

163229

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAGOTOMİ VE SEMPATEKTOMİ UYGULANAN
RATLARDA JEJUNUM'DA GÖZLENEN MORFOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Niyazi ACER**

**Tezi Yöneten
Doç. Dr. Nihat EKİNCİ**

**Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 02-11-17 nolu proje ile desteklenmiştir.

**Ağustos 2004
KAYSERİ**

Bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Anatomi** Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

16/08/2004

JÜRİ :

Üye : Prof.Dr.Kenan AYCAN

Üye : Doç.Dr.Bünyamin ŞAHİN

Üye : Doç.Dr.Nihat EKİNCİ (Danışman)

Üye : Doç.Dr.Erdoğan UNUR

Üye : Yrd.Doç.Dr.Harun ÜLGER

İmza

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 07.09.2004 tarih ve 314 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

05.10.2004

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Merai ASCIOĞEU



TEŞEKKÜR

Yaptığım çalışmada vermiş olduğu destekten dolayı tez danışmanım ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Nihat EKİNCİ'ye, bilgilerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Kenan AYCAN'a, öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Erdoğan UNUR'a, Yrd. Doç. Dr. Harun Ülger'e ve Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Birkan YAKAN'a, öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Saim ÖZDAMAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bünyamin ŞAHİN ve Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda ayrıca emeğini esirgemeyen Anatomi Bilim Uz. Kazım KIRKPINAR'a, Uz. Dr. Nejat KOYUN'a ve Arş.Gör. Dr. Ali Hızır ARPAT ve Arş. Gör.Tolga ERTEKİN'e, Kayseri Sağlık Eğitim Enstitüsü Müdürü Enes GÜNDÜZ'e, Müdür Yardımcıları Haluk GÜZEL'e, Abdullah ÖZDAŞÇI'ya ve Gülay İŞÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm sevgili eşim ve biricik oğluma ve aynı zamanda Anabilim dalımız personeline teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

VAGOTOMİ VE SEMPATEKTOMİ UYGULANAN RATLARDA JEJUNUMDA GÖZLENEN MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada, vagotomi ve kimyasal sempatektomi sonrası rat jejunumlarında gözlenen morfolojik değişiklikleri incelemek amacıyla 40 adet Sprque-Dawley cinsi rat kullanıldı.

Çalışmamızın sonucunda vagotomi grubunda kontrol grubuna göre villus goblet ve toplam goblet sayılarının azaldığı, tunica muscularis'in kalınlaştığı, villus boyunun arttığı tespit edildi ($p<0.05$). 6-OHDA ile kimyasal sempatektomiden sonra deneklerin yarısında lamina propria içerisinde lenfosit infiltrasyonu, damar tabaka kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Vagotomi+sempatektomi sonrası incelenen kesitlerin %30'unda lümen içerisine epitel ve mukoz salgının döküldüğü, villus yapısında bozulma ve lamina propria içerisinde yer yer lenfosit gruplarının varlığı tespit edildi. Bu gruba ait damar lümen çapları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında damar çaplarının azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Cysteamine grubuna ait preparatların incelenmesi sonucu villus yapısının bozulduğu ve deformitelerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kontrol grubuna göre toplam villus goblet sayısının azaldığı, kas tabaka kalınlığının arttığı ($p<0.05$), damar çapının azaldığı ($p<0.05$) ve villus sayısının azaldığı ($p<0.05$) görülmüştür. Vagotomi+Cysteamine ve Sempatektomi+Cysteamin grubuna ait preparatlarda villus yapısında bozulma, lamina epithelialis'de dağılma, lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu, mukozada yer yer ödem olduğu ve villus yüzeyinden tunica muscularis'e kadar olan sahada inceleme görüldü.

Arterlerde ve venlerde damar tabaka kalınlığının vagotomi grubunda diğer gruplara göre arttığı, sempatektomi grubunda ise diğer gruplara göre azaldığını tespit ettik. Ayrıca kas tabaka kalınlığının tüm tabakalara oranının incelenmesi sonucunda vagotomi yapılan grupta kas tabakasının kalınlaştığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak otonom sinir sisteminin, jejunum üzerindeki etkisini sempatik ve parasempatik lifler ile sağladığı, sempatik etkinin damar yapısı üzerine, p arasempatik etkinin ise mukoid salgı ve kas tabakası üzerine etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: vagotomi, sempatektomi, rat, jejunum

SUMMARY

THE EXAMINATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN JEJUNUM OF VAGOTOMISED AND SYMPATHECTOMISED RATS

In this study, 40 Spraque-Dawley rats were used in order to investigate the morphological changes in jejunum of vagotomised and sympathectomised rats.

In the vagotomised group, there was decrease mucosal secretion at goblet cells in villus and increased muscular layer in jejunum when compared control group ($p < 0.05$).

After chemical sympathectomy with 6-OHDA, there was dilatation in submucosal vessels and decrease in the number of crypta and goblet cells of villi. There was also infiltrated lenfoid cells and spill of epithelial cells in the submucosal layer.

After chemical sympathectomy+vagotomy, there was spill of epithelial cells and secretion of mucus in 30 % and deformity of villi and there was also infiltrated lenfoid cells in proprial lamina at the rat jejunum. In this group, there was decreased diameter of submucosal vessels when compared with control group ($p < 0.05$).

In cysteamine group, there was deformity of villi. It was also seen that there were decreased goblet cells, increased in muscular layer ($p < 0.05$), decreased diameter of blood vessels ($p < 0.05$), decreased count of villus ($p < 0.05$) when compared with control group.

Both vagotomy+cysteamine and sympathectomy+cysteamine group were deformity of villus, breaking up of lamina epithelialis, infiltrated lymposit in proprial lamina, oedema in mucosal layer and have a thin from top of villus to muscular layer.

In vagotomised group, there is more increase in muscular layer of blood vessels than other groups ($p < 0.05$). In sympathectomised group, there is more decrease in muscular layer of blood vessels than other groups ($p < 0.05$). In vagatomised group, there is more increase muscular layer in jejunum than other groups ($p < 0.05$).

In conclusion, autonomic nervous system could play important role on the jejunum via sympathetic and parasympathetic fibers. It could be concluded that while the sympathetic system has effect on blood vessels, the parasympathetic system has effects on the mucosal secretion and muscular layer of the jejunum.

Key Words: vagotomy, sympathectomy, rat, jejunum

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	I
KABUL ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNCE BAĞIRSAĞIN ANATOMİSİ	5
2.2. JEJUNUM'UN ANATOMİSİ	5
2.2.1. Jejunum'un arterleri ve venleri	5
2.2.2. Jejunum'un lenf drenajı	6
2.1.4. Jejunum'un sinirleri	6
2.3. SİNDİRİM SİSTEMİ VE JEJUNUM'UN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	6
2.4. İNCE BAĞIRSAKLARIN HİSTOLOJİSİ	10
2.4.1. Tunica mucosa	10
2.4.1.2. Tunica submucosa	18
2.4.1.3. Tunica muscularis	18
2.4.1.4. Tunica serosa	19
2.5. SİNDİRİM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ	19
2.5.1. Gastrointestinal kanalın otonom kontrolü	20
2.5.2. Bağırsağın afferent sinir lifleri	21
2.5.3. İntramural sinir sistemi	22
2.5.4. Gastrointestinal hormonlar	23
2.5.5. Sindirim Kanalının salgı fonksiyonu	24
2.5.5.1. Bezlerin temel stimülasyon mekanizması	24
2.5.5.2. Sekresyonun otonom stimülasyonu	24
2.5.5.3. Bez hücrelerinin temel salgı mekanizmaları	24
2.5.5.4. Musinin koruyucu etkisi	25
2.5.6. İnce bağırsağın motor fonksiyonu	25
2.5.7. İnce bağırsağın immunolojik fonksiyonu	28
2.5.7. İnce bağırsağın vasküler fizyolojisi	28
2.6. OTONOM SINİR SİSTEMİ'NİN ANATOMİSİ	29
2.6.1. Otonom sinir sisteminin efferent bölümleri	30
2.6.2. Otonom sinir sisteminin kısımları	30
2.6.2.1. Sempatik sinir sistemi	30
2.6.2.2. Parasempatik sinir sistemi	33
2.7. SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEMLERİN SINAPSLARI, NÖROTRANSMİTTERLERİ, RESEPTÖRLERİ	35
2.7.1. Asetilkolin'in sentezi, depolanması, salıverilmesi ve yıkımı	35
2.7.2. Noradrenalin'in sentezi, depolanması, salıverilmesi ve yıkımı	37
2.8. ENTERİK SINİR SİSTEMİ	40

2.9. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN SİNDİRİM SİSTEMİNE ETKİSİ	41
2.10. SEMPATEKTOMİNİN TANIMI, TARİHİ GELİŞİMİ VE KLİNİKTE KULLANIMI	42
2.10.1. 6-Hydroxydopamine (2-4-5-Trihydroxyphenethylamine)	43
2.11. VAGOTOMİNİN TANIMI, TARİHİ GELİŞİMİ VE KLİNİKTE KULLANIMI	43
2.12. CYSTEAMINE HYDROCHLORIDE (2-AMİNO-ETHANETHIOL HYDROCHLORİDE)	45
2.13. RATTA İNCE BAĞIRSAĞIN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	46
3. MATERYAL VE METOD	47
3.1. CERRAHİ İŞLEM	47
3.2. KİMYASAL MADDELER	48
3.3. DENEY GRUPLARI	48
3.3.1. Kontrol Grubu	48
3.3.2. Vagotomi Grubu	48
3.3.3. Kimyasal Sempatektomi Grubu	48
3.3.4. Vagotomi + Kimyasal Sempatektomi Grubu	49
3.3.5. Cysteamine Grubu	49
3.3.6. Vagotomi+Cysteamine Grubu	49
3.3.7. Kimyasal Sempatektomi+Cysteamine Grubu	49
3.4. STEREOLOJİK ÖLÇÜMLER	50
4. BULGULAR	55
4.1. KONTROL GRUBU	56
4.2. VAGOTOMİ GRUBU	60
4.3. KİMYASAL SEMPATEKTOMİ GRUBU	63
4.4. VAGOTOMİ+KİMYASAL SEMPATEKTOMİ GRUBU	66
4.5. CYSTEAMİNE GRUBU	68
4.6. VAGOTOMİ+CYSTEAMİNE GRUBU	70
4.7. KİMYASAL SEMPATEKTOMİ+CYSTEAMİNE GRUBU	70
4.8. DAMAR ÇAPI VE DAMAR TABAKA KALINLIĞINA AİT ÖLÇÜMLER VE ANALİZİ	72
4.9. KAS TABAKASININ (TUNICA MUSCULARIS) DİĞER TABAKALARA ORANININ STEREOLOJİK ÖLÇÜM SONUÇLARI	77
5. TARTIŞMA	80
5.1. VAGOTOMİNİN GENEL VE BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ	81
5.2. SEMPATEKTOMİNİN GENEL VE BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ	84
5.3. VAGOTOMİ+SEMAPATEKTOMİNİN GENEL VE BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ	87
5.4. CYSTEAMİNE'NİN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ	89
5.4. STEREOLOJİK ÖLÇÜM SONUÇLARI	91
6. KAYNAKLAR	96

KISALTMA LİSTESİ

a.	: Arteria (tekil), örnek: a. mesenterica superior gibi.
aa.	: Arteriae (çoğul)
Ach	: Asetilkolin
ATP	: Adenosin Trifosfat
α_1, α_2	: Alfa reseptörler
β_1, β_2	: Beta reseptörler
BAC	: Benzalkonium klorür
C₈	: 8. servikal spinal sinir
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
CCK	: Kolesistokinin
CGRP	: Calsitonin Gen Related Peptid
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
ggl.	: Ganglion (tekil)
gl.	: Glandula (tekil)
GIP	: Gastrointestinal polipeptid
GKA	: Gastrik Kan Akımı
H-E	: Hematoksilen Eozin
IgA	: İmmüoglobulin-A
IgM	: İmmüoglobulin-M
Inc.	: Inccisura (tekil)
lig.	: Ligamentum (tekil)
L₂	: 2. lumbal spinal sinir
m.	: Musculus (tekil)
MAO	: Monoamin Oksidaz
n.	: Nervus (tekil)
NE	: Noradrenalin
OHDA	: Hidroksidopamin
PAS	: Periodik Asit Schiff
r	: Ramus

SEM	: Scanning Electron Microscope
st.	: Stratum
SP	: Substant P
v.	: Vena (tekil)
vv.	: Venae (çoğul)
VIP	: Vasoaktifintestinal polipeptid
VMA	: Vanilmandelik Asit
µm	: Mikrometre



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Kontrol grubuna ait deneklerde ölçülen parametrelerin denek ve genel ortalamaları.....	57
Tablo 4.2: Vagotomi ve Kontrol grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları.....	61
Tablo 4.3: Kontrol ve Sempatektomi grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları.....	64
Tablo 4.4: Kontrol ve Vagotomi+sempatektomi grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları.....	67
Tablo 4.5: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması.....	71
Tablo 4.6 Vagotomi grubu ile diğer grupların karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.7 Değerlendirilen damarların (arter ve ven) ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları..	73
Tablo 4.8: Damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskall Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4.9: Değerlendirilen arterlerin ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları.....	74
Tablo 4.10: Arterlerde damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskall Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.11: Değerlendirilen venlerin ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları.....	75
Tablo 4.12: Venlerde damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskall Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi.....	75
Tablo 4.13:Dört grupta ölçülen arter çapları ve damar tabaka kalınlığının damar çapına oranları.....	76
Tablo 4.14 Ölçülen arterlerin TK/DÇ oranı yüzde olarak aritmetik ortalamaları± Standart sapma ile birlikte en yüksek ve en düşük değerleri verilmiştir.....	76
Tablo 4.15: Dört grupta ölçülen ven çapları ve damar tabaka kalınlığının damar çapına oranları (%).....	77
Tablo 4.16: Ölçülen venlerin TK/DÇ oranı yüzde olarak aritmetik ortalamaları.....	77
Tablo 4.17: Yedi deneye ait dört grupta ölçülen kas tabakasının tüm tabakalara oranları.....	78

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 2.1: İnce bağırsağın genel görünümü.....	4
Şekil 2.2: Sindirim kanalının gelişim aşamaları.....	8
Şekil 2.3: Mesenterium, ince bağırsaklar ve bursa omentalis'in gelişimi.....	9
Şekil 2.4: İnce bağırsağın katmanlarının genel görünümü ...	10
Şekil 2.6: Asetilkolin sentezi ve salıverilmesi.....	36
Şekil 2.7: Norepinefrin sentezi ve salıverilmesi.....	39
Şekil 3.1: Jejunumda ölçüm yapılan kısımlar, a-b: dış çap.....	51
Şekil 3.2: Villus uzunluğunun ve genişliğinin ölçülmesinde alınan referans noktaları.....	51
Şekil 3.3: Kripta uzunluğu ve genişliğinin ölçülmesinde alınan referans noktaları.....	51
Şekil 3.4: Noktalı alan ölçüm cetveli.....	53
Şekil 3.5: Tarayıcıdan bilgisayara alınan görüntüde bağırsak katmanlarının ve tunica muscularis'in görülmesi (Kontrol grubu).....	53
Şekil 3.6: Noktalı alan ölçüm cetvelinin jejunum üzerine atılması ve bağırsak ve kas tabakası üzerine isabet eden noktaların sayılması.....	54
Resim 4.1: Kontrol Grubu: Jejunum'un tabakalarının genel görünümü	58
Resim 4.2: Kontrol grubu, Jejunum tabakalarının genel görünümü	58
Resim 4.3: Kontrol grubu. Tunica submucosa ve buradaki kan damarları	59

Resim 4.4: Kontrol Grubu: Jejunum'un tabakalarının genel görünümü	59
Resim 4.5: Jejunum'da goblet hücreleri, enterositler ve lamina proprianın görünümü.....	60
Resim 4.6: Vagotomi Grubu. Lumende salgı ve epitel parçaları, tunica muscularis'de kalınlaşma.....	61
Resim 4. 7: Vagotomi Grubu. Goblet hücrelerinde azalma ve müköz salgı	62
Resim 4.8: Vagotomi Grubu. Epitel bütünlüğünün bozulması.....	62
Resim 4.9: Sempatektomi grubu. Tunica mucosa ve tunica submucosa'da Peyer Plakları, lamina muscularis mucosa'nın belirginleşmesi.....	64
Resim 4.10: Sempatektomi grubu. Tunica submucosa'daki damarlarda dilatasyon.	65
Resim 4.11: Sempatektomi grubu. Pembe renkler goblet hücrelerini göstermektedir.....	65
Resim 4.12: Vagotomi+Sempatektomi grubu. Salgının lümeneye dökülmesi, Pembe renkler goblet hücrelerini göstermektedir.....	67
Resim 4.13: Vagotomi+Sempatektomi grubu. Tunica submucosa'da lenfosit infiltrasyonu, epitelin dağılması ve tüm tabakaların incelenmesi.....	68
Resim 4.14: Cysteamine grubu, villus yapısının bozulması ve tüm tabakalarda inceme	69
Resim 4.15: Cysteamine grubu, tunica submucosa'da yaygın lenfosit infiltrasyonu.	69
Resim 4.16: Vagotomi+Cysteamine grubu. Lenfosit infiltrasyonu ve villus yapısının bozulması ve yer yer ödem görülmesi.....	70
Resim 4.17: Sempatektomi+Cysteamine grubu. Jejunum tabakalarında inceme ve ödem.....	71
Grafik 1: Tunica muscularis'in kapladığı alanın tüm gruplarda karşılaştırılması.....	79

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnce bağırsağın duodenumdan sonra gelen kısmı olan jejunum, insanlarda ve hayvanlarda sindirim ve emilimin yapıldığı yerdir. Jejunum'un otonomik innervasyonunu sempatik ve parasempatik lifler sağlar. Sempatik liflerini truncus sympathicus'dan gelen n. splanchnicus'lar tarafından alırken, parasempatik liflerini ise n. vagus yolu ile alır (1-8).

Klinikte mide ve duodenum ülserleri için cerrahi vagotomi drenaj ameliyatları uzun yıllardır yapılmaktadır (34). Aynı zamanda alt ekstremitenin iskemik ağrıları, pankreas kanserleri ve hiperhidrozis gibi klinik durumlarda sempatektomi işlemi uygulanmaktadır (27).

Son yıllarda ince bağırsakların histomorfolojisi, fizyolojisi ve biyokimyasal olaylar üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (26-30, 33, 42, 44, 49-52, 53, 71, 72) .

Bu çalışmalarda bağırsaktaki musin salınımının vagal (kolinerjik) lifler tarafından sağlandığı, vagotomi sonrası mukoid salgının azaldığı, tunica muscularis'in kalınlaştığı bildirilmektedir (37, 49-52) .

Sempatektomi ile ilgili yapılan çalışmalarda, uygulama sonrası villus yapısında morfolojik değişikliklerin olduğu, damarların dilate olduğu, lenfositlerin gruplaşarak lamina propria'ya yerleştiği ve gastrointestinal kan akımının arttığı bildirilmektedir (26, 42, 51, 63, 64, 66, 67, 69). Ayrıca sempatektomi sonucunda mide mukozasında hücre proliferasyonunun inhibe olduğu ve mide kan akımının düzenlenmesinde esas rolü sempatik sinir sisteminin oynadığı bildirilmektedir (42, 63, 69).

Cysteamine, aspirin, histamin, reserpin ve indometasin (non sterodial anti inflamatuvar ilaçlar) vb. ajanlar kullanılarak mide ve duodenum'da deneysel ülser oluşturma ile ilgili bir çok çalışma vardır (37-40). Literatürde bu ajanların jejunum mukozası üzerine etkilerini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu deneysel çalışmada kimyasal sempatektomi ve vagotomi yapılarak otonom sinir sisteminin jejunum üzerindeki histomorfolojik etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla, 6-OHDA (6-Hidroksidopamin) intraperitoneal yolla verilerek kimyasal sempatektomi, cerrahi yolla batına ulaşarak n. vagus'un kesilmesi ile vagotomi gerçekleştirildi. Ayrıca bu çalışmada cysteamine ile deneysel ülser oluşturularak jejunum mukozasına yaptığı morfolojik etkiyi incelemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İNCE BAĞIRSAKLARIN ANATOMİSİ

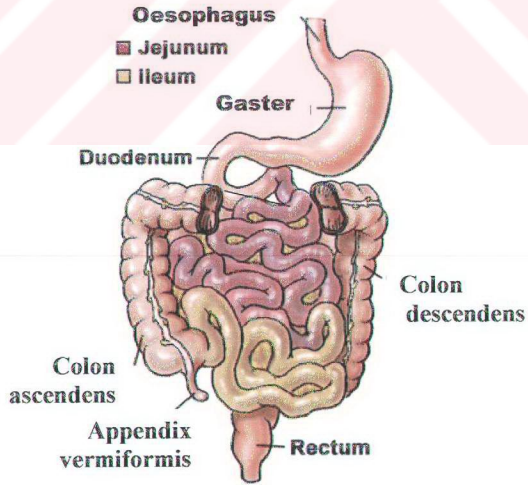
Sindirim kanalının, ostium pyloricum'dan valva ileocaecalis'e kadar uzanan, kıvrımlar yapmış bölümüne ince bağırsak denir. İnce bağırsaklar 6-7 metre uzunluğunda olup, duodenum hariç intraperitoneal olarak bulunur (1, 2) (Şekil 2.1).

Karın boşluğunun orta ve alt kısmında bulunan ince bağırsak, genellikle kalın bağırsağın oluşturduğu bir çerçeve içerisinde bulunur (Şekil 2.1). İnce bağırsaklar, ön tarafta omentum majus ve karın ön duvarı ile komşudur. Küçük bir bölümü pelvis boşluğuna girerek rektumun önünde yer alır (1-3).

İnce bağırsak; duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere 3 kısımda incelenir. Bunlardan jejunum ve ileum intraperitoneal iken, duodenum ise bulbus kısmı hariç retroperitoneal olarak bulunur (1-8).

Yaklaşık 6-7 metre uzunluğunda olan ince bağırsağın son iki bölümü, flexura duodenojejunalis'ten başlar, ostium ileale ile kalın bağırsağa açılarak sonlanır. Jejunum ve ileum arasında kesin bir sınır olmamakla birlikte jejunum'un başlangıcı ile ileum'un son bölümleri arasında çıplak gözle de fark edilebilecek bazı yapısal farklılıklar mevcuttur. Klasik kaynaklarda ince bağırsağın proksimal 2/5'i jejunum, distal 3/5'i ise ileum olarak adlandırılmaktadır (1-3,5,6) (Şekil 2.1).

Jejunum ve ileum çok sayıda kıvrımlar yapar. Jejunum ve ileum kıvrımları, serbestçe hareket eder ve karın arka duvarına mesenterium denilen bir periton plikası ile tutunur. Mesenterium'un uzun olan serbest kenarını hareketli ince bağırsaklar kuşatır. Plikanın kısa kökü, radix mesenterii'yi oluşturur. Radix mesenterii, 2. bel omurunun sol tarafından başlayıp sağ articulatio sacroiliaca'ya doğru devam eder ve karın arka duvarında parietal periton olarak uzanır (5). Yaklaşık 15 cm uzunluğunda olan radix mesenterii, bu seyri esnasında bazı oluşumları çaprazlar. Bunlar; pars horizontalis duodeni, pars abdominalis aortae, vena cava inferior, sağ üreter, sağ m. psoas major, sağ a.v. testicularis, a.v. colica dextra ve a.v. ileocolica'dır (1, 2).



Şekil 2.1: İnce bağırsağın genel görünümü.

2.2. JEJUNUM'UN ANATOMİSİ

İnce bağırsağın ikinci parçasını oluşturan jejunum, üst abdomende, duodenum, pankreas ve sol böbreğin üzerinde bulunur. Jejunum, ince bağırsağın proksimal 2/5'ini oluşturur ve 4 cm çapındadır. Jejunum ileum'a göre daha kalın çaplı ve daha kalın duvarlıdır. İleum'a göre damarlarının daha çok olması nedeni ile rengi daha parlak kırmızıdır. Jejunum'un büyük kısmı regio umbilicalis'de bulunur ve bazen diğer komşu bölgelere de taşabilir (1, 3). Jejunum kıvrımları, karın boşluğunun sol üst kısmında bulunur. Jejunum'u asan mesenterium bölümü, pars abdominalis aorta'nın sol üst kısmında, karın arka duvarına tutunur. Jejunuma ait mesenterium'un iki yaprağı arasındaki yağ dokusu, radix mesenterii yakınında fazla bulunurken bağırsak yakınında az bulunur. Mesenterium'un iki yaprağı arasında jejunum, ileum, a. v. mesenterica superior'un jejunum ve ileum'a giden dalları, sinirler, lenf damarları, lenf düğümleri ve bir miktar da yağ dokusu bulunur (1, 2, 5).

Jejunum'un mukozasında plica circularis'ler ve villus intestinalis'ler vardır. Folliculi lymphatici aggregati (Peyer plakları) jejunum'un proksimalinde hemen hemen görülmezken, distalde ise yer yer görülür. Fakat Peyer plakları ileum'dakine göre sayıca az ve daha küçük kümeler halindedir. Bağırsak duvarını parmaklarımız arasına alıp kontrol edersek, plica circularis'leri hissedebiliriz. İleum'un alt bölümlerinde plica circularis'ler bulunmaz. Bu ayırmadan dolayı jejunum ve ileum makroskopik olarak bir birlerinden ayırt edilir (9).

2.2.1. Jejunum ve ileum'un arterleri ve venleri

Jejunum ve ileumu, a. mesenterica superior'un dalları olan aa. jejunales ve aa. ileales besler. Bu damarlar, mesenterium'un iki yaprağı arasında seyrederek ve bağırsağa mesenterium'un yapıştığı kenardan girerler. Jejunum'un damarları 1-3 kemer oluşturduktan sonra uzun damarlar şeklinde bağırsağa ulaşırlar. İleum'un arterleri 4-5 kemer oluşturur ve daha kısa damarlar olarak bağırsağa ulaşır. Tunica muscularis'i delen arter dalları, tunica muscularis'i besledikten sonra tela submucosa'da bir ağ oluşturur. Bu ağdan ayrılan ince dallar, bağırsak bezlerine ve villus intestinalis'lere dallar verir (1, 2).

Jejunum ve ileum'un venleri v. mesenterica superior'a drene olur. V. mesenterica superior, a. mesenterica superior ile birlikte seyrederek ve pankreas'ın boyun kısmının arkasında v. splenica ile birleşerek v. portae hepatis'i oluşturur (1, 2).

2.2. Jejunum'un lenf drenajı

Villus intestinalis içerisinde bulunan lenf sıvısı lakteal olarak isimlendirilir ve bu sıvı süt kıvamındadır. Bu sıvı tunica mucosa ve tunica muscularis'de bulunan lenf ağına drene olur. Buradan mesenterium'un iki yaprağı arasında bulunan nodi lymphatici mesenterici'ye drene olur. Buradan da nodi lymphatici mesenterici superiores'e açılır. Bağırsak duvarı yakınında arterlerin oluşturduğu kemerler arasında a. mesenterica superior'un başlangıç kısmı yakınında tüm bu lenf damarları nodi lymphatici mesenterici superiores'e açılır (1, 2).

2.2.3. Jejunum'un sinirleri

Jejunum, parasempatik liflerini n. vagus'dan, sempatik liflerini ise n. splanchnicus'lerden alır. Sempatik ve parasempatik lifler önce plexus coeliacus'a oradan da plexus mesentericus superior vasıtası ile jejunum ve ileum'a ulaşır. Bu lifler, tunica serosa altında plexus subserosus ve kas tabakaları arasında plexus myentericus (Auerbach pleksusu)'u oluşturur. Ayrıca plexus myentericus'tan çıkan lifler submukozada plexus submucosus'u (Meissner pleksusu) oluşturur. Plexus submucosus'tan çıkan lifler tela submucosa ve tunica mucosa'ya dağılır (1, 2, 5, 6).

Plexus mesentericus superior, parasempatik liflerini n. vagus'un arka parçasından alırken, sempatik liflerini ise ganglion mesentericum superior'dan alır. Hem plexus submucosus hem de plexus myentericus'da bulunan sinir lifleri n. vagus orjinli parasempatik liflerdir (6).

Sempatik ve parasempatik sistem genelde zıt çalışır. Bağırsakta parasempatik etki peristaltik hareketi ve bez salgılarını artırırken sifinkterleri inhibe eder. Sempatik etki sonucu bağırsak peristaltizmi inhibe edilir, sifinkterler ve lamina muscularis mucosa ise kontraksiyon yapar (5, 6).

2.3. SİNDİRİM SİSTEMİ VE JEJUNUM'UN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Sindirim sistemine ait olan organlar menşecini, embriyonun ventral tarafında, chorda dorsalis'in önünde endodermanın kıvrılması sonucunda meydana gelen primitif bağırsak borusundan alırlar (10). Primitif bağırsak epitelinin büyük bir kısmı ve sindirim kanalının bezleri endodermden gelişir. Kanalın ağız ve anal bölgesindeki epitel ise stomodeum (primitif ağız) ve proctodeum'un (anal açıklık) ektoderminden köken alır.

Sindirim kanalının duvarına katılan kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar primitif bağırsağın endodermini çevreleyen splanchnic mezenşimden gelişir (11). Primitif sindirim kanalı, ağızdan antüse kadar ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) olmak üzere üç bölüme ayrılır (12). Bu bölümlerin herbirinden farklı yapılar gelişir.

Cavitas oris, pharynx, dil, tonsillalar, tükürük bezleri, üst ve alt solunum yolları, oesophageus, mide ve duodenum'a açılan ana safra kanalının açılma yerinin proksimalinde kalan bölümü ön bağırsaktan; safra kanalının açılma yerinin distalinde kalan duodenum'un bölümü, ince bağırsaklar, caecum, appendix vermiformis, colon ascendens ve colon transversum'un 2/3 sağ bölümü orta bağırsaktan ve colon transversum'un 1/3 sol bölümü colon descendens, colon sigmoideum, rectum, anal kanalın üst bölümü, mesane epiteli ve urethra'nın büyük bölümü son bağırsaktan gelişir (13).

