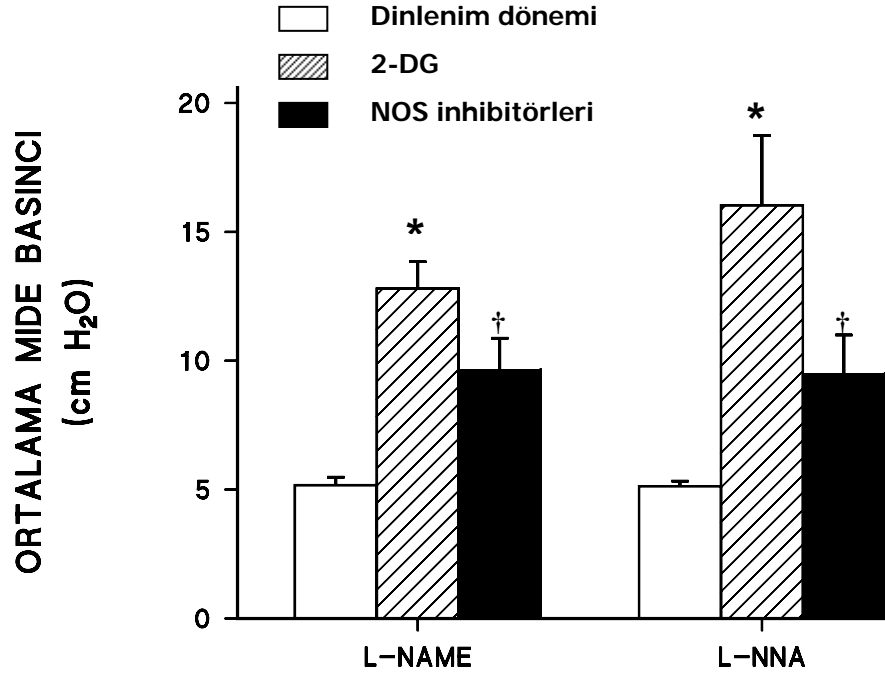
Şekil 4.3. 2-deoksi-D-glukoz uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NAME'in etkisi

4.2.2. L-NNA'nın Etkisi

L-NNA, L-NAME ile uyumlu şekilde etki göstererek ortalama mide basıncını, kasılma genliklerini ve motilite indeksini düşürdü (Şekil 4.4- 4.7).



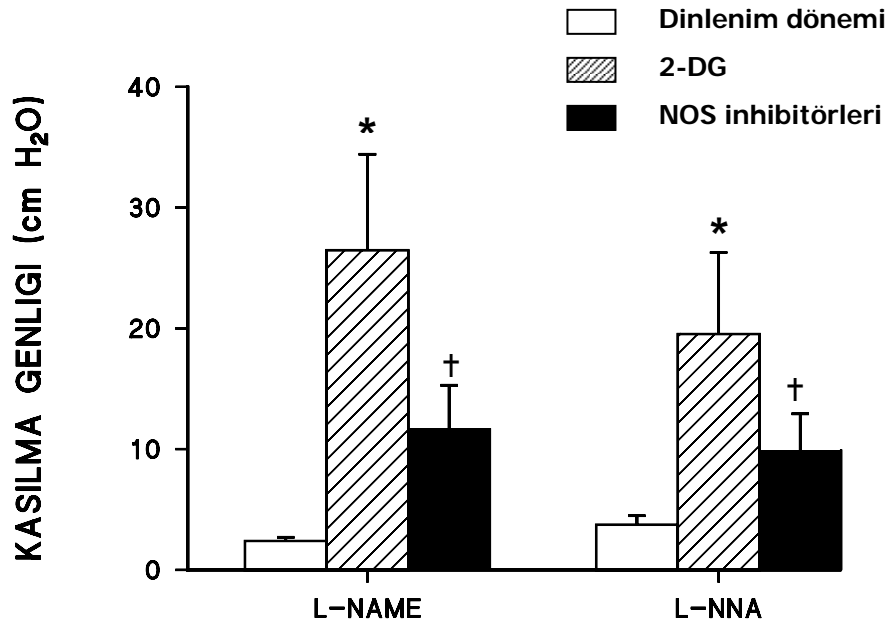
Şekil 4.4. 2-deoksi-D-glukoz uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NNA'nın etkisi



Şekil 4.5. Ortalama mide basıncına 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi.

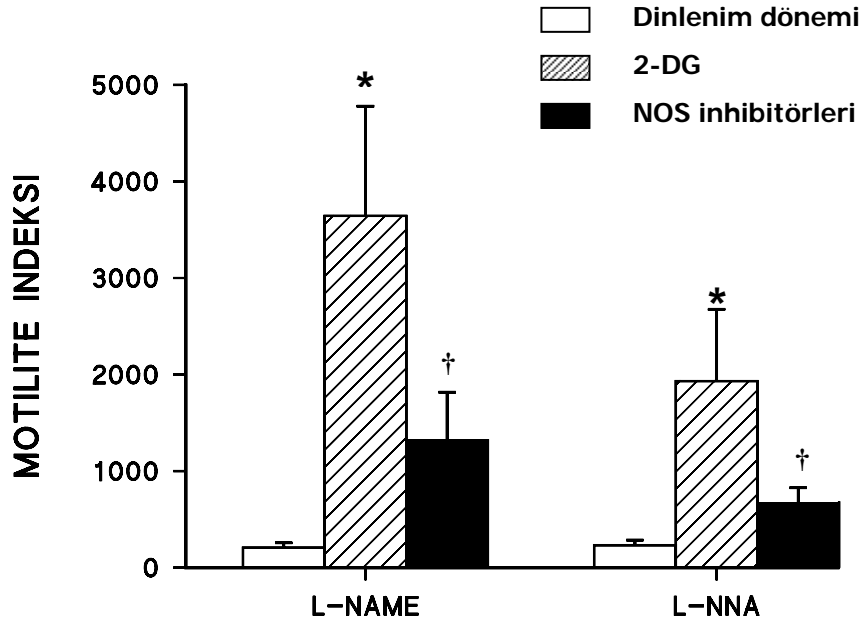
Dinlenim döneminde yaklaşık 5 cm H₂O olacak şekilde ayarlanan ortalama mide basıncını 2-DG (taralı sütunlar), L-NAME grubunda (n=7) $12,8 \pm 1,05$ 'e ($P=0,0156$) yükseltti, L-NAME uygulaması bu değeri $9,7 \pm 1,2$ cm H₂O düzeyine düşürdü ($P=0,0156$). 2-DG ikinci grupta (n=7) ortalama mide basıncını $16,0 \pm 2,7$ 'ye yükseltti ($P=0,0156$). L-NNA enjeksiyonundan sonra bu değer $9,5 \pm 1,5$ 'e indi ($P=0,0156$).

(*dinlenim dönemine göre, † 2-DG uygulanmasından sonra yapılan ölçümlere göre farkın anlamlılığını ifade eder)



Şekil 4.6. Kasılma genliğine 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi. 2-DG-L-NAME grubunun (n=7) dinlenme döneminde görülen kasılmaların genliği ortalama $2,4 \pm 0,3$ cm H₂O idi. 2-DG uygulamasının $26,5 \pm 7,9$ 'a yükselttiği ($P=0,0156$) bu değer L-NAME enjeksiyonu sonrasında $11,7 \pm 3,6$ 'ya düştü ($P=0,0156$). 2-DG ikinci grupta (n=7) $3,7 \pm 0,8$ cm H₂O olan dinlenme dönemi kasılma genliğini $19,5 \pm 6,7$ 'ye çıkarttı ($P=0,0313$) L-NNA uygulaması ise bu değeri $9,9 \pm 3$ cm H₂O düzeyine indirdi ($P=0,0156$).

(*dinlenme dönemine göre, † 2-DG uygulanmasından sonra yapılan ölçümlere göre farkın anlamlılığını ifade eder)



Şekil 4.7. Mide motilite indeksine 2-DG ve NOS inhibitörlerinin etkisi. 2-

DG-L-NAME grubunun (n=7) dinlenme döneminde $207,4 \pm 50,2$ cm H₂O olan motilite indeksini 2-DG $3634,6 \pm 1135,8$ 'e yükseltti ($P=0,0156$) bu değer L-NAME enjeksiyonu sonrasında $1326,0 \pm 490,8$ 'e düştü ($P=0,0156$). 2-DG, 2-DG-L-NNA grubunda (n=7) ise $232,1 \pm 53,3$ cm H₂O olan dinlenme dönemi motilite indeksini $1932 \pm 742,8$ 'e çıkardı ($P=0,0313$) L-NNA uygulaması ile bu değer $683,6 \pm 144,4$ cm H₂O düzeyine indi ($P=0,0156$).

(*dinlenme dönemine göre, † 2-DG uygulanmasından sonra yapılan ölçümlere göre farkın anlamlılığını ifade eder)

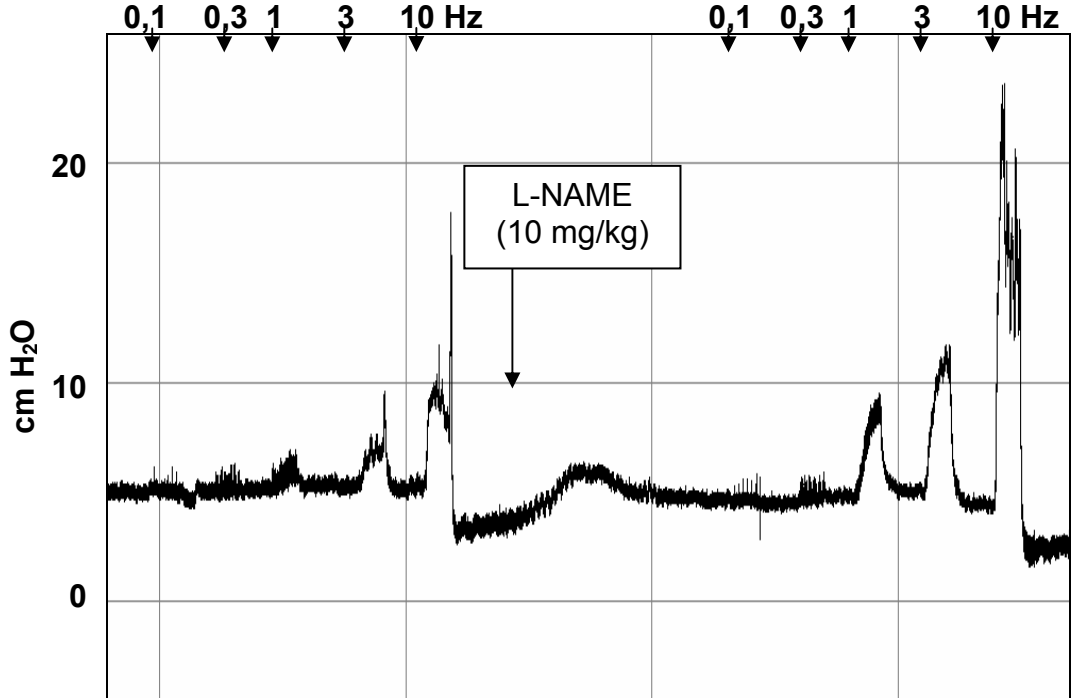
4.3. Elektriksel Stimülasyonun Mide Motilitesi Üzerine Etkileri

N. vagus'un servikal bölgeden elektriksel uyarımı, bu deney modeli ile çalıştığımız her iki grupta da mide basıncında frekansa bağımlı olarak belirgin bir artışa neden oldu (Şekil 4.8-4.13).

Mide motilitesinin frekansa bağımlı değişimini inceleyebilmek için bu iki grubun istatistiksel değerlendirilmesi NOS inhibitörlerinin uygulanmasından önceki kontrol ölçümleri ile sonraki değerler arasında tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi yapıldı.

4.3.1. L-NAME'in Etkisi

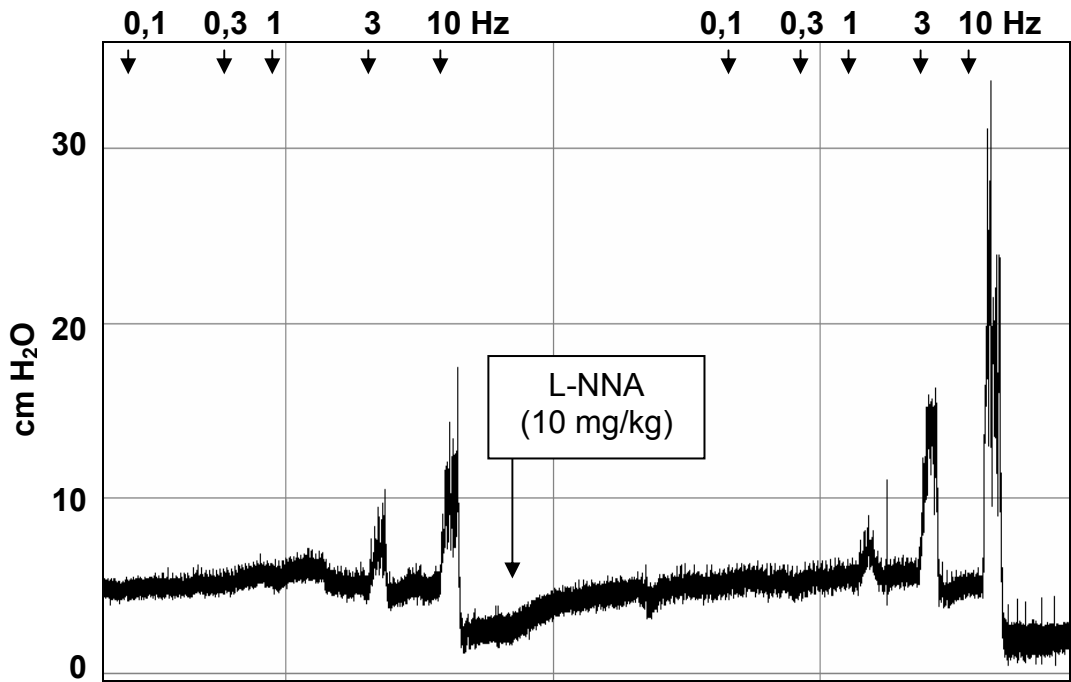
L-NAME uygulamasından sonra tekrarlanan stimülasyon cevaplarında anlamlı bir yükselme gözlemlendi. Bu deney modelinde NOS inhibisyonu hem ortalama mide basıncını, hem de kasılma genliklerini artırdı. Cevaplarda gözlenen artış frekansa bağımlıydı (Şekil 4.8, 4.10-4.11).



Şekil 4.8. Mide basıncının L-NAME uygulamasından önce ve sonra elektriksel uyarım cevapları

4.3.2. L-NNA'nın Etkisi

Dinlenme dönemi sonrası L-NAME grubunda olduğu gibi 0,1-0,3-1-3-10 Hz frekanslarla vagusun elektriksel uyarımı ortalama mide basıncını ve kasılma genliklerini artırdı. L-NNA enjeksiyonunu takiben aynı parametrelerle tekrarlanan vagal stimülasyona alınan cevaplar kontrole göre anlamlı şekilde yükseldi. Bu grupta da kaydedilen tüm cevaplar frekansa bağımlı olarak değişti (Şekil 4.6, Grafik 4.5, 4.7)

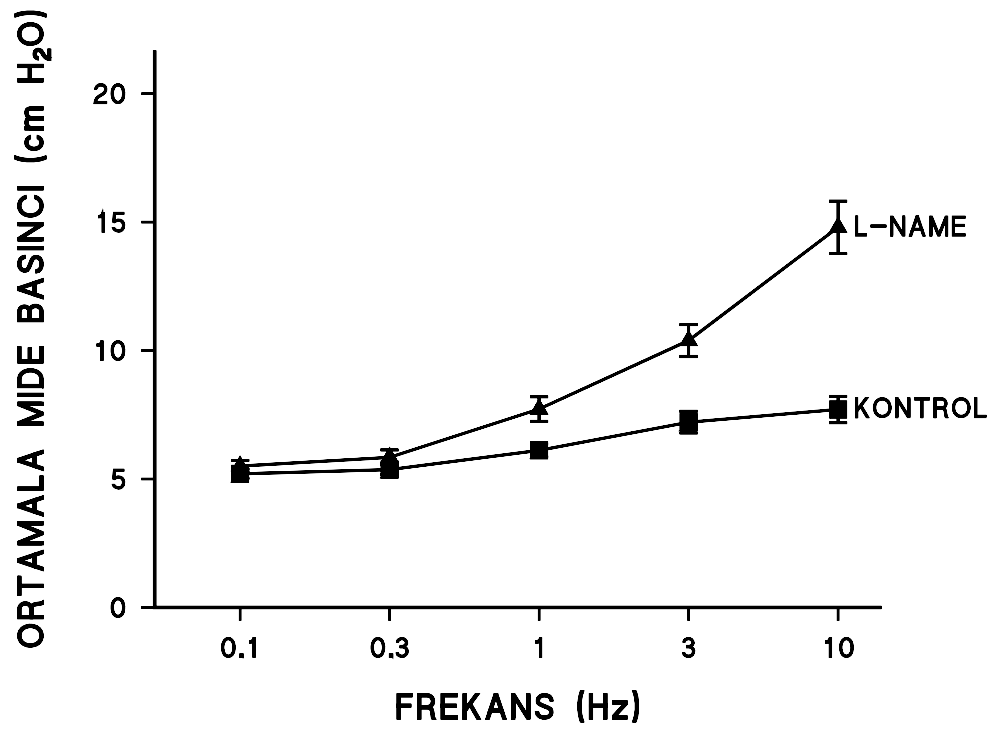


Şekil 4.9. Mide basıncının L-NNA uygulamasından önce ve sonra elektriksel uyarım cevapları

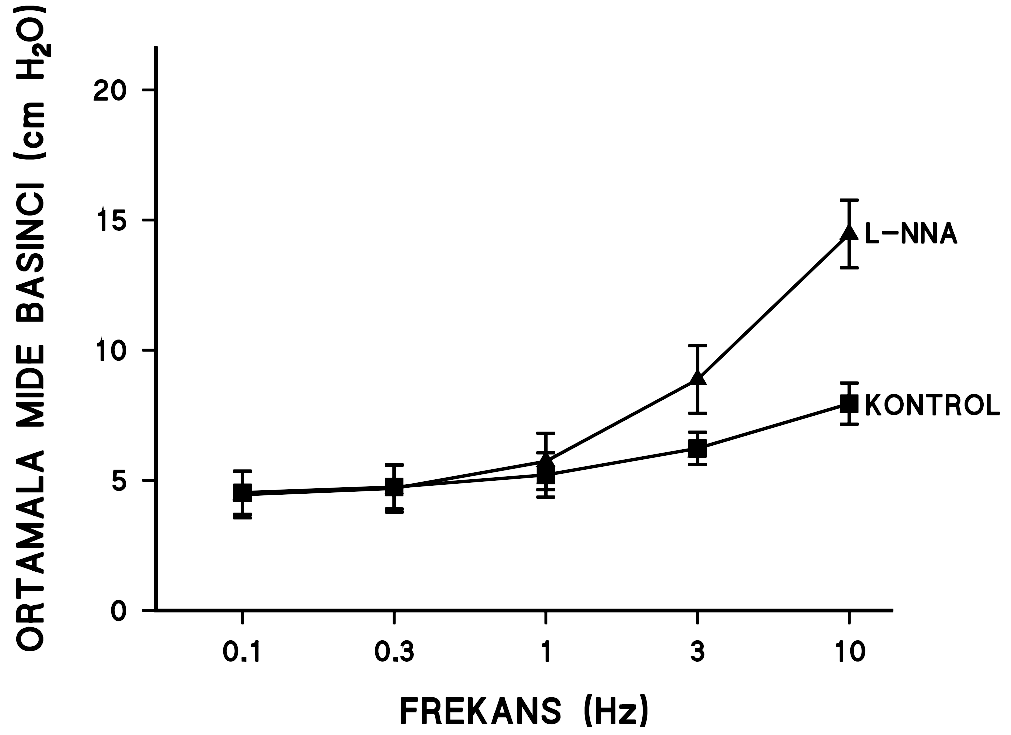
Tablo 4.1. Elektriksel stimülasyona ortalama mide basıncı (cm H₂O) yanıtları

	L-NAME		L-NNA	
	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası
0,1 Hz	5.2 ± 0.2	5.5 ± 0.2	4.5 ± 0.8	4.4 ± 0.9
0,3 Hz	5.4 ± 0.2	5.8 ± 0.3 [†]	4.7 ± 0.8	4.7 ± 0.9
1 Hz	6.1 ± 0.2	7.72 ± 0.5 ^{**}	5.2 ± 0.8	5.7 ± 1.1
3 Hz	7.2 ± 0.4	10.4 ± 0.6 ^{**}	6.2 ± 0.6	8.9 ± 1.3 [*]
10 Hz	7.7 ± 0.5	14.8 ± 1.0 ^{**}	7.9 ± 0.8	14.5 ± 1.3 [*]

Elektriksel stimülasyona, NOS inhibitörü uygulamasından önce ve sonra verilen cevaplar, birbiri ile Wilcoxon eşleştirilmiş dizi testi kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre L-NAME grubunda (n=7) 0,1 Hz dışında tüm frekanslarda NOS inhibitörü uygulaması ortalama mide basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu. L-NNA grubunda (n=6) ise bu fark ancak 3 Hz ve sonrasında gözlemlendi. ([†]: $P=0,0469$, *: $P=0,0313$, **: $P=0,0156$)



Şekil 4.10. Ortalama mide basıncı-frekans cevap eğrisine L-NAME'in etkisi. NOS inhibisyonu öncesi ve sonrası ölçümler ile frekans iki değişken olarak alınıp, kontrol ve L-NAME eğrilerine tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi uygulandığında ortalama mide basınçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark ($P<0,0001$) olduğu görüldü. Grupların kendi içinde cevaplarının frekansa bağlı ($P<0,0001$) olarak değiştiği ve frekansa bağlı görülen bu değişimin de gruplar arasında farklı olduğu ($P<0,0001$) tespit edildi.