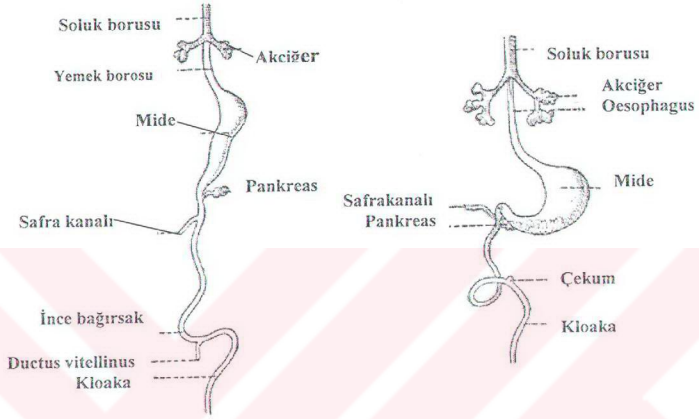
Pharynx, solunum sistemi ve özofagusun büyük kısmı hariç, ön bağırsaktan gelişen diğer yapıları truncus coeliacus besler. Orta bağırsaktan gelişen yapıları a. mesenterica superior, son bağırsaktan gelişen yapıları ise a. mesenterica inferior besler (14).

Dördüncü haftanın başında duodenum, ön bağırsağın kaudal, orta bağırsağın kranial bölümünden ve primitif bağırsağın endodermini çevreleyen splanchnic mezenşimden gelişmeye başlar. Ön ve orta bağırsaktan gelişen bu bölümler hızlıca büyür ve ventral olarak uzanan C şeklindeki loba döndürür.

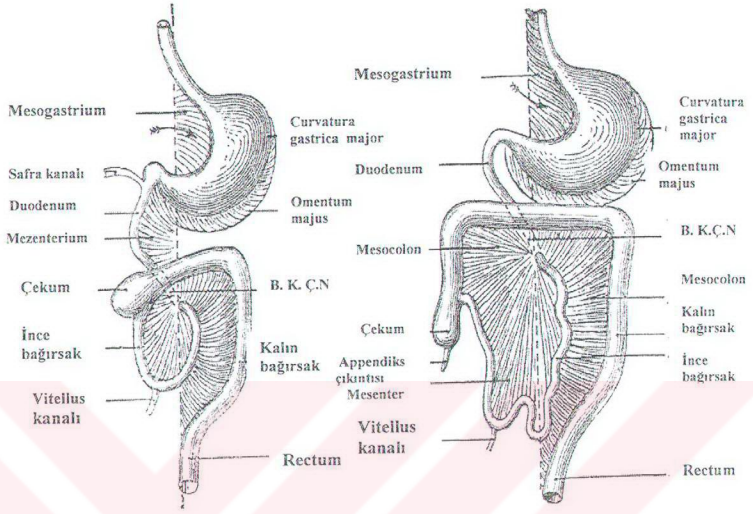
Mideden sonraki sindirim kanalı, gelişimin erken döneminde, düz durumda bulunan basit bir borudan ibarettir. Bu borunun kranial kısmında duodenum taslağı vardır ve midenin dönmesi sonucu duodenum U harfi şeklini alır ve sağa doğru eğilir. Bu dönmede ince bağırsağın kranial ve kaudal olmak üzere iki kısmı ayırt edilir. Bu iki kısmın sınırını flexura duodenojejunalis yapar (11,14) (Resim 2.2).

Primitif bağırsağın duodenum'dan sonraki kısmı, 5 mm'lik bir embriyoda, hemen hemen düz bir yol alır. Primitif bağırsak kanalı ductus omphalo-entericus ile kranial ve kaudal olmak üzere iki parçaya ayrılır. Kranial parçadan jejunum ve ileum gelişmesine rağmen, kaudal parçadan ileum'un geri kalan kısmı ve kolon gelişir. Doğumdan sonra ductus omphalo-entericus tamamen ortadan kalkar. Eğer ortadan kalkmazsa, % 2 oranında diverticulum ilei denilen embriyolojik artık meydana gelir. Gelişim ilerledikçe, primitif bağırsak kanalında ventrale doğru bir kavis görülür. Bu kavsin

ventral tarafına ductus omphalo-entericus, dorsal tarafına ise a. omphalo-enterica yerleşmiştir. Bu kavis oluştuktan sonra crus cranialis ve crus caudalis ayrıt edilir (14).



Şekil 2.2: Sindirim kanalının gelişim aşamaları (Gray's Anatomy'den).



Şekil 2.3: Mesenterium, ince bağırsaklar ve bursa omentalis'in gelişimi. B.K.Ç.N: Bağırsak kıvrımları çaprazlama noktası (Gray's Anatomy'den).

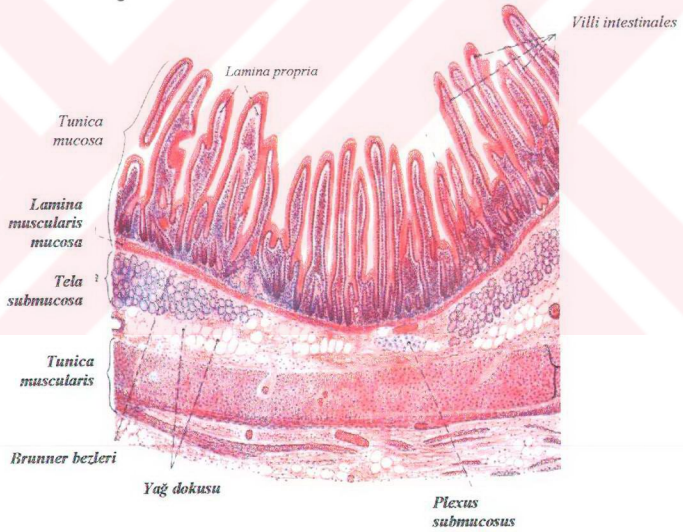
Bundan sonra gelişim, primitif bağırsak kanalının ileri derecede uzamasıdır. Bu uzama sonucunda bağırsak kıvrımları ortaya çıkar. Bu arada crus caudalis, primer flexura coli'yi yapar ve bunun sağa dönmesi sonucunda da crus cranialis sağa, crus caudalis ise sola doğru gider. Primitif bağırsak kanalının kranial ve kaudal uçları, karın arka duvarına mezoları aracılığı ile bağlanır. Bağırsak kanalının geri kalan kısmı hızla gelişimine devam eder. Sonuçta gelişmekte olan bağırsak kıvrımları karın boşluğuna sığamaz ve dış sölom boşluğuna girer. Bu olayın meydana gelmesi gelişimin 6. ayına rastlar ve fizyolojik fitık olarak değerlendirilir. Bu olay ile birlikte bağırsağın dönme işlemi de durur. Dönme durmadan önce primitif bağırsak kıvrımları a. mesenterica cranialis etrafında saatin aksi yönünde 270 derecelik bir dönüş yapmıştır. Bu dönemde crus cranialis, crus caudalis'den daha hızlı geliştiği için jejunum ve ileum bir çok kıvrım yaparken, kalın bağırsak daha düz bir durumda kalır (10-14) (Şekil 2.2,2.3).

Bundan sonra karaciğer gelişiminin yavaşlaması ve karın boşluğunun genişlemesi sonucu, sölom boşluğuna çıkmış olan bağırsak kıvrımları, gelişimin 6. haftasından itibaren karın boşluğu içerisine girmeye başlar. Bu olaya fizyolojik herninin

repozisyonu adı verilir. Geri dönen ilk kısım jejunum'un proximal parçası olduğu için jejunum karnın sol kısmına yerleşir. Bağırsağın geri kalan kısımları ise karnın sağ tarafına yerleşir (10-14).

2.4. İNCE BAĞIRSAKLAR'IN HİSTOLOJİSİ

İnce bağırsak, besin sindirimini, metabolit emilimin ve endokrin sekresyonun yapıldığı yerdir. Üç bölümden oluşan ince bağırsaklar, bazı histolojik yapı farklılıkları varsa da temel olarak aynı yapıya sahiptir. İnce bağırsak içten dışa doğru, tunica mucosa, tunica submucosa, tunica muscularis ve tunica serosa olmak üzere 4 tabakadan meydana gelir (9, 13, 15) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: İnce bağırsağın katmanlarının genel görünümü (Sobotta/Hammersen'den).

2.4.1. Tunica mucosa

Tunica mucosa, lamina e pithelialis, lamina propria ve lamina muscularis mucosa'dan meydana gelir. İnce bağırsağın emilim fonksiyon etkinliği burada bulunan yapıların fazlalığı tarafından artırılır. Bu yapılardan açıkca çıplak gözle bile görülebilenlerden birisi, hilal şeklindeki plica circularis'lerdir. Plica circularis'ler, mukoza ile submukoza'nın birlikte yaptığı sirküler, spiral ya da yarımay şeklinde katlantılardır. Plikalar en çok jejunum'da gelişmiştir. En geniş plika 8-10 mm uzunluğunda, 3-4 mm kalınlığında ve 5 cm kadar olabilen genişliktedir. Plica circularis'ler duodenum'un başlangıç kısmında bulunmaz, yaklaşık pyloris'in 5 cm distalinde başlayarak jejunum'un ilk parçasına kadar sayıları oldukça artar. İleum'un ortalarına doğru kademeli olarak sayıları azalır. Plikalar bağırsak yüzeyini yaklaşık olarak 3 kat artırır (9, 15, 16).

Mukozanın yüzey hacmini artıran ikinci yapı ise villus intestinalis'lerdir. Bu yapılar mukozanın parmak şeklindeki çıkıntılarıdır (Şekil 2.4). Villuslar, 0.5 ila 1.5 mm uzunluğunda yapılardır. Düz kasların kontraksiyonu ve bağırsak duvarının gerginliğine bağlı olarak villusların boyları değişir. Villuslar, taze açılmış organlarda kadife şeklinde görünüme sahiptir ve her milimetre karede 10 ila 40 arasında değişen sayıda bulunur. Bu yapılar en fazla duodenum ve proksimal jejunumda bulunur. Villuslar arasında mukozaya gömülmüş, daha derinde bulunan yapılara ise intestinal bezler (lieberkühn kriptaları) denir. Bunlar tubuler bezler olup 320 ila 450 mikrometre uzunluğunda, hemen hemen lamina muscularis mucosa'ya doğru derine inen yapılardır. İntestinal bezler arasında gevşek bağ dokusu niteliğinde olan lamina propria vardır. Villusların epiteli, intestinal bezlerin epiteli ile devam eder. İntestinal bezlerde; kök hücreler, bir miktar enterosit (bağırsak epitel hücresi: absorbtif hücre), goblet hücreleri, paneth hücreleri ve enteroendokrin hücreler bulunur (15).

İnce bağırsak mukozasının yüzeyi tek katlı prizmatik epitel ile kaplı olup, burada üç tip hücre ayırt edilir.

- a. Enterositler (emici hücreler: absorbtif hücreler)
- b. Goblet (kadeh hücresi) hücreleri
- c. Enteroendokrin hücreler.

a. Enterositler (emici hücreler: absorbtif hücreler)

Bu hücreler sütun şeklinde ve 20-26 mikrometre uzunluğunda, bazale yerleşmiş nükleusları ile uzun prizmatik hücrelerdir. Bu hücrelerin lümeneye bakan yüzeyi fırçası kenar şeklinde, alt kısmı organellerden yoksun, fakat polarize mikroskopta görülen transvers şekilde filamentlerin oluşturduğu terminal bir ağa sahiptir. Apikal yüzeylerinde çok sayıda birbirine paralel uzanan mikrovilluslar yer alır. Mikrovilluslar, elektron mikroskopunda fırça şeklinde görülür. Her absorbtif hücrede 3000 tane mikrovillus bulunur ve her mikrovillus, lümeneye bakan kısımda 30 kıvrım yaparak sonlanır. Her bir mikrovillus 1-1.4 mikrometre genişliğinde ve 80 nanometre çapındadır. Mikrovillusların devamı şeklinde yüzey tabakasında glikokaliks bulunur. İnce bağırsak lümeninde bazı litik olaylar mikrovillusların bu yüzeyinde meydana gelir. Mikrovilluslar hücrelerin besin maddeleri ile temas yüzeyini arttırdıklarından önemli fizyolojik göreve sahiptirler (15).

İnce bağırsaktaki fırçası kenarın ince yapısı araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Her mikrovillusun merkezinde birbirlerine paralel, yaklaşık 20 adet aktin miyofamenti vardır. Bu aktin miyofamentleri fimbrin ve villin denilen 2 tür protein içerirler. Aktin kılıfı, yan kolları veya köprü şeklinde olan bir membran ile kuşatılmıştır. Bu köprüler fırçası kenarda miyozin I'yı oluşturur ve bu miyozin Ca^{2+} bağlayan calmodulin proteinini içerir. Terminal ağ, aktin ve tropomiyozin ile kuşatılmıştır (15).

İntestinal fırçası kenarın, genelde plazmolemmanın iskeletini oluşturduğu fikri geniş yankı uyandırmasına rağmen, yine de kompleks yapısından dolayı görevi net olarak ortaya konulamamıştır. Yine de terminal ağda bulunan aktin ile miyozin filamentlerinin hareketleri sonucu hücre gövdesinin, absorbtif materyali bu şekilde aldığı bildirilmektedir. Terminal ağ altında bulunan sitoplazmada bir çok mitokondri, az sayıda lizozom ve bir kaç küçük lipid tanecikleri bulunur. Düz endoplazmik retikulumun kanalları burada çoktur. Membranında bir çok monogliserit ve yağ asitlerinde trigliserit sentezi için gerekli bir çok enzim içerdiği için yağların emiliminde önemli rol oynar. Granüllü endoplazmik retikulum ise bazal sitoplazmada bulunur. Golgi kompleksi iyi gelişmiş olmasına rağmen lipidlerin emilimi hariç başka fonksiyonları yoktur (15).

Mideye göre ince bağırsak epiteli, mukusun koruyucu tabakası ve kaydırma etkisi ile ayırt edilir. Yine de hücrelerin yüzey membranı bazen lümenin aşındırıcı içeriği ile

bozulabilir. Bu yüzden hücrelerin tamire ihtiyaçları vardır. Geleneksel inanışın aksine hücre yüzeyinin kaçınılmaz hasarı hücre ölümü ile sonuçlanır fakat intestinal epithelial hücreler yine de yaşam için dikkate değer yüksek bir kapasiteye sahiptir. Enterositler kriptalarda bulunan farklılaşmamış hücrelerden gelişirler. Yaşam süreleri 2-4 gün arasında değişir. Devamlı yenilenen bu hücrelerin yaşlıları, villus tepesinden lümeneye atılırlar (9,15).

b. Goblet (kadeh) hücreleri

Bu hücreler bağırsak epitel hücreleri arasına dağılmış mukus salgılayan hücrelerdir. Bu hücreler, histolojik incelemelerde kadeh şeklinde görülürler. Hücrenin apeksi, sitoplazmanın kenarında kupa (kadeh) şeklinde olup teka olarak isimlendirilir. Hücrenin bazal kısmı aşağıda bazal laminaya doğru uzanır. Hücrenin sekrete edilen materyali büyük soluk granüllerden oluşur, az veya çok akıcıdır. Bir çok fiksatif ile hücre membranı değişken görülür ve hidrofilik mucin ile su alır ve hücrenin apikal kısmı şişkin görülür. H+E ile boyanmış kesitlerde, sitoplazmasında bulunan mukus granüllerinin suda erimesinden dolayı boşluk şeklinde görülürken, PAS ile kırmızı-pembe renginde görülürler. Hücrenin yüzeye bakan kısmı periferde bir kaç mikrovilli bulundurur, fakat sekretuar granülleri genellikle düz veya konvektir. Goblet hücreleri komşu bağırsak epitel hücrelerine tutunmuştur. Granüllü endoplazmik retikulumdaki sistemalar sitoplazmada lateralde ve bazalde çoktur. Mitokondri ise bu bölgelerde dağınık olarak bulunur. Golgi kompleksi, nukleus ve sekretuar granüller arasında yerleşmiş olup ve geniş sistemalar ve küçük veziküller şeklindedir (9, 13, 15, 16).

Mukus, vizköz bir sıvı veya ince jel kıvamında glikoprotein makromolekülleri içeren bir sıvıdır. İçeriğinde % 20 peptid, % 80 karbonhidrat bulunur. Peptid granüllü endoplazmik retikulumdan sentez edilir ve golgi'ye nakledilir. Golgide bu peptidlere oligosakkaritler eklenir. Musin, goblet hücrelerinde eksositoz yolu ile sentez edilir. Sentez edilen musin, mukozayı patojen bakterilerden koruduğu gibi aynı zamanda oluşan jel formu mukozanın üst yüzeyini korur. Goblet hücrelerinin sayıları duodenum'da azdır, ancak ileum'a doğru gittikçe artar (15).

c. Enteroendokrin hücreler

Enteroendokrin hücreler, ilk defa 1870 yılında Heidenhain tarafından tanımlanmıştır. Bu hücrelerin adrenal medullanın kromofin hücreleri ile benzerliği dikkatini çekmiştir. Bu yüzden bu hücrelere enterokromoffin hücreler de denir. Bu hücrelerin sindirim

kanalında dağılımı düzenli değildir. Bu hücreler genellikle kripta epitelinin bazalinde bulunurlar. Hücre bazalinde sekretuar granüllerin konsantrasyonu sonucu lamina propria'ya salıverilirler (15).

Endokrin hücelere, alkalın bikromat'a bağlanmasından dolayı argentaflin hücelere de denir. Kesitler gümüş nitrata maruz bırakılırsa basal granüllerin sayısında daha büyük artış görülür. Bu hücelere florasın ultraviole ışığında granüllerinin görülmesinden dolayı ayırt edilir. 15 farklı endokrin hücre tipi gastrointestinal sistemde bulunmaktadır (9,15).

Bu hücelerin, morfolojik olarak bir çok ortak özellikleri vardır. Bunlar oldukça değişken şekillerdedir. Villusların üzerindeki hücelere hemen hemen kolumnar şekillerde iken, kriptaları içerisinde bulunan hücelere oval şekilde veya piramidal şekildedir. Hücre gövdesinin esas kısmı epitelin alt yarısında, dar apikal kısmı ise lümeneye doğru uzanmaktadır. Çekirdek genellikle heterokromatinden fakirdir. Sitoplazmaları enterositlerin etrafından daha açık renkli olarak görülmektedir. Sekretuar granüller, hücreden hücreye çok değişik genişlikte olmakla birlikte genellikle sitoplazmanın bazaline yerleşmiştir (15).

Elektron mikroskobide enteroendokrin hücelerin mikrovillusa bitişik, daha kalın ve daha uzun olduğu görülür. Sitoplazma ve organelleri diğer epithelial hücelere yeterince ayırt edilemezler. Granüllü endoplazmik retikulum bir hücreden diğerine göre değişik sayıda bulunur fakat hiç bir vakada yüksek şekilde gelişmemiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde, enteroendokrin hücre tipleri genel olarak hücelerin genişliği, şekli, sekretuar granüllerine göre ayırt edilir (15).

Enteroendokrin hücelerin çeşitleri

Enteroendokrin hücelere; hidroksitriptamin (serotonin), somatostatin, glukagon/glisentin, kolesistokinin (CCK), gastrin, motilin, sekretin, nörotensin, Substant P (SP), Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP), Vasoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) ve B-endorfin'dir. Genellikle bir hücre bir hormon içerebildiği gibi, aynı hücre iki ayrı hormon da içerebilir (15).

İntestinal endokrin hücelerin dağılımı insanlarda çalışılmıştır. En yüksek sayıda ve çeşitlilikte duodenum ve jejunum'da bulunmuştur. Serotonin içeren hücelere, gastrointestinal sistem boyunca bulunur ve diğer hücelere içerisinde en fazla bulunan

hücre tipidir. İkinci çoğunlukta bulunan hormon ise glukagon olup, en çok distal ileumda, kolon ve rektumda bulunmaktadır. Somatostatin içeren hücreler tüm bağırsak boyunca bulunmaktadır. Gastrin içeren hücreler az sayıda olmak üzere proksimal duodenumda bulunmaktadır. Kolesistokinin, motilin, sekretin, nörotensin ve gastrik inhibitor peptid bağırsağın proksimal ve orta kısımlarında çok sayıda ve çok nadir olarak ise kolon ve rektumda bulunmaktadır (9,15).

Bu hücrelerin sekresyonu, salınımı ve intestinal fizyolojileri hakkında geniş bilgiler bulunmaktadır. Midede yiyeceğin varlığı sonucu antrumda ve duodenum'un birinci kısmında G hücrelerinde gastrin salınımını uyarmakta ve bu da gastrik bezlerden hidroklorik asit ve sindirim enzimlerinin salınımına neden olmaktadır. Bu kimus, mideden duodenuma boşalmakta ve jejunumun situmilasyonu sonucu pankreastan sekretin salınmaktadır. Bu hormon mideden gelen asitli içeriğin nötralize edilebilmesinde görev almaktadır. Benzer olarak yağların ve proteinlerin parçalanmasını sağlamak için kolesistokinin salınır ve safra kesesi boşalır, pankreas sitümüle olur. GIP, VIP, somatostatin gibi hormonlar gastrik sekresyon ve motiliteyi inhibe eder. Hormonların bu etkilerinin gastrik içeriğin yavaş ilerlemesi için bir avantaj sağladığı tahmin edilmektedir (15).

Enteroendokrin sistemde peptid kökenli hormonların (gastrin, CCK, VIP, motilin) bulunması ve aynı zamanda bu hormonların merkezi sinir sisteminde de bulunması kafa karıştırıcıdır. Zıt olarak bazı polipeptid hormonlar orijinal olarak merkezi sinir sisteminde izole edilirken pankreatik endokrin hücrelerde ve bağırsakta da bulunmaktadır (15).

Lieberkühn kriptaları ve hücre yenilenmesi

Villus intestinalis'i çevreleyen epitel, intestinal bezler (Lieberkühn kriptaları) ile devam ederler. Aşağı yukarı kriptaların üst yarısı goblet hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri içeren kolumnar epitel ile sınırlanır. Kriptaların alt yarısında, paneth hücreleri hariç az sayıda farklılaşmış hücreler bulunur. Kriptalardaki bir çok hücre mitoz aşamasında bulunur. Kriptalardaki hücreler villuslara doğru göç ederek hücrelerin proliferasyonu sonucu yenilenir. Bu olaya hücre yenilenmesi (turn over) denir. Vücudumuzda en hızlı yenilenme durumu jejunum mukozasında görülür (9,13,15).

Kriptaların alt kısmında bulunan hücreler, nukleik asit sentezi yapan enzimlerden zengindir. Bu hücrelerin interfazı kısadır ve diğer hücrelerden daha yavaş proliferer olur.

DNA sentezi 6-11 saatte meydana gelir. Mitotik siklusun premitotik ve postmitotik safhaları çok kısa ve yaklaşık 1 saattir. Kemiricilerde komple mitotik siklus 10-17 saat, insanda ise yaklaşık 24 saattir. İntestinal epitel, kemiricilerde 2-3 günde, insanlarda ise 3-6 günde tamamen yenilenir (15).

İntestinal mukozadaki bu yenilenme ile bazı hücrelerin fonksiyonlarını yorumlayarak bazı fikirlerimizin değişmesine yol açmıştır. Örneğin eskiden goblet hücrelerinin sekretuar ürünlerini biriktirdiği ve boşalttığı, daha sonra tekrar dolduğu ve tekrar boşaldığı, bununda hücre yaşamı boyunca devam ettiği düşünülmekteydi. Şimdi intestinal goblet hücrelerinin hayat sürelerinin sadece 4-6 gün olduğu anlaşılmıştır. Bunun da villusa hareketi, kriptalarda farklılaşması için gereken süre ve villus uçlarında dökülmesi şeklinde tarif edilmiştir. Böylece goblet hücreleri bir sekretuar siklus boyunca devamlı olarak sekresyon yapmaktadır. İlk faz kriptalardadır ve mukus boşaldığı zaman tekrar dolar. Ara fazda goblet hücreleri kriptaların üstünde ve villusların alt yarısında bulunur. Burada sentez ve boşalması hemen hemen dengededir. Son fazda villusun tepesine gelen hücreler tepede içerisindeki salgıyı boşaltır. Bu olayları iritanlar değiştirebilir (15).

Bağırsak sindirimin değişik safhalarına göre dikkate değer bir şekilde adapte olur. Açlık ve protein eksikliği ince bağırsağın mukozal içeriğinde ve kas tabakasında atrofiye neden olur. Kriptalarda mitotik siklus uzun sürelidir ve yavaştır. Bu değişiklikler tekrar yemek yenmesi ile geri çevrilerek normale döner. Normal seviyelerde yiyecek alınımı villus intestinalis'lerde hipertrofi ile sonuçlanır ve besinlerin emilimi artar (15).

Paneth hücreleri

Paneth hücreleri, gruplar halinde kriptaların tabanında bulunurlar. Paneth hücreleri hücre göçüne katılmaz. Hücreler piramidal şekilli olup nükleusları bazale yerleşmiş oval şekillidir. Bu hücrelerin sitoplazmaları bazofiliktir ve bir çok sekretuar granüller içerir; eosin ve orange G ile boyanır. Bu hücrelerin yaşam süreleri uzundur ve mitozları görülmez (9, 13)

Paneth hücrelerinin protein sentezi için tipik bir yapısı vardır. Bu hücrelerin golgi kompleksi, endoplazmik retikulumları ve lizozomları vardır. Fonksiyonları tam bilinmemesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda yapılarındaki lizozim enzimi ile bakterileri etkisiz hale getirdikleri gösterilmiştir. Ayrıca intestinal bezlerin mikrobiyal floralarını korumada rol oynayabilecekleri bildirilmektedir (15).

Lamina propria

Lamina propria, villus intestinalis'in merkezi ile Lieberkühn kriptaları arasına yerleşmiş gevşek bağ dokusudur. Burası sabit ve yeri değişen hücreler ile zengin kapiller ağın bulunduğu bir yerdir. Fibroblast şeklindeki hücreler epitel altında bulunur. Bu hücreler fusiform kesitler şeklinde olup subepithelial fibroblastlar olarak tarif edilir. Elektron mikroskopik çalışmalarda bu hücreler, epitel kaldırıldığında yıldız şeklinde görülmektedir. Bunlar gap junction ile birbirlerine bağlıdır. Epitel ve subepithelial hücreler kontraktıl olup villusları kasdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda villuslarda kontraktilite, lakteallere paralel olarak seyreden lamina muscularis mucosa denilen düz kas sayesinde yapılıdır. Laktealler plexus lymphaticus submucosus'un terminal dallarıdır. Bunlar absorbe edilmiş lipidlerin ve diğer besinlerin taşınmasından sorumludur. Lamina propria'daki düz kasların kontraksiyonu sonucu laktealler lenf pleksuslarına, bunlar da nodi lymphatici mesenterici superiores'e oradan da ductus thoracicus'a lenf sıvısı olarak akar (15).

İntestinal mukozada çeşitli bakteri floraları ve zararlı maddelere maruz kalabilir. Patojenik bakteri ve toksinlerinin epithelial bariyere penetre olmaları sonucu doğan tehditlerde özel immunolojik mekanizmalar sonucu lamina propriaya infiltre olan bazı hücreler görülmür. Bunlar; lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleridir.

Mast hücreleri, intestinal mukozada 2 tipte bulunur. Bunlar tipik ve atipik mast hücreleridir. Tipik mast hücreleri submukozada yoğun olarak bulunurken atipik mast hücreleri ise lamina propriada bulunur. İnsan duodenumundaki mast hücrelerinin sayısının 20.000/mm³ kadar olduğu tahmin edilmektedir. Mast hücreleri histamin salgılamaktadır. İntestinal mast hücreleri parazit ve bakteri gibi yabancı ajanlara karşı kemotaksik maddeler ile birlikte savaş uygulamaktadırlar (9,15).

İntestinal mukozada bulunan diğer hücreler ise lenfositler olup, lamina propriada çok sayıda bulunurlar ve bu hücreler immün sistemin hücreleridir. T lenfositler, B lenfositlerin immun yanıt oluşturmasını sağlayarak ve bazı B lenfositlerinin antikor üretmek üzere farklılaşmasını sitimüle eder. Diğer T lenfositler ise epiteldeki intrasellüler aralıkta bulunurlar (15).

Luminal antijenlerin gözetimleri

İntestinal epitelin intersellüler sıkı bağlantıları, bakterilerin dokunun derinliklerine girmesini engellemek için bir bariyer oluşturur. Bu sistem epitel ve lamina propiada lenfatik folikülleri (nody limphatici solitarii) oluşturur. Bu durum tüm intestinal mukozada ve en çok ileumda bulunur. Küçük lenf nodları muskularis mukoza ile mukozanın yüzeyi arasına hapsedilir fakat daha büyükleri submukozaya doğru ilerlemiş olarak yerleşir. Bu yapı, çıplak gözle luminal yüzeyde oval şişlik şeklinde seçilebilir. Bazı yerlerde lenf foliküllerinin birleşmesi ile Peyer plakları (nody lymphatici aggregati) oluşur. Bunlar jejunumda nadir bulunmasına rağmen, ileumda 30-40 arasında bulunabilirler. Bunlar 12-20 mm uzunluğunda olup mesenterium'a yakın olarak yerleşmişlerdir (15).

Lamina muscularis mucosa

Lamina muscularis mucosa, ortalama 38 µm kalınlığında, iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluşan düz kaslar ile birlikte elastik liflerin bulunduğu tabakadır. Kontraksiyonu sonucu mukozadaki kıvrımların yüksekliği artar. Fikse edilmiş preparatlarda genellikle kontraktildir ve lümenin dışarısını düzensiz olarak şişirir. Burada mukozanın yüzey topografisinde ve ince bağırsağın içeriğini karıştırmada fazla bir rolü yoktur (15).

2.4.2. Tunica submucosa

Submukoza tabakası, elastik liflerin bulunduğu zengin bağ dokusundan oluşur. Aynı zamanda yağ hücrelerinin küçük kümelerini içerir. Duodenumda bu bölgede Brunner bezleri (gl. duodenalis) bulunur (9, 13, 15, 16).