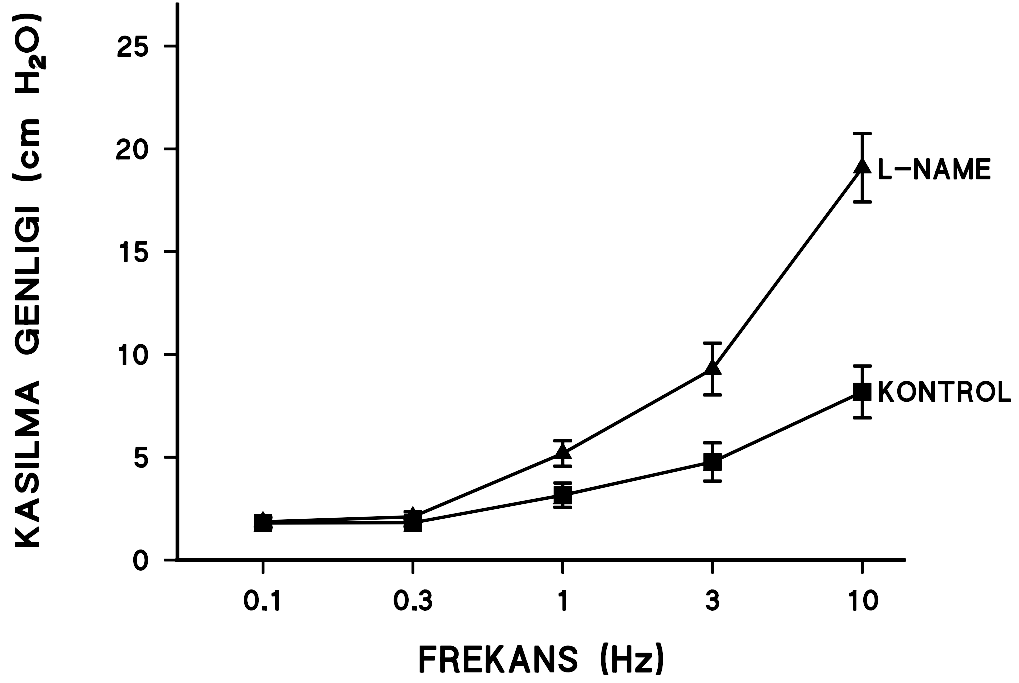


Şekil 4.11. Ortalama mide basıncı-frekans cevap eğrisine L-NNA'nın etkisi. NOS inhibisyonu öncesi ve sonrası ölçümler ile frekans iki değişken olarak alınıp kontrol ve L-NNA eğrilerine tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi uygulandığında ortalama mide basınçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark ($P=0,0277$) olduğu görüldü. Grupların kendi içinde cevaplarının frekansa bağlı ($P<0,0001$) olarak değiştiği ve frekansa bağlı görülen bu değişimin de gruplar arasında farklı olduğu ($P<0,0001$) tespit edildi.

Tablo 4.2. Elektriksel stimülasyona kasılma genliği (cm H₂O) yanıtları

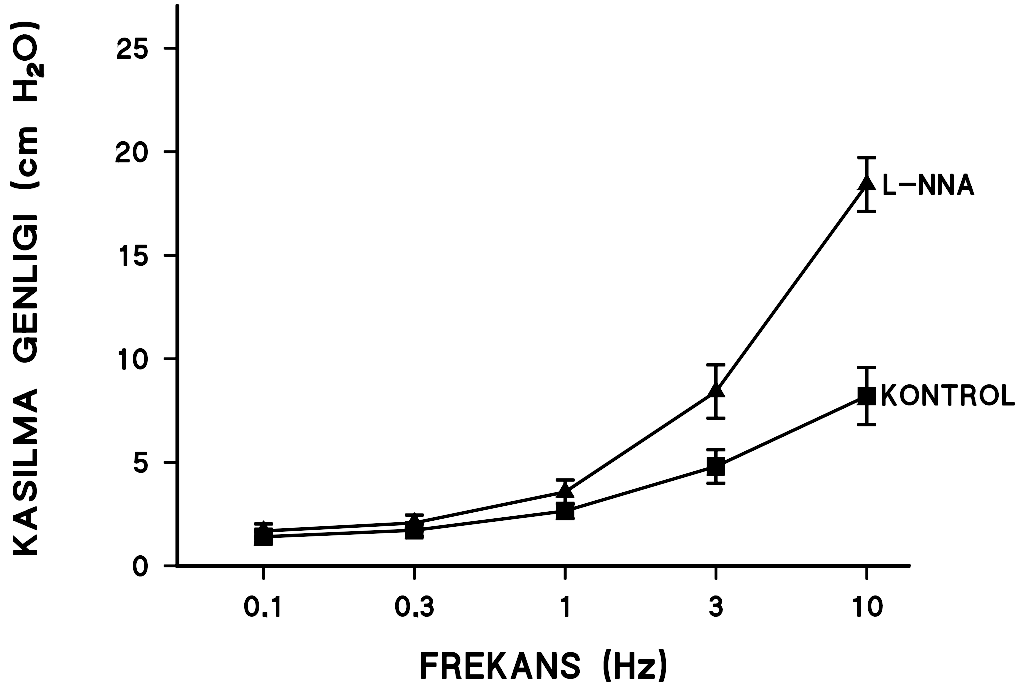
	L-NAME		L-NNA	
	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası
0,1 Hz	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3
0,3 Hz	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2,1 ± 0,4
1 Hz	3,2 ± 0,6	5,2 ± 0,7 [†]	2,6 ± 0,4	3,6 ± 0,6
3 Hz	4,8 ± 0,9	9,3 ± 1,3 [†]	4,8 ± 0,8	8,4 ± 1,3*
10 Hz	8,2 ± 1,3	19,1 ± 1,7 [†]	8,2 ± 1,4	18,4±2,8*

Elektriksel stimülasyona NOS inhibitörü uygulamasından önce ve sonra verilen cevaplar birbiri ile Wilcoxon eşleştirilmiş dizi testi kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre, NOS inhibitörü uygulaması, L-NAME grubunda (n=7) 1 Hz'den başlayarak tüm frekanslarda kasılma genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu. L-NNA grubunda (n=6) ise istatistiksel anlamlılık ancak 3 Hz ve sonrasında gözlemlendi. ([†]: $P=0,0156$, *: $P=0,0313$)



Şekil 4.12. Kasılma genliği-frekans cevap eğrisine L-NAME'in etkisi.

NOS inhibisyonu öncesi ve sonrası ölçümler ile frekans iki değişken olarak alınıp kontrol ve L-NAME eğrilerine tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi uygulandığında kasılma genliklerinde gruplar arasında anlamlı bir fark ($P=0,0008$) olduğu görüldü. Grupların kendi içinde cevaplarının frekansa bağlı ($P<0,0001$) olarak değiştiği ve frekansa bağlı görülen bu değişimin de gruplar arasında farklı olduğu ($P<0,0001$) tespit edildi.



Şekil 4.13. Kasılma genliği-frekans cevap eğrisine L-NNA'nın etkisi.

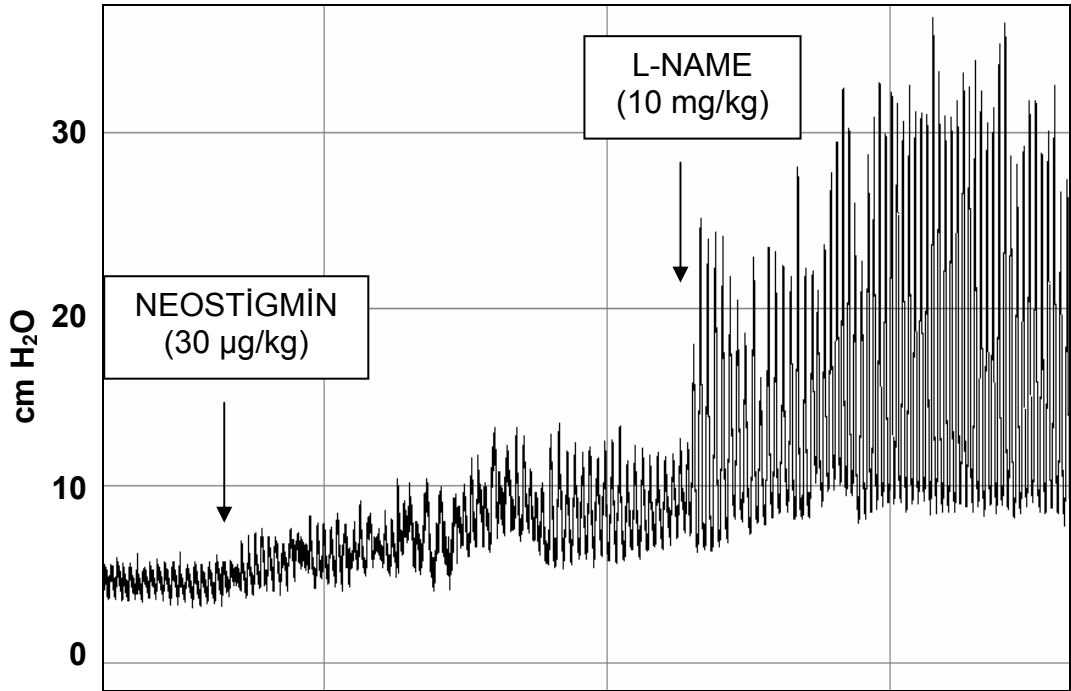
NOS inhibisyonu öncesi ve sonrası ölçümler ile frekans iki değişken olarak alınıp kontrol ve L-NNA eğrilerine tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi uygulandığında kasılma genliklerinde gruplar arasında anlamlı bir fark ($P=0,0035$) olduğu görüldü. Grupların kendi içinde cevaplarının frekansa bağlı ($P<0,0001$) olarak değiştiği ve frekansa bağlı görülen bu değişimin de gruplar arasında farklı olduğu ($P<0,0001$) tespit edildi.

4.4. Neostigminin Mide Motilitesi Üzerine Etkileri

Bu deney modeli kullanılarak toplam 6 sıçan üzerinde çalışıldı ve bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan neostigmin hayvanların tümünde ortalama mide-içi basıncını ($P=0,0313$), kasılma genliğini ($P=0,0313$) ve mide motilite indeksini anlamlı olarak ($P=0,0313$) artırdı (Şekil 4.14).

4.4.1. L-NAME'in Etkisi

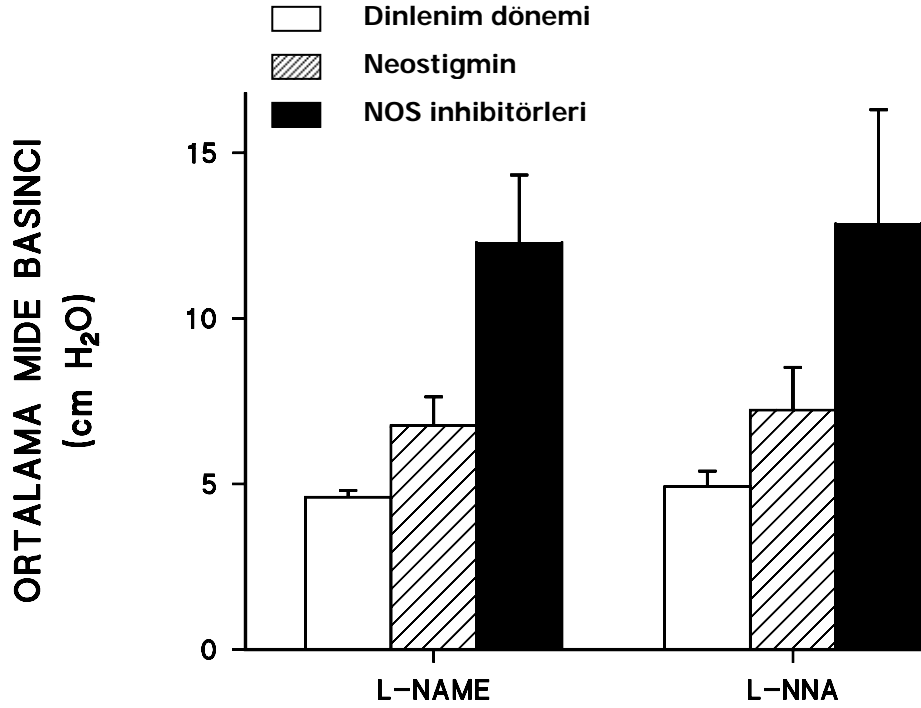
Neostigminin etkisi kaydedildikten sonra yapılan L-NAME enjeksiyonu her üç parametrede belirgin bir yükselmeye neden oldu (Şekil 4.14-4.17).