2.4.3. Tunica muscularis

Dışta longitudinal ve içte sirküler düz kasların bulunduğu tabakadır. Bu iki tabaka arasında plexus myentericus bulunur. Musküler tabaka peristaltizmden sorumlu olup ince bağırsağa dalga şeklinde kontraksiyon yaptırarak her saniyede bir kaç santimetre ilerletir. Bu ilerleme segmental olarak değerlendirilir (9,13,15,16).

2.4.4. Tunica serosa

Bu tabaka ince bağırsağın en dışında olup tek katlı skvamoz epitelden (mesotelyum) oluşmuştur. Bu tabakada yağ dokusu, gevşek bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sinir lifleri bulunur (9, 13, 15, 16).

2.5. SİNDİRİM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

İnce bağırsak, lümenindeki maddelerin taşınması, enzim ve hormonların sekresyonu, gıdaların sindirimi, emilimi ve immun yanıtın oluşturulması gibi birbiri ile ilişkili fonksiyonların yer aldığı karmaşık bir tüptür. Bu fonksiyonlar nörohumoral etkilerle şekillendirilirken, pankreas ve hepatobilyer sistem tarafından desteklenir. İnce bağırsağın primer fonksiyonu sindirim ve emilimdir. Diğer aktiviteler bu işlemlerin yürütülmesine yardım eder. Başka organlarda olduğu gibi ince bağırsakta da yapı ile fonksiyon arasında oldukça sıkı bir ilişki vardır. İnsan ve hayvan ince bağırsakları temelde ortak özelliklere sahipken bazı farklar da bulunmaktadır. Bu yüzden ince bağırsağın makro görünümünden, ışık mikroskopik yapısına kadar geniş bir spektrum teşkil eden normal yapısı, motor fonksiyonu, sindirimi, emilimi, salınımı ve immün yanıtın nasıl oluştuğu çalışmamızın temelini oluşturacaktır.

İnce bağırsağın görevlerine bakıldığında genel olarak monosakkaritlerin, aminoasitlerin ve beta monogliseridlerin emiliminde görev aldığı görülmektedir. Ayrıca ince bağırsağın distal kısmının (terminal ileum) B12 vitamini ve safra asitlerinin aktif transportunda rol aldığı bilinmektedir.

İnce bağırsak, tunica mucosa, tela submucosa, tunica muscularis ve tunica serosa olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Tunica mucosa, bazal membran ile kan damarları, lenfatikler, düz kas hücreleri, sinir lifleri, plazma hücreleri, lenfositler, fibroblastlar, eosinofil granulositler, makrofajlar, retiküler hücreler, mast hücreleri kollagen ve retiküler ipliklerden ve lamina muscularis mucosa ile lamina propria'dan oluşur. Tunica submucosa, geniş kan damarları ile daha fazla bağ dokusu, sinir ganglionları ve lenfatik elemanlar içerir. Tunica muscularis içte sirküler, dışta longitudinal düz kas tabakasından oluşur ve bu iki kas tabakası arasında plexus myentericus bulunur. İnce bağırsak lümeninde çeşitli yapıların (villus ve mikrovillus) bulunmasından dolayı yüzey alanı çok fazla artar.

Villus yüzeyinin en fazla ve en fonksiyonel olan hücreleri bağırsak epitel (enterosit) hücreleridir. Vilusların lümeneye bakan yüzü, fırçamsı görünümde olan basit kolumnar hücreler ile kaplıdır. Bu fırçamsı kenarda boyları 0,75 ila 1,5 mikron arasında değişen mikrovilluslar vardır. Her hücrede 3000-6500 arasında mikrovillus vardır. Mikrovillus gövdesinde 10 ila 50 arasında paralel filament ve tübüllerden oluşmuş bir santral zar vardır. Bunlar mikrovillus tepesinden tabanına doğru yerleşmiş terminal ağa kadar uzanırlar. Buralarda organel yoktur. Sadece lizozom olması düşünülen, paralel olmayan tübüler filamentler vardır. Bu tübüler filamentler, bağırsak epitel hücresinin uzun eksenli boyunca supranükleer stoplazmada bulunan, stoplazmik mikrotübüllerden daha küçük ve oldukça farklıdır. Mikrovillus plazma membranı mukoproteinler, glikoproteinler ve glikolipidlerin bileşiminden oluşmuş bir yüzey örtüsü ile kaplıdır. Elektron mikroskopunda görülen tüysü örtü bu tabakanın küçük bir kısmını oluşturur. Glikokaliks, epitel hücresi tarafından devamlı salgılanan hafif asit bir mukopolisakaritten oluşur. Glikokaliks, en çok absorptif hücrelerde, özellikle villus tepelerinde görülür (9, 17, 18).

Mikrovillusların plazma membranı ve glikokaliksi, digestif-absorptif bir birim oluşturur. Glukoz, galaktoz ile aminoasitlerin aktif transportu ve B₁₂-intrensek faktör kompleksinin alımı buradan idare edilir. Villuslar ve kriptaları örten epitel hücreler, 3 bölümden oluşan bir bileşke kompleks ile dış kenarlarından birleşirler. Mikrovillusların başlangıç yerinde plazma membranının dış yaprakçıkları birleşerek sıkı bağlantı kompleksini (zonula occludens) oluştururlar. Bunun, hemen bazalinde ara bağlantı kompleksi (zonula adherens) vardır. Bu iki yapı, plazma membranına çok yaklaşmasına rağmen gerçek birleşme değildir (15, 17).

Bu epiteliyal membran lümeni ile lamina propria arasında geçişi düzenleyen karmaşık bir sistem vardır. Buranın bütünlüğü, hücrelerin devamlı replikasyonu, maturasyonu ve metabolizması ile devam ettirilir (17, 18).

2.5.1. Gastrointestinal kanalın otonom kontrolü

Gastrointestinal sistem, parasempatik ve sempatik innervasyona sahiptir.

Parasempatik innervasyon

Bağırsakların parasempatik lifleri, kranial ve medulla spinalis'in sakral bölümlerden gelmektedir. Sindirim kanalının ağız ve farinks dışında hemen hemen tüm kranial

parasempatikleri, n. vagus içerisinde seyrederek. Bu lifler, özefagus, mide, pankreas, ince bağırsak ve kalın bağırsağın bir kısmına zengin bir innervasyon sağlar. Sakral parasempatikler ise medulla spinalisin 2, 3 ve 4. sakral segmentlerinden çıkar, kalın bağırsağın sigmoid kolon, rektum ve anal bölümlerinde dağılır. Parasempatik sistemin postganglioner nöronları, başlıca plexus myentericus ve plexus submucosus'da bulunur. Parasempatik sinirlerin stimülasyonu, tüm intramural sinir sisteminde aktiviteyi artırır. Parasempatik sinirler çoğu kez gastrointestinal aktiviteyi artırırken, intramural nöronların bazıları inhibitör olduğu için, bazı fonksiyonları inhibe edebilir. Parasempatik sinir uçlarında asetilkolin salgınır (17, 18, 20, 21).

Sempatik innervasyon

Gastrointestinal sistemin sempatik lifleri, medulla spinalis'de C₈ ile L₂ arasındaki segmentlerden kaynaklanmaktadır. Preganglioner sempatik lifler, medulla spinalisi terk ettikten sonra ganglion coeliacum veya ganglion mesentericum superius gibi prevertebral ganglionlarda sonlanırlar. Bu ganglionlardan başlayan postganglioner sempatik lifler, kan damarları ile birlikte tüm bağırsağa girip, prensip olarak intramural sinir sistemindeki nöronlarda sonlanır. Sempatikler tüm sisteme eşit olarak dağılırlar. Sempatik sinir uçlarında noroepinefrin salgınır (17, 18, 20, 21).

Sempatik sisteminin stimülasyonu, parasempatik sistemin aksine, gastrointestinal sistemin aktivitesini inhibe eder. Bu etki iki yol ile ortaya çıkar. Birincisi; düz kaslar üzerine direkt inhibisyon etkisi ile (ancak lamina muscularis mucosa'yı eksite eder), ikincisi ise; intramural ganglionlardaki nöronlar üzerinde geniş inhibisyon etkisi ile ortaya çıkar. Böylece güçlü sempatik stimülasyon, besinlerin gastrointestinal kanal boyunca hareketini total olarak bloke edebilir (17,18).

2.5.2.Bağırsağın afferent sinir lifleri

Bağırsağın irritasyonu, bağırsağın aşırı gerilmesi ve bağırsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması gibi faktörler afferent lifleri uyarır. Bu liflerle iletilen sinyaller, intestinal hareketleri ya da intestinal salguları eksite veya bazı koşullarda inhibe edebilir.

Intramural nöronlarda sonlanan afferentlere ek olarak, bu sistemle ilgili 2 tür afferent lif daha vardır. Bunlardan birinin nöron hücreleri, intramural pleksusta bulunur, fakat aksonları prevertebral sempatik ganglionlarda (ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superior) sonlanır. Diğer ikincisinin nöron hücreleri ise, medulla

spinalisde bulunan ganglion spinaledde veya bazı kranial sinirlerin ganglionlarında bulunur. Bu lifler sempatik veya parasempatik sinirler ile aynı sinir trunkusları içerisinde, direkt olarak medulla spinalis ya da beyin sapına giderler. Örneğin; nervus vagusun içerisinde % 80 afferent lifler bulunmaktadır. Bu lifler, afferent sinyalleri medulla oblongata'ya iletirler. Buradan başlayan vagal efferent sinyaller ise, gastrointestinal kanala geri dönerek, birçok fonksiyonu denetler (17, 18, 22, 23).

2.5.3. İntramural sinir sistemi

Gastrointestinal kanal, özefagustan başlayıp anüse kadar devam eden organlarda kendi intrinsek sinir sistemine sahiptir. Buna intramural sinir sistemi denir. Bu sistem, gastrointestinal sistemde hareket ve salgı başta olmak üzere fonksiyonların çoğunu düzenler. Öte yandan beyinden, gastrointestinal kanala gelen hem sempatik, hem de parasempatik sinyaller intramural sinir sisteminin aktivitesini önemli ölçüde etkiler (17).

Plexus myentericus ve plexus submucosus

İntramural sinir sistemi, başlıca iki nöron tabakası ve aralarındaki bağlayıcı liflerden oluşur. Dış tabaka, longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunur ve plexus myentericus (Aurbach pleksusu) adını alır. İç tabaka, submukoza tabakasında bulunur ve plexus submucosus (Meissner pleksusu) adını alır. Plexus myentericus, başlıca gastrointestinal hareketleri kontrol eder. Plexus submucosus ise, salgı ve kan akımını kontrol eder. Ayrıca gerilme reseptörlerinden gelen sinyalleri alır ve duyuusal fonksiyonlara da yardımcı olur.

Plexus myentericus'un uyarılması sonucu; bağırsak çeperinin tonusu, ritmik kontraksiyonların şiddeti ve frekansı, bağırsak çeperi boyunca eksitator dalgaların yayılma hızı artar. Eksitator liflerin büyük bölümü kolinerjiktir ve astilkolin salgılar.

İntramural sinir sisteminde salgılandığı gözlenmiş, fakat fonksiyonu tam olarak bilinmeyen transmitterler vardır. Bunların arasında; Adenosin Trifosfat (ATP), Substans P (SP), ankefalin, serotonin, somatostatin, bombesin ve nörotensin bulunmaktadır (17-19).

2.5.4. Gastrointestinal hormonlar

İnce bağırsakta endokrin hücrelerin varlığı uzun zamandan beri bilinmektedir. İmmünositokimyasal ve ultrastrüktürel tekniklerle bunların içinde çeşitli peptid hormonlarının yerleşmiş olduğu anlaşılmıştır.

Bir çok hormon ve enzimin etki yeri glikokaliktir. Sadece enterokinaz enzimi fizyolojik dozlarda lümene salgılanır. Sekretin, mide asitine cevap olarak duodenum ve proksimal jejunum'dan salgılanır. Bu cevap hidrojen miktarına bağlıdır. Kolesistokinin (CCK), vagal uyarıyla ve aynı zamanda serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin uyarısıyla da salgılanır. Böylece ince bağırsaktaki yağların emülsiyona uğramasına, yani sindirim ve emilime yardımcı olan safranin bağırsağa kolayca akmasına neden olur (17,19).

GIP (gastrik inhibitör polipeptid), en çok jejunumda olmak üzere tüm ince bağırsakta bulunur. İnce bağırsak sekresyonunu stimüle eder. Gıdalardan, özellikle yağlar, aminoasitler ve glikozdan sonra şiddetle uyarılır. Motilin; duodenum ve proksimal jejunum'da bulunur. Duodonal asidifikasyon ve yağların alımından sonra etkisi artar.

VIP (Vazointestinal polipeptid), hem bağırsak endokrin hücrelerinde, hem de lamina propria'daki myenterik pleksusta bulunur. Mide asit üretimini inhibe eder ve insülin salınımını stimüle eder. Bağırsak sekresyonlarını artırır. Somatostatin; en çok midede, duodenum ve jejunumda ise az miktarda bulunur. İnsülin, glukagon, VIP, motilin mide asit üretimini inhibe eder. Enterokinaz pankreasın proenzimlerini aktif forma çevirir. Bu hormon proksimal duodenum'da bulunmaktadır (15, 17-19).

Gastrointestinal kanalda 2 tip hareket vardır. Bunlar; karıştırıcı ve ilerletici hareketlerdir. Temel ilerletici hareket, peristaltizmdir. Peristaltizm için esas uyarıcı gerilmedir. Aynı zamanda peristaltizm, plexus myentericus'un etkisi altında da gerçekleşir. Örneğin; hastanın plexus myentericus'unun kolinerjik sinir uçlarını paralize eden atropin verilirse, peristaltizm yavaşlar veya durur. Plexus submucosus'un, lokal sinir refleksi ile uyarılmasıyla muscularis mucosa, intestinal mukozada kıvrımların oluşmasına neden olur. Ayrıca bu kaslardan bazı lifler, villuslar içine uzanarak, kimusa geniş bir yüzeyle değme olanağı sunar. Villusların kontraksiyonu, kısılma-uzama ve tekrar kısılma şeklinde bir sağma hareketi ile lenf akımının, merkezi lakteal kanala ve oradan da lenfatiklere geçmesini kolaylaştırır. Her iki tip kasılma (lamina muscularis ve villuslar), villusların çevresindeki sıvıyı karıştırarak, absorpsiyon için sürekli yeni sıvı alanları oluşturur (17-19).

2.5.5. Sindirim kanalının salgı fonksiyonu

Gastrointestinal kanal boyunca yer alan salgı bezlerinin iki temel fonksiyonu vardır:

- 1- Ağızdan ileum'un distaline kadar olan kısımda sindirim enzimlerini salgılamak.
- 2- Ağızdan anüse kadar olan kısımda bulunan müköz bezlerin kanalın ıslak kalması için mütin salgılaması (17).

2.5.5.1. Bezlerin temel stimülasyon mekanizması

Gastrointestinal kanalda besinlerin bulunması, bağırsağın gerilmesi, dokunma uyarıları ve mukozanın kimyasal irritasyonu gibi durumlar sindirim salgısının artmasına neden olur (17,18).

2.5.5.2. Sekresyonun otonom stimülasyonu

Parasempatik stimülasyon daima, sindirim kanalındaki bezlerin sekresyon hızını artırır. Bu etki, özellikle sindirim borusunun üst kısmında, n. vagus tarafından düzenlenir.

Sempatik sinirlerin stimülasyonu, gastrointestinal kanalın bazı bölümlerindeki ilgili bezlerde salgıyı hafifçe artırır. Öte yandan parasempatik etki ile salgılar artırıldığında, sempatik lifler bezlere giden damarlarda vazokontrüksiyona neden olarak, bezlere gelen kan akımını azaltır. Sempatik etki sonucu bezlerin salgısında azalma olur (17).

2.5.5.3. Bez hücrelerinin temel salgı mekanizmaları

Sinirsel uyarılar, su ve tuzun bez hücresine girmesine neden olur. Sinirsel uyarı, hücre membranının bazal tarafında özel bir etkiyle, Cl^- iyonlarının hücre içine aktif transportla geçişini sağlar. Cl^- iyonları, elektronegatif olduğu için, pozitif iyonların da hücre içine girmesine neden olur. Böylece su, hücre içine girerek, hidrostatik basıncı artırır. Hücre içi basıncının yükselmesi, hücrenin apikal kenarındaki membranda yırtıklar oluşturur. Bunun sonucunda; su ve elektrolitler hücre dışına, bezin lümenine atılır (17).

Sinir sonlanmaları, salgı hücrelerinin bazal kenarında bulunmaktadır. Mikroelektrod çalışmaları, membran potansiyelinin, hücre içinde negatif, hücre dışında ise pozitif olduğunu göstermiştir. Parasempatik uyarı bu polarizasyon voltajı normalden daha negatif hale getirir. Polarizasyondaki bu artışın, sinir hücresine ulaşmasından bir kaç saniye sonra ortaya çıkması, negatif iyonların membrandan hücre içerisine geçtiğini gösterir (19).

2.5.5.4. Musinin koruyucu etkisi

Musin; su, elektrolit ve bir kaç glikoprotein karışımından oluşan koyu bir salgıdır. Musin'in, bağırsak epitelini koruyan ve yağlanmasını sağlayan önemli bir özelliği vardır. Musin, gastrointestinal kanal boyunca besinin kolayca kaymasını sağladığı gibi aynı zamanda epiteli fiziksel ve kimyasal zararlardan da korur.

İntestinal salgı, Lieberkühn kriptalarındaki epitel hücrelerinde günde 1800 ml kadar hazırlanır. Salgı hemen hemen tümüyle saf ekstrasellüler sıvı olup pH 7.5-7.8 dolaylarında hafif alkalidir. Salgı villuslar tarafından hızla emilmektedir. Sıvının kriptalar ve villuslar arasındaki bu dolaşımı, kimusdaki maddelerin villuslara emiliminde bir taşıma aracı gibi görev yapmaktadır.

Lieberkühn kriptalarının alt kısmında bulunan epitelial hücreler, sürekli olarak mitoz ile çoğalır. Yeni hücreler bazal membran boyunca yukarı doğru hareket ederek, kriptadan çıkıp villus tepesine gelirler ve burada intestinal salgı fonksiyonuna katılırlar. İntestinal epitel hücrelerinin yaşam süreleri 5-7 gün kadardır. Yeni hücreler yıpranan ve dökülen hücrelerin yerini alırlar (17, 18).

2.5.6. İnce bağırsağın motor fonksiyonu

Motor fonksiyon, ince bağırsağın primer ve tamamlayıcı bir fonksiyonudur. İnce bağırsağın sindirim-emilim yapabilmesi için, ince bağırsak hareketleri 2 işlem yapmalıdır:

- 1- Sindirilmiş materyali pankreas ve hepatobilier sıvılar ile karıştırmalı,
- 2- Besinlerin emilmesi ve mideden gelen maddelere yer açılması için en optimal hızda proksimalden distale doğru hareket sağlanmalı. Bu hız normalde dakikada 1 cm'dir. Bu sayede bir önceki öğün, ileum'u terk ederken, bir sonraki öğün mideye girmektedir (19).

İnce bağırsak düz kası spontan olarak kasılır. Bu hareket gerilmeye uyandırılabilir ve sınırlara bağlı olmadan iletilir. Dinlenme süresindeki membran potansiyeli stabil değildir. İki sabit hareket şekli vardır. Birincisi; longitudinal kaslardan kaynaklanan ritmik fluktuasyondur. Bu hareket, yavaş dalga (pace setter) olarak isimlendirilir. Code ve arkadaşlarının bildirdiği gibi eğer ince bağırsak ani olarak durabilseydi her bir yavaş dalga potansiyeli duvarda sabit kalacak ve o segment için dalga boyu uzayacaktı. Her siklusun altındaki bağırsak, fizyolojik motor birimi temsil eder. Bu birim motor

aktivitenin boyutlarını tayin eder. Bu yavaş dalga potansiyelleri musküler kontraksiyonlara neden olmaz, ancak ikinci tip elektrik aktivitenin hızını idare eder. Bu ikinci tip aktivite sivri uçlu potansiyeller olarak isimlendirilir ve sirküler kasların kontraksiyonundan sorumludur. Sivri uçlu potansiyeller, ancak yavaş dalga potansiyellerinin maksimal depolarizasyon periyotlarında oluşurlar. Yavaş dalga potansiyeli (pace setter) bir kılıf veya halka şeklinde kaudale doğru kayar. Dalganın ön tarafını, bütün çevresel noktalarda aynı anda oluşan hızlı bir depolarizasyon bölgesi teşkil eder. Bu olayın oluşabilmesi için intrinsek sinir pleksusunun yerinde ve sağlıklı olması gerekir. Duedonum ve jejunumda dakikada 11,8 siklus olan hız, ileumda 9,0 siklusa düşer (19).

Sivri uçlu potansiyellerin iletimi kas hücreleri arasındaki uç uca veya yan yana bileşkeler sayesinde olur. Pace setter potansiyelleri, sirküler kas kontraksiyonlarının hızını ayarlamaktadır. Hipotermi, hipotroidizm, hipoglisemi, intrinsek sinir pleksusu hasarı frekansta azalmaya neden olur. Serotonin, vazopressin salgılanması da frekansta azalmaya yol açar. Serotonin ve vazopressin, longitudinal kaslarda kan akımını azaltarak etki gösterir (19).

Hipertroidizm, adrenerjik uyarı ve morfin frekansını artırır. Pace setter potansiyelleri kolinerjiktir ve antikolinerjiklere karşı oldukça duyarsızdırlar. Sivri uçlu potansiyeller, sirküler kas kontraksiyonlarının elektriksel karşılıklarıdır ve dolayısıyla luminal basınç değişiklikleri ile ilgilidirler. Birbirini takip eden peristaltizm, pacesetter yayılımına bağlıdır. Pace setter potansiyelleri, bağlantılar aracılığı ile longitudinal kastan sirküler kasa geçerler. Sivri uçlu potansiyelleri düzenleyen faktörler, pace setter potansiyellerini oluşturanlardan oldukça farklıdır. Sivri uçlu potansiyeller; bağırsak distansiyonu, vagal uyarı ve gıda alımı ile başlar. Sivri uçlu potansiyeller ilaç etkilerine, hormonlara karşı aşırı duyarlıdır. Kolinerjik etki; hidroklorik asit, serotonin ve morfin tarafından başlatılır. Antikolinerjik (atropin vb) etki, ganglion blokerleri ve semptomimetikler tarafından durdurulur (19).

Ekstresek otonom sinir innervasyonunun ince bağırsaktaki yapısı ve görevi tam anlaşılmış değildir. N. vagus'lar subserozal, miyenterik ve submukozal pleksuslardaki sekonder parasempatik motor nöronlar ile sinaptik bağlantılar yapan preganglionik parasempatik lifler taşırlar. Postganglionik parasempatikler de vaguslardan geçer ama sonlanma yeri kesin belli değildir. Splanchnik sinirlerdeki motor lifler, abdominal

sempatik ganglionlarda sonlanan, preganglionik sempatik ve paravertebral ganglionlardan çıkan postganglionik sempatik liflerdir. Postganglionik sempatik lifler daha sonra ilgili arterler ile birlikte bağırsaklarda dağılır. Kolinerjik ganglion hücreleri etrafında yığınlar yapan, katekolamin taşıyan lifler olmasına ve bazılarının kas tabakalarına girmesine rağmen sonlanma yerleri belli değildir. Duyu lifleri her iki sistemde de bulunur. Bağırsak içinde yatan sinir hücreleri, postganglionik veya parasempatik nöronlardır. Enterik pleksuslarla bağlantılı gibi dururlar fakat onlardan çıkan sinirler ile sekretuar hücreler ve düz kas hücreleri arasında anatomik bir ilişki yoktur (17, 19).

Ekstresek sinir uçlarının sivri uçlu potansiyellere etkisi tam olarak anlaşılmış değildir. Fakat şu kesindir ki, belirgin bir ince bağırsak hareketi olmadığında sempatik ve parasempatik uyarılar, sivri uçlu potansiyelleri dengeli olarak uyarırlar. Bu arada bağırsağın aktif kontraksiyonu da inhibe olur. İnce bağırsakta hem alfa, hem de beta adrenerjik reseptörler vardır. Alfa reseptörler, epinefrine afinite gösterirken, beta reseptörler isoproterenole afinite gösterirler. İnce bağırsakta, alfa reseptörler hakimdir. İnce bağırsak, alfa ve beta reseptörlerin uyarısı sonucu intestinal düz kas aktivitesinin inhibisyonuna neden olur (19, 24).

İnce bağırsakta bulunan longitudinal kas tabakası, bağırsak tonusu ve kalibresini ayarlar. Kontraksiyonu ile lümen genişler ve lümen içi basınç düşer. Kontraksiyon işlemine karışan elektrokimyasal olaylar hakkında çok az bilgi vardır. Depo yerlerinden kalsiyum (Ca) salınımının, tetiği çektiği kabul edilmektedir (19).

Çeşitli lokal ve sistemik nöromusküler etkiler sonucu elektriksel ve kontraktıl olaylar intestinal motiliteyi meydana getirirler. Motilite terimi, bağırsak duvarı hareketlerini, luminal basınç değişikliklerini ve bağırsak içeriğinin ileriye itilmesini ifade eder. İnce bağırsakta fonksiyon bakımından 2 çeşit motor aktivite vardır. Bunlar; karıştırma ve ilerletme hareketleridir.

Karıştırma, sirkuler kasların 1-2 cm'lik segmentlerde oluşturduğu izole ve yerinde duran bir seri kontraksiyon sonucu oluşur. Bu hareketin duodenum'dan ileuma doğru aktivite sıklığı azalır. Yemekle ve morfin vermekle sıklaşır.

Bağırsak içi akımın, dolaşım sistemindeki akıma benzer olarak pacemaker, baroreseptör ve osmoreseptörleri vardır. Vizkosite azaldıkça akım artar. Bağırsak içeriğinin ilerleme hızı, bağırsak hızı ile bağırsağın periferik direnci arasındaki basınca bağlıdır. Transitin

primer düzenleyicisi periferik dirençtir. Normalde içeriğin tüm ince bağırsağa geçebilmesi birkaç saat aldığına göre, peristaltizmin seyrek ve kısa mesafeli olarak ortaya çıkması gereklidir (19).

2.5.7. İnce bağırsağın immunolojik fonksiyonu

Kalp veya böbrek gibi organların aksine gastrointestinal sistem, immunolojik bakımdan oldukça zengin bir dokudur. İmmün yanıt oluşturma yeteneğine sahiptir. Ancak bağırsağın vücudun genel bağışıklığına katkısı net olarak bilinmemektedir. Santral lenfoid dokular olarak bilinen timus ve kanatlılarda bulunan bursa Fabricius'un bağırsağın lenfoepitelial dokularının bir türevidir olması ilginçtir. Bu bakımdan ince bağırsağın immunolojik fonksiyonları önemli ve değerlidir (19).

İnce bağırsağın lenfoid elemanları çeşitli yerleşimler gösterirler. Bunlar; Peyer plakları, lamina propria ve tunica submucosa'da bulunurlar. Foliküllerin kortekslerindeki lenfoidlerin yapısı dalak ve lenf nodlarındakilerden farklıdır. Bu yapılar fetal hayatın 5. ayında gelişmeye başlarlar ve bu gelişme 10-12 yaşlarına kadar devam eder. Bundan sonra ise atrofi olur. Peyer plaklarının üzeri folikülle ilişkili epitel adı verilen özelleşmiş bir epitel ile örtülüdür. Bu özel epitel bağırsak epitel hücreleri arasına yerleşmiş membran benzeri (M hücresi) hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler antijenlerin lümeninden alınarak epitelin altında bulunan lenfoid hücrelere iletilmesinde görevlidirler (15,19).

Bağırsaktaki lenfoid dokular dalak ve lenf düğümlerindeki gibi, dolaşan lenfositlerin dolaşım yolları üzerindedir. Mevcut bulgular sadece aktif T ve B hücrelerinin buradan geçtiğini göstermektedir. Bu hücrelerin periferik lenf düğümü orjinli olduğu da bildirilmektedir. Ancak önemli bir miktarda hücre, lenfosit ve bağırsak lümeni antikolarının etkileşimi sonrası aktifleşmektedir. Ductus thoracicus'da bulunan hücrelerin çoğu bu hücrelerdir. Bu hücrelerin önemli bir miktarı bağırsağa geri döner (19).

2.5.8. İnce bağırsağın vasküler fizyolojisi

En fazla kan akımı jejunumda, en az kan kolonda bulunur. İnce bağırsağın kan akımı intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalar ile düzenlenir. Doku oksijen alımı ile gereksinimi arasında fark oluşturacak herhangi bir durum veya parsiyel oksijen düşüklüğü, bazı metabolitlerin artmasına neden olur. Bu da arteriollerde ve prekapiller sfinkterlerde

gevşemeye yol açar. Neticede bölgeye gelen kan miktarı artar ve doku O₂ ihtiyacı karşılanır. Bu olaylar intrinsek mekanizmayı oluşturur. Ekstresek düzenleme ise, sempatik sinir sistemi ve dolaşımdaki vazoaaktif maddeler tarafından sağlanır. Sempatik sistem alfa reseptörleri aracılığı ile mukozaya giden kan akımını azaltılır (17,19,25).

Klasik kitaplarda intestinal kan akımına vagal parasempatik uyarıların etkisinin olmadığı bildirilmektedir (17, 19). Konu ile ilgili yapılan çalışmaların birinde gastrik kan akımı (GKA) ölçülmüş ve sonuçta splanknik sitümülasyonunun GKA azalttığı, vagal uyarının GKA arttırdığı, truncal vagotomi'nin ise GKA azalttığı bildirilmiştir (26)

Gıda alımı sonrası splanknik kan akımında % 30 artış olur. Bu da a. mesenterica superior'da kan akımını artıran gastrin, sekretin, kolesistokinin ve serotonin gibi maddelerin etkisi ile olur. Splanik kan akımını azaltan faktörler ise egzersiz, ayakta durma ve nörohumeral aktivite artışıdır (19).