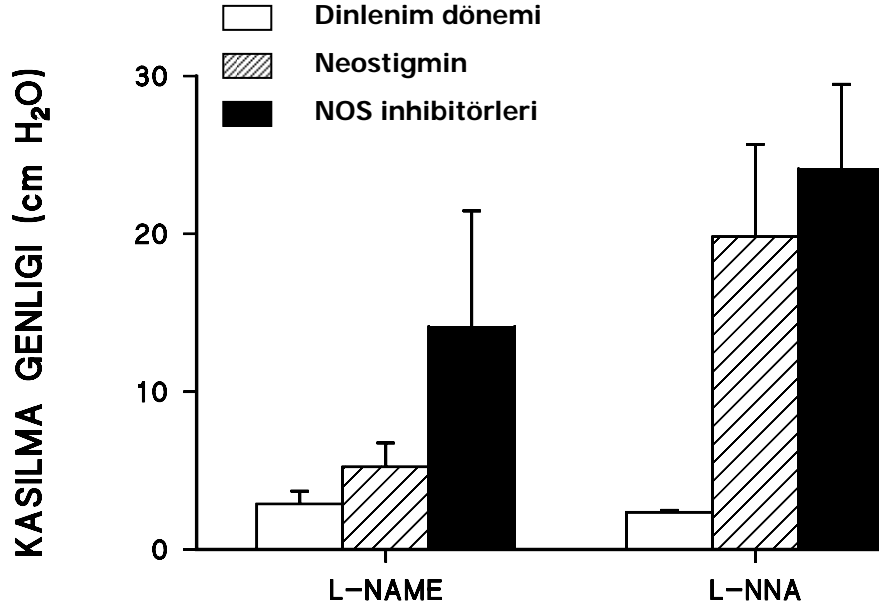
Şekil 4.14. Neostigmin uygulaması ile artan mide motilitesi üzerine L-NAME'in etkisi

4.4.2. L-NNA'nın Etkisi

L-NAME uygulamasında olduğu gibi L-NNA enjeksiyonu sonrasında da ortalama mide-içi basıncı, kasılma genliği ve mide motilite indeksinde neostigmin uygulamasından sonra elde edilen değerlere göre artış görüldü (Şekil 4.15-4.17).

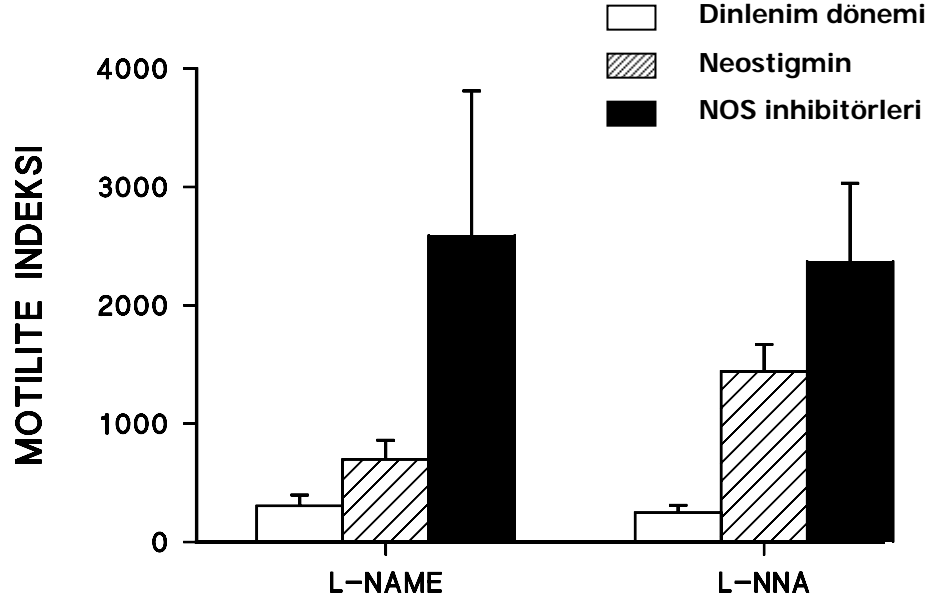


Şekil 4.15. Ortalama mide basıncına neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi. Dinlenim döneminde yaklaşık 5 cm H₂O olacak şekilde ayarlanan ortalama mide basıncını ilk grupta neostigmin $6,8 \pm 0,9$ 'a, L-NAME uygulaması bu değeri $12,3 \pm 2,1$ cm H₂O düzeyine yükseltti. Neostigmin ikinci grupta ortalama mide basıncını $7,2 \pm 1,3$ 'e yükseltirken, L-NNA enjeksiyonundan sonra bu değer $12,9 \pm 3,4$ 'e çıktı.



Şekil 4.16. Kasılma genliğine neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi.

İlk grubun dinlenme döneminde $2,9 \pm 0,8$ cm H₂O olan kasılma genliği neostigmin enjeksiyonu ile $5,2 \pm 1,5$ 'e, bu değerde L-NAME uygulaması sonrası $14,2 \pm 7,3$ düzeyine çıktı. Neostigmin ikinci grupta $2,4 \pm 0,1$ cm H₂O olan dinlenme dönemi kasılma genliğini $19,8 \pm 5,8$ 'e yükseltti. L-NNA enjeksiyonundan sonra bu değer $24,2 \pm 5,3$ 'e çıktı.



Şekil 4.17. Motilite indeksine neostigmin ve NOS inhibitörlerinin etkisi.

İlk grubun dinlenim döneminde $306,0 \pm 91,5$ cm H₂O olan motilite indeksini neostigmin $699,3 \pm 161,3$ 'e yükseltti bu değer L-NAME enjeksiyonu sonrasında $2594,7 \pm 1216,6$ 'ya çıktı. Neostigmin ikinci grupta $247,3 \pm 63,2$ cm H₂O olan dinlenim dönemi motilite indeksini $1442,7 \pm 227$ 'ye çıkardı, L-NNA uygulaması ile bu değer $2374,0 \pm 657,3$ cm H₂O düzeyine yükseldi.

5. TARTIŞMA

5.1. Kullanılan Yönteme Yönelik

Yüzyıldan uzun süredir midenin motor fonksiyonlarını inceleyen çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalarda *in-vitro* ve *in-vivo* değişik yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler arasından *in-vitro* organ banyolarında mide düz kas şeritleri ile yapılan çalışmalar bizlere önemli veriler sağlasa da, bu tip düzeneklerle birden fazla fizyolojik sistemin etkin olduğu mekanizmaları incelemek *in-vivo* çalışmalara göre daha zordur (Quintana ve ark., 2004; Suzuki ve ark., 2006). Bizim çalışmamız gibi birçok fizyolojik kontrol sisteminin etkileşiminin öngörüldüğü araştırmalarda tüm-hayvan (whole animal) deneylerinin planlanması daha anlamlı olacaktır. Mide motilitesi *in-vivo* çalışmalarda iki temel yöntemle kaydedilebilir. Yüzeysel gerim çevirgeçlerinin midenin serozal yüzeyine yerleştirilmesi kasılmaların kaydedilmesinde başarı ile kullanılan yöntemlerden biridir (Sarna ve ark., 1993; Krantis ve ark., 1998; Ishiguchi ve ark., 2000). Ancak böyle bir sistem kullanıldığında alınan yanıtların midenin kısıtlı bir alanının fonksiyonlarını yansıttığı unutulmaması gereken bir ayrıntı olarak karşımıza çıkar (Krowicki ve ark., 1997). Bu nedenle biz çalışmamızda tüm korpus ve antrumun motor fonksiyonunu yansıtabilecek bir yöntem kullanmayı tercih ettik. Lateks bir balon yardımı ile mide basıncının ölçümüne dayanan bu teknik uzun süre önce tanımlanmıştır ve halen birçok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır (Tsukamoto ve ark., 1967; Andrews ve Scratcherd, 1980; Quintana ve ark., 2001; Cruz ve ark., 2007).

Bu araştırma için, anabilim dalımızda ilk defa, mide motilitesinin değerlendirilmesi için lateks bir balon aracılığı ile basınç değişikliklerinin kaydına dayanan bir deney düzeneği hazırlandı. Kullandığımız volümetrik basınç çevirgeci, yapılan kalibrasyon işleminden sonra 0,5 cm H₂O'luk basınç değişikliklerine aynı şekilde tekrarlanan ve artan basınç değerleri için lineer cevaplar verdi. Kurulan yeni sistemi test etmek amacı ile yapılan ön çalışmalarda mide-içi basıncı başarılı bir şekilde kaydedildi.

Mide hareketleri üzerine etkileri uzun süre önce tanımlanmış olan 2-DG'nin çalışmada kullanılacak dozunu belirlemek amacıyla yaptığımız deneylerde 100 mg/kg 2-DG'ye verilen cevap Cato ve ark.'nın (1990) bulgularıyla uyumlu olarak kullandığımız diğer dozlara göre daha geç başlayıp daha düşük düzeyde kaldı. 2-DG 200 ve 400 mg/kg dozlarda kullanıldığında ise mide motilitesinde gözlenen değişikliklerin düzeyi, başlama süreleri ve devamlılıkları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Dolayısıyla, literatürle de uyumlu olacak şekilde, çalışmada kullanılacak 2-DG dozu 200 mg/kg olarak belirlendi (Cato ve ark., 1990; Quintana ve ark., 2001).

2-DG ile yaptığımız ön deneyler, bu maddenin santral sinir sistemi üzerinden etki edip vagus aracılı bir mekanizma ile mide-içi basıncını artırdığını gösterdi. Bu bulgu konu hakkındaki literatürle tamamen uyumlu idi (Tsukamoto ve ark., 1967; Andrews ve Scratcherd, 1980; Cato ve ark., 1990; Quintana ve ark., 2001). Nitekim, Tsukamoto ve ark.'nın (1967) köpeklerde ve Andrews ve Scratcherd'in (1980) dağ gelincikleri üzerinde yaptığı çalışmalar da 2-DG'nin mide motilitesini artırdığını ve bu etkinin vagotomi ya da atropin uygulaması ile ortadan kalktığını göstermişti.

Mide hareketlerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan eğri altındaki alanın ölçümü ilk olarak Andrews ve ark.'nın 1976 yılında ortaya attıkları bir yöntemdir (Andrews ve ark., 1976). Daha sonraki çalışmalarda birim zamanda eğri altındaki alan ölçümleri "motilite indeksi" olarak adlandırılmış ve mide hareketliliğinin incelendiği her tür çalışmada yoğun olarak kullanılmıştır (Cato ve ark., 1990; Schmidt ve ark., 2003; Meile ve ark., 2006). Biz de çalışmamızda mide motilitesini değerlendirirken kasılma genliği ve ortalama mide basıncının yanı sıra motilite indeksini de kullandık. Böylece literatürle de uyumlu şekilde, kasılmaların frekansı ve genliklerindeki değişimlerin etkisini birlikte değerlendirmemiz mümkün oldu (Andrews ve ark., 1976; Cato ve ark., 1990).

Yaptığımız tüm deneylerde mide motilitesini değerlendirmek için kullandığımız her üç parametrenin bulguları birbirleriyle ve konu hakkında daha önce yayınlanmış çalışmalarla tamamen uyumluydu (Tsukamoto ve

ark., 1967; Andrews ve Scratcherd, 1980; Cato ve ark., 1990). Bu veriler, mide motilitesinin kaydı ve değerlendirilmesinde etkin ve geçerli bir yöntem tesis edildiğini gösterir.

5.2. Kullanılan İstatistiksel Yönteme Yönelik

Gastrik motiliteyi değerlendirmekte kullanılan parametreler grup içinde geniş bir dağılım gösterebildiği için bu konuya yönelik çalışmaların istatistiksel değerlendirmelerinde eşleştirilmiş testlerin kullanılması tercih edilir (Cato ve ark., 1990; Tanaka ve ark., 2005; Cruz ve ark., 2007). Çünkü eşleştirilmiş testlerin kullanılmadığı durumlarda, Quintana ve ark.'nın (2001) ve Schmidt ve ark.'nın (2003) çalışmalarında olduğu gibi, gösterilen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması söz konusu olabilir. Bu nedenle biz araştırma planımızı her deneğin aynı zamanda kendi kontrolü olmasını sağlayacak şekilde oluşturup, gerekli yerlerde istatistiksel incelemelerimizi Wilcoxon eşleştirilmiş dizi testi ile yaptık. Bu noktada kullanılabilecek bir diğer yöntem Student'in eşleştirilmiş t-testi olabilirdi. Ancak Student'in eşleştirilmiş t-testi parametrik varsayımlardan yola çıkarken Wilcoxon eşleştirilmiş dizi testi non-parametrik bir yöntem olup geniş dağılımlı verilerin değerlendirilmesinde daha etkilidir.