2.6. OTONOM SINİR SİSTEMİ (SYSTEMA NERVOSUM AUTONOMICUM)'NİN ANATOMİSİ

Sinir sisteminin vücudun visseral fonksiyonlarını kontrol eden kısmına otonom sinir sistemi denir. Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin isteğimiz dışında çalışan bölümüdür. Bu sistem arter basıncı, gastrointestinal motilite ve sekresyon, mesane boşalması, terleme, vücut ısısı ve diğer birçok aktivitenin kontrolüne yardım eder. Bunlardan bazıları tamamen, bazıları da kısmen otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri, visseral fonksiyonları hızlı ve şiddetli bir şekilde değiştirebilmesidir. Örneğin, 3 ile 5 saniye içinde kalp atış hızını normalin iki katına çıkarabilir (20-23).

Otonom ganglionlar, omurilik, beyin sapı veya hypothalamus'a giren duyu sinyalleri doğrudan visseral organlara geri dönen ve onların aktivitelerini kontrol eden uygun refleks yanıtları ortaya çıkartabilirler. Efferent otonom uyarılar vücuda sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan iki temel alt gruba aktarılır (20).

Otonom sinir sistemi, sempatik (torakolumbal) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki kısımda incelenir ve bunlar da afferent ve efferent lifler ihtiva eder. Bazı kaynaklar bağırsakların intrinsek nöronlarını enterik sinir sistemi olarak kabul etmektedir (25).

2.6.1. Otonom sinir sisteminin efferent bölümleri

Otonom sistemin efferent bölümleri farklı yerleşime sahip preganglionik hücre gövdelerinden çıkan pars sympathica ve pars parasympathica'dır. Otonom efferent sistem, somatik motor sisteme göre daha yoğun bir düzen gösterir. Somatik motor sistemde alt motor nöronlar arada sinaps yapmadan omurilik veya beyinden çıkarak innervasyon için rölatif küçük bir grup hedef hücrelerine (somatik kas hücreleri) ulaşır. Ayrıca otonom efferent sistem, daha yavaş ileten iki nöron zinciri özelliğine sahiptir. Primer (presinaptik veya preganglionik nöron) hücre gövdesi merkezi sinir sistemi içerisinde omuriliğin columna intermedio lateralis'inde veya beyin sapı çekirdeklerinde bulunur. Hücre gövdesinden çıkan küçük çaplı myelinli B lifler içeren aksınlar otonom ganglionları içerisinde yerleşmiş sekonder nöron (postsinaptik veya postganglionik nöron) ile sinaps yapar. Buradan postganglionik aksın terminal dağılım yeri olan hedef organa ulaşır. Çoğu postganglionik otonomik aksınlar myelinsiz C lifleridir (21, 23).

2.6.2. Otonom sinir sisteminin kısımları

2.6.2.1. Sempatik sistem (pars sympathica): Sempatik sinirler, medulla spinalis'de C8-L2 segmentleri arasında kaynaklanırlar ve buradan ilk önce truncus sympathicus'a ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler (20).

Periferik sempatik sinirlerin hücre gövdeleri tüm torakal ve ilk 2 veya 3 lumbal spinal segmentlerin columna intermediolateralis'inde bulunur. Bu sütunda yerleşmiş nöronlar üzerinde, bulbus'ta bulunan vazomotor merkezden, locus caeruleus'tan ve hipotalamus'da bulunan çeşitli sempatik merkezlerde lifler sonlanır. Sempatik sinirler iki liften meydana gelir. Bunlardan birincisi preganglioner sempatik lifler olup hücre gövdeleri columna intermediolateralis'de bulunur. Medulla spinalis ön kökü ile çıkan preganglioner sempatik lifler (1. nöron), kısa bir gidişle truncus sympathicus'a bağlanır. Preganglioner lifler miyelinli olduğundan ramus (r) albus adını alır. Sempatik ikinci nöronlar ise truncus sympathicus'ta sinaps yapan sempatik liflerin oluşturduğu postganglioner liflerdir. Postganglioner sempatik liflerin bir çoğu, sempatik zincirden geriye doğru ilerleyerek, r. communicans griseus yolu ile spinal sinirlere karışarak somatik sinirler içerisinde vücudun her bölgesine uzanırlar. Bu lifler, kan damarları, ter bezleri ve m. errector pilii'leri innerve ederler. Postganglionik lif ise myelinsiz olduğundan r. griseus denilir. Sempatik preganglioner liflerin bir kısmı paravertebral

hedef organlarına giderler. Sempatik ganglionlarda sinaps yapmayan liflerin bir kısmı da truncus symphicus içinde aşağı doğru uzanarak 2. lumbal sempatik ganglionun aşağısında sinaps yapar.

3. Üçüncü grup preganglioner sempatik lifler kendi sayılarına uyan sempatik ganglionlarda sinaps yapmadan truncus sympathicus'u terk ederek farklı organ ve oluşumlara giderler (20, 21).

Truncus sympathicus'un bölümleri

1. Truncus sympathicus'un boyun bölümü (pars cervicalis trunci sympathici): Üç boyun sempatik ganglionu (ggl. cervicale superior, medius ve inferior) ile bunları birbirine bağlayan interganglioner liflerden oluşur. Omuriliğin boyun bölümünde sempatik çıkış merkezleri bulunmadığından boyun sempatik ganglionları ramus (r) communicantes albi'ye sahip değildir. Bu ganglionların preganglioner sempatik lifleri omuriliğin T1-5'te bulunan noronlardan (I. nöronlar) orijin alırlar. Boyun sempatik ganglionlarından çıkan postganglioner sempatik lifler toraks'ta plexus cardiacus'a, periarteriel pleksuslar (plexus caroticus) yolu ile baş-boyun yapılarına ve r. communicantes grisei ile de kranial ve spinal sinirlere katılırlar (20, 21).

2. Truncus sympathicus'un göğüs bölümü (pars thoracalis trunci sympathici): Torakal spinal sinirlerin ganglionları çoğunlukla 11, bazen 12, çok ender olarak da 10 ya da 13 adettir. Her torakal sempatik sinir kendisine yakın spinal sinire r. albus aracılığı ile bağlıdır. R. albus'lar myelinli liflerdir ve hücre gövdeleri medulla spinalis'in columna intermediolateralis'inde bulunur. Bu lifler radix anterior ile çıkarlar. Bu preganglioner liflerin çoğu kendilerine yakın (kendi sayısına uyan) sempatik ganglionlarda nöron değiştirirler. İlk 5 gangliona gelen preganglioner liflerin bir kısmı, nöron değiştirmeyip yukarıya giderek boyun ganglionlarında nöron değiştirirler. Son 6. ve 7. gangliona ait nöron değiştirmeyen lifler de aşağıya ve dışa yönelerek n. splanchnicus adı altında karın boşluğuna uzanırlar. N. splanchnicus'lar organların yakınlarındaki sempatik ganglionlarda nöron değiştirirler.

N. splanchnicus'lar son 6. ya da 7. torakal ve birinci lumbal ganglionlardan sinaps yapmadan geçen myelinli liflerden oluşur (20,21).

a-N. **splanchnicus major:** T5-T9 torakal sempatik gangliondan çıkan lifler mediale doğru uzanır ve diafragmayı geçerek ganglion coeliacum, ganglion aorticorenale,

kaynaklanan liflerden oluşur. Dört kranial sinir, preganglionik parasempatik lifler taşır. N. oculomotorius, n. facialis ve n. glossopharyngeus (III, VII ve IX. kranial sinirler) gl. lacrimalis'e, gl. submandibularis'e, gl. sublingualis'e ve gl. parotidea'ya parasempatik sekretör lifler taşır. Bu sinirlerdeki parasempatik aksonlar aynı sırayı takip ederek ganglion ciliare, ganglion pterygopalatinum, ganglion submandibulare ve ganglion oticum'daki postganglionik aksonlar ile sinaps yapar. N. vagus (10. kranial sinir) otonom liflerini bulbus'da bulunan nucleus dorsalis nervi vagi'den alarak prevertebral pleksuslarla torakal ve abdominal organlara taşır. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i n. vagus (10. kranial sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. N. vagus, kalp, akciğerler, özefagus, mide, ince bağırsakların tümü, kolonun proksimal yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve uterusun üst bölümlerine giden parasempatik sinirlerin kaynağıdır (2, 20-23).

Parasempatik sistemin sakral bölümü, omuriliğin sakral üç segmentinden (S2-4) çıkar. S2-4'ten çıkan çoğu preganglioner lifler merkezi orjinlerinden innerve ettikleri organ duvarına veya bağırsak duvarındaki Meissner ve Auerbach pleksusları ile bağlantılı sinaps yaptıkları terminal ganglion hücrelerine kadar kesintisiz uzanır. Parasempatik postganglionik nöronlar innerve ettikleri dokunun yakınında uzandıklarından rolatif olarak daha kısa aksonlara sahiptir. Parasempatik lifler tamamen organ yapıları ile sınırlanmıştır. S2-4'ten çıkan parasempatik lifler nervii splanchnici pelvici (nervii erigentes) ve plexus hypogastricus ile kalın bağırsağın colon transversum'dan sonraki bölümlerine ve pelvis organlarına taşınır (2, 20-23).

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri organlara dağılmadan önce otonom sisteme ait pleksusları oluştururlar (plexus cardiacus, plexus coeliacus, plexus hypogastricus, plexus pelvicus). Bunlardan sindirim sistemine plexus coeliacus aracılığı ile otonom lifler gelir. Plexus coeliacus, epigastrik bölgede truncus coeliacus ve a. mesenterica superior'un orjininin yakınında bulunur. Bu pleksus, plexus oesophageus aracılığı ile ulaşan parasempatik (vagal) liflerden, ganglion coeliaca'dan çıkan sempatik liflerden ve plexus aorticus thoracicus'tan aşağı inen sempatik liflerden oluşur. Plexus coeliacus, çeşitli subpleksuslar aracılığı ile çoğu iç organlarda dağılır. Bu pleksustan çıkan tali pleksuslar ise plexus phrenicus, plexus hepaticus, plexus splenicus, plexus gastrici, plexus renalis, plexus suprarenalis, plexus testicularis (ovaricus), plexus mesentericus superior ve plexus mesentericus inferior'dur (20-22).

2.7. SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEMLERİN SİNAPSLARI, NÖROTANSMİTTERLERİ VE RESEPTÖRLERİ

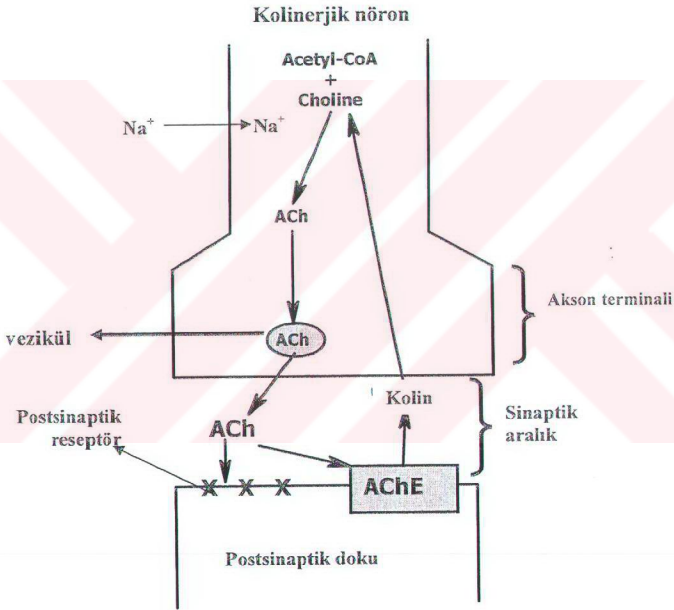
Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin vücudun iç organlarını innerve eden kısmıdır. Bu sistem arteriel basınç, gastrointestinal motilite, terleme, vücut ısısı ve bir çok diğer aktivitelerin kontrolüne yardımcı olur. Otonom sinir sistemi periferde en yaygın dağılım gösteren efferent sinir sistemidir. Somatomotor sistem sadece çizgili kasları innerve ederken otonom sinir sistemi çizgili kasların damar yataklarını kalp ve salgı bezi hücrelerini innerve eder (25). Otonom sinir sistemi, medulla spinalis, beyin sapı, hypothalamus'da bulunan merkezler tarafından idare edilir. Aynı zamanda limbik sistemin bölümleri, daha aşağıdaki merkezlere impuls göndererek, otonomik kontrol sağlarlar. Otonom sinir sistemi visseral refleksler tarafından da etkilenecek çalışır. Yani duysal sinyaller otonom ganglionlardan beyin sapı ve hipotalamus'a gider. Buradan oluşan uygun cevap geriye iç organlara iletilerek, organların aktivitesini kontrol eder (17, 25).

Sempatik ve parasempatik ganglionlardan çıkan ikinci sıra nöronların aksonları, hedef organlardaki efektör hücrelere nöroefektör kavşak yaparak sonlanırlar. Sempatik sinir sisteminde preganglioner lifler kısa, postganglioner lifler uzun iken parasempatik sistemde preganglioner lifler uzun postganglioner lifler ise kısadır (17,25).

2.7.1. Asetilkolin'in sentezi, depolanması, salıverilmesi ve yıkımı

Kolinergik sistem, sempatik ve parasempatik sistemin birinci sıra nöronlarından ve parasempatik sistemin ikinci sıra nöronlarından oluşur. Bu nöronların ganglionlarındaki veya nöroefektör kavşaklardaki akson uçlarından salıverilen ve sinaptik aşırımdan sorumlu olan nörotransmitter asetilkolin (Ach)'dir. Ach, kolinergik sinir uçlarından kolinin enzimatik asetilasyonu suretiyle sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim kolin asetil transferaz enzimidir. Asetil kaynağı, sinir ucunda bulunan mitokondrilerde sentez edilen asetilkoenzim A'dır. Kolin sinir ucuna aktif transport yolu ile alınır. Kolin'in kaynağı sinaptik aralıkta yıkılan asetilkolin'den oluşan kolin veya diyetten alınan kolindir. Kolinergik sinir ucu membranında kolini içeri pompalayan bir kolin uptake mekanizması vardır. Asetilkolin'in kendisi uptake'ye uğramaz. Kolinin asetillenmesi toplazma içerisinde olur. Böylece oluşan Ach veziküller içerisinde depolanır. Bunlara depo vezikülleri denir. Eğer sinir ucunda Ach aşırı dercede birikirse kolin, kolinkinaz enzimi ile inaktif fosfolipitlere dönüştürülür. Veziküllerde depolanan

Ach, golgi aparatının membranında kopmalar şeklinde aksonal akımla somadan aksone ucuna doğru taşınır. Sinir ucuna gelen aksiyon potansiyeli sonucu Ach sinaptik aralığa parsiel ekzositoz yolu ile salıverilir. Vezikül membranı stoplazma membranındaki belirli noktalara yapışır ve yapışma yerinde membran erir ve vezikül içerisindeki Ach aralığa atılır. Salıverilme esnasında vezikül tümüyle aralığa atılmadığı için bu olay tam bir ekzositoz değildir. Bu olayda etkili iyon Ca^{2+} iyonlarıdır. Ach, asetilkolinesteraz enzimi tarafından kolin ve asetik asit'e dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir (24, 25) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Asetilkolin sentezi ve salıverilmesi, Ach: Asetilkolin, AChE: Asetilkolin esteraz (Ganong WF: Review of Medical Physiology, 19. Baskı Appleton and Lange, 1999'dan alınmıştır, Alınış tarihi: 06.06.2004)

Adrenerjik sistemin endokrin bölümünü ise adrenal medulladan oluşur. Buradan bulunan kromofin hücrelerden noradrenalin yanısıra adrenalin de sentezlenir (24,25).

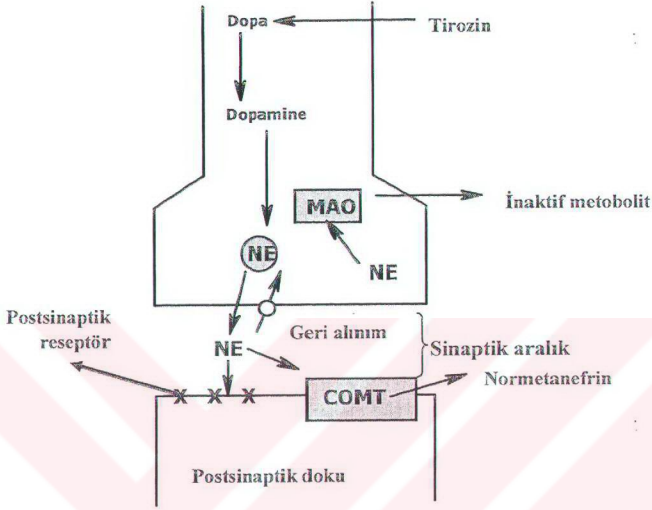
Noradrenalin, adrenerjik sinir uçlarında L-tirozin'den başlayarak sentez edilir. Sentezi yapan enzimler ganglion hücresi içerisinde yapıp aksonal akımla sinir ucuna taşınır. Adrenal medullada kromofin hücrelerde noradrenalin sentez edilir. Burada noradrenalin'i adrenalin'e dönüştüren Feniletonolamin N-metiltransferaz enzimi bulunur. Adrenal medullada sentez edilen noradrenalin ve adrenalin kana verilir ve bu maddeler hormon görevi yaparlar. Buradan salınan katekolaminlerin % 80-85'i adrenalin ve % 10-15'i noradrenalin'dir. İnsan ve diğer memelilerde adrenerjik sinir ucunda adrenalin sentez edilemez, fakat kurbağalarda adrenalin sentez edildiği bildirilmektedir (23, 24, 25).

Aşağıda noradrenalin sentezi ve kullanılan enzimler görülmektedir.



Sentezlenen noradrenalin veziküllerde depolanır. Sinirsel stimulasyona bağlı olarak parsiel eksositoz ile salıverilir. Ach'de olduğu gibi aynı şekilde stoplazma ve vezikül membranı kaynaşır ve vezikül içerisindeki noradrenalin sinaptik aralığa salınır (17, 24, 25) (Şekil 2.7).

Kavşak aralığına salınan noradrenalin'in eliminasyonunda en önemli mekanizma sinir ucu tarafından geri alınmasıdır (re-uptake). Salıverilen noradrenalin'in % 75-80'i bu mekanizma ile kavşak aralığından uzaklaştırılır. Noradrenalin'in eliminasyonunda diğer önemli yıkım olayı ise enzimatik yıkımdır. Bu enzimler, Monoamin Oksidaz (MAO) ve Katekol-O-metil transferaz (COMT)'dir. Noradrenalin'in yıkımı sonucu Vanililmandelik Asit (VMA) ve MOPG oluşur.



Şekil 2.7: Norepinefrin sentezi ve saliverilmesi, Monoamin Oksidaz (MAO) ve Katekol-O-metil transferaz (COMPT), NE: Noradrenalin, (Ganong WF: Review of Medical Physiology, 19. Baskı Appleton and Lange, 1999'dan alınmıştır, Alınış tarihi: 06.06.2004)

Adrenerjik reseptörler

Sempatik sinirlerin ikinci sıra nöronları genellikle adrenerjiktir. Bunun iki istisnası vardır. Ekrin ter bezlerini innerve eden sempatik nöronlar ve iskelet kas damarlarını innerve eden sempatik nöronların bir kısmı kolinerjiktir. Bu sayede bu liflere sempatik kolinerjik lifler denir.

Postganglionik sempatik sinirin ucu ile efektör hücreler arasındaki kavşakta impuls iletimini sağlayan esas nörotransmitter noradrenalin'dir. Bu kavşaklarda noradrenalin, kavşak sonrası membran üzerine yerleşmiş adrenerjik reseptörleri de aktive ederek impuls aşırımını sağlar. Deneysel çalışmalarda sempatik efektör organlarda noradrenalin etkisini taklit eden alfa ve beta gibi başlıca iki tip reseptör bulunduğu tespit edilmiştir. 1967 yılında Lands ve diğer araştırmacılar, beta adrenerjik reseptörlerin iki farklı alt tipinin bulunduğunu ve bunlarında β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör olarak bildirmişlerdir. Alfa reseptörlerde iki farklı alt tipte olduğu bildirilmektedir (α_1 , α_2).

Genel bir kural olarak (kalp hariç) α reseptörler daha çok sempatik sistemin eksitator (uyarıcı) fonksiyonlarından, β reseptörler ise daha çok inhibitör fonksiyonlarda rol alırlar.

Böbreküstü bezi medullasında salgılanan noradrenalin ve adrenalin, alfa ve beta reseptörlerini uyardığında bazı farklılıklar göstermektedir. Norepinefrin başlıca alfa reseptörlerini uyarırken epinefrin ise her iki reseptörde eşit olarak uyardığıdır. Bu nedenle, norepinefrin ve epinefrin'in farklı efektör organlardaki rölatif etkileri, organda bulunan reseptörlerin tipine bağlıdır (17, 24,25).

Tablo 1: α ve β adrenoreseptörlerin aracılık ettiği temel etkiler (Guyton'dan ve Lippincott farmakoloji'den).

Adrenoreseptörler			
Alfa reseptör (α_1, α_2)		Beta reseptör (β_1, β_2)	
α_1	α_2	β_1	β_2
Vazokonstriksiyon	Norepinefrin	Taşikardi	Vazodilatasyon
Periferik direnç artışı	salgı inhibisyonu	Lipoliz	Bronkodilatasyon
Bağırsaklarda gevşeme		Bağırsaklarda gevşeme	
İntestinal sfinkterlerin kasılması		Myokard kontraktilesinde artış	

Sempatik sistemi fonksiyon-dışı bırakılmış veya oluşmamış bir hayvan, elverişsiz ve tehlikeli bir doğal ortamda fazla yaşayamaz. Böyle bir hayvanın canını kurtarabilmesi için kaçma ve döğüşme rekasyonu sırasında, artan çizgili kas çalışmasına paralel olarak meydana gelmesi gereken kalp debisini artırma ve enerji depolarını mobilize etme gibi olaylar tetiklenemez; soğuk veya sıcak bir ortamda ısı homeostazı için gereken adaptif değışmeler meydana gelemez (25).

2.8. ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

Mide-bağırsak kanalının tonusu ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları hem sinirler hem de bağırsak hormonları tarafından düzenlenir. Sindirim sistemine etki eden hormonlar; gastrin, kolesistokinin, VIP, sekretin, glukagon, GIP, motilin, somatostatin, nörotensin gibi peptidlerdir. Bu hormonları etkileyen ekstrinsik ve intrinsik sinirlerdir.

Ekstrinsik sinirler dört çeşittir.

1. N. vagus ve pelvik sinirler içerisinde gelen preganglionik parasempatik lifler

2. Prevertebral ganglionlardan arterier çevresinde gelen postganglionik sempatik lifler
3. Non-adrenerjik ve non-kolinerjik lifler (nöropeptid Y, dopaminerjik lifler vb. gibi)
4. Arterler çevresinde veya n. vagus ya da pelvik sinirler içerisinde mide-bağırsak kanalından otonomik ganglionlara ve santral sinir sistemine doğru seyreden afferent lifler.

Preganglionik parasempatik lifler, plexus submucosus ve plexus myentericus'daki intrinsik kolinerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Postganglionik sempatik lifler, mide-bağırsak çeperinde kolinerjik (parasempatik) intrinsik sinir uçlarında alfa 2 adrenerjik reseptörleri aktive ederek Ach salınımını inhibe eder (17, 25).

Intrinsek sinirler, bunlar nöron gövdeleri dahil tümü ile mide-bağırsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar. Bu nöronlardan en yaygın longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında bulunan plexus myentericus (Auerbach pleksusu) ve submukoza tabakasında yer alan plexus submucosus (Meissner pleksusu)'un ana öğelerini oluşturan parasempatik ganglion hücreleridir. Diğer intrinsik nöron grubu da kısa duyusal nöronlardır. Bunlar kolinerjik nöronlarla ve diğer visceromotor nöronlarla sinaps yaparak lokal refleks yayının bir parçasını oluştururlar. Peptiderjik nöronlardan ekstrinsik olanların dışında intrinsik olanları da vardır. Bu hücrelerin aksonlarının ucunda VIP, enkefalin, somatostatin ve SP denilen peptid nöromediyatörler salınır (17, 25).

2.9. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN SİNDİRİM SİSTEMİNE ETKİSİ

Gastrointestinal sistem, intramural pleksus veya intestinal enterik sinir sistemi olarak bilinen kendi intrinsek sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, hem parasempatik hem de sempatik stimülasyon özellikle intramural pleksustaki spesifik etkileri artırarak veya azaltarak gastrointestinal aktiviteyi etkileyebilir. Parasempatik stimülasyon genellikle, peristaltizmi artırarak ve sfinkterleri gevşeterek ve böylece içeriğin kanal boyunca hızla ilerlemesini sağlar. Bu yolla, gastrointestinal kanalın aktivite derecesini genelde artırır. Bu iletici etki birçok gastrointestinal bez sekresyon hızının, eş zamanlı artışıyla birlikte gider. Gastrointestinal sistemin normal fonksiyonu sempatik stimülasyona fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik stimülasyon peristaltizmi inhibe eder ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de sekresyondaki azalmadır (17, 25).

2.10. SEMPATEKTOMİNİN TANIMI, TARİHİ GELİŞİMİ VE KLİNİKTE KULLANIMI

Otonom sinir sistemi üzerine ilk çalışmalar Galen tarafından yapılmıştır. 1852 yılında Claude Bernard çalışmasında tavşanlarda truncus sympatheticus'un servikal parçasını kesmiştir. Bu çalışmayı takiben 1889'da Alexander, epilepsi hastalarına servikal sempatektomi yaparak ilk cerrahi müdahale'yi yapmıştır. 1920 yılında Royle ilk lumbar sempatektomi yapmıştır. Adson ise a. iliaca communis'in etrafında periarteriel sempatektomi yaparak sempatektomi'yi damar hastalıklarında uygulamaya başlamıştır. İlk kimyasal sempatektomi 1949'da Haxton tarafından sempatik zincire fenol verilmesi ile yapılmıştır. Bunu laporoskopik cerrahi sempatektomi takip etmiştir (27).

Günümüzde 6-hydroxydopamine (6-OHDA), reserpin, guanitidine, fenoksibenzamin, propranolol ve heksametonium gibi bazı ilaçlar kullanılarak adrenerjik aktivite bloke edilmektedir (28-30). Bu ilaçlar norepinefrinin sinir uçlarından serbestleşmesini önlemek şeklinde, alfa veya beta adrenerjik reseptörleri bloke etmek sureti ile etki göstermektedir (29). Günümüzde deneysel sempatektomi oluşturmak için 6-OHDA ve guanitidine gibi maddeler kullanılmaktadır (28-30). 6-OHDA kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemini etkilemesi ve sonuçta deneysel parkinson oluşturmaya nedeniyle deneysel çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır (31, 32). Oysa guanitidine'nin merkezi sinir sistemine etkisi yoktur (28).

Sempatektomi, sempatik sinir sistemindeki sinirlerin yıkımını sağlayan cerrahi bir işlemdir. Bu işlem bazı ağırlı hastalıklarda kan damarlarını üzerine etki etme esasına dayanır. Sempatektomi, Raynaud fenomeni, alt ekstremitenin ağırlı iskemilerinde ve hiperhidrozis (aşırı terleme) gibi durumlarda uygulanır. Sempatektomi işlemi genel anestezi altında yapılır. Sırtta orta hattan yapılan bir insizyon ile sempatik ganglionun bulunarak kesilmesi işlemidir. Son yıllarda x ışınları, radyo dalgaları ve endoskopik girişimler ile de sempatektomi yapılmaktadır. Sempatektominin riskleri ise işlemden sonra kan basıncının düşmesi, meninin geriye mesaneyeye ejakülasyonu ve göğüs endoskopisi ile yapılan sempatektomilerde ise pnömotoraks ve göğüs ağrısı gibi etkileri risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bu belirtiler 2 hafta geçmektedir (30).

2.10.1. 6-Hydroxydopamine (2-4-5-Trihydroxyphenethylamine: 6-OHDA)

6-OHDA bir çok organda adrenerjik sinir uçlarında sempatik blokaj sağlamaktadır. 6-OHDA sempatik sinir uçlarında seçici bir blokaj sağlar. 6-OHDA yüksek miktarda peroksidaz, superoksidaz gibi reaktif ürünleri ortaya çıkarır. Bu ürünler nöron harabiyetine yol açar. Periferik sinir sisteminde 6-OHDA'nın etkiledikleri organlar sırası ile; kalbin ventriküllerinde, tükrük bezleri, iris, dalak, kan damarları, vas deferens ve adrenal bezler'dir (29).

Bu ajanın, paravertebral ve prevertebral ganglionlarda sinir yıkımına neden olduğu belirtilmektedir. Mekanizması ise önce sempatik nöroblastlarda mitokondride, stoplazmik vakuollerde ve kromatin yapısında değişikliğe neden olduğu ve sonra hücre membranında yırtıklar ile birlikte hücre ölümüne neden olduğu bildirilmektedir (33).

Sempatektominin etkileri

1. Sempatektomi, kan basıncını düşürür
2. Vücut ağırlığını azaltır
3. Sempatektomi işleminden sonra pitozis gelişir.
4. Sempatektomi noradrenalin seviyesini ciddi şekilde azaltırken, adrenal medullayı ve bazı beyin bölgelerini etkilememektedir.
5. İşlemden 1 ay sonra dalak, böbrek ve ince bağırsak noradrenalin seviyesinde ciddi düşmeler görülür (28).

2.11. VAGOTOMİ'NİN TANIMI, TARİHİ GELİŞİMİ VE KLİNİKTE KULLANIMI

Vagotomi, günümüzde yaygın olarak kullanılan cerrahi bir metoddur. Vagotomi, her iki n. vagus'un özefagusun ön ve arkasında seyredirken bulunup kesilmesi işlemidir. Bu tanımlama aynı zamanda bilateral truncal vagotomi'ye uyar. Vagotomi'de mide hareketleri yavaşlar, antrum ve pilor kaslarının tonusu azalır. Bu da gıdaların midede normalden daha uzun süre kalmasına ve midenin boşalmasında bir gecikmeye neden olur. Midede gıdalar uzun süre kaldığından dolayı sindirimin antral fazı uzayarak fazla miktarda gastrin salgılar.

1890'lı yıllarda Pawlow köpek deneylerinde n. vagus'un mide sekresyonu üzerine etkilerini tanımlaması sonucu n. vagus gastrointestinal cerrahinin ilgi odağı olmuştur.

Bundan sonra vagotomi ile ilgili esas işlem 1943'de Dragsted ve arkadaşlarının yaptığı bilateral subdiafragmatik vagotomi'dir. Bu bilim adamları çalışmalarının sonucunda pilor stenozu'na bağlı mide atonisinin geliştiğini tespit ettiler. Bunun sonucunda vagotomi ile birlikte gastroenterostomi yapılmasının zorunlu olduğunun kanısına varıldı. Vagotomi işlemi, 1948 yılında Jackson sonra da Griffit tarafından gerçekleştirildi. Vagotominin teknik gelişiminin son basamağı Holle ve arkadaşlarının yaptığı selektif proksimal vagotomi'dir. Holle ve ark. vagotomiye piloroplasti ilave ederek daha başarılı sonuçlar almışlardır. Daha sonra Amdrup ve ark. mide korpus ve fundusunun selektif denervasyondan sonra pilor'u zayıflatarak daha başka işleme gerek kalmadan yüksek selektif vagotomi yapmışlardır (34).

Her iki n. vagus'un oesophagus'un etrafında bulunarak kesilme işlemine bilateral trunkal vagotomi denir. Selektif vagotomi ile yüksek selektif vagotomi (parietal cell veya proksimal gastrik vagotomi) birbirine karıştırılmamalıdır. Yüksek selektif vagotomi sadece asit sekrete eden parietal hücrelere yönelik olup drenaj prosedürü gerektirmez. Selektif vagotomi işleminde midenin tüm parasempatik sinir dalları ayrıldığı için bir drenaj prosedürü (piloroplasti veya gastrojejunostomi) veya da antrektomi gerekir (34, 35).

Selektif vagotominin, trunkal vagotomiye üstünlükleri: Trunkal vagotomi sonrasında safra taşları insidansının artışı (safra kesesi dilatasyonu, Oddi sfinkter rezistansı bozulmuş safra kesesi motilitesi sonucunda) ve postvagotomi diyaresi (kimi serilerde % 68) görülmesidir. Bunun nedeni extragastrik vagotomidir.

Trunkal vagotomi sonrası tamamlayıcı ilk işlem antrektomide % 1 rekürren ülser; ikincisi olan piloroplastide ise % 3-22 rekürren ülser bildirilmiştir. Ancak antrektomili işlemde mortalite 3 kat daha fazladır. En tercih edilen işlem olan selektif vagotomi ve piloroplastide rekürren ülser görülmesi en azdır. Duodenal ülser cerrahisinde ise; proksimal gastrik vagotomi sonrası % 15 rekürren ülser, selektif vagotomi + piloroplasti sonrasında ise % 9 rekürren ülser görülmektedir.

Diyafragmadan geçen iki ana anterior ve posterior vagal dal vardır ve bu dallar özefagusun distalinde plexus oluştururlar. Truncus vagalis anterior (anterior vagal trunk) hepatic dal(lar) vererek karaciğer, safra kesesi ve pankreası innerve eder. Daha sonra anterior vagal trunk küçük kurvaturda Latarjet'in anterior gastrik siniri olarak yoluna devam eder (35).

Truncus vagalis posterior ise silyak dalını verir ve bu dal pankreas-duodenum-ince bağırsak ve sağ kolonun parasempatik sinirlerini verir. Daha sonra bu sinir Latarjet'in posterior gastrik siniri olarak devam ederek anterior gastrik sinire paralel seyreder ve hepatogastrik ligamentin arka yaprağında ilerler.

Selektif vagotomi hepatic ve çölyak dalları koruyarak mideye giden tüm vagal dalları kesmeyi hedefler. Selektif vagotomi total gastrik denervasyona neden olur, bu yolla mide denerve edilir gastrik asidite kontrol altına alınır ancak, gastrik tonus ve muskular aktivitede etkilenmiş olur. Mide reseptif relaksasyonunu kaybederek mide stazı ortaya çıkmış olur. İşte piloroplasti bu stazın etkilerini azaltarak gastrik boşalımı artırır.

En sık kullanılan piloroplasti çeşitleri: Heineke-Mikulicz (Weinberg tarafından modifiye edilmiştir) ve Finney piloroplastileridir.

Vagotomi drenaj ameliyatları:

1. Vagotomi+Gastroduodenostomi: Bu ameliyatta gıdalar duodenum'a uğramadan doğrudan jejunum'a geçer.
2. Vagotomi+piloroplasti: Bu ameliyatta midenin boşalmasını engelleyecek durumu ortadan kaldırmak için pilor kanalı, belli uzunluklarda duodenum ve antrum kısımlarını içine alcak şekilde, uzunlamasına olarak kesilip, ters doğrultuda dikilir.
3. Vagotomi+Hemigastrektomi: Bilateral trunkal ya da selektif vagotomi ile birlikte midenin distal yarısının kesilip çıkarılmasıdır (34, 35).

2.12. CYSTEAMINE HYDROCHLORIDE (2-AMİNO-ETHANETHIOL HYDROCHLORIDE)

Deneysel ülser oluşumu için birçok araştırmacı tarafından cysteamine kullanılmıştır. Cysteamine'nin ratlarda kuvvetli duodenal bir ülserojen olduğu bildirilmektedir. Cysteamine, aspirin, histamin, reserpin ve indometasin (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar) vb. ajanlar kullanılarak mide ve duodenum'da deneysel ülser oluşturma ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen bu ajanların jejunum mukozasına etkileri üzerine bir çalışma bildirilmemektedir. Cysteamine gastrik asit sitümlasyonu, H⁺ iyon konsantrasyonu artışı, pepsin artışı ve duodeumda bulunan brunner bezlerinin alkali salgısını inhibe ederek ülser oluşturduğu ileri sürülmektedir (36-40).

2.13. RATA İNCE BAĞIRSAĞIN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Ratlarda ince bağırsak, yaklaşık 70-90 cm uzunluğunda olan mide ile kalın bağırsak arasında bulunan sindirim ve emilimden sorumlu bir organdır. İnce bağırsağın ilk kısmı insanlarda olduğu gibi duodenum'dur. Duodenum C şeklinde olup mide ile jejunum arasında bulunur. Duodenum'dan sonra jejunum ve ileum gelir.

Ratlarda insanlarda olduğu gibi ince bağırsak 4 katmandan oluşur. Dıştan içe doğru tunica serosa yassı (squamos) epitelden oluşmuştur. Tunica muscularis, dışta longitudinal içte ise sirküler kas liflerinden oluşmuştur. Tela submucosa bir çok kan damarı içeren gevşek, fibröz bağ dokusunun bulunduğu tabakadır. Tunica mucosa ise muscularis mucosa, lamina propria ve mukoza epitelinin bulunduğu yerdir. Lumende parmak şeklindeki çıkıntılar villuslardır. Villusların üzerinde mikrovilluslar bulunur ve bunlar bağırsağın yüzey emilimini artırır (36).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen, ortalama 200-300 gr ağırlığında 20 dişi, 20 erkek olmak üzere, toplam 40 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar 7 gruba ayrıldı: Kontrol grubu (n:7), vagotomi grubu (n:7), sempatektomi grubu (n:7), vagotomi+sempatektomi grubu (n:7), cysteamine grubu (n:4), vagotomi+cysteamine grubu (n:4) ve sempatektomi+cysteamine grubu (n:4). Kimyasal sempatektomi grubundaki ratlara 6-hydroxydopamine, (2-4-5-trihydroxyphenethylamine, Sigma Chemical Co) 120 mg/kg tek dozda intraperitoneal (ip) olarak verildi. Deneysel ülser oluşturmak için ratlara 400 mg/kg tek dozda Cysteamine hydrochloride (2-amino-ethanethiol hydrochloride, Sigma Chemical Co) verildi. Cerrahi işlemlerden önce ratlar 24 saat aç bırakıldı. Cerrahi uygulama öncesinde hayvanların anestezisi için ketamin kullanıldı (60-100 mg/kg).

3.1. CERRAHİ İŞLEM

Vagotomi: Abdomen median insizyonla açıldı. Karın içerisindeki organlar tanımlanıp özofagus bulundu. Özofagusun ön ve arka yüzündeki truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterior kesildi.

3.2. KİMYASAL MADDELER

6-Hydroxydopamine (6-OHDA): Kimyasal sempatektomi işlemi için kullanılan bu madde 1 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak, 120 mg/kg miktarında intraperitoneal olarak uygulandı. Sempatik sinir uçlarında kısmi bir etki yapmak sureti ile nörotransmitterin yanlış reseptör ile etkileşmesi sonucu sempatektomi sağlayan 6-OHDA, peroksidad, superoksidad, hidroksindolaz gibi reaktif ürünleri ortaya çıkarır. Bu ürünler nöronların yıkımına neden olur (29, 42).

Cysteamine: Cysteamine deneysel ülser oluşturmak için kullanıldı. Cysteamine, 1 ml distile su ile dilüe edilerek 400 mg/kg subkutan olarak verildi. Literatürde cysteamine, 40-60 mg/100 gr şeklinde subkutan olarak yapıldığında uygulamadan 18 saat sonra mide ve duodenum'da ülser neden olduğu bildirilmektedir (36-40).

Çalışmamızda Parmar (36) ve Marcos (42) tarafından rapor edilen dozlarda 6-OHDA ve cysteamine uygulandı.

3.3. DENEY GRUPLARI

3.3.1. Kontrol Grubu

Bu grupta bulunan ratlara kimyasal veya cerrahi hiçbir işlem yapılmadı.

3.3.2. Vagotomi Grubu

Bu gruptaki 7 rat preoperatif 24 saat aç bırakıldıktan sonra ketamin ile uyutuldu. Karın traşi yapıldı ve batikon ile temizlendi. Karında median insizyon yapılarak sırası ile deri, yüzeysel ve derin fasya, bölge karın kasları ve periton kesilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Batın organları tanımlandıktan sonra özofagus bulundu. Her iki n. vagus disseksiyon mikroskopu ile tanımlanarak kesildi.

Abdominal truncal bilateral vagotomi yapılan ratlar, 7 gün sonra yoğun eter anestezisi ile öldürüldü. Otopside jejunum yaklaşık 1 cm uzunluğunda kesilerek serum fizyolojik ile yıkanıp 24 saat %10'luk formalinde tespit edildi.

3.3.3. Kimyasal Sempatektomi Grubu

Bu grupta 7 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlara % 0,9 NaCl ile dilüe edilmiş 6-hydroxydopamine, 120 mg/kg dozda intraperitoneal olarak enjekte edilerek kimyasal sempatektomi yapıldı ve 1 gün sonra dekapite edildi.

3.3.4. Vagotomi + Kimyasal Sempatektomi Grubu

Bu grupta 7 adet rat kullanıldı. Bu ratlara vagotomi grubunda belirtilen metotla yapılan cerrahi işlemden 6 gün sonra kimyasal sempatektomi için 6-hydroxydopamine intraperitoneal olarak 120 mg/kg dozda verildi. Kimyasal sempatektomiden 1 gün sonra ratlar yoğun eter anestezisi sonrası dekapite edildi.

3.3.5. Cysteamine Grubu

Bu grupta 4 adet rat kullanıldı ve ratlara subkutan olarak cysteamine hydrochloride (400 mg/kg) verildi. Bir gün sonra ratlar yoğun eter anestezisi ile uyutularak dekapite edildi.

3.3.6. Vagotomi+Cysteamine Grubu

Bu grupta 4 adet rat kullanıldı. Ratlara vagotomi işlemi uygulandı ve 7 gün sonra subkutan olarak cysteamine hydrochloride verildi. Tek doz (400 mg/kg) cysteamine, 1 cc distile suda dilüe edildi. İlaç uygulamasından 1 gün sonra ratlar dekapite edildi.

3.3.7. Kimyasal Sempatektomi+Cysteamine Grubu

Bu grupta 4 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlara intraperitoneal olarak 6-hydroxydopamine (120 mg/kg) verildi. Kimyasal sempatektomiden 24 saat sonra subkutan olarak cysteamine hydrochloride (400 mg/kg) verildi ve 1 gün sonra ratlar dekapite edildi. Marcos ve ark. çalışmalarında işlemlere maruz kalan ratların mortalite oranının % 5 olduğunu belirtmektedirler (42).

Truncal abdominal bilateral vagotomi yapılan ratlar işlemden 7 gün sonra, 6-hydroxydopamine ile kimyasal sempatektomi yapılan ratlar ise işlemden 24 saat sonra yoğun eter anestezisi altında dekapite edildi. Dekapite edilen ratların jejunumları rutin histokimyasal yöntemlerden geçirilmek üzere %10'luk formalinde tespit edildi. 24 saatlik tespitten sonra %50, %70, %80, %96 ve %100 alkol serilerinden sırasıyla geçirilerek dehidrate edildi. Şeffaflandırma işlemi, üç ayrı kapta ksilolden geçirilerek sağlandı. Erimiş parafinde bir gece etüvde 60° C'de tutulan dokular sonra parafin içinde bloklandı. Euromex Arnhem Rotary mikrotomu ile 6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan doku kesitleri hematoksilin+eozin ve periodik asid schiff (PAS) boyaları ile boyandı. Bu kesitler BH-2 olympus marka ışık mikroskobu ile incelenerek değerlendirildi.

3.4. STEREOLOJİK ÖLÇÜMLER

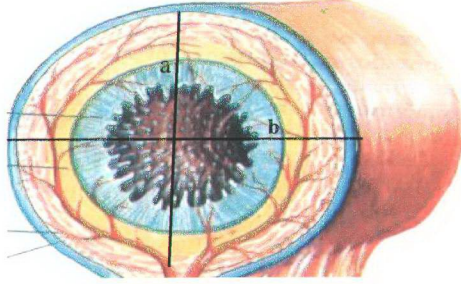
Rutin histokimyasal boyamadan elde edilen enine kesitlerin, ışık mikroskopunda incelenmek üzere X10 ve X40'lık objektif üzerine yerleştirilmiş milimetrik oküler skala ile ölçümleri yapıldı. Ölçümlerde elde edilen değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, tüm grupların bir biri ile karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı

Kesitlerde dış çap, lümen çapı, epitel kalınlığı, villus uzunluğu, villus genişliği ve villus sayısı, kripta uzunluğu ve kripta genişliği, tunika muskularis kalınlığı, villus ve kripta goblet sayısı, damar lümen çapı incelendi. Her grup için ayrı ayrı rat preparatlarından birincisi başlardan, ikincisi ortaldardan ve üçüncüsü de en sonlardan olmak üzere her rat için üçer preparat rastgele olarak seçildi ve değerlendirildi.

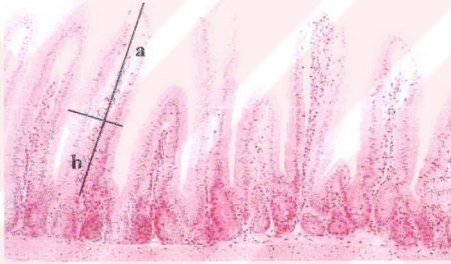
Dış çap ve lümen çapı kesitin vertikal (a) ve horizontal (b) olarak en uzak noktalar alındı ve her iki değer aritmetik ortalaması ($\text{Dış çap} = \frac{a+b}{2}$) alınarak ölçüm yapıldı (Şekil 3.1).

Villus uzunluğunun ölçülmesinde kriptaların villusun tabanına açtığı yer ve villus tepe noktası arasındaki mesafe kullanıldı. Villus genişliği ise, villus kenarlarının en uzak noktaları referans alınarak ölçüm yapıldı (Şekil 3.2). Her hayvan için elde edilen parafin bloklardan 30 kesit alındı. Aynı grup ratlara ait kesitlerinin seçiminde bir baştan, bir ortadan, bir de sondan alınan preparatlar değerlendirildi. Villus uzunluğu ve genişliğinin ölçümü, her kesitte ortalama 4 villusun uzunluğu ve genişliğinin ortalamasının dörde bölünmesi ile yapıldı. Submukozal tabaka üzerine yerleşmiş kriptaların uzunluğunun ölçümünde kripta tabanından villus tabanına kadar olan mesafe alındı. Kripta genişliği, kriptanın yatay olarak en uzak iki noktası arasında bulunan mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 3.3).

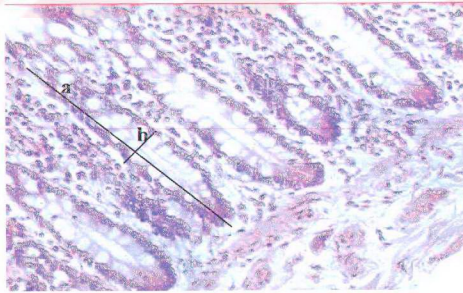
Tunica muscularis'in ölçümünde longitudinal kas tabakasının en uzak noktası (tunica seroza'nın altı) ile sirküler kas tabakasının en uzak noktası arasındaki mesafe lümen boyunca dört bölgeden ölçülüp aritmetik ortalamaları alınarak yapıldı. Submukozal ve mukozal tabakada bulunan kan damarlarının lümen çapları ölçülürken vertikal ve horizontal en uzak mesafelerin ölçümlerinin aritmetik ortalamaları alındı. Ölçümlerde mümkün olduğunca milimetrik oküler skalaya uyan fazla sayıda (5-6 adet) damar alındı. Villus sayısı, villus goblet sayısı, kripta goblet sayısı ise X10 ve X40'lık büyütmede direkt olarak sayıldı.



Şekil 3.1: Jejunumda ölçüm yapılan kısımlar, a-b/2: dış çap (Gray's Anatomy'den).



Şekil 3.2: Villus uzunluğunun (a) ve genişliğinin (b) ölçülmesinde alınan referans noktaları.



Şekil 3.3: Kripta uzunluğu (a) ve genişliğinin (b) ölçülmesinde alınan referans noktaları.

Çalışmamızda dört gruba (kontrol, vagotomi, sempatektomi, vagotomi+sempatektomi) ait rastgele seçilen 26 preparatın incelenmesi sonucu tüm gruplarda 125 damar incelendi. Damarlar 25'i kontrol grubuna (19 arter, 6 ven), 32'si vagotomi grubuna (19 arter 13 ven), 50'si sempatektomi grubuna (27 arter, 23 ven), 18'i vagotomi+sempatektomi grubuna (11 arter, 7 ven) aitti. Ölçülen damarların 76'sının arter ve 49'unun ven olduğu görüldü. Damarların arter ve ven olarak ayırt edilmesinde lumen içerisinde eritrosit bulunması ve tabaka kalınlıkları baz alındı.

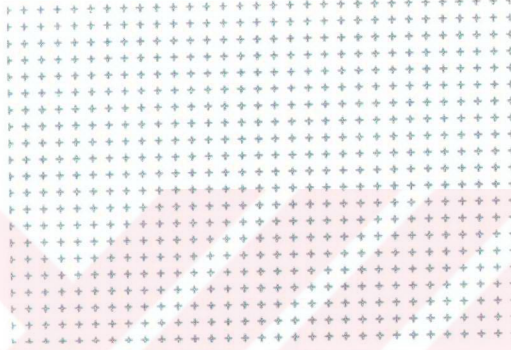
Kontrol grubunda 6, vagotomi grubunda 7, sempatektomi grubunda 7, vagotomi+sempatektomi grubunda 6 rata ait preparatların damar çapları ve tabaka kalınlıkları ayrı ayrı değerlendirildi ve her denek için ayrı preparatın ortalamaları alındı. Gruplar arasında damar çapı ve damar tabaka kalınlığının değerlendirilmesinde iki grup arasında Mann-Whitney U testi, tüm gruplar arasında ise Kruskal Wallis (KW) testi uygulandı.

Tunica muscularis'de bulunan longitudinal ve sirküler kas tabakasının toplamının tüm bağırsak kesitine oranını hesaplamak için noktali alan ölçüm cetveli kullanıldı. Preparatlar önce 4800 dpi çözünürlükte Mastek tarayıcı (Bear Paw 4800TA pro II) ile tarandı (Şekil 12). Taranan görüntü üzerine bu cetvel konularak bileşenin referans hacme göre ne kadarlık bir hacim kapladığı yani bileşenin hacim oranı tarafsız olarak ölçüldü. Bileşen hacim oranı, herhangi bir yapıyı oluşturan alt bileşenlerin tüm yapının hacmine oranına belirlemek ($V = P(y)/P(\text{ref})$) amacıyla kullanılır (43).

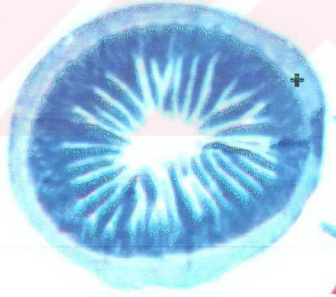
V: Bileşenin referans hacim içindeki hacim oranı, P(y): Bileşenin kesitlerde ortaya çıkan izdüşümleri üzerine isabet eden noktaların toplam sayısını, P (ref): referans hacim içine isabet eden toplam nokta sayısını ifade etmektedir.

Noktali alan ölçüm cetveli bir birlerine eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan sistematik nokta dizgileridir (Şekil 3.4). Bu noktalardan her biri ise dört adet noktanın arasında kalan bir birim cetvel alanını temsil etmektedir. Noktali alan cetveli Macro Media Flash programında oluşturuldu ve nokta sayısının tespitinde nokta sayısı-hata katsayısı monogramı kullanıldı. Bu yöntem büyütmeye derecesi doğru biçimde saptandıktan sonra mikroskopta görülen yapıların monitöre görüntü ortamına yansıtılması ile her türlü görüntü üzerine uygulanabilir ve aynı zamanda kesit kalınlığının bilinmesine gerek yoktur (43).

Preparatların seçiminde rasgele örnekleme yöntemi ile seçilen dört grupta (kontrol, vagotomi, sempatektomi ve vagotomi+sempatektomi) toplam 28 preparatın değerlendirilmesi ile yapıldı. Noktalı alan ölçüm cetveli bağırsak görüntüsü üzerinden atıldıktan sonra bağırsak lümenine denk gelen noktalar sayılmadı (Şekil 3.5, 3.6). Her hayvana ait rastgele seçilen preparatın değerlendirilmesinde 3 kez noktalar sayıldıktan sonra bu üç rakamın toplamının üçe bölünmesi ile ortalama sayıları bulunmuştur.



Şekil 3.4: Noktalı alan ölçüm cetveli.



Şekil 13.5: Tarayıcıdan bilgisayara alınan görüntüde bağırsak katmanlarının ve tunica muscularis'in (+) görülmesi (Kontrol grubu).



Şekil 3.6: Noktalı alan ölçüm cetvelinin jejunum üzerine atılması ve bağırsak ve kas tabakası üzerine isabet eden noktaların sayılması (lumene ve villuslar arası boşluğa denk gelen noktalar sayılmamıştır).

4. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada 40 adet sprague- Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar 7 kontrol, 7 abdominal truncal bilateral vagotomi, 7 sempatektomi, 7 adet abdominal trunkal bilateral vagotomi ve 7 sempatektomi, 4 adet cysteamine, 4 adet vagotomi+cysteamine ve 4 adet sempatektomi+cysteamine olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Vagotomi+cysteamine ile sempatektomi+cysteamine grubunda ise ikişer rat olmak üzere toplam dört rat cerrahi veya kimyasal işlemden sonra öldü. Vagotomi+cysteamine ve sempatektomi+cysteamine grubunda iki rattan alınan dokular üzerinde incelemeler yapıldı.

Tüm gruplardan elde edilen jejunum'a ait histolojik kesitler ışık mikroskopik seviyesinde incelendi ve milimetrik oküler skala ile stereolojik ölçümleri yapıldı. Stereolojik ölçümlerde X10 ve X40'lık oküler yerine yerleştirilmiş milimetrik oküler skalasıyla jejunum dış çapı, lümen çapı, villus sayısı, villus uzunluğu, villus genişliği, kripta uzunluğu, kripta genişliği, epitel kalınlığı ve submukozal ve serozal damarların çapları ölçüldü. Villus goblet sayısı, kripta goblet sayısı ve toplam villus goblet sayısı X40'lık büyütme ile sayıldı. Ayrıca tunica muscularis'in tüm jejunum tabakaları içerisinde sahip olduğu oranın bulunması için noktalı alan ölçüm cetveli kullanıldı ve

sonra dört grupta (kontrol, vagotomi, sempatektomi ve vagotomi+sempatektomi) karşılaştırmalar yapıldı.

Yedi gruba ait ratların dokuları histolojik kesitler alınarak incelenmiş ve istatistiksel analizleri yapılmıştır.

4.1. KONTROL GRUBU

Bu gruptaki jejunum kesitleri incelendiğinde, klasik kaynaklarda belirtildiği gibi normal olarak 4 tabaka ayırt edildi. Bu tabakalar; tunica mucosa, tunica submucosa, tunica muscularis, tunica serosa (Resim 4.1, 4.4).

Tunica mucosa: Mukoza tabakası intestinal epitel hücreleri (enterosit: absorptif hücre), lamina propria ve lamina muscularis mucosadan oluşmaktaydı. Epitel tabakasının, tek katlı fırçası kenarlı prizmatik epitel yapısında olup absorptif hücreler ve bu hücrelerin arasında yer yer bulunan goblet (kadeh) hücrelerinden oluştuğu görüldü. Epitel hücreleri incelendiğinde bu hücrelerin nukleuslarının hücre bazaline yakın ve oval olarak bulunduğu görüldü. Mukozada bağırsak yüzey hacmini artıran villus intestinalisler görüldü (Resim 4.1)

İncelenen kontrol grubuna ait preparatlarda lamina propria'nın lenf damarları, kan damarları ve bağ dokusundan oluşmuş bir yapı içerisinde normal histolojik yapısı ayırt edildi. Lamina propria ile tunica submucosa arasında düz kas ve elastik liflerden oluşan lamina muscularis mucosae ayırt edildi (Resim 4.2, 4.3, 4.5).

Tunica mucosae'daki gl. intestinalis (Lieberkühn kriptaları)'in üst yarısı goblet hücreleri ve intestinal epitel hücreleri içeren kolumnar epitel ile sınırlandırılmıştı (Resim 4.2, 4.3, 4.4).

İncelenen kesitlerin her birinde villus sayısının 30-40 arasında değiştiği görüldü. Preparatların stereolojik olarak incelenmesinde prizmatik hücreler arasında PAS boyamada kırmızı-pembe olarak ayırt edilen, sayıları villus başına 20-35 arasında değişen goblet hücreleri görüldü (Tablo 4.1).

Bu gruba ait preparatlar incelendiğinde villus genişliğinin 70-150 µm arasında, villus uzunluğunun ise 400 µm olduğu görüldü. Gl. intestinalis'ler ortalama 150 µm uzunluğa, 50 µm genişliğe sahipti (Tablo 4.1).

İncelenen kesitlerde epitel kalınlığının 20-30 µm arasında olduğu tespit edildi.

Denek	Jejunum dış çapı (mm)	Lümen iç çapı (mm)	Kis kalınlığı (µm)	Villus sayısı	Villus goblet sayısı	Villus toplam goblet sayısı	Villus genişliği (µm)	Villus uzunluğu (µm)	Epitel kalınlığı (µm)	Kripta uzunluğu (µm)	Kripta genişliği (µm)	Kripta goblet sayısı
1	0.7	0.3	40	27	25	750	130	400	30	90	40	9
2	0.9	0.3	40	30	21	600	100	400	30	140	40	8
3	1.2	0.6	40	42	16	675	90	400	30	180	40	7
4	1.6	1.0	40	47	30	1350	90	300	20	190	60	18
5	1.0	0.5	40	32	20	650	100	300	30	90	50	6
6	1.2	0.4	50	36	30	925	100	400	30	200	40	14
7	0.8	0.2	30	25	33	850	130	400	30	160	40	10
Ortalama	1.05	0.5	40	34	25	850	100	400	30	150	50	10

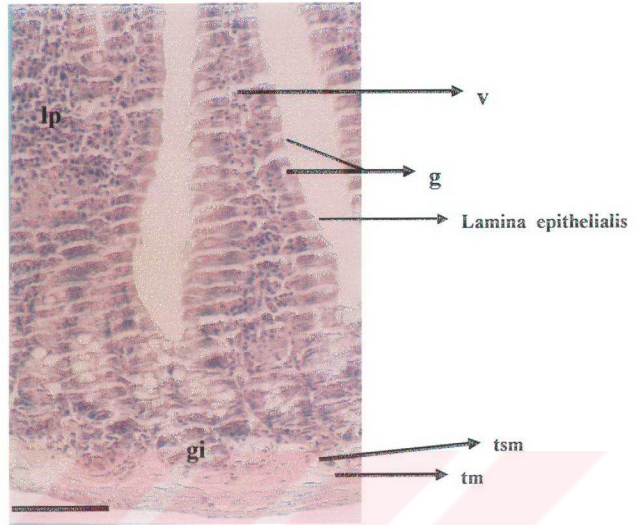
Tablo 4.1: Kontrol grubuna ait deneklerde ölçülen parametrelerin denek ve genel ortalamaları.

Tunica submucosa: Submukoza tabakası elastik liflerin bulunduğu, zengin bağ dokusundan oluşan, yer yer kan ve lenf damarları ile sinir pleksuslarını içeren bir tabaka olarak görüldü. Tunica submucosa ile tunica muscularis arasında çapları 10-200 µm arasında değişen kan damarları görüldü (Resim 4.3).

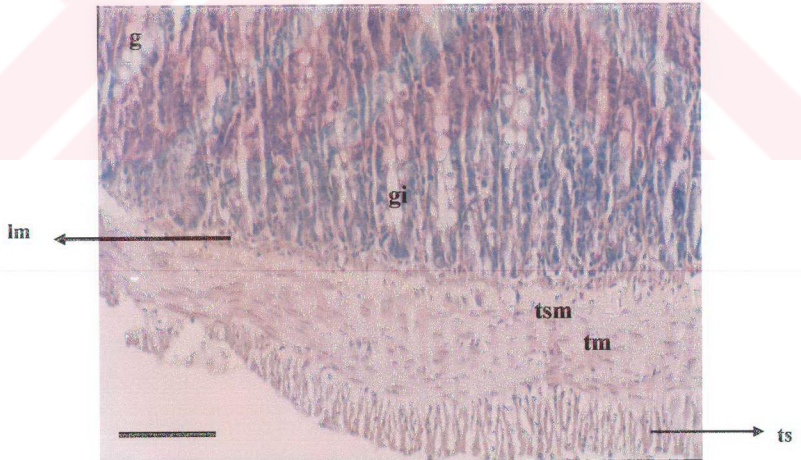
Tunica muscularis: Bu tabakada dışta longitudinal içte ise sirküler kas liflerinin ayırt edilmekteydi. Her iki kas tabakası arasında sinir pleksusları (plexus myentericus) ayırt edilmekteydi. Bu tabakanın kalınlığı 30-50 µm arasında ölçüldü. Tunica muscularisin her iki tabakası ve tunica serosa arasında yer yer kan damarlarına rastlandı (Resim 4.2).