Elektriksel stimülasyon deney modeli ile aldığımız sonuçları ise, motilitenin frekansa bağımlı değişimlerini de gösterebilmek için, tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi ile değerlendirdik. Nitekim anlık değerlendirmeler yaptığımızda düşük frekanslar için grupların birbirinden farklı eğilimlerde cevaplar verdiğini düşündürecek sonuçlar aldık. Bu şekilde bir inceleme yanıtıcı olabileceği için iki yönlü bir değerlendirme yöntemi kullanmayı tercih ettik.

5.3. Bulgulara Yönelik

2-DG deney modeli ile yaptığımız deneyler sonucunda, 2-DG'nin mide motilitesini tüm parametrelerde yaptığı tutarlı değişikliklerle artırdığını, bu etkinin NOS inhibitörleri tarafından düşürüldüğünü tespit ettik.

Elektriksel stimülasyon deney modeli ile yaptığımız deneyler, N. vagus'un elektriksel olarak uyarımının mide motilitesini frekansa bağımlı şekilde artırdığını, bu etkinin NOS inhibitörleri tarafından kuvvetlendirildiğini gösterdi.

Neostigmin deney modeli ile aldığımız sonuçlar elektriksel stimülasyon deney modeli ile uyumluydu. Neostigmin uygulaması mide motilitesini artırırken, bu etki NOS inhibitörleri tarafından potansiyelize edildi.

5.3.1. 2-DG ile NO Arasındaki Etkileşim

2-DG ve NO arasındaki etkileşimi incelemek için yaptığımız ilk grup deneyde, non-spesifik NOS inhibitörleri arasından, son dönemde mide motilitesi çalışmalarında olduğu gibi birçok araştırma dalında sıklıkla tercih edilen L-NAME'i kullandık (Wu ve ark., 1996; Ishiguchi ve ark., 2000; Tu ve Budelman, 2000; Shibasaki ve ark., 2002; Majithiya ve ark., 2005; Cruz ve ark., 2007). Bu deneylerden elde ettiğimiz veriler NO ile 2-DG arasında güçlü bir etkileşim olduğunu, hatta 2-DG'nin mide-içi basıncını artırabilmesi için NO'nun gerekli olduğunu ima ediyordu. Oysa ki direkt mide düz kasına etki eden NO'nun gevşemeye neden olduğu açık bir fizyolojik bulgudur (Cannon ve Leib, 1911; Desai ve ark., 1991; Costa ve ark., 1992; McConalogue ve Furness, 1993). Bu nedenle L-NAME'nin, 2-DG'nin neden olduğu mide motilitesindeki artışı NOS inhibisyonu dışında farklı bir yolla azaltmış olabileceğini düşündük. Buxton ve ark. (1993) gastrointestinal sistemde NO etkisini araştırmak üzere planlanan bazı çalışmalarda L-NAME'in kolinerjik cevabı baskıladığını farkettiler ve 1993'te yayınladıkları çalışmalarında L-NAME ve diğer arjinin alkil esterlerinin muskarinik reseptörleri yarışmalı olarak inhibe ettiğini, L-NNA ve L-NMMA'nın ise böyle bir etkisinin olmadığını gösterdiler.

Biz de deneylerimizi antimuskarinik etkisi olmadığı bilinen L-NNA ile tekrarladık. Bir diğer non-spesifik NOS inhibitörü olan L-NNA ile yaptığımız deneylerin sonucu L-NAME grubuyla tamamen uyumluydu. Her iki gruba

uygulanan NOS inhibitörleri 2-DG'nin ortalama mide-içi basıncı, kasılma genliği ve motilite indeksinde neden olduğu artışı inhibe etti.

Bugüne kadar NO ile 2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkileşimine değinen tek çalışma Quintana ve ark. (2001) tarafından yayınlanmıştır. Aslında bir endotoksemi araştırması olan bu çalışmaya göre L-NAME, 2-DG'nin mide-içi basıncına etkisini değiştirmez. Ancak bu çalışmada deney düzenekleri elvermediği için mide motilitesi değerlendirilirken eşleştirilmiş testler kullanılamamıştır. Bu durum, bizim çalışmamızla benzer yönde kaydettikleri değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına neden olmuş olabilir. Bunun yanında bir motilite çalışması olmasa da Hasebe ve ark.'nın (2005) bulguları bizimkilerle uyumlu şekilde 2-DG ve NO arasında aktive edici bir etkileşim olabileceğini ortaya koymuştur. Söz konusu çalışmada Hasebe ve ark. L-NNA'nın 2-DG'nin neden olduğu mide asit salgısındaki artışı doza bağımlı şekilde inhibe ettiğini gösterdiler. Bizim bulgularımız, bu çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde sonuçlarımızın literatür ile uyumlu ve konu hakkında açıklayıcı olduğu söylenebilir.

5.3.2. 2-DG ile NO Arasındaki Etkileşimin Santral/Periferik Ayrımı

Her ne kadar 2-DG'nin mide üzerindeki etkileri için sağlam bir vagal iletimin şart olduğu, dolayısı ile 2-DG'nin santral sinir sisteminde etki gösterdiği düşünülüyor ise de, Soldani ve ark.'nın (1992) yayınladıkları çalışma midedeki kapsaisin duyarlı duyuşal liflerin 2-DG bağımlı mide asit salgısının vagal kontrolünde rol aldığını gösterdi. Bu sonuç 2-DG'nin periferik yolla da etkili olabileceğini ve/veya santral sinir sistemi dışında etkileştiği mekanizmaların kendi etkilerini değiştirebileceğini gösterir.

Ayrıca Meile ve ark. (2006) sistemik yolla uyguladıkları L-NMMA'nın gastrik motilite indeksini düşürdüğünü ancak spontan kasılmaların frekansını artırdığını gösterdiler ve NO'nun düz kas üzerine direkt etkisi gevşetici yönde olduğuna göre burada indirekt nörojenik bir etkinin söz konusu olması gerektiğini ileri sürdüler.

2-DG ve NO ile ilgili değişik çalışmalardan elde edilen yukarıdakilere benzer bulgular bu iki maddenin arasındaki etkileşimin nerede gerçekleşiyor olabileceği sorusunu bizim için daha karmaşık hale getirdi. Bu nedenle ilk aşamada söz konusu etkileşimin santral sinir sistemi içinde mi yoksa dışında bir yerde mi gerçekleştiğini belirlemek istedik. Bu nedenle, öncelikle santral etkileri ortadan kaldırarak deneylerimizi tekrarladık. Bu amaçla uygulanan vagotomi 2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkilerini ortadan kaldırdığı için bu etkiyi taklit edebilmek amacıyla *N. vagus* servikal bölgeden elektriksel olarak uyarıldı. Bu uyarım mide motilitesini frekansa bağımlı Şekilde artırdı. L-NAME ve L-NNA ile ayrı ayrı yaptığımız deneyler sonucunda NOS inhibisyonu, elektriksel stimülasyonun mide motilitesi üzerindeki etkilerini potansiyelize etti. İlk grup deneyimizle çelişen bu sonuçlar üzerine vagusu elektriksel olarak uyardığımızda içerisinde bulunan kolinerjik parasempatik lifler kadar NANC lifleri de uyardığımızı ve bu durumun temelde kolinerjik lifler aracılığı ile gerçekleşecek ters yönde bir etkileşimi gölgelemiş olabileceğini düşündük. Aslında Zheng ve ark. (1999) mideye giden ve NO içeren vagal nöronların çok büyük kısmının fundusta sonlandığını, bizim mide motilitesini kaydettiğimiz korpus ve antruma giden çok az sayıda NO içeren nöron olduğunu göstermişlerdi. Bu bulguya rağmen biz NANC liflerin uyarımının karıştırıcı bir faktör olması ihtimalini ortadan kaldırmak istedik. Bu nedenle mide motilitesini, bir asetilkolinesteraz inhibitörü olup, NANC iletim ile etkileşimi olmasını beklemediğimiz, neostigmin kullanarak direkt kolinerjik uyarımla artırdık. NOS inhibitörleri bu durumda da mide motilitesinde artışa neden oldu. Bu bulgular bize santral sinir sistemi dışında NOS inhibisyonunun mide motilitesinde artışla sonuçlandığını gösterir.

Mide hareketlerinin primer kontrolünü sağlayan enterik sinir sistemi eksitatör sinir sonlanmalarında Ach kullanır (Silverthorn^a, 2004). Ayrıca myenterik ve submukozal pleksus nöronları üzerinde sonlanan parasempatik sinir sistemi lifleri de nörotransmitter olarak Ach salıverir (Kutchai^c, 2004). Mide motilitesini artıran en önemli iki kontrol sisteminde Ach'nın sahip olduğu bu rol bir asetilkolin esteraz inhibitörü olan neostigminin motilite/dismotilite çalışmalarında sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur.

Neostigmin ile midenin motor fonksiyonları üzerine yapılan daha önceki çalışmalar bizim bulgularımızla da uyumlu olarak asetilkolin esteraz inhibisyonunun mide motilitesini artırdığını göstermektedir (Weisbrodt ve ark., 1971; Andrews ve Scratcherd, 1980; Ruwart ve ark., 1980; Stefano ve ark., 2006). Enterik ve parasempatik sinir sisteminin inhibitör yollarında kullanılan NO ise gastrik düz kasta Rho A kinaz inaktivasyonu ve Ca^{+2} kanal blokajı ile gevşemeye neden olur (Bruckdorfer, 2005). Bu raporlar bizim neostigmin ile NOS inhibitörleri arasında gösterdiğimiz potansiyelize edici etkileşimi açıklar niteliktedir.

Tüm verilerimiz bir arada değerlendirildiğinde elektriksel stimülasyon modeli ve neostigmin modeli ile aldığımız sonuçların 2-DG deneylerimizle zıt olması dikkat çekici bir bulgudur.

5.4. 2-DG ile NO Arasındaki Etkileşimin Santral Sinir Sistemindeki Lokalizasyonu Hakkında Önermeler

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular bir arada değerlendirdiğinde 2-DG-NO arasında gösterdiğimiz etkileşimin santral sinir sistemi dışında gerçekleşiyor olamayacağı söylenebilir. Bu durumda NOS inhibisyonunun 2-DG'nin mide motilitesi üzerindeki etkilerini belirgin şekilde azaltıyor olması NO'nun santral sinir sisteminde eksitatör nörotransmitter/nöromodülatör rol oynadığı bir yolağın varlığını düşündürür.

Böyle bir yolağı ararken 2-DG'nin santral sinir sisteminde etki ettiği mide motilitesi ile ilişkili olabilecek merkezlerden yola çıkmak mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Bu noktada 2-DG ile ilgili genel bilgilerimize geri dönersek santral sinir sisteminde vagal stimülasyon yaparak mide hareketlerini artırdığını, yüksek dozlarda hipotalamus bağlantılı bir mekanizma ile mide motilitesini azalttığını, yine hipotalamus üzerine etki ederek hipotermiye neden olduğunu ve daha yüksek dozlarda hücre içinde neden olduğu glukoprivik etki nedeniyle konvüzyonlara yol açabildiğini hatırlayabiliriz (Colin-Jones ve Himsworth, 1970; Andrews ve Scratcherd, 1980; Cato ve ark., 1990; Breier ve ark., 1993; Hervias ve ark., 2000).