Tunica serosa: Basit squamos (mezotelyum) epitelden oluşan bu tabaka gevşek bağ dokusu, geniş kan damarları ve lenf damarları içermekteydi.

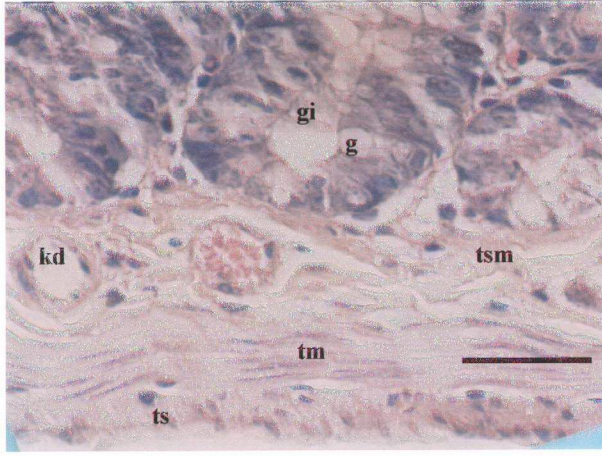
Kontrol grubunda, dış çapı 0,7-1,6 mm ve lümen genişliği 0,2-1,0 mm arasında değişen jejunum kesitler incelendi (Tablo 4.1).



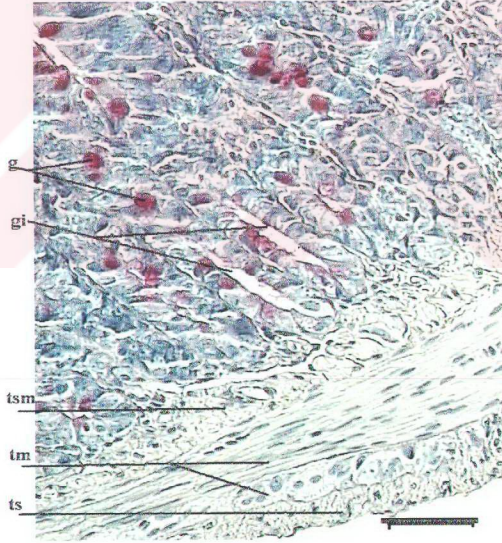
Resim 4.1: Kontrol Grubu: Jejunum'un tabakalarının genel görünümü (v: villus intestinalis, g: goblet hücreleri, tsm: tunica submucosa tm: tunica muscularis, gi: glandula intestinalis). Bar 50 μ m. (H+E, X200)



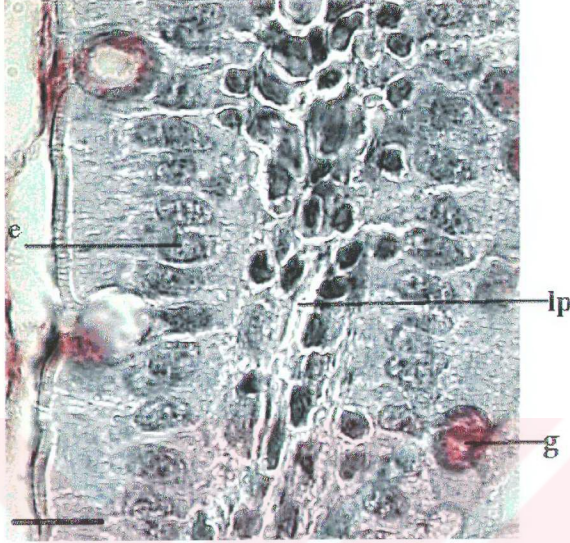
Resim 4.2: Kontrol grubu, Jejunum tabakalarının genel görünümü (g: goblet hücreleri, im: lamina muscularis mucosa, gi: glandula intestinalis, tsm: tunica submucosa, tm: tunica muscularis, ts: tunica serosa). Bar 50 μ m. (H+E X200)



Resim 4.3: Kontrol grubu. Tunica submucosa ve buradaki kan damarları (gi: glandula intestinalis, g: goblet hücresi, tsm: tunica submucosa, kd: kan damarı lumeni, tm: tunica muscularis, ts: tunica serosa) Bar 20 μ m. (H+E X400)



Resim 4.4: Kontrol Grubu: Jejunum'un tabakalarının genel görünümü (g: goblet hücreleri, tsm: tunica submucosa, tm: tunica muscularis, gi: glandula intestinalis). Bar 50 μ m, (PAS, X200)



Resim 4.5: Jejunum'da goblet hücreleri (g), Enterositler (e) ve lamina propriarian (lp) görünümü. Bar 10 μ m. X 630 PAS

4.2. VAGOTOMİ GRUBU

Tüm vagotomili ratlardan alınan kesitlerin histolojik incelenmesinde, epitel kalınlığı kontrol grubu ile benzerlik göstermekteydi.

Tunica mucosa: Bu gruba ait incelenen preparatlarda muköz salgının azaldığı tespit edildi. Epitel hücreleri arasında bulunan goblet hücrelerinde kontrol grubuna göre sayıca azalma tespit edildi ($p < 0.05$). İncelenen preparatların %50'sinde epitel bütünlüğünün bozulduğu tespit edildi (Resim 4.6, 4.7, 4.8). Aynı zamanda kesitlerin genelinde lamina propria'da genişleme görülmesine rağmen kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Gl. intestinalis'lerin morfolojik yapısının kontrol grubu ile farklı olmadığı tespit edildi. Kripta goblet sayısının bu grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın bulunmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Tunica submucosa: Bu gruba ait damar çapları ve tabaka kalınlıkları incelendiğinde vagotomi ile sempletektomi grubu ve vagotomi ile vagotomi+sempatektomi grubu

arasında damar çaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.9).

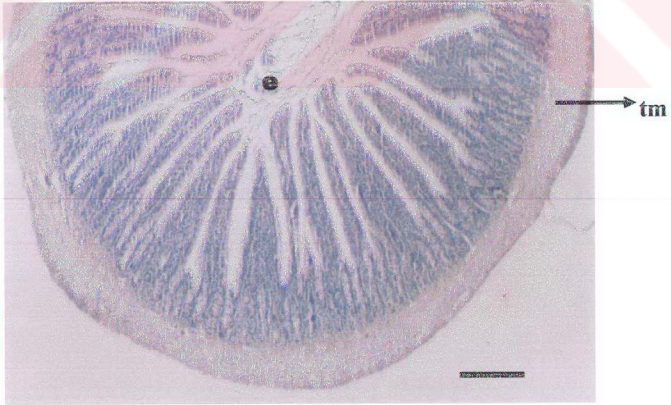
Bu grupta incelenen preparatlarda tunica submucosa'nın sıkı bağ dokusundan oluştuğu ve yapısının bozulmadığı tespit edildi.

Tunica muscularis: Bu gruba ait preparatların incelenmesinde kas tabakasının kontrol grubuna göre daha kalınlaştığı ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Resim 4.6) (Tablo 4.2).

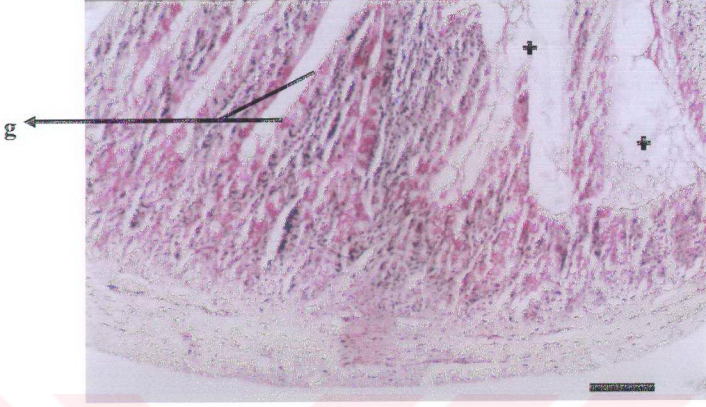
Tunica serosa: Bu tabakada kontrol grubuna göre herhangi bir değişikliğe rastlanmadı.

Tablo 4.2: Vagotomi ve Kontrol grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları. (0.001:ileri düzeyde anlamlı)

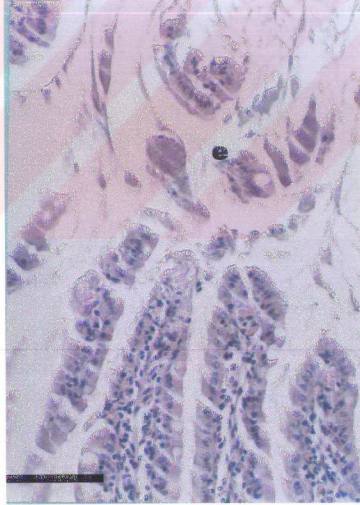
	Kontrol	Vagotomi	p
Villus goblet sayısı	25±6.27	16.42±2.57	<0.05
Kripta goblet sayısı	10.2±4.2	7±0.57	>0.05
Toplam goblet sayısı	828.5±256.7	420±92.44	<0.001*
Kas kalınlığı (µm)	40	60	<0.001*
Villus genişliği (µm)	100±17	100±10	>0.05
Villus boyu (µm)	400±50	457±53	<0.05



Resim 4.6: Vagotomi Grubu. Lumende salgı ve epitel parçaları (c), tunica muscularis'de (tm) kalınlaşma. Bar 100 µm. (H+E, X40)



Resim 4. 7: Vagotomi Grubu. Goblet (g) hücrelerinde azalma ve müköz salgı (+). Bar 50 μ m. (PAS, X100)



Resim 4.8: Vagotomi Grubu. Epitel bütünlüğünün bozulması (e). Bar 50 μ m. X200 H+E

4.3. KİMYASAL SEMPATEKTOMİ GRUBU

Bu grupta alınan kesitlerin incelenmesi sonucu tipik olarak ince bağırsağın dört tabakası ayırt edilebilmekteydi.

Tunica mucosa: Bu tabakada stereolojik ölçümler sonucu epitel kalınlığında kontrol grubuna göre incelmeye tespit edilirken aralarında istatistiksel olarak bir fark görülmedi. İncelenen vakaların %50'sinde lamina propria içerisinde lenfosit infiltrasyonu olduğu görüldü. Bu deney grubuna ait kesitlerde villus başına düşen goblet sayısında ve toplam villus goblet sayısında azalma olduğu fakat kontrol grubuna göre aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi (Resim 4.10) (Tablo 4.3). Bu gruba ait kesitler incelendiğinde müköz salgı yapan bezler kriptalarda ve epitelde kuvvetli PAS (+) reaksiyon gösterdiği tespit edildi (Resim 4.11). İncelenen preparatlarda lamina muscularis mucosae belirginleşmiş ve lamina propria kalınlaşmıştı (Resim 4.9).

Tunica submucosa: İncelenen denek preparatlarının birinde ileum'da yaygın, jejunum'da nadir olarak görülen mukoza ve submukoza tabakasında Peyer plakları görüldü (Resim 4.9). Aynı zamanda lamina propria'da dağınık olarak lenfosit toplulukları bulundu. Sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

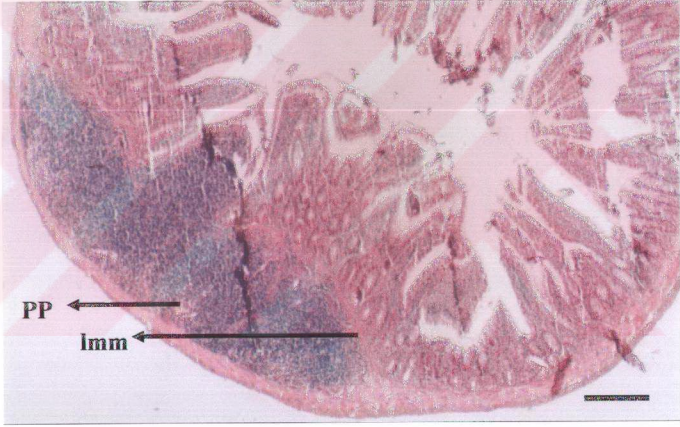
Tunica muscularis: Kas kalınlığının kontrol grubuna göre daha kalın olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Mukoza tabakası ile submukozal tabaka arasında bulunan damarlarda vazodilatasyon görüldü (Resim 4.10). Ayrıca sempatektomi grubunda kas kalınlığının vagotomi grubuna göre daha ince olduğu ve aralarında ileri düzeyde fark bulunduğu ($p < 0.001$) tespit edildi.

Tunica serosa: Histolojik özellikleri bakımından kontrol grubu ile benzerlik gösteren bu tabakada damarlarda vazodilatasyon görüldü.

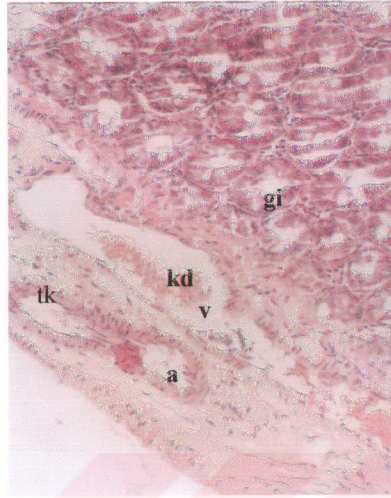
Tablo 4.3: Kontrol ve Sempatektomi grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları.

	Kontrol	Sempatektomi	p
Epitel kalınlığı (μm)	30	20	>0.05
Villus goblet sayısı	25±6.27	19.16±4.87	>0.05
Villus Toplam goblet sayısı	828.5±256.7	496.66±160	<0.05
Kas kalınlığı (μm)	40	48.5	<0.05

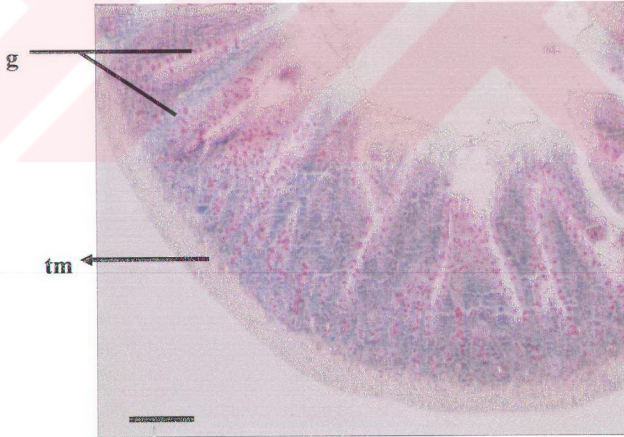
Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda kontrol ve sempatektomi grubu karşılaştırıldığında villus toplam goblet sayısı ve kas kalınlığı gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p<0.05$), diğer parametrelerde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).



Resim 4.9: Sempatektomi grubu. Tunica mucosa ve tunica submucosa'da Peyer Plakları (PP), lamina muscularis mucosa'nın (Imm) belirginleşmesi. Bar 100 μm . (H+E; X40)



Resim 4.10: Sempatektomi grubu. Tunica submucosa'daki damarlarda (kd) dilatasyon. a: arter, tk: damar tabaka kalınlığı, v: ven, gi: glandula intestinalis (H+E, X200)



Resim 4.11: Sempatektomi grubu. Pembe renkler goblet hücrelerini (g) göstermektedir (tm: tunica muscularis). Bar 100 μ m. (PAS, X40)

4.4. VAGOTOMİ+KİMYASAL SEMPATEKTOMİ GRUBU

Bu grupta alınan kesitlerin incelenmesi sonucu tipik olarak ince bağırsağın dört tabakası ayırt edilebilmekteydi.

Tunica mucosa: Bu gruba ait alınan kesitler incelendiğinde kesitlerin %50'sin de lümen içerisine epitel ve salgı taneciklerinin döküldüğü görüldü (Resim 4.12). PAS boyama sonucu müköz salgı yapan bezlerin azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Aynı zamanda incelenen kesitlerin % 30'unda villus yapısında bozulma, epitelde bozulma ve lamina propria içerisinde yer yer lenfosit gruplarının varlığı tespit edildi. İncelenen preparatların birinde villus deformitesi ile birlikte tüm tabakalarda incelmeye, epitelde dağılma ve bozulma olduğu görüldü (Resim 4.13).

Tunica submucosa: Vagotomi+sempatektomili damar lümen çapları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Bu bölgede yer alan gl. intestinalis'lerin morfolojik olarak kontrol grubu ile aynı yapıya sahip olduğu, kripta uzunluğunun kontrol grubuna istatistiksel anlamı olacak şekilde azaldığı ($p<0.05$), kripta genişliğinin ise azalmış olduğu fakat aralarında istatistiksel olarak farkın bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$), (Tablo 4.5)

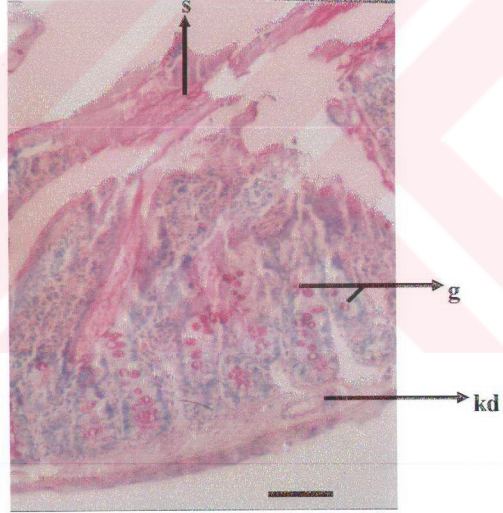
Tunica muscularis: Bu gruba ait preparatlar incelendiğinde kas tabakasında kontrol grubuna göre daha kalın olduğu fakat aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi.

Tunica serosa: İncelenen vakalarda bu tabaka histolojik özellikleri bakımından kontrol grubu ile benzer özellikler göstermekteydi.

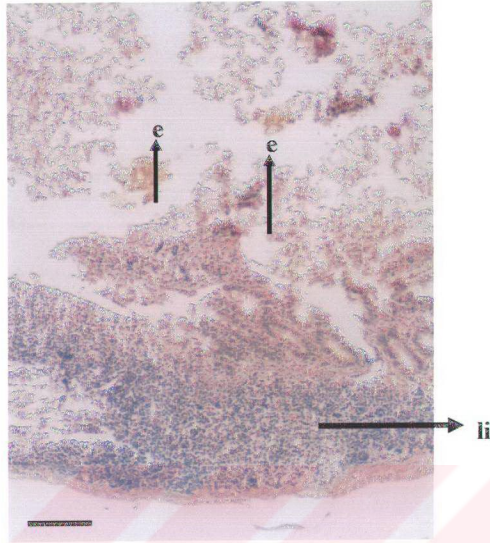
Vagotomi grubu ile vagotomi+sempatektomi grubu arasında kripta uzunluğu, kripta goblet sayısı ve epitel kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.05$), diğer parametrelerde anlamlı bir sonuç bulunamadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Kontrol ve Vagotomi + sempatektomi grubu arasında karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel sonuçları.

	Kontrol	Vagotomi+Sempatektomi	p
Villus goblet sayısı	25±6,27	15,66±4,0	<0,05
Kripta goblet sayısı	10	9	>0,05
Villus Toplam goblet sayısı	828,5±256	425±156	<0,05
Damar çapı (µm)	43	35	<0,05
Kas kalınlığı (µm)	40	50	>0,05
Kripta uzunluğu (µm)	150±50	80±29	<0,05
Kripta genişliği (µm)	50	40	>0,05
Epitel kalınlığı (µm)	30	20	<0,05



Resim 4.12: Vagotomi+Sempatektomi grubu. Salgının lümene dökülmesi (s), Kd: kan damarı. Pembe renkler goblet hücrelerini (g) göstermektedir. Bar 50 µm. (PAS, X100)

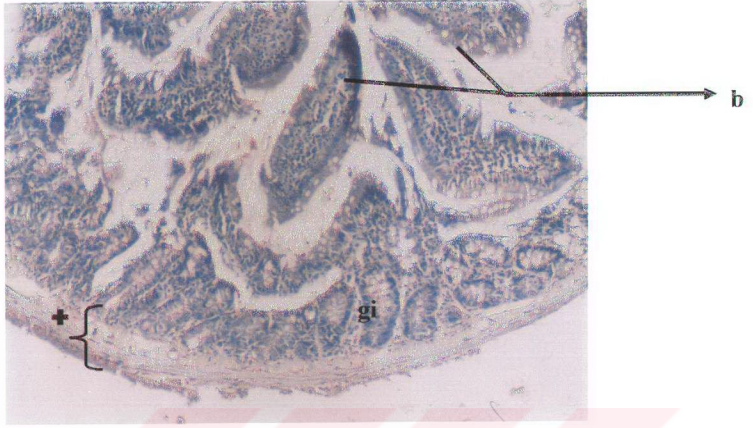


Resim 4.13: Vagotomi+Sempatektomi grubu. Tunica submucosa'da lenfosit infiltrasyonu (li), epitelin dağılması (e) ve tüm tabakaların incilmesi. Bar 50 μ m. (H+E, X100)

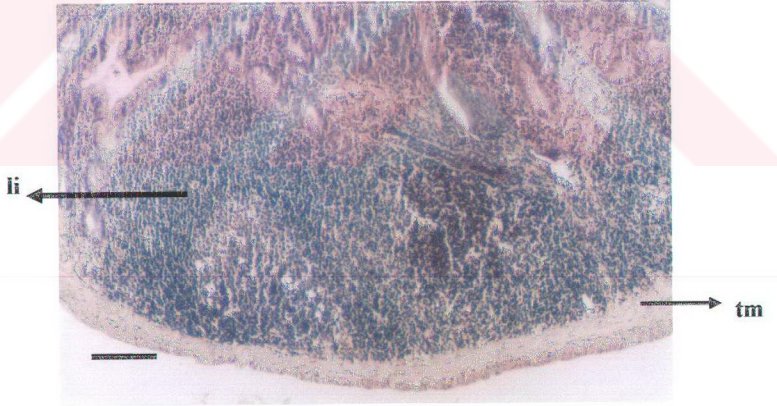
4.5. CYSTEAMİNE GRUBU

Bu gruptaki ratlara subkutan olarak 400 mg/kg cysteamine verilmiştir. İncelenen preparatlarda genel olarak villus yapısının bozulduğu ve deformitelerinin bulunduğu ve tüm tabakalarda incelme olduğu tespit edilmiş olup epitel hücreleri arasında ödem görülmüştür (Resim 4.14). İncelenen preparatların hepsinde lamina propria içerisine lenfosit infiltre olmuştu. Ayrıca preparatların birinde tunica submucosa'da da yaygın lenfosit infiltrasyonu görüldü (Resim 4.15).

Villus goblet sayısının kontrol grubuna göre değişmediği, toplam villus goblet sayısının azaldığı, kas tabaka kalınlığının arttığı ($p<0.05$), damar çapının ($p<0.05$) ve villus sayısının azaldığı ($p<0.05$) görülmüştür (Tablo 4.6).



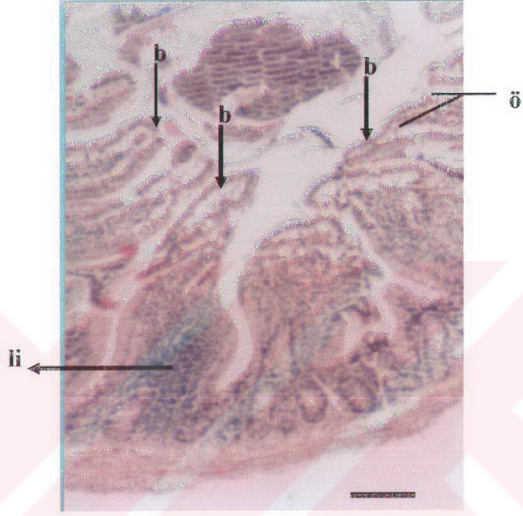
Resim 4.14: Cysteamine grubu, villus yapısının bozulması (b) ve tüm tabakalarda incelleme (+), gi: glandula intestinalis. X100 H+E



Resim 4.15: Cysteamine grubu, tunica submucosa'da yaygın lenfosit infiltrasyonu (li), tm: tunica muscularis. Bar 50 μ m. X100 H+E

4.6. VAGOTOMİ+CYSTEAMİNE GRUBU

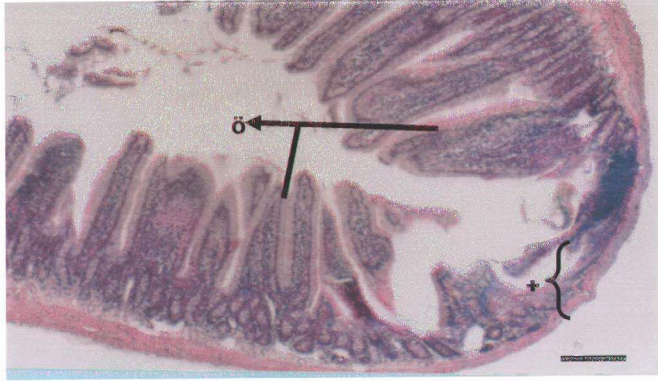
İncelenen preparatlarda villus yapısının bozulması, epitel bozulması, lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu ve mukozada yer yer ödem olduğu görüldü (Resim 4.16).



Resim 4.16: Vagotomi+Cysteamine grubu. Lenfosit infiltrasyonu (li) ve villus yapısının bozulması (b) ve yer yer ödem görülmesi (ö). Bar 50 μ m. X100 H+E

4.7. KİMYASAL SEMPATEKTOMİ+CYSTEAMİN GRUBU

Bu gruba ait preparatların %50'sinde villus yüzeyinden tunica muscularis'e kadar olan sahada incelme ve ödem görüldü (Resim 4.17).



Resim 4.17: Sempatektomi+Cysteamine grubu. Jejunum tabakalarında incelmeye (+) ve ödem (ö). Bar 100 μ m. H+E X40

Tablo 4.5: Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması. V: Vagotomi grubu, S: Sempatektomi grubu, V+S: Vagotomi ve Sempatektomili grup, Cyst: Cysteamine *: $p < 0.05$ (Mann-Whitney U testi; *: istatistiksel anlamlılık)

Milimetrik skala ile ölçülen parametreler	K	V	S	V+S	Cyst
Jrjunum dış çapı (mm)	1.05	1.0	0.9	0.7*	0.8
İç lumen çapı (mm)	0.5	0.2	0.3	0.2*	0.2
Villus sayısı	34	25	26	25*	20*
Kas kalınlığı (μ m)	40	60*	50*	50	70*
Villus goblet sayısı	25	16*	19	16*	18
Villus boyu (μ m)	400	450*	400	400	400
Villus genişliği (μ m)	100	100	110	100	100
Kripta uzunluğu (μ m)	150	130	90	80*	100
Kripta genişliği (μ m)	50	40	40	40	50
Epitel kalınlığı (μ m)	30	30	20	20*	30*
Kripta goblet sayısı	10	7	8	9	10
Toplam villus goblet sayısı	850	420*	500*	425*	350*

Tablo 4.6 Vagotomi grubu ile diğer grupların karşılaştırılması. V: Vagotomi grubu, S: Sempatektomi grubu, V+S: Vagotomi ve Sempatektomili grup, Cyst: Cysteamine. *: $p < 0.05$ (Mann-Whitney U testi ile karşılaştırmalar yapılmış olup * anlamlı kabul edilmiştir)

Milimetrik skala ile ölçülen parametreler	V	S	V+S	Cyst
Jejunum dış çapı (mm)	1.0	0.9	0.7*	0.8
İç lumen çapı (mm)	0.2	0.3	0.2	0.2
Villus sayısı	25	26	25	20*
Kas kalınlığı (μm)	60	50*	50	70*
Villus goblet sayısı	16	19	16	18*
Villus boyu (μm)	450	400	400	400
Villus genişliği (μm)	100	110	100	100
Kript uzunluğu (μm)	130	90*	80*	100*
Kripta genişliği (μm)	40	40	40	50
Epitel kalınlığı (μm)	30	20*	20*	30*
Kripta goblet sayısı	7	8	9*	10*
Toplam villus goblet sayısı	420	500	425	350*

4.8. DAMAR ÇAPI VE DAMAR TABAKA KALINLIĞINA AİT ÖLÇÜMLER VE ANALİZİ

Çalışmamızda tüm gruplara ait rasgele seçilen 26 preparatın incelenmesi sonucu tüm gruplarda 125 damar incelendi. Preparatlardan kontrol grubunda 6, vagotomi grubunda 7, sempatektomi grubunda 7, vagotomi+sempatektomi grubunda ise 6 preparatın ortalamaları alındı, damar çapları ve tabaka kalınlıkları ayrı ayrı değerlendirildi. Damarlar 25'i kontrol, 32'si vagotomi, 50'si sempatektomi, 18'i vagotomi+sempatektomi gruplarına aitti. Gruplar arasında damar çapı ve damar tabaka kalınlığının değerlendirilmesinde iki grup arasında Mann-Whitney U testi, tüm gruplar arasında ise Kruskal Wallis (KW) testi uygulandı. Ölçülen 125 damarın 76'sının arter ve 49'unun ven olduğu görüldü. Damarların arter ve ven olarak ayırt edilmesinde lumen içerisinde eritrosit bulunması ve tabaka kalınlıkları baz alınarak belirlendi. Ölçümler sonucunda damarların 10-200 μm arasında değişen değerlerde çaplara sahip olduğu, ölçülen damarların tabaka kalınlığı ise minimum ve maksimum 1-20 μm arasında değiştiği görüldü (Tablo 4.7, 4.8). Damar tabaka kalınlıklarının damar çaplarına oranlarının ölçülmesinde yüzde ifadesi her rat için ortalamaları alınarak yapıldı.

Tablo 4.7: Değerlendirilen damarların (arter ve ven) ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları (μm), DÇ: Damar çapı, TK: Tabaka kalınlığı (değerler aritmetik ortalama \pm Standart sapma (SS))olarak verilmiştir.

Gruplar	n	min-max	Art.Ort \pm SS
Kontrol	DÇ 25	10-100	43.20 \pm 17.72
	TK 25	1-10	4.8 \pm 2.3
Vagotomi	DÇ 32	20-80	41.87 \pm 15.54
	TK 32	1-10	5.5 \pm 2.1
Sempatektomi	DÇ 50	10-200	41.8 \pm 43.1
	TK 50	1-20	3.4 \pm 3.1
Vagotomi+Semp	DÇ 18	10-100	35 \pm 19.7
	TK 18	1-9	4.5 \pm 2.2

Tablo 4.8: Damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskali Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi (Standart Sapma:SS).

	N	min-max	Art.Ort \pm SS	x2	p
Damar çapı	125	10-200	41.12 \pm 30.27	8.979	P<0.05
Tabaka kalınlığı	125	1-20	4.4 \pm 2.8	22.89	P<0.05

Tüm incelenen damarlarda damar tabaka kalınlıkları damar çapının yaklaşık % 10'nu oluşturmaktaydı (Tablo 4.8). Damar çapı vagotomi ile sempatektomi grubunda kontrol grubuna göre artarken, vagotomi+sempatektomi grubunda ise azalmaktaydı. İki grup arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve sonuçta, sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın bulunduğu görülmüştür ($p<0.05$). Kontrol ile vagotomi+sempatektomi, vagotomi ile sempatektomi, vagotomi ile vagotomi+sempatektomi arasında damar çaplarında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının vagotomi+sempatektomi grubuna göre azaldığı ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tüm gruplarda (Kontrol, vagotomi, sempatektomi ve vagotomi+sempatektomi) yapılan KW testi sonucu gruplar arasında damar çapında ve tabaka kalınlığında istatistiksel olarak farklılığın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Preparatlarda arter ve ven olarak ayrı değerlendirildi. Arterlerin ve venlerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı, tüm gruplarda Kruskal Wallis testi ve iki grup arasında ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Tablo 4.9: Değerlendirilen arterlerin ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları (μm). DÇ: Damar çapı, TK: Tabaka kalınlığı (değerler aritmetik ortalama \pm Standart sapma (SS) olarak verilmiştir).

Gruplar	n	min-max	Art.Ort \pm SS
Kontrol	DÇ 19	10-70	41.57 \pm 14.24
	TK 19	1-10	4.89 \pm 2.13
Vagotomi	DÇ 19	2-60	35.78 \pm 12.61
	TK 19	1-10	6 \pm 2.1
Sempatektomi	DÇ 27	10-200	46.29 \pm 56.57
	TK 27	1-20	4.88 \pm 3.88
Vagotomi+Semp	DÇ 11	20-100	35.45 \pm 22.96
	TK 11	2-9	5.6 \pm 1.8

Tablo 4.10: Arterlerde damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskal Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi (Standart Sapma).

	n	min-max	Art.Ort \pm SS	x ²	p
Damar çapı	76	10-200	40.92 \pm 35.89	6.87	P>0.05
Tabaka kalınlığı	76	1-20	5.27 \pm 2.8	8.18	P<0.05

Dört grupta toplam 76 arter çapı ve duvar kalınlığı ölçüldü. KW testi sonucu damar tabaka kalınlıklarının 4 grupta farklı olduğu görüldü. Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da görüleceği üzere arter tabaka kalınlığının damar çaplarına oranının %10 olduğu anlaşılmaktadır. Sempatektomi grubunda incelenen arter çaplarının kontrol grubuna göre arttığı, yine vagotomi+sempatektomi'li grupta damar çaplarının kontrole göre azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak farkın bulunduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 4.11: Değerlendirilen venlerin ortalama çapları ve tabaka kalınlıkları (μm), DÇ: Damar çapı, TK: Tabaka kalınlığı (değerler aritmetik ortalama \pm Standart sapma (SS) olarak verilmiştir). Deneklerin değerleri gruplara göre tek tek alınarak değerlendirilmiştir.

Gruplar		n	min-max	Art.Ort \pm SS
Kontrol	DÇ	6	20-200	46.66 \pm 27.32
	TK	6	1-5	3.1 \pm 2.04
Vagotomi	DÇ	13	20-80	49.23 \pm 17.54
	TK	13	1-7	4.5 \pm 1.3
Sempatektomi	DÇ	23	10-70	36.95 \pm 17.17
	TK	23	1-5	1.8 \pm 1.1
Vagotomi+Semp	DÇ	7	10-50	35.71 \pm 13.9
	TK	7	1-5	2.8 \pm 1.5

Tablo 4.12: Venlerde damar çapı ve damar tabaka kalınlığının tüm gruplarda ortalama değerleri Kruskal Wallis (KW) testi ile değerlendirilmesi (SS: Standart Sapma).

	n	min-max	Art.Ort \pm SS	x ²	p
Damar çapı	49	10-100	41.22 \pm 18.66	4.38	P>0.05
Tabaka kalınlığı	49	1-7	2.8 \pm 1.7	17.07	P<0.05

Dört grupta toplam 49 ven çapı ve tabaka kalınlığı ölçüldü. KW testi arterlerde olduğu gibi damar tabaka kalınlıklarının 4 grupta da farklı olduğu görüldü (Tablo 4.12).

Vagotomi+sempatektomi grubunda bulunan venlerin tabaka kalınlığının vagotomi grubuna göre azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

Damar tabaka kalınlıkları ile damar çapları aynı zamanda her denek için ortalamaları alınarak ölçülüp sonuçları değerlendirildi.

Damarlar için arter ve venlerde damar tabaka kalınlıklarının damar çapına oranları değerlendirilerek gruplar arasında istatistiksel ölçümleri yapıldı.

Tablo 4.13 Dört grupta ölçülen arter çapları ve damar tabaka kalınlığının damar çapına oranları (%). DÇ: Damar çapı ve TK: Tabaka kalınlığı, μm olarak verildi. Ölçülen arterlerde denek ortalama değerleri alınmıştır.

Denek	Kontrol (n:6)			Vagotomi(n:7)			Semp(n:7)			Vagotomi+Semp(n:6).		
	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)
1.	45	9	20	43	5	11	30	6	20	25	5	10
2.	40	6	15	40	7	17	143	10	6	100	9	9
3.	35	4	11	40	7	17	37	3	8	30	7	23
4.	47	4	8	40	6	15	110	6	5	30	6	20
5.	47	4	8	45	8	17	20	2	10	30	3	10
6.	40	6	15	25	5	20	30	3	10	30	5	16
7.				20	5	25	20	5	25			

Tablo 4.14 Ölçülen arterlerin TK/DÇ oranı yüzde olarak aritmetik ortalamaları± Standart sapma (SS) ile birlikte en yüksek ve en düşük değerleri verilmiştir TK/DÇ: Damar tabaka kalınlığı/Damar çapı.

Gruplar	Min-Max	Art.Ort±SS (%)
Kontrol	8-20	12,8±4,7
Vagotomi	11-25	17,5±5,01
Sempatektomi	5-25	12±9,2
Vagotomi+Sempatektomi	9-23	14,66±5,9

Ölçülen arterlerin damar tabaka kalınlığının damar çapına oranı incelendiğinde kontrol grubunda TK/DÇ'nin % 8 ila 20 arasında bulunduğu, bu oranın vagotomi grubunda %11-25 arasında değiştiği, sempatektomi grubunda % 5-25 arasında değiştiği ve vagotomi+sempatektomi grubunda ise % 9-23 arasında değişen oranlara sahip olduğu görüldü (Tablo 4.13, 14). Vagotomi grubunun diğer gruplara oranla TK/DÇ oranının en büyük olduğu görülmektedir. Bunun sonucu bu oranın artması bize damar tabaka kalınlığını n. vagus'un yokluğunda sempatik aktivasyonun hakimiyeti ile damarlara sempatik innervasyon sağlayarak damar tabaka kalınlığını artırdığı fikrini getirmektedir. Kontrol grubunu normal değer olarak kabul edersek vagotomi grubunda kontrol grubuna göre % 50 artış, diğer gruplara göre ise yaklaşık % 35 TK/DÇ oranında artış olduğu görülmektedir.

Tablo 4.15: Dört grupta ölçülen ven çapları ve damar tabaka kalınlığının damar çapına oranları (%). DÇ: Damar çapı ve TK: Tabaka kalınlığı, µm olarak verildi. Ölçülen venlerde denek ortalama değerleri alınmıştır.

Denek	Kontrol(n:6)			Vagotomi(n:7)			Semp(n:7)			Vagotomi+Semp(n:6)		
	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)	DÇ	TK	TK/DÇ (%)
1.	20	2	10	70	4	6	38	2	5	40	4	10
2.	40	4	12	70	5	7	10	1	10	25	3	12
3.	70	1	1.5	55	5	9	30	1	3	30	2	7
4.	20	2	10	30	4	13	20	2	10	10	1	10
5.	40	5	12	40	5	12	20	1	5	40	5	12
6.	70	1	14	42	5	11	50	1	2	40	4	10
7.	-	-	-	40	5	12	35	1	3	-	-	-

Tablo 4.16: Ölçülen venlerin TK/DÇ oranı yüzde olarak aritmetik ortalamaları ve standart sapma (SS) ile birlikte en yüksek ve en düşük değerleri verilmiştir TK/DÇ: Damar tabaka kalınlığı/Damar çapı.

Gruplar	Min-Max	Art.Ort±SS (%)
Kontrol	1.5-14	9.91±4.38
Vagotomi	6-13	10±2.5
Sempatektomi	2-10	5.4±2.8
Vagotomi+Sempatektomi	7-12	10.1±1.8

Yukarıdaki tablolar (Tablo 4.15, 16) incelendiğinde sempatektomi yapılan gruptaki venlerin TK/DÇ oranının düşük değeri aldığı görülmektedir. Bu da bize sempatik innervasyonun yokluğunda damar tabaka kalınlığının azaldığını göstermektedir. Sempatektomi grubunda TK/DÇ oranı kontrol ve diğer gruplara göre yaklaşık % 50 oranında azalmış olduğunu görmekteyiz.

4.9. KAS TABAKASININ (TUNICA MUSCULARIS) DİĞER TABAKALARA ORANININ STEREOLOJİK ÖLÇÜM SONUÇLARI

Tunica muscularis'de bulunan longitudinal ve sirküler kas tabakasının toplamının tüm bağırsak kesitine oranını hesaplamak için noktalı alan ölçüm cetveli kullanıldı.

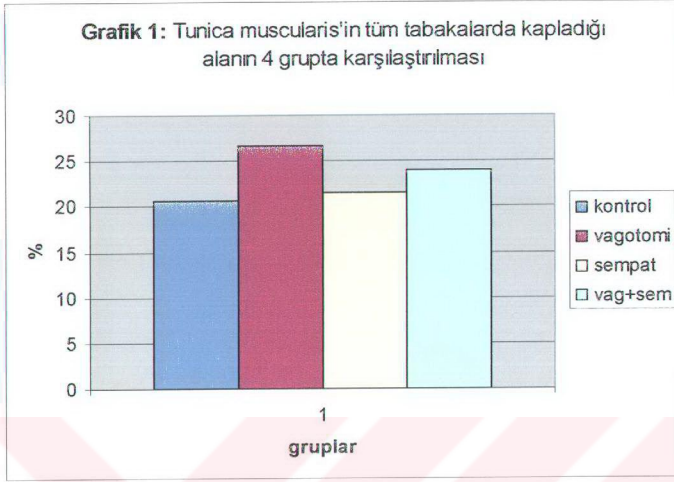
Buna göre yapılan ölçümler sonucunda 4 grupta (kontrol, vagotomi, sempatektomi ve vagotomi+sempatektomi) tunica muscularis'in tüm tabakalara oranları tespit edildi (Tablo 4.17). Burada rastgele seçilen preparatlar ayrı deneklere ait olup 3 kez noktalar sayıldıktan sonra bu üç rakamın ortalamaları alınıp verilmiştir.

Tablo 4.17: Yedi deneye ait dört grupta ölçülen kas tabakasının tüm tabakalara oranları (Art.Ort:Aritmetik ortalama, SS: Standart Sapma).

Denek	GRUPLAR			
	Kontrol (%)	Vagotomi (%)	Sempatektomi(%)	Vag+semp. (%)
1.	21	20	22	17
2	26	28	18	27
3	22	34	21	25
4	19	28	24	23
5	17	25	24	22
6	12	27	23	28
7	27	28	18	26
Art.Ort. ±S.S	20.57±5.19	26.57±4.31	21.47±2.57	24.0±3.74

Tunica muscularis'in tüm tabakalar içerisinde kapladığı yüzdelere incelendiğinde kontrol grubunda %12-27 arasında, vagotomi grubunda %20-34, sempatektomi grubunda %18-24 ve vagotomi+sempatektomi grubunda % 17-28 arasında değişen yüzdelere sahip olduğu görülecektir (Tablo 4.17).

Vagotomi yapılan grupta kas tabakasının kalınlaştığı ve kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu yapılan analizlerden anlaşılmıştır ($p<0.05$). Ayrıca vagotomi sonucu kas kalınlığının sempatektomi uygulanan gruba göre daha fazla artmış olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlılığın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunamadı.



Grafik 1'de dört grupta değerlendirilen kas tabaka kalınlıklarının bir birlerine göre durumları görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Otonom sinir sisteminin, sindirim sistemi üzerine etkisi bir çok araştırmacı (28, 30, 33, 42) tarafından incelenmiştir. İnce bağırsağın otonomik innervasyonunu sağlayan sempatik lifler n. splanchnicus major ve minor yolu ile truncus sympathicus'un torakal parçasından gelirken, parasempatik lifler ise n. vagus yolu ile gelir. Sempatik ve parasempatik merkezlerden çıkan lifler plexus coeliacus'u oluşturarak incebağırsağın mesenterium kısmından girerek plexus myentericus ve plexus submucosus yolu ile bağırsağı innerve eder. Mide ve bağırsak sisteminde parasempatik etki, sindirim bezlerinin salgısının ve bağırsak peristaltizminin artmasını, sfinkter kasların gevşemesini sağlar; sempatik etki ise parasempatik sistemin aksine mide ve bağırsak sisteminin aktivitesini yavaşlatır ve bağırsak arteriollerini daraltır, düz kas liflerini gevşetir ve sfinkterlere kontraksiyon yaptırır (2, 20, 17, 25).

Cerrahi ve kimyasal sempatektomi, klinikte iskemik ağrılarda, hiperhidrosis'de ve pankreas kanserlerinden dolayı oluşan abdominal ağrılarda dünyada yaygın olarak

uygulanmaktadır. Klinikte sempatektomi cerrahi yöntemler (perivasküler sinir liflerinin ortadan kaldırılması) ve ilaç uygulaması (phenol vs.) şeklinde yapılmaktadır (27,44). Aynı zamanda cerrahi ve kimyasal lomber sempatektomi şeklinde yapılması da son günlerde yaygındır (45,46).

Vagotomi ve drenaj ameliyatları (pyloroplasti vs.), klinikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Vagotomi sonucu mide asit salgısının ve ülser insidansının azaldığı bir çok araştırmacı tarafından belirtilmektedir (34, 47). Ayrıca vagotomi'nin deneysel amaçlar için kimyasal maddeler ile (atropin vb.) de yapıldığı ve aynı etkiyi oluşturduğu bazı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (48).

Biz bu çalışmayla vagotomi ve sempatektomi yapılan rat jejunum'larında görülen histolojik değişiklikleri, morfolojik ve morfometrik olarak incelemeyi amaçladık. Konu ile ilgili yapılan çalışmaları kategorize ederek çalışmamızla benzer ve farklı yönlerini inceledik.

5.1. VAGOTOMİNİN GENEL VE BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Vagotominin sindirim kanalı ve özellikle ince bağırsak üzerine etkileri bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmı ışık mikroskopik düzeyde iken bir kısmı hücresel değişiklikleri incelemiştir (47, 49-54).

Öztürk (47) vagotomi sonrasında midede kanama ve ülser bölgeleri, lamina propria'da hücre artışı ve lenfoid foliküllerde belirginleşme olduğunu bildirmiştir. Brunner bezlerinin sekresyonunun nöral düzenlenmesini inceleyen bir araştırmacı, Brunner bezlerinin doğrudan kolinerjik innervasyona sahip olduğu, submukozal sekretomotor nöronlar içerisinde seyreden sempatik liflerin Brunner bez salgısını ve musin sekresyonunu inhibe ettiğini belirtmiştir (49).

Ekinci ve ark. (50) mide mukozası üzerine vagotominin etkisini araştırmak üzere ratlarda trunkal abdominal bilateral vagotomi yapmış ve çalışmalarında vagotomi sonrasında mukozada inceleme ve gastrik yüzey epitelindeki mukoz salgıda azalma, gastrik bezlerin lümeninde daralma ve tübüler bez yapısında bozulma olduğunu tespit etmişlerdir. Ekinci ve ark. yüzey epitelinde döküntü, lamina propria, lamina muscularis mucosa ve tunica submucosa tabakalarının birbirlerinden ayrılması ve gastrik yapıda genel bir dilatasyon şeklinde bulgular bildirmektedir. Mide mukozası üzerine yapılan

bir diğerk araştırma Koyun (51) tarafından yapılmış olup; İkinci ve ark. çalışmalarına benzer olarak mide yüzey epitelinde ve gastrik bez yapısında hasar ve mukoid salgıda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra Koyun, çalışmasında vagotomi vakalarına ait kesitlerde PAS boyasının zayıf bulunduğu bölgeler tespit etmiştir.

Başaloğlu (52), ratlarda truncal abdominal bilateral vagotomi sonrasında duodenum'un histolojik yapısını incelemiş ve tunica mucosae ve lamina propria'da genişleme, epitel hücrelerinde sayıca artma, intestinal bezlerin lümenlerinde daralma, tunica muscularis'de genişleme, goblet hücrelerinin hacminde artış ve villuslarda kısalma olduğunu bildirmiştir.

Alu ve ark. (53) yaptıkları çalışmada vagotomiden 7 gün sonra enterositler ve goblet hücrelerinde ince bağırsak mukozasında yıkıcı karakterde morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Xuan-Yu Wang ve ark.(54) domuzlar üzerinde yaptıkları unilateral vagotomiden 10 gün sonra bağırsakta plexus submucosus'ta dejenerasyon tespit etmişlerdir. Konu ile ilgili çalışmaları incelediğimizde vagotomiden sonra 7-10 güne kadar ince bağırsakta morfolojik ve hücresele düzeyde değişikliklerin görüldüğü ve bu etkinin de bu sürelerde devam ettiği görülmektedir.

Mackie ve ark. (55) köpeklerde vagotomi yaparak jejunum ve ileum'un kan akımını ölçmüşlerdir. Çalışmalarının sonucunda vagotomiden önce jejunum için 0.91 ml/gr/dk ve ileum için 0.89 ml/gr/dk olan kan akım oranlarının vagotomiden sonra % 49.5 azaldığını bildirmişlerdir.

Ballinger ve ark. (56) vagotominin etkilerini şöyle özetlemişlerdir: İleum'un orta bölgesinden patolojik muayene için alınan biyopside vagotomiden sonra bir hafta içinde intestinal mukozada atrofi oluştuğunu; ancak 12-21 haftaları arasında intestinal epitelde iyileşme meydana geldiğini ve bu değişikliklerin de intestinal mukozal kan akımının düzenlenerek veya artırılarak yapıldığını belirtmişlerdir.

N. vagus'un intestinal endokrin hücrelerine (kolesistokinin, GIP, somatostatin) etkileri incelenmiş ve vagotomi sonucu bu hormonlarda azalma olduğu bildirilmiştir (57). Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada vagotomiden 21 gün sonra serum gastrin ve mukozal mast hücreleri üzerine etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (58). Yapılan diğerk bir çalışmada bilateral abdominal truncal vagotomi sonrası 7. ve 14. günler arası paneth hücrelerinde ultrastructural değişiklikler görülürken iki haftadan sonra kompansetuar mekanizma ile hücresele değişikliklerin düzeldiği bildirilmektedir (59).

Mackie ve ark. (55) yaptıkları çalışmalarında vagotomiden sonra ince bağırsağın kanlanmasında %10, %29 ve % 42'ye kadar varan oranlarında azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada vagotomiden sonra jejunal ve ileal kan akımı incelenmiş ve sonuçta mesenterik damarlarda kan akımının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada n. vagus'un bağırsak üzerine direk etkili olduğu vurgulanmıştır.

Ballinger (56) vagotomi'nin etkilerini şu şeklide özetlemiştir:

1. Vagotomiden sonra ilk bir hafta içinde ileum'un orta bölgesinde mukozada atrofi,
2. Vagotomi'yi takiben 12.-21. haftalar arasında epitelde rejenerasyonun başladığını bildirmiştir.

Konu ile yapılan bir çalışmada gastrointestinal sistemde mikrosirkülasyonun diğer dokulardan daha fazla olduğu ve bununda sindirim anında mukozal kan akımının % 100 artması şeklinde ifade edilmektedir. Kimus ince bağırsak lümenine değdiğinde enterik nöral refleksler ile mukozal kan akımının arttığı ve kobaylarda submukozal arteriollerini submukozal vazodilatator kolinerjik nöronların innerve ettiği bildirilmiştir (60).

İncelemiş olduğumuz vakalarda mukozada epitel döktüntüsü, goblet hücrelerinde sayıca azalma, intestinal villus boyunda artma ve lamina propria'da lenfosit infiltrasyonu tespit edildi. Bu gruba ait preparatların incelenmesinde kas tabakasının kontrol grubuna göre daha fazla kalınlaştığı ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

İncelenen damar çaplarında vagotomi ile sempatektomi grubu arasında yapılan istatistiksel analizde sempatektomi grubunda damar çaplarının arttığı, vagotomi ile vagotomi+sempatektomi arasında yapılan karşılaştırmada ise vagotomi grubunda diğer gruba göre damar çapının arttığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunduğu görüldü ($p<0.05$)

Bulgularımızı konu ile ilgili yapılan çalışmalar ile karşılaştırdığımızda Başaloğlu'nun (52) bildirdiği epitel kalınlığında artış, intestinal bezlerin lümenlerinde daralma, tunica muscularis'te kalınlaşma gibi parametreler bulgularımız ile karşılaştırılmış ve villus uzunluğunda Başaloğlu vagotomi'den sonra azalma olduğunu belirtmesine rağmen biz çalışmamızda villus boyunun arttığını tespit ettik. Çalışmamız sonucunda tunica muscularis'in vagotomi grubunda kontrol grubuna göre kalınlaştığı parametresi

Başaloğlu ile benzerlik gösterirken intestinal bezlerin lumenlerinde daralma, epitel kalınlığında artış gibi parametrelerde farklılıklar mevcuttu. Konu ile ilgili Ekinci, Başaloğlu ve Koyun çalışmalarında vagotomi sonrası mukoid salgının azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda vagotomi uygulanan grupta kontrol grubuna göre villus goblet ve toplam goblet sayılarında azalma olduğu ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

Parasempatik etkinin ortadan kalkması ile tunica muscularis'in kontraksiyon yapamaması sonucu musküler tabakanın genişlemesi, mukoid salgının lümeneye bırakılmaması sonucu muköz salgı azalması literatür bilgileri ile çalışmamızın uygunluk gösterdiğini işaret etmektedir. Aynı zamanda literatürde vagotomiden sonra lokal kan akımının azaldığı ve mukozada atrofi geliştiği bildirilmektedir. Bulgularımızda vagotomiden sonra kan damar çaplarının kontrol ve sempatektomi grubuna göre azaldığı ve epitelde döküntünün bulunduğu tespit edildi. Ayrıca jejunum'u besleyen kan damarlarının çaplarının ölçülmesi sonucu vagotomi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen vagotomi ile sempatektomi grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

5.2. SEMPATEKTOMİNİN GENEL VE BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sempatektomi, kimyasal, cerrahi ve immünosempatektomi olmak üzere değişik yollarla yapılmaktadır. Kimyasal sempatektomi, guanitidin ve 6-OHDA ile yapılarak, adrenerjik sinir uçlarının blokajını sağlamak suretiyle yapıldığı çeşitli makalelerde bildirilmektedir (28-30). Bu çalışmalarda sempatektomi sonrası bir çok doku ve organ incelenmiştir. Angeletti (33) guanitidin ile yeni doğan ratlarda sempatektomi oluşturmuş ve bu etkinin 6 ay sürdüğünü bildirmiştir. 6-OHDA ile yapılan sempatektomide adrenerjik sinir uçlarında dejenerasyon bir haftada tamamlanmakta ve en erken rejenerasyon 3 ila 9 haftada tamamlanmakta olduğu bildirilmektedir (61).

Larson ve ark. (61) çalışmalarında, 6-OHDA ile yapılan kimyasal sempatektominin gastrik mukozada adrenerjik sinir sonlanmalarında yıkım yaptığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre 6-OHDA ile yapılan kimyasal sempatektomi bir haftada sinir sonlanmalarında tam dejenerasyona sebep olurken rejenerasyonun ise 9 haftada tamamlandığı bildirilmiştir.

Shichijo ve ark. (62) yaptıkları çalışmada, 6-hidroksidopamin uygulamasının yüksek tansiyonlu ratlarda, midede norepinefrin içeriğini ve kan basıncını dikkate değer derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir. Adı geçen çalışmada 6-hidroksidopamin verilen hipertansif ratlarda kolinerjik nöronların adrenerjik inhibisyonunun önlenmesi ile kolinerjik nöronların aktivitesinin kolaylaştığı rapor edilmiştir.

Tuç (63) yaptığı çalışmada sempatektominin böbrek, böbreküstü bezi, testis ve epididymis üzerine etkilerini incelemiştir. Böbrekte; deney grubunda tubulus proksimalis, tubulus distalis, henle kavis ve kollektör kanallarda genişlemeler olduğunu bildirmiştir. Böbrek üstü bezinde deney grubunda küçük damarlarda genişlemeler olduğunu; testiste deney grubunda, kontrol grubuna oranla ara dokunun azaldığını, damarlarda genişlemelerin olduğunu, tubuli seminiferi contorti ile spermatogenetik hücrelerde hücre yüksekliğinin azaldığını, bunun yanı sıra tubul çaplarının daraldığını bildirmiştir.

İntestinal mukoza üzerine sempatektominin etkileri, histolojik, biyokimyasal ve hücresel düzeyde bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Sirotin (64) sempatektomiden sonra ince bağırsak mukozasını incelemiş ve bazı morfolojik ölçümler yapmıştır. Sempatektomiden sonra 1. , 3. ve 14. günlerde villus yüksekliğinde artış, 7. günde ise kripta derinliğinde artış olduğunu, villus epitel yüksekliğinin 14., 30. ve 90. günlerde azaldığını, 3.-30. günler arasında ise interepitelyal lenfositlerde artma olduğunu bildirmiştir.

Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada 6-OHDA ile kimyasal sempatektomi oluşturulmuş ve 6-OHDA'nin p aravertebral ve p revertebral sempatik ganglionlarda adrenerjik sinir uçlarında yıkıma neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, önce sempatik nöroblastlarda, mitokondri ve stoplazmik vakuollerde değişiklik görülürken daha sonra hücre membranında yırtıklar ve sonuçta hücre ölümü görüldüğünü bildirmişlerdir (33). Bu çalışmada plexus myentericus'da Calsitonin Gen Related Peptid (CGRP), Substans P, Vasoaktifintestinal Polipeptid (VIP)'in incelenmesi sonucu uzun dönemde bu hormonlarda artış olduğu tespit edilmiştir. Koyun (51), ratlarda sempatektomi oluşturduktan sonra mide mukozasında gastrik bezlerin lümenlerinin genişlediğini, kardial bölgedeki parietal hücre sayısında artış olduğunu, fundus ve pylor bölgesinde ise mukozal ve submukozal damarlarda dilatasyon olduğunu bildirmiştir.

Sempatektominin kan basıncını düşürdüğü, vücut ağırlığında azalmaya sebep olduğu, pitozis meydana getirdiği, dalak, böbrek ve ince bağırsakta noradrenalin seviyesini belirgin oranda düşürdüğü, intestinal kaslarda gevşemeye neden olduğu bildirilmektedir (28). Sempatektomiden sonra çeşitli dokularda mukozal kan akımının arttığı bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (63).

Çalışmalarda noradrenalinin immün cevap oluşturmada rol aldığı ile sürülmektedir (66, 67). Bununla birlikte adrenerjik agonistlerin gram (-) bakteri enfeksiyonlarını önlediği bildirilmektedir. Sempatik innervasyonun mekanik ve farmakolojik blokajı birkaç önemli immunolojik süreci modüle etmektedir (66). Sempatektominin lamina propriadaki Immünooglobulin-A (Ig-A) üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada lamina propria'da bulunan Ig-A ve Immünooglobulin-M (Ig-M) hücrelerinin arttığını bildirmektedir (67).

Markos ve ark. (42) ratlarda sempatik sistemin ülser oluşumu üzerine yaptıkları bir çalışmada sempatik innervasyonun gastrik asit sekresyonu üzerinde inhibitör etkisinin bulunduğunu, sempatektomi sonrası gastrik asit sekresyonunda önemli bir artış bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada sempatomimetik ilaçların intestinal mukozadaki kan akımını azalttığı, bunun tersi olarak sempatektomi sonrası mukozal kan akımının arttığı bildirilmektedir. Sempatik sinir sisteminin hipersekresyon ve deneysel ülser oluşumunda koruyucu bir rolünün olduğu bildirilmektedir.

Sempatik blokajın klinik yönünü inceleyen bir çalışmada otonom sinir sistemi, sensitif lifler ve kronik inflamasyon arasında önemli bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir. Guanitidin ile yapılan sempatektomi sonrası deneysel olarak oluşturulmuş artritte inflamasyonun azaldığı bildirilmektedir (27).

Sempatektomi'nin a. femoralis ve a. carotis communis üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada sempatektominin femoral arterin çapında % 18 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sempatik aktivitenin kaldırılması ile küçük arteriollerde genişleme olduğu bildirilmiştir (68).