Bu bilgileri mide motilitesinin kontrolünde etkili olan nöral sistemlerle karşılaştırdığımızda hipotalamus ile vagusun dorsal motor çekirdeği (DVN) arasında uzanan yolak ilgi çekmektedir.

2-DG ve NO arasında söz konusu etkileşimin bu yolak üzerinde nerede gerçekleşiyor olabileceği konusunda yaptığımız taramalar sonucu birbiri ile çelişkili yayınlara ulaştık. Şöyle ki; son yıllarda yapılan çalışmalar DVN'nin bölgesel uyarımının midede eksitatör ya da inhibitör yanıt oluşturabileceğini ve her iki durumda da yanıtın NO'dan bağımsız olduğunu gösterse de Quintana ve ark.'nın (2005) bulguları bu durumla çelişiyordu (Cruz ve ark., 2007). Onlar lipopolisakkarid enjeksiyonunun dorsal vagal çekirdekte nNOS transkripsiyonunu artırarak 2-DG'nin neden olduğu mide-içi basıncındaki artışı inhibe ettiğini gösterdi (Quintana ve ark., 2005). Benzer şekilde Krowicki ve ark. (1997) dorsal vagal çekirdeğe L- arg microenjeksiyonunun mide-içi basıncını düşürdüğünü, L-NAME mikroinjeksiyonunun ise mide-içi basıncını yükselttiğini gösterdiler. Bu bulgular beraber değerlendirildiğinde NO'nun DVN'de artmasının 2-DG'nin etkisini baskıladığı ve bu bölgede eksitatör değil fakat inhibitör rol oynuyor olabileceğini gösterir.

Bu çalışmalar 2-DG ile NO arasındaki pozitif etkileşimin lokalizasyonu için bizi 2-DG'un santral sinir sisteminde etki ettiği hipotalamus gibi farklı bölgelere yönlendiriyor olsa da Travagli ve Wang'ın raporları farklı soru işaretleri oluşturuyor. Travagli ve ark. (1994) dorsal motor çekirdeğe L-Arg mikroenjeksiyonunun bölgedeki ateşleme sıklığını artırdığını gösterdi. Çok yakın bir zamanda Wang ve ark.'nın (2007) sıçanlar da yaptıkları çalışmada dorsal vagal kompleksin bir parçası olan *nükleus traktus solitarii*'de NO'nun düşük dozlarda glutamaterjik uyarımı artırırken, yüksek dozlarda inhibitör yolları aktive ettiği ortaya kondu. Wang ve ark.'nın bu çalışması, bizim bulgularımız ile 2-DG'nin 500 mg/kg gibi yüksek bir dozda mide hareketlerini inhibe ettiğini gösteren Cato ve ark.'nın (1990) bulgularını birbirine bağlayacak anahtar mekanizma olabilir.

Çalışmamız dahilinde elde ettiğimiz veriler 2-DG-NO etkileşiminin santral sinir sisteminde gerçekleştiğini düşündürmesine karşın seçici olarak nNOS blokasyonu ile aynı etkileşimi değerlendirememiş olmamız açık bir nokta olarak kalmıştır.

Bununla birlikte bu çalışma sayesinde bölümümüzde ilk kez mide-içi basınç değişikliklerinin kaydına dayanan validasyonu yapılmış bir sistem oluşturulmuştur. Bulgularımız, daha önce literatürde yer almayan mide motilitesi üzerinde 2-DG ile NO arasında belirgin bir etkileşim olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca çalışmamız NO'nun santral sinir sisteminde eksitatör nörotransmitter/nöromodülatör rol oynadığı yeni bir yolağı işaret etmektedir.

5.5. Geleceğe Yönelik Araştırma Planları

Cato ve Wang'ın gruplarının rapor ettiği dual etkiler de göz önüne alınarak 2-DG – NO etkileşimini inceleyecek bundan sonraki tüm çalışmaların değişik doz aralıkları kullanılarak yapılması daha anlamlı olacaktır (Cato ve ark., 1990; Wang ve ark., 2007).

Her ne kadar bizim bu çalışmada ortaya koyduğumuz bulgular 2-DG ile NO arasındaki etkileşimin santral sinir sisteminde gerçekleştiğini düşündürse de, bizim bu araştırmada da yapmaya çalıştığımız gibi, gelecekte öncelikle olarak nNOS'un seçici inhibisyonu ile 2-DG'nin mide üzerindeki etkilerinde sinir hücrelerinden kaynaklanan NO'nun etkisi gösterilmelidir.

2-DG'nin santral sinir sisteminin birçok noktasında kan akımını artırdığı bilinmektedir. Pozitron emisyon tomografisi ya da fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılarak, periferal yolla verilecek 2-DG'nin hipotalamus vagus aksında kan akımına olan etkisinin incelenmesi bu etkileşimin aydınlatılmasında bizlere yol gösterecek ilk adım olabilir. Gelecekte 2-DG'nin hipotalamus ve beyin sapı arasındaki bu yolda kan akımlarında bir fark saptanabilirse öncelikli olarak bu noktalara mikro

enjeksiyonu ile mide motilitesinin incelenmesi, eş zamanlı olarak aynı bölgelerdeki NO düzeyinin amperometrik yöntemlerle ölçümü, NO'nun etkilerinin bir çoğuna aracılık eden guanilatsiklazın bölgesel inhibisyonu ve bunun mide motilitesine yansımalarının 2-DG-NO etkileşiminin lokalizasyonunda önemli bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmanın gelecekte hem 2-DG-NO arasındaki etkileşimi ve bu etkileşimin lokalizasyonunu hem de 2-DG'nin prokinetik ilaç olma potansiyelini araştırarak birçok çalışmayı peşinden getirmesi, böylece bu araştırma ile bilime yapılan katkının katlanarak artması söz konusu olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- i) Nitrik oksit ve 2-deoksi-D-glukoz arasında pozitif yönde bir etkileşim vardır.
- ii) Nitrik oksit ve 2-deoksi-D-glukoz arasındaki bu etkileşim santral sinir sisteminde gerçekleşir.
- iii) Bu etkileşimde nitrik oksidin eksitatör nörotransmitter/modülator rol oynadığı düşünülmektedir.
- iv) Santral sinir sistemindeki bu etkileşimin doğasının ve lokalizasyonunun açıklanması için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abbink EJ, Tack CJ ve Smits P. Vascular effects of metabolic inhibition by 2-deoxy-D-glucose in humans. 2001 J. Cardiovasc. Pharmacol. 37(1):94-100
2. Aft RL, Lewis JS, Zhang F ve ark. Enhancing Targeted Radiotherapy by Copper(II)diacetylbis(N4-methylthiosemicarbazone) Using 2-Deoxy-D-Glucose. 2003 Cancer Research. 63:5496–5504
3. Alderton WK, Cooper CE ve Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. 2001 J. Biochem. 357:593-615
4. Allescher HD, Kurjak M, Huber A ve ark. Regulation of VIP release from rat enteric nerve terminals: evidence for a stimulatory effect of NO 1996 Am. J. Physiol. 34 (4):G568-G574.
5. Andrews PLR, Scratcherd T ve Wynne RD'A. Quantitative measurements of gastric motility and the effect of 2-deoxy-D-glucose and vagal stimulation in the anaesthetized ferret. 1976 J. Physiol. 259(1):32-33P
6. Andrews PLR ve Scratcherd T. The gastric motility patterns induced by direct and reflex excitation of the vagus nerves in the anaesthetized ferret. 1980 J. Physiol. 302:363-378
7. Becker S, Niebel W ve Singer MV. Nervous control of the gastric and pancreatic secretory response to 2-deoxy-D-glucose in the dog. 1988 Digestion. 39(3):187-196
8. Beckman JS. Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite 1996 Chem. Res. Toxicol. 9:836-844
9. Blough HA ve Guintoli RL. Successful treatment of human genital herpes infections with 2-deoxy-D-glucose. 1979 JAMA 241(26):2798-2801
10. Boeckxstaens GE, Pelcmans PA, Bogers JJ ve ark. Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus. 1991 J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:441-447

11. Boo YC ve Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. 2003 Am. J. Physiol. 285:C499-C508
12. Boot DA. Modulation of feeding response to peripheral insulin, 2-deoxyglucose or 3-O-methyl glucose injection. 1972 Physiol. Behav. 8:1069-1076
13. Borley NR.^a General microstructure of the gut wall. 2005 Gray's Anatomy; The anatomical basis of clinical practice. Standring S (Ed.) 39. Baskı. Londra:Elsevier Churchill Livingstone
14. Borley NR.^b Stomach and abdominal oesophagus. 2005 Gray's Anatomy; The anatomical basis of clinical practice. Standring S (Ed.) 39. Baskı. Londra:Elsevier Churchill Livingstone
15. Breier A, Crane AM, Kennedy C ve ark. The effects of pharmacologic doses of 2-deoxy-D-glucose on local cerebral blood flow in the awake, unrestrained rat. 1993 Brain Res. 618(2):277-282
16. Briejer MR, Akkermans LMA ve Schuurkes JAJ. Interactions of serotonin with multiple receptors and neurotransmitters in the guinea-pig isolated colon. 1995 Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 329(1):121-133
17. Bruckdorfer R. The basic about nitric oxide. 2005 Moleculer Aspects of Medicine 26:3-31
18. Butler AR, Flitney FW ve Williams DL. NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and iron-nitrosyls in biology: a chemist's perspective. 1995 Trends. Pharmacol. Sci. 16(1):18-22
19. Buxton ILO, Cheek DJ, Eckman D ve ark. N^G-Nitro L-Arginine Methyl Ester and other alkyl esters of arginine are muscarinic receptor antagonists. 1993 Circulation Research 72:387-395
20. Cannon WB ve Lieb CW. The receptive relaxation of the stomach. 1911 Am. J. Physiol. 29:267-273
21. Cato RK, Flanagan LM, Verbalis JG ve ark. Effects of glucoprivation on gastric motility and pituitary oxytocin secretion in rats. 1990 Am. J. Physiol. 259(28):R447-R452.

22. Cayabyab FS, Jimenez M, Vergra P ve ark. Influence of nitric oxide and vasoactive intestinal peptide on the spontaneous and triggered electrical and mechanical activities of the canine ileum. 1997 *Can. J. Physiol.* 75:383-397
23. Chang HY, Mashimo H ve Goyal RK. Musings on the wanderer: what is new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. 2003 *Am. J. Physiol.* 284:G357-366
24. Coert BA, Anderson RE ve Meyer FB. Is neuroprotective efficacy of nNOS inhibitor 7-NI dependent on ischemic intracellular pH? 2003 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284:H151–H159
25. Colin-Jones DG ve Himsforth RL. The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycaemia. 1970 *J. Physiol.* 206:397-409
26. Costa M, Furness JB, Pompolo S ve ark. Projections and chemical coding of neurons with immunoreactivity for nitric oxide synthase in the guinea-pig small intestine. 1992 *Neurosci. Lett.* 148(1-2):121-125
27. Cruz MT, Murphy EC, Sahibzada N ve ark. A reevaluation of the effects of stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus on gastric motility in the rat. 2007 *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292:R291-R307
28. Daniel EE, Haugh C, Woskowska Z ve ark. Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide. 1994 *Am. J. Physiol.* 266:G31-G39
29. Dwarkanath BS ve Jain VK. Modification of the radiation-induced damage by 2-deoxy-D-glucose in organ cultures of human cerebral gliomas . 1987 *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:741-746
30. Dwarkanath BS, Adhikari JS ve Jain V. Hematoporphyrin derivatives potentiate the radiosensitizing effects of 2-deoxy-D-glucose in cancer cells. 1999 *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43(5):1125-1133

31. Desai KM, Sessa WC ve Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. 1991 *Nature* 351:477-479
32. Dubbin PN, Zambetis M ve Dusting GJ. Inhibition of endothelial nitric oxide biosynthesis by N-nitro-L-arginine 1990 *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 17(4):281-286
33. Eisenberg MM, Emas GS ve Grossman MI. Comparison of the effect of 2-Deoxy-D-Glucose and insulin on gastric acid secretion. 1966 *Surgery* 60:111-117
34. Ekblad E ve Sundler F. Distinct receptors mediate pituitary adenylate cyclase-activating peptide and vasoactive intestinal peptide-induced relaxation of the rat ileal longitudinal muscle. 1997 *Eur. J. Pharmacol.* 334:61-66.
35. Elfering SL, Sarkela TM ve Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase, 2002 *J. Biol. Chem.* 277(41):38079-38086
36. Elman I, Sokoloff L, Adler CM ve ark. The effects of pharmacological doses of 2-deoxyglucose on cerebral blood flow in healthy volunteers. 1999 *Brain Research* 815:243-249
37. Frantzides CT, Condon RE, Dumas BT ve ark. Effects of enteric neural dysfunctioning on small bowel motility. 1990 *Am. J. Physiol.* 259: G226-G232.
38. Furness JB ve Costa M. Projections of intestinal neurons showing immunoreactivity for vasoactive intestinal polypeptide are consistent with these neurons being the enteric inhibitory neurons. 1979 *Neurosci Lett.* 15(2-3):199-204
39. Galligan JJ, Furness JB ve Code CF. Migration of myoelectric complex after interruption of the myenteric plexus: intestinal transection and regeneration of enteric nerves in the guinea pig. 1989 *Gastroenterology* 97:1135-1146

40. Garnier P, Ying W ve Swanson RA. Ischemic preconditioning by caspase cleavage of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1. 2003 J. Neurosci. 23(22):7967–7973
41. Glasgow I, Mattar K ve Krantis A. Rat gastroduodenal motility in vivo: involvement of NO and ATP in spontaneous motor activity. 1998 Am. J. Physiol. 275:G889-G896
42. Gonzalez-Lima F. Functional mapping of the brainstem during centrally evoked bradycardia: a 2-deoxyglucose study. 1988 Behav. Brain Res. 28(3):325-336
43. Grider JR. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis. 1993 Am. J. Physiol. 264: G334-G340.
44. Griffith OW ve Gross SS. Inhibitors of the nitric oxide synthases. 1996 Methods in nitric oxide research Feelisch M ve Stamper JS (Ed.) West Sussex (İngiltere): John Wiley & Sons
45. Grundy D, Grahb-Naseri MK ve Hutson D. Role of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in vagally mediated relaxation of the gastric corpus in the anaesthetized ferret. 1993 J. Auton. Nerv. Syst. 43:241-246
46. Guix FX, Uribealgo I, Coma M ve ark. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. 2005 Progress in Neurobiology 76:126–152
47. Guyton AC. Gastrointestinal fonksiyonun genel kuralları: Motilite, Sinirsel kontrol ve Kan dolaşımı (Çeviren: Yeğen B.) 2001 Tıbbi Fizyoloji Guyton AC. Ve Hall JE (Ed.) 10. Baskıdan çeviri Ankara: Nobel Tıp Kitabevi
48. Güç MO. Nitric Oxide: Janus-Faced Vital Poison. 1996 Turk. J. Med. Sci. 26:325-327
49. Harris RA. Carbohydrate metabolism I: Major metabolic pathways and their control. 1997 Textbook of biochemistry with clinical correlations. Devlin TM (Ed.) New York: Wiley-Liss

50. Hasebe K, Horie S, Noji T ve ark. Stimulatory effects of endogenous and exogenous nitric oxide on gastric acid secretion in anesthetized rats. 2005 Nitric Oxide 13:264-271
51. Hashitani H, Garcia-Londono AP, David G ve ark. Atypical slow waves generated in gastric corpus provide dominant pacemaker activity in guinea pig stomach. 2005 J. Physiol. 569(2):459-465
52. Hassall CJ, Saffrey MJ, Belai A ve ark. Nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH-diaphorase activity in a subpopulation of intrinsic neurones of the guinea-pig heart. 1992 Neurosci. Lett. 143(1-2):65-68
53. Hebeiss K ve Kilbinger H. Differential effects of nitric oxide donors on basal and electrically evoked release of acetylcholine from guinea-pig myenteric neurones. 1996 Br. J. Pharmacol. 118 (8):2073-2078
54. Hervias I, Lasheras B ve Aguirre N. 2-Deoxy-D-Glucose prevents and nicotinamide potentiates 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin neurotoxicity. 2000 J. Neurochem. 75:982-990
55. Hirst GDS ve Edwards FR. Electrical events underlying organized myogenic contractions of the guinea pig stomach. 2006 J. Physiol. 576.3;659-665
56. Holloway R, Blank E, Takahashi I ve ark. Motilin: a mechanism incorporating the opossum lower sphincter into the migrating motor complex. 1985 Gastroenterology 80: 507-515
57. Hryhorenko LM, Woskowska Z ve Fox-Threlkeld JET. Nitric oxide (NO) inhibits release of acetylcholine from nerves of isolated circular muscle of the canine ileum: relationship to motility and release of nitric oxide. 1994 J. Pharmacol. Exp. Ther. 271 (2):918-926
58. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM ve ark. Interstitial cells of Cajal as target for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. 1997 TIPS 18:393-403
59. Iversen S, Iversen L ve Saper CB. The autonomic nervous system and the hypothalamus. 2000 Principles of neurol science. Kandel ER,

Schwartz JH, Thomas MJ. (Ed.) 4. Baskı. New York (ABD): McGraw-Hill

60. Ishiguchi T, Nishioka . ve Takahashi T. Inhibitory neural pathway regulating gastric emptying in rats. 2000 J. Autonomic Nervous System 79:45-51
61. İlgi S. Gastrointestinal sistem anatomisi 2004 Temel Cerrahi Sayek İ. (Ed.) 3. Baskı Ankara:Güneş Kitabevi
62. James DE, Burleigh KM, Storlien LH ve ark. Heterogeneity of insulin action in muscle: influence of blood flow 1986 Am. J. Physiol. 251(4Pt1):E422-430
63. Jha B ve Pohlit W. Effect of 2-deoxy-D-glucose on DNA double strand break repair, cell survival and energy metabolism in euoxic Ehrlich ascites tumour cells. 1992 Int. J. Radiat . Biol. 62(4): 409-415
64. Kaplan O, Lyon R, Faustino P ve ark. Effects of 2-deoxyglucose on drug-sensitive and drug-resistant human breast cancer cells: toxicity and magnetic resonance spectroscopy of metabolism. 1990 Cancer Res. 50:544–551
65. Kayaalp SO.^a Kolinomimetik ilaçlar: Parasempatolitik ilaçlar ve antikolinesterazlar. 2005 Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Kayaalp SO (Ed.), 11.Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi
66. Kayaalp SO.^b Parasempatolitik ilaçlar. 2005 Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Kayaalp SO (Ed.), 11. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi
67. Kern K ve Norton J. Inhibition of established rat fibrosarcoma growth by the glucose antagonist 2-deoxy-D-glucose. 1987 Surgery 102:380–385
68. Kiechle FL ve Malinski T. Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology and detection. 1993 Am. J. Clin. Pathol. 100:567-575
69. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM ve ark. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction

- mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. 1989 Proc. Natl. Acad. Sci. 86(13):5159-5162
70. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: ultrastructural characterization. 1999 Microsc. Res. Tech. 47(4):267-285
 71. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal tract. 2006 J. Physiol. 576(3):653-658
 72. Kraegen EW, James DE, Jenkins AB ve ark. Dose-response curves for in vivo insulin sensitivity in individual tissues in rats. 1985 Am. J. Physiol. 248(3 Pt 1): E353-362
 73. Krantis A, Mattar K ve Glasgow I. Rat gastroduodenal motility in vivo: interactions of GABA and VIP control of spontaneous relaxations. 1998 Am. J. Physiol. 275:G897-G903
 74. Krowicki ZK, Sharkey KA, Serron SC ve ark. Distribution of the nitric oxide synthase in rat dorsal vagal complex and effects of microinjection of nitric oxide compounds upon gastric motor function. 1997 J. Comp. Neurol. 377:49-69
 75. Kutchai HC.^a Gastrointestinal secretions. 2004 Physiology. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, ve Stanton BA. (Ed.) 5. Baskı, Missouri (ABD): Mosby
 76. Kutchai HC.^b The autonomic nervous system and its central control. 2004 Physiology. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, ve Stanton BA. (Ed.) 5. Baskı, Missouri (ABD): Mosby
 77. Kutchai HC.^c Gastrointestinal regulation and motility. 2004 Physiology. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, ve Stanton BA. (Ed.) 5. Baskı, Missouri (ABD): Mosby
 78. Kutchai HC.^d Membrane receptors, second messengers and signal transduction pathways. 2004 Physiology. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, ve Stanton BA. (Ed.) 5. Baskı, Missouri (ABD): Mosby

79. Lamas S, Marsden PA, Li GK ve ark. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. 89:6348–6352
80. Laszlo J, Humphreys S ve Goldin A. Effects of glucose analogues (2-deoxy-D-glucose, 2-deoxy-D-galactose) on experimental tumors. 1960 J. Natl. Cancer Inst. 24: 267–280
81. Lee K, Chang TM ve Chey WY. Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentration in fasting dog. 1983 Am. J. Physiol. 245:G547-G553
82. Leicon L, Gabella G ve Le-Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. 1996 Development 122:725-733
83. Lieper JM, Santa Maria J, Chubb A ve ark. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohidrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. 1999 Biochem. J. 343:209-214
84. Lin X, Zhang F, Bradbury CM ve ark. 2-Deoxy-D-Glucose-induced cytotoxicity and radiosensitization in tumor cells is mediated via disruptions in thiol metabolism. 2003 Cancer Research. 63:3413–3417
85. Lincoln TM, Dey N ve Sellak H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. 2001 J. Appl. Physiol. 91:1421-1430
86. Maeda N, Miyazawa S, Shimizu K ve ark. Enhancement of anticancer activity in antineovascular therapy is based on the intratumoral distribution of the active targeting carrier for anticancer drugs. 2006 Biol. Pharm. Bull. 29(9):1936-1940
87. Majithiya JB, Parmar AN, Trivedi CJ ve ark. Effect of pioglitazone on I-NAME induced hypertension in diabetic rats. 2005 Vascular Pharmacology 43:260-266

88. Martin MJ, Jiménez MD ve Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract. 2001 *Current Pharmaceutical Design* 7:881-908
89. Maschek G, Savaraj N, Priebe W ve ark. 2-Deoxy-D-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers *in vivo*. 2004 *Cancer Research* 64:31–34
90. McConalogue K ve Furness JB. Projections of nitric oxide synthesizing neurons in the guinea-pig colon. 1993 *Cell Tissue Res.* 271(3):545-553
91. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogens on cardiovascular system. 2002 *Am. J. Cardiol.* 89:12E-17E
92. Meile T, Glatzle J, Haberman FM ve ark. Nitric oxide synthase inhibition results in immediate postoperative recovery of gastric, small intestinal and colonic motility in awake rats. 2006 *Int. J. Colorectal Dis.* 21:121-129
93. Moadel RM, Nguyen AV, Lin EY ve ark. Positron emission tomography agent 2-deoxy-2-[18F]fluoro-Dglucose has a therapeutic potential in breast cancer. 2003 *Breast Cancer Res.* 5:R199-R205
94. Mohanti B, Rath G, Anantha N ve ark. Improving cancer radiation therapy with 2-deoxy-Dglucose: Phase I/II clinical trials on human cerebral gliomas. 1996 *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 35:103–111
95. Moncada S ve Higgs EA. The L-arginine-nitric oxide pathway. 1993 *N. Engl. J. Med.* 329(27):2002–2012
96. Moncada S ve Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. 1995 *FASEB J.* 9:1319–1330
97. Moncada S, Higgs A ve Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide 1997 *Research. Pharmacol. Rev.* 49(2):137-142

98. Moore KL ve Dalley II. AF. Abdomen. 2006 Clinically oriented anatomy. Moore KL. ve Dalley II. AF (Ed.) 5. Baskı. Baltimore (ABD): Lippincott Williams and Wilkins
99. Moore PK, al-Swayeh OA, Chong NW ve ark. L-NG-nitro arginine (L-NOARG), a novel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro 1990 Br. J. Pharmacol. 98:905P
100. Moschovakis AK, Gregoriou GG, Ugolini G ve ark. Oculomotor areas of the primate frontal lobes:a transneuronal transfer of rabies virus and [¹⁴C]-2-Deoxyglucose functional imaging study. 2004 J. Neurosci. 24(25):5726 –5740
101. Mullerhausen F, Friebe A, Feil R ve ark. Direct activation of PDE5 by cGMP: long-term effects within NO/cGMP signaling. 2003 J. Cell. Biol.160:719-727
102. Muramatsu M, Chaki S, Arai I ve ark. Alteration of metabolism of acetylcholine induced by 2-Deoxy-D-Glucose in the gastroduodenum of the rat. 1990 Neuropharmacol. 29(1):47-54
103. Münzel T, Feil R, Mulsch A ve ark. Physiology and pathophysiology of vascular signalling by guanosine 3'5' cyclic monophosphate-dependent protein kinase. 2003 Circulation. 108:2172-2183
104. Mülsch A. ve Busse R. NG-nitro-L-arginine (N5-[imino(nitroamino)methyl]-L-ornithine) impairs endothelium-dependent dilations by inhibiting cytosolic nitric oxide synthesis from L-arginine 1990 Arch. Pharmacol. 341:143-147
105. Nakada HI ve Wick AN. The effect of 2-deoxyglucose on the metabolism of glucose, fructose, and galactose by rat diaphragm. 1956 J. Biol. Chem. 222(2):671-676
106. Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H ve ark. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. 1998 Ann. Surgery 228:188-193

107. Nijima A. The effect of 2-Deoxy-D-Glucose and D-Glucose on the efferent discharge rate of sympathetic nerves. 1975 *J. Physiol.* 251:231-243
108. Nomura K, Imai H, Koumura T ve ark. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase suppresses apoptosis mediated by a mitochondrial death pathway. 1999 *J. Biol. Chem.* 274:29294–29302
109. Novin D, Vanderweele DA ve Rezek M. Infusion of 2-Deoxy-D-Glucose into the hepatic-portal system causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors. 1973 *Science* 181:858-860
110. Olsson C ve Holmgren S. Control of the gut motility. 2001 *Comparative Biochemistry and Physiology* 128:481-503
111. Orihata M ve Sarna SK. Inhibition of nitric oxide synthase delay gastric emptying of solid meals. 1994 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271:660-670
112. Pacher P, Beckman JS ve Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. 2007 *Physiol. Rev.* 87:315-424
113. Palmer RM, Rees DD, Aston DS ve ark. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. 1988 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:1251-1256
114. Pitt M, Dutkac D, Paganob D ve ark. The natural history of myocardium awaiting revascularisation in patients with impaired left ventricular function. 2004 *European Heart Journal* 25:500–507
115. Plourde V, Quintero E, Suto G ve ark. Delayed gastric emptying induced by inhibitors of nitric oxide synthase in rats. 1994 *Eur. J. Pharmacol.* 256:125-129
116. Prins NH, Briejer MR, van Bergen PJE ve ark. Evidence for 5-HT7 receptors mediating relaxation of human colonic circular smooth muscle. 1999 *Br. J. Pharmacol.* 128:849-852
117. Publicover NG, Hammond EM ve Sanders KM. Amplification of nitric oxide signaling by interstitial cells isolated from canine colon. 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:2087-2091

118. Quintana E, Garcia-Zaragoza E, Martinez-Cuesta MA ve ark. A cerebral nitrenergic pathway modulates endotoxin-induced changes in gastric motility. 2001 Br. J. Pharmacol. 134:325-332
119. Quintana E, Hernandez C, Alvarez-Barrientos A ve ark. Synthesis of nitric oxide in post-ganglionic myenteric neurons during endotoxemia: implications for gastric motor function. 2004 FASEB J. 18(3):531-533
120. Quintana E, Hernandez C, Moran AP ve ark. Transcriptional up-regulation of nNOS in the dorsal vagal complex during low endotoxemia. 2005 Life Sciences 77:1044-1054
121. Radomski MW, Palmer RMJ ve Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interaction between prostacyclin and nitric oxide. 1987 Br. J. Pharmacol. 92:639-646
122. Rempel A, Mathupala S, Griffin C ve ark. Glucose catabolism in cancer cells: amplification of the gene encoding type II hexokinase. 1996 Cancer Res. 56(11):2468-2471
123. Rogers RC, Hermann GE ve Travalgi RA. Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. 1999 J. Physiol. 514:369-383
124. Ruwart MJ, Klepper MS ve Rush BD. Adrenergic and cholinergic contributions to decreased gastric emptying, small intestinal transit and colonic transit in the postoperative ileus rat. 1980 J. Surg. Res. 29:126-134
125. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemaker and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. 1996 Gastroenterology 111:492-515
126. Sarna SK, Otterson MF, Ryan RP ve ark. Nitric oxide regulates migrating motor complex cycling and its postprandial disruption. 1993 Am. J. Physiol. 265:G759-G766
127. Saxena S, Brody AL, Ho ML ve ark. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. 2003 Am. J. Psychiatry. 160:522-532

128. Schmidt PT, Ørskov C, Rasmussen TN ve ark. Nitric oxide has tonic inhibitory effect, but is not involved in the vagal control or VIP effects on motility of the porcine antrum. 2003 Scand. J. Gastroenterol. 38:955-961
129. Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. 2002 Ann. Rev. Physiol. 64:749-774
130. Shibasaki M, Wilson TE, Cui J ve ark. Acetylcholine released from colinergic nerves contributes to cutaneous vasodilation during heat stress. 2002 J. Appl. Physiol 93:1947-1951
131. Silverthorn DU.^a Digestion. 2004 Human Physiology an Integrated Approach. Silverthorn DU. (Ed.) 3. Baskı. San Francisco (ABD):Pearson Education
132. Silverthorn DU.^b Efferent division: Autonomic and somatic motor control. 2004 Human Physiology an Integrated Approach. Silverthorn DU. (Ed.) 3. Baskı. San Francisco (ABD):Pearson Education
133. Soldani G, Mengozzi G, Intorre L ve ark. Acute intragastric application of capsaicin inhibits 2-Deoxy-D-Glucose but not histamine-induced gastric acid secretion in the dog. 1992 Neuropeptides 23(4):221-225
134. Sols A ve Crane RK. Substrate specificity of brain hexokinase. 1954 J. Biol Chem. 210(2):581-595
135. Spitz D, Sim J, Ridnour L ve ark. Glucose deprivation-induced oxidative stress in human tumor cells: a fundamental defect in metabolism? 2000 Ann. NY Acad. Sci. 899:349–362
136. Stefano MD, Vos R, Klersy C ve ark. Neostigmine-induced postprandial phasic contractility in the proximal stomach and dyspepsia-like symptoms in healthy volunteers. 2006 Am. J. Gastroenterol. 101:2797-2804
137. Suzuki H, Kito Y, Hashitani H ve ark. Factors modifying the frequency of spontaneous activity in gastric muscle 2006 J. Physiol. 576(3):667-674

138. Szurszewski J. A migrating electric complex of the canine small intestine. 1969. *Am. J. Physiol.* 271:1757-1763
139. Takahashi T ve Owyang C. Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide release in the regulation of gastric relaxation in rat. 1995 *J. Physiol.* 484(2):481-492
140. Tanaka T, Mizumoto A ve Itoh Z. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on the digestive system measured by simultaneous monitoring of gastric motility, gastric emptying activity and postprandial pancreaticobiliary secretion in dogs. 2005 *Exp. Anim.* 54(4):309-317
141. Teng B, Murthy KM, Kummerle JF ve ark. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human and rabbit gastrointestinal smooth muscle. 1998 *Am. J. Physiol.* 275:G342-G351
142. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: Intestinal pacemaker cells? 1982 *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 71:1-130
143. Tonini M ve Costa M. A pharmacological analysis of the neuronal circuitry involved in distension evoked enteric excitatory reflex. 1990 *Neuroscience* 38:787-795
144. Tordoff MG ve Novin D. Celiac vagotomy attenuates the ingestive responses to epinephrine and hypertonic saline but not insulin, 2-Deoxy-D-Glucose or Polyethylene glycol. 1982 *Physiol. Behav.* 29(4):605-613
145. Torsoli A ve Severi C. The neuroendocrine control of gastrointestinal motor activity. 1993 *J. Physiol. Paris* 87(6):367-374
146. Travagli RA ve Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. 1994 *Am. J. Physiol.* 266:G154-G160
147. Tsukamoto M, Herrera F, Kemp DR ve ark. Effect of vagal stimulation by 2-Deoxy-D-Glucose and insulin on gastric motility in dogs. 1967 *Ann. Surg.* 165(4):605-608

148. Tu Y ve Budelmann BU. Inhibitory effect of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) on the afferent resting activity in the cephalopod statocyst 2000 Brain Research 880:65-69
149. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B ve Martasek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications. 2003 Free Radical Res. 37:121-127
150. Virág L, Szabó E, Gergely P ve ark. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. 2003 Toxicol. Lett. 140-141:113-124.
151. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Corstens FHM ve ark. FDG-PET for imaging of non-osseous infection and inflammation. 2006 Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 50:121-130
152. Waki A, Kato H, Yano R ve ark. The importance of glucose transport activity as the rate-limiting step of 2-deoxyglucose uptake in tumor cells *in vitro*. 1998 Nucl. Med. Biol. 25:593–597
153. Wang S, Paton JFR ve Kasparov S. Differential sensitivity of excitatory and inhibitory synaptic transmission to modulation by nitric oxide in rat nucleus tractus solitarii. 2007 Exp. Physiol. 92(2):371-382
154. Ward SM ve Sanders KM. Interstitial cells of Cajal: primary target of enteric motor innervation. 2001 Anat. Rec. 262:125-135
155. Weisbrodt NW, Hug CC, Wiley JN ve ark. Contractile activity of gastric antrum and taenia coli in unanesthetized monkey. 1971 J. Appl. Physiol. 30(2):276-280
156. Wick AN, Drury DR, Nakada HI ve ark. Localization of the primary metabolic block produced by 2-deoxyglucose 1957 J. Biol. Chem. 224(2):963-969
157. Wu C, Ruetten H ve Thiemermann C. Comparison of the effects of aminoguanidine and N-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxemia in the rat. 1996 EJP 300:99-104

- 158.** Wu X, Gao J, Yan J ve ark. Hypothalamus–brain stem circuitry responsible for vagal efferent signaling to the pancreas evoked by hypoglycemia in rat. 2004 *J Neurophysiol* 91:1734-1747
- 159.** Younes M, Lechago L, Somoano J ve ark. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. 1996 *Cancer Res.* 56:1164–1167
- 160.** Young HM, Ciampoli D, Southwell BR ve ark. Origin of interstitial cells of Cajal in the Mouse intestine. 1996 *Dev. Biol.* 180:97-107
- 161.** Zheng ZL, Rogers RC ve Travalgi RA. Selective gastric projections of nitric oxide synthase-containing vagal brainstem neurons. 1999 *Neuroscience* 90:685-694
- 162.** Zhu Z, Jiang W, McGinley JN ve ark. 2-Deoxyglucose as an energy restriction mimetic agent: effects on mammary carcinogenesis and on mammary tumor cell growth in vitro. 2005 *Cancer Res.* 65(15):7023-7030