Sempatektominin gastrik kan akımı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada sempatektomiden sonra mide korpus mukozasında yüksek oranda kan akımının arttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda vagal sitümülasyondan sonrada benzer etkinin olduğu bildirilmiştir (69).

Çalışmamızda incelenen kesitlerde sempatektomi sonrası epitelde dağılım ve kayıp, mukozal tabakada lenfosit infiltrasyonu, villus başına düşen goblet sayısında azalma, kripta uzunluğunda azalma, tunica submucosae'daki damarlarda dilatasyon ve tunica muscularis'te incelmeye tespit edildi.

Koyun (51), Hamann (27) ve Markos (42) çalışmalarında sempatektomi sonrası mukozal ve submukozal damaralarda dilatasyon, immun cevap olarak lenfosit infiltrasyonu bulunduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki bulguları karşılaştırdığımızda sempatektomi sonrası değişiklikler benzerlik göstermekteydi. Sirotin'in (64) çalışmasında sempatektomi sonrası villus yüksekliği ve kripta derinliğinde artış bildirirken biz yaptığımız çalışmada villus yüksekliğinde kontrol grubuna göre farklı olmadığını, kripta derinliğinin ise azaldığını tespit ettik. Literatürde sempatektomi sonrası gastrik ve intestinal kan akımının arttığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Çalışmamızda sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın bulunduğu, ayrıca sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının vagotomi+sempatektomi grubuna göre azaldığı ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir. Damar düz kas tabakasının incelenmesi o bölgeye giden kan miktarında artış olduğunu ifade etmektedir. Bu nedenle sonuçlarımızın diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği söylenebilir.

Sempatik etkinin ortadan kalkması ile damarlarda dilatasyon ve bunun sonucu mukozal kan akımında artış, immun cevap olarak oluşan lenfosit infiltrasyonu, parasempatik etkinin üstünlüğü ile mukoz salgı ve goblet sayılarında artış literatür ile paralellik gösterirken, yaptığımız çalışmada farklı olarak goblet sayılarında azalma tespit edildi.

5.3. VAGOTOMİ+SEMPATEKTOMİ'NİN BAĞIRSAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Konu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların birinde (70) sempatektomi ve vagotomi yapılan rat ince bağırsak epitelinde yıkıcı, atrofik, inflamatuvar ve vasküler değişiklikler ile birlikte sekresyon fonksiyonlarında da bozukluk olduğu bildirilmektedir.

Konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada sempatektomi ve vagotomiden sonra gastrik bez epitelini incelenmiş ve gastrik bez epitelinde mitotik aktivitenin arttığı ve epitel hücre sayılarının azaldığı bildirilmektedir (71).

Koyun (51) yaptığı çalışmada cysteamine ile indüklenmiş gastrik mukozal lezyon oluşturulmuş ratlara kimyasal sempatektomi ve vagotomi yapmıştır. Bulgularında kardia bölgesinde tipik erozyonların yerine yüzey epiteli ve mide mukozasında glandüler yapıda bozulma olduğunu, lamina muscularis mucosa'da yüzeye doğru uzanan lenfosit topluluğu bulunduğunu, lamina propria'nın yapısının bozulduğunu, pylor bölgesinde sınırları düzgün fokal erozyon alanının yer aldığını, yüzey epitelinin döküldüğünü ve gastrik bezlerin yapısının bozulduğunu bildirmektedir.

Cysteamine ile indüklenmiş gastrik mukozal lezyon oluşturulmuş ratlar ile ilgili yapılan bir çalışmada (72) vagotomi ve kimyasal sempatektomi birlikte yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; yalnızca vagotomi yapılmış gruba kıyasla sempatektomi grubunda gastrik asit sekresyonunun arttığı ve buna bağlı ülser oluşumu insidansında artış olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kimyasal sempatektomi uygulamasının vagotominin inhibitör etkilerini azalttığı ancak tamamen ortadan kaldıramadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sempatik sinir sisteminin hipersekresyon ve deneysel ülser oluşumunda koruyucu bir rol oynadığı, bunu da n. vagus'un stimülatör etkilerini düzenleyerek yaptığı belirtilmektedir (72).

Başka bir çalışmada gastrik kan akımı (GKA) ölçülmüş ve sonuçta splanknik sitemülasyonunun GKA azalttığı, vagal uyarının GKA arttırdığı, truncal vagotomi'den sonra ise GKA azaldığı bildirilmiştir (26).

Yaptığımız çalışmada bu grupta tunica mucosa'da bulunan lamina propria içerisinde yer yer lenfosit toplulukları, villus yapısında bozukluk ve villus epitelinin dağılmış olduğu tespit edildi. Kesitlerin %30'unda lümen içerisine epitel ve salgı taneciklerinin döküldüğü, müköz salgı yapan bezlerin azaldığı tespit edildi. İncelenen preparatların birinde villus deformitesi ile birlikte tüm tabakalarda incelleme, epitelde dağılma ve bozulma olduğu görüldü. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada; villus ve toplam goblet sayısının, kripta uzunluğu ve genişliğinin ve epitel kalınlığının azaldığı tespit edildi. İncelenen damarlarda damar çaplarının kontrol grubuna göre azalma olduğu, bu grupta damar tabaka kalınlığının sempatektomi grubuna göre arttığı tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışmamızın sonucunda Koyun'un belirttiği gibi fokal erezyon alanları gibi patolojiler ile karşılaşmadık fakat incelenen preparatlarının birinde jejunum tabakalarında incelleme ve villus deformiteleri gibi bulgular elde ettik. Çalışmamız sonucunda bu grupta elde

ettiğimiz müköz salgının azalması sonucu bize gastrointestinal sistemde vagal uyarının sempatik liflerden daha baskın olduğunu işaret etmektedir.

Damar çapı ve tabaka kalınlığı incelemesinde ise vagotomi+sempatektomi grubunda vagotomi grubuna göre damar çaplarının azaldığı, sempatektomi grubuna göre ise damar tabaka kalınlığının arttığı tespit edildi ($p<0,05$).

5.4. CYSTEAMİNE'NİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Cysteamine, aspirin, histamin, reserpin ve indometasin (non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar) vb. ajanlar kullanılarak mide ve duodenum'da deneysel ülser oluşturma ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen bu ajanların jejunum mukozasına etkileri üzerine bir çalışma bildirilmemektedir. Cysteamine'in gastrik asit sitümülasyonu, H^+ iyon konsantrasyonu artışı, pepsin artışı ve duodeumda bulunan Brunner bezlerinin alkali salgısını inhibe ederek ülser oluşturduğu ileri sürülmektedir (36-40). Cysteaminin etkisinin 2-3 saat sonra başladığı ve bu etkinin vagotomi ile ortadan kaldırıldığı bildirilmektedir (73,74).

Sempatik liflerin gastrointestinal mukozada ülser önleyici etkisinin olduğu ve n. vagus'un parasempatik lifler ile gastrik asit salınımını artırması ve sempatik liflerin bunu inhibe ettiği bildirilmektedir (42). Bu çalışmada ratlara vagotomi, sempatektomi, vagotomi+sempatektomi uygulanmış ve cysteamine ile deneysel ülser oluşumu incelenmiştir. Çalışma sonucunda ülser tanımlaması 4 derecede değerlendirilmiştir. Buna göre;

0. Normal, ülser yok
1. Mukozada kızarma, ödem, peteşi, kanama
2. Yüzeysel erezyon
3. Tunica muscularis'e kadar ülserasyon
4. Perforasyon (delinme).

Markos ve ark. (42) çalışmalarının sonucunda; kontrol ve sham grubunda cysteamine uygulanan ratların %47'sinde, cerrahi ve kimyasal sempatektomi gruplarında cysteamine uygulanması sonucu ratların %77'sinde, vagotomi uygulanan grupta %14, cerrahi sempatektomi ve vagotomili grubun %35'inde, kimyasal sempatektomi+vagotomi uygulanan ratların ise %45'inde ülser oluştuğunu

bildirmişlerdir. Dikkat edilirse sempatektomi ile ülser insidansının arttığı vagotomi ile azaldığı görülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda rat gastrik mukozasında sempatik innervasyonun gastrik asit oluşumunu inhibe ettiği ve ülser oluşumunu engellediği belirtilmektedir (42). Benzer olarak yaptığımız çalışmada kimyasal sempatektomi ile cysteamine uygulanan ratların %50'sinde birinci derecede ülser (yukarıdaki skalaya göre) oluşumu gözlenirken, vagotomi ile birlikte cysteamine uygulanan ratlarda ülser tanımına uyan bir bulguya rastlamadık.

Indometasin ile deneysel ülser oluşturulmuş bir çalışmada (75) indometasin uygulanan ratların ince bağırsaklarının kısaldığı, intestinal dilatasyonun olduğu, ülser olmayan sahalarda villus ve kripta yapılarının bozulduğu, kripta ve goblet sayılarının kontrol grubuna göre arttığı bildirilmektedir.

Koyun (51) cysteamine uyguladığı ratları gruplara ayırmış ve sonuçta cysteamine grubunda midenin kardial bölgesinde lenfosit infiltrasyonu; fundus (corpus) ve pylor bölgesinde fokal erozyon alanları ve lezyon sahasından alınan kesitlerin pek çoğunda ileri derecede submukozal ödem olduğunu, mukozal ve submukozal damarlarda konjesyon olduğunu bildirmiştir. Vagotomi ve cysteamine grubunda fundus (corpus) ve pylor bölgesinde mukozada fokal erozyon alanlarının olduğunu, kimyasal sempatektomi ve cysteamine uygulanan grupta kardial bölgesinde lenfosit infiltrasyonu, fundus (corpus) bölgesinde submukozal damarlarda ileri derecede dilatasyon ve konjesyon olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda cysteamine uygulanan ratların ince bağırsak mukozalarında genel olarak villus yapısının bozulduğu ve deformitelerinin bulunduğu tespit edilmiş olup epitel hücreleri arasında ödem görülmüştür. İncelenen preparatların hepsinde lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu olmuştur. Cysteamine ve vagotomi+cysteamine grubuna ait preparatlar incelendiğinde ülser, nekroz veya erozyon gibi patolojiler bulunmadığı tespit edildi. Fakat cysteamine+vagotomi uygulanan rat jejunumlarında lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu ve mukozada yer yer ödem olduğu görüldü. Diğer taraftan sempatektomi+cysteamine birlikte uygulanan ratların jejunumlarında villus yüzeyinden tunica muscularis'e kadar olan sahada inceltme ve yer yer ödem olduğu görüldü. Cysteamine uygulanan rat preparatlarının incelenmesi sonucu villus goblet sayısının kontrol grubuna göre değişmediği, toplam villus goblet sayısının azaldığı, kas tabaka kalınlığının arttığı ($p<0.05$), damar çapının azaldığı ($p<0.05$) ve villus sayısının

azaldığı ($p<0.05$) görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları Markos ve Koyun'un sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

5.5. STEREOLOJİK ÖLÇÜM SONUÇLARI

Rutin histokimyasal boyama ile elde edilen enine kesitlerin, ışık mikroskobunda incelenmek üzere X10 ve X40'lık objektif üzerine yerleştirilmiş milimetrik oküler skala ile ölçümleri yapıldı. Ölçümlerde elde edilen değerlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile Kruskall-Wallis testi uygulandı ve sonuçlarımız literatürde bildirilen sonuçlar ile karşılaştırıldı.

Konu ile ilgili rat ince bağırsağında epitel hücrelerinin yaşa bağlı olarak gelişimi ile ilgili yapılan bir çalışmada villus uzunluğunun 400 μ m, kripta derinliğinin 150 μ m olduğu, bir villusta goblet hücreleri dahil tüm epitel hücreleri toplamının 543 \pm 31 μ m olduğu bildirilmektedir (76). Cheng E ve ark. (77) fare jejunum epitelinin villus ve kripta sayılarını mesenterik ve antimesenterik tarafta incelemişler ve bu parametrelerde istatistiksel olarak farkın bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubuna ait değerleri incelediğimizde villus uzunluğunun 500 μ m, kripta derinliğinin 200 μ m olduğu tespit edildi. Bulgularımızın literatürde (76, 77) bildirilen çalışmalar ile uygunluk gösterdiği görülmektedir.

Stereolojik ölçümler sonucunda kontrol grubuna ait incelediğimiz vakaların ortalama olarak kas kalınlığı 50 μ m, damar çapı 40 μ m, villus genişliği 130 μ m, epitel kalınlığı 30 μ m, kripta genişliği 50 μ m olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Bazı araştırmacılar katyonik bir madde olan benzalkonium chloride ile ince bağırsağın serozasına damlatılarak myenterik nöronlardaki ganglion hücrelerini harap etmek suretiyle araştırmalar yapmıştır (78-82). Bu araştırmalar sonucunda villus uzunluğu, kripta derinliği ve tunica muscularis kalınlığında artış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca myenterik denervasyon sonucunda bağırsak lumeninde daralma olduğu da belirtilmiştir (78, 82).

Deniz (82) rat ince bağırsağında benzalkonium hidroklorid (BAC) ile myenterik denervasyon oluşturmuş ve bu olayın ince bağırsak mukozası üzerine etkilerini incelemiştir. Deniz, ratları 4 gruba (kontrol, denervasyon, intraluminal staz, kimyasal yangı) ayırmıştır. Kontrol grubundaki ratların ince bağırsağına %0.9'luk serum fizyolojik, denervasyon grubu ratlarının ince bağırsağına BAC (%0.062'lik konsantrasyonda) uygulamış, intraluminal

staz grubuna 6/0'lık katgüt ile bağırsağı bağlamak suretiyle staz oluşturmuş ve kimyasal yangı grubuna %5'lik asetik asit damlatılarak yangı oluşmasını sağlamıştır. Bağırsakta örnekleri 3 yerde (madde uygulanan yer, madde uygulanan yerin proksimali ve distali) örnekler olarak histolojik olarak incelemiştir. Sonuçta, deneysel uygulamadan 28 gün sonra kontrol grubunda herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen denervasyon, intraluminal staz ve kimyasal yangı grubunda tunica muscularis ve tunica submucosa'da lenfosit infiltrasyonu bildirmiştir.

Plexus myentericus harabiyeti denervasyon grubunun uygulama ve proksimal segmentinde villus uzunluğunda kontrol grubunun aynı segmentlerine oranla %67 ve %24 kadar arttığını, yangı ve intraluminal stazis grubunda uygulama segmentlerinin kontrol grubunun aynı segmentine göre villus uzunluğunun arttığını bildirmiştir.

Denervasyon grubunun uygulama segmentinde kontrol grubunun uygulama segmentine göre kripta derinliğinin %83 oranında arttığını, denervasyon grubunun proksimal segmentinde kontrol grubunun proksimal segmentine göre kripta derinliğinin arttığını bildirmiştir. İntraluminal stazis grubu ve yangı grubunun uygulama segmentlerinde kontrol grubunun aynı segmentlerine göre kripta derinliğinde artış olduğunu bildirmiştir.

Aynı çalışmada kontrol grubunda villus uzunluğunun proksimal segmentte $253\pm 33\mu\text{m}$, uygulama segmentinde $236\pm 19\mu\text{m}$ ve distal segmentte $205\pm 15\mu\text{m}$ olduğunu, kripta derinliğinin kontrol grubunda proksimal segmentte $95\pm 6\mu\text{m}$, uygulama grubunda $98\pm 8\mu\text{m}$ ve distalde $96\pm 9\mu\text{m}$ olduğunu bildirilmiştir. Diğer gruplara ile kontrol grubunu karşılaştırdığında villus uzunluğunun proksimal ve uygulama segmentlerinde arttığını bildirmiştir. Kripta derinliğinde ise kontrol grubu değerlerinin proksimal ve uygulama segmentlerinde arttığını ve distal segmentte azaldığını bildirmiştir. Deniz, aynı zamanda ince bağırsak kas tabakasını da incelemiş ve sonuçta, BAC uygulanan rat ince bağırsaklarında denervasyon grubunun tüm segmentlerinde kontrol grubuna göre longitudinal ve sirküler kas tabakasında artış olduğunu bildirmiştir. Denervasyon grubunda kas tabakasındaki artış kontrol grubuna göre %437 oranında, denervasyon grubunun bütün segmentlerinde sirküler kas tabaka kalınlığında önemli artış olduğunu bildirilmiştir. Denervasyon grubunun uygulama segmentinde sirküler kas tabakası kalınlık artışı, kontrol grubunun aynı segmentine göre %492, denervasyon grubunun proksimal segmentinde sirküler kas tabaka kalınlığı kontrol grubuna göre %93, distal

segmentinde %83 oranında daha fazla olduğunu bildirmiştir. İntraluminal stazis grubu ve kimyasal yangı grubunda uygulama segmentlerinde kas tabaka kalınlığında kontrol grubuna göre arttığını da bildirmiştir.

Kontrol grubunda uygulama segmentinde, proksimal segmentte ve distal segmentte longitudinal kas tabakasının 10µm ve sirküler kas tabakasının 17µm olmak üzere toplam 27µm olduğunu bildirmiştir. Denervasyon grubunda ise total kas tabaka kalınlığının proksimal segmentte 50 µm, uygulama segmentinde 168µm olduğu, distal segmentte 40µm olduğu bildirilmektedir.

Bizim bulgularda kontrol grubuna ait preparatlar incelendiğinde ortalama villus uzunluğu 400 µm, gl. intestinalis (lieberkühn kriptakarı) ler'in ortalama 50µm genişliğe ve 150 µm arasında değişen derinliğe sahip olduğu tespit edildi. Tunica muscularis kalınlığı 30-50 µm arasında ölçüldü.

Vagotomi grubunda, tunica muscularis'in kontrol grubuna göre daha fazla kalınlaştığı ve aralarında istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Bu grupta villus uzunluğunun $457\pm 53\mu\text{m}$ olduğunu ve kontrol grubuna göre villus uzunluğunun arttığını tespit ettik.

Vagotomi+sempatektomi uygulanan grubun gl. intestinalis'lerinin morfolojik olarak kontrol grubu ile aynı yapıya sahip olduğu, fakat kripta uzunluğunun kontrol grubuna göre azaldığı ($p<0.05$), kripta genişliğinin ise azalmış olduğu fakat aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Bu grubun tunica muscularis tabakasında kontrol grubuna göre daha kalın olduğu fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Bulgularımızı Deniz'in elde ettiği değerler ile karşılaştırdığımızda kas tabaka kalınlığı bakımından sonuçlarımız ile benzerlik göstermesine rağmen biz tunica muscularis'in tüm tabakalar içerisinde kapladığı alanı yüzde olarak inceledik ve kontrol grubunda %12-27 arasında, vagotomi grubunda %20-34, sempatektomi grubunda %18-24 ve vagotomi+sempatektomi grubunda % 17-28 arasında değişen yüzdelere sahip olduğunu tespit ettik. Çalışmamız sonucunda vagotomi yapılan grupta kas tabakasının kalınlaştığı ve kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca vagotomi sonucu kas kalınlığının sempatektomi uygulanan gruba göre daha fazla artmış olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlılığın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$). Deniz, denervasyon grubunun uygulama segmentinde

sirküler kas tabakası kalınlık artışı, kontrol grubunun aynı segmentine göre %492, denervasyon grubunun proksimal segmentinde sirküler kas tabaka kalınlığı kontrol grubuna göre %93, distal segmentinde %83 oranında daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızın sonucunda ortalama villus uzunluğunu kontrol grubunda $400 \pm 50 \mu\text{m}$, vagotomi grubunda $457 \pm 53 \mu\text{m}$, sempatektomi grubunda $400 \pm 50 \mu\text{m}$ ve vagotomi+sempatektomi grubunda ise $400 \pm 50 \mu\text{m}$ tespit ettik. Kripta derinliği kontrol grubunda $150 \mu\text{m}$ ve vagotomi+sempatektomi grubunda $80 \mu\text{m}$ olduğu tespit edildi. Deniz, çalışmasında kontrol grubunda villus uzunluğunun işlem yapılmayan segmentlerde proksimalde $253 \pm 33 \mu\text{m}$, uygulama segmentinde $236 \pm 19 \mu\text{m}$ ve distal segmentte $205 \pm 15 \mu\text{m}$ olduğunu, kripta derinliğinin kontrol grubunda proksimal segmentte $95 \pm 6 \mu\text{m}$, uygulama segmentinde $98 \pm 8 \mu\text{m}$ ve distalde $96 \pm 9 \mu\text{m}$ olduğunu bildirmiştir. Villus uzunluğunu bakımından diğer gruplar ile kontrol grubunu karşılaştırdığında proksimal ve uygulama segmentlerinde arttığını bildirmiştir. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz kripta derinliği Deniz'in bulguları ile benzerlik gösterirken, villus uzunluğu benzerlik göstermemektedir.

Klasik kaynaklarda ve literatürde parasempatik liflerin bağırsakta kontraksiyon ve motilite sağladığı bildirilmektedir. Bulgularımızın sonucunda n. vagus'un yokluğunda tunica muscularis'in genişlediği zıt şekilde sempatektomide n. vagus'un hakimiyetinde kas tabakasında kontraksiyondan dolayı incelleme olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımızın sonucu Deniz'in çalışması ile bu yönde benzerlik göstermektedir. Sadece Deniz'nin belirttiği oranlarda tunica muscularis'de kalınlaşma tespit edemedik.

Çalışmamızın sonucunda vagotomi grubunda kontrol grubuna göre villus goblet ve toplam goblet sayılarının azaldığı, tunica muscularis'in kalınlaştığı, villus boyunun arttığı tespit edildi. Ayrıca bu grupta damar çaplarının incelenmesi sonucunda vagotomi ile sempatektomi grubu ve vagotomi+sempatektomi grubu arasında damar çaplarında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Sempatektomi sonrası deneklerin %50'sinde lamina propria içerisinde ve tunica submucosa'da lenfosit infiltrasyon görüldü. Sempatektomi grubunda damar tabaka kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Vagotomi+sempatektomi sonrası incelenen kesitlerin %30'unda lümen içerisine epitel ve mukoz salgının döküldüğü, villus yapısında bozulma, epitelin dağıldığı ve lamina

propria içerisinde yer yer lenfosit gruplarının varlığı tespit edildi. Bu gruba ait damar lümen çaplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu damar çaplarının azaldığı ve aralarında anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Cysteamine grubuna ait incelenen preparatlarda genel olarak villus yapısının bozulduğu ve deformatelerinin bulunduğu ve tüm tabakalarda incelmeye olduğu tespit edilmiş olup epitel hücreleri arasında ödem görülmüştür. Bu gruba ait preparatlarda lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu olmuştur. Ayrıca kontrol grubuna göre toplam villus goblet sayısının azaldığı, kas tabaka kalınlığının arttığı ($p<0.05$), damar çapının azaldığı ($p<0.05$) ve villus sayısının azaldığı ($p<0.05$) görülmüştür.

Vagotomi+Cysteamine grubuna ait preparatlarda villus yapısında bozulma, lamina epithelialis'de dağılıma, lamina propria içerisine lenfosit infiltrasyonu ve mukozada yer yer ödem olduğu görüldü.

Sempatektomi+Cysteamine grubuna ait preparatların %50'sinde villus yüzeyinden tunica muscularis'e kadar olan sahada incelmeye ve yaygın ödem görülmüştür.

Ayrıca kas tabaka kalınlığının tüm tabakalara oranının incelenmesi sonucunda vagotomi yapılan grupta kas tabakasının kalınlaştığı ve kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu yapılan analizlerden anlaşılmıştır ($p<0.05$). Ayrıca vagotomi sonucu kas kalınlığının sempatektomi uygulanan gruba göre daha fazla artmış olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlılığın bulunduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Damar tabaka kalınlığının damar çaplarına oranları arter ve venler için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, arterlerde ve venlerde damar tabaka kalınlığının vagotomi grubunda diğer gruplara göre arttığı, sempatektomi grubunda ise diğer gruplara göre azaldığını tespit ettik. Bu bize vagal uyarının yokluğunda damar tabaka kalınlığının sempatik lifler tarafından artırıldığı ve bölgeye daha az kan geldiğini, zıt olarak sempatik liflerin yokluğunda ise damar çapının genişleyerek bölgeye daha fazla kan gelmesi sağlandığını göstermektedir.

Literatürde vagotomi sonrası kan akımının azaldığı, sempatektomi sonrası kan akımının arttığı çeşitli araştırmalarda bildirilmektedir. Çalışmamızda sempatektomi grubunda damar çapının arttığı, damar duvar kalınlığının azaldığı, vagotomi grubunda ise damar çapının azaldığı, damar duvar kalınlığının arttığı tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt I. Güneş Kitabevi, Ankara. 2001 : 241-245
2. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, London. 1989 : 1347-1375
3. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi Metu Pres, Ankara. 1999:234-240.
4. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı, İstanbul. 1978 : 280-285
5. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students Boston, Little, Brown and Company, 1981 : 203-217
6. Moore KL, Agur AMR. Essential Clinical Anatomy Waverly Company, London. 1995 : 98-101
7. Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983: 388-396
8. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. II. Cilt. Adana Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999: 897-908
9. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology (7 th ed.). Ed. Aytekin Y., Barış Kitabevi, İstanbul. 1993: 346-356
10. Sandra A. Core Concepts in Embryology Lippincott-Raven Publishers, New York 1997: 104-105
11. Moore KL.,Persaud T.V.N The Developing Human Clinically Oriented Embryology (5 th ed) W.B.Saunders Company, London 1988: 248-257
12. Sadler TW. Langman's Medical Embryology (7 th ed.) W. W. A Waverly Company, London. 1990 : 247-259
13. Özdamar S. Histoloji ve Embriyoloji Ders Notları, Sindirim Sistemi Gelişim ve Histolojisi. E.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları No:33, Kayseri 2001
14. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi 3.Baskı İstanbul 1984: 198-202.
15. Fawcett DW. A Textbook of Histology (12 th ed.)Chapman Hall, London 1994:178-184
16. Ross M.H, Romrell L.J. Histology A Text and Atlas (2 th ed.). W.W. A Waverly Company, London 1989: 424-430
17. Guyton AC. Textbook of medical physiology (8 th ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia/London, 1991: 667-738

18. Ganong WF. Tibbi Fizyoloji. Barış Kitabevi, Cilt 2. 17. Baskı. Ankara 1996: 619-623.
19. Sodeman's Fizyopatoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Cilt 2. Ankara 1992: 892-927.
20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt II. Güneş Kitabevi, Ankara. 2001: 235-272.
21. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi Nobel Kitabevi, I. Baskı İstanbul 2000: 195-220.
22. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. III. Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999:349-373.
23. Snell RS. Klinik Nöroanatomi Editör: Mehmet Yıldırım. Nobel Kitabevi İstanbul 2000: 459-488.
24. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Review Framakoloji 2. Baskı Nobel Kitabevi İstanbul 1998:35-80.
25. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Hacettepe TAŞ, Ankara.2002: 1044-1074.
26. Hottenrott C, Seufert R, Doertenbach J et al: The influence of autonomous nervous activity on total and regional gastric blood flow. Scan J Gastroenterol Suppl 1984; 89:37-39.
27. Hamann W. The clinical role of the sympathetic blocks. Pain Revies Elite 1999; 6:314-318
28. Turlapathy Prasad DMV, Jayasundar S, Ghosh MN. Guanethidine induced sympathectomy. J Pharmacology 1979 ; 11: 87-92
29. Kostrozeva RM, Lacobowitz DM. Pharmalogical actions of 6 hydroxydopamine. Pharmacol. Rev. 1974; 26 : 199-288
30. Nozdrachev ad, Shilkin VV, Accuratov EG, et al. The changes in the nervous structures under the chemical sympathectomy with guanithidine. J Autonomic Nervous System 1988 ;74: 82-85
31. Cass WA, Harned ME, Bailey SL. Enhanced effects of 6 hydroxydopamine on evoked overflow of striatal dopamine in aged rats. Brain Res 2002;938:29-37
32. Baterbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of parkinson's disease. Bioessays 2002;24:308-18
33. Angeletti PU. Chemical sympathectomy in newborn animals. Neuropharmacology. 1971;10: 55-59

34. Becker HD, Caspray WF. Postgastrektomi ve Postvagotomi Sendromları. İzmir, Güven Kitabevi, 1984: 3-17
35. Legrand M, Detroz B, Honore P, Jacquet N. Laparoscopic highly selective vagotomy. Surg Endosc 1992;6-90
36. Parmar NS, Deseai JK: A review of the current methodology for the evaluation of gastric and duodenal anti-ulcer agents. Indian Journal of Pharmacology 1993; 25:120-135
37. Akiba Y, Furukawa O, Guth PH et al: Celular bicarbonate protects rat duodenal mucosa from acid induced injury. J Clin Invest 2001; 108:1807-1816
38. Tanaka H, Ueki S, Takeuchi K et al: Effect of indomethacine on the duodenal mucosa of rats: Comparative study with cystemine. Jpn J Pharmacol 1986; 42(4):539-548
39. Fujii Y, Ischii Y: Influence of various factor and drugs on cystamine induced duodenal ulcers in the rat. Jpn J Pharmacol 1975; 25(6):663-670
40. Cahil MC, Gallagher GT, Szabo S: Cyseamine induced duodenal ulcer in the Mouse. Digestion 1986; 34(1):1-8
41. Walker WF, Homberger DG. Anatomy and Dissection of the rat. Third edition Wh freeman and Company New York 1997: 48-49
42. Marcos FM, Lloyd MN, Nicholas G, et al. Role of the sympathetic nervous system in peptic ulcer production in rats. Surgery. 1978; 83(2): 194-199
43. Canan S, Şahin B, Odaçı E ve ark. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve Hacim oranlarının hesaplanmasında Kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. T Klin Tıp Bilimleri 2002;22(S):7-14.
44. Schwarzman RJ. Long-Term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1. J Neurological Sciences 1997 ; 150: 149-152
45. Mc Collum PT, Spence VA, Macrae B, Walker WF. Quantitative assessment of the effectiveness of chemical lumbar sympathectomy. Br J Anaesth 1985;57(12):1146
46. Ann R, Coll Sanderson CJ. Chemical lumbar sympathectomy with radiological assessment. Surg Engl 1981;63(6):420-2
47. Öztürk F. Vagotomi Yapılan ve H2 Antagonisti Verilen Ratlarda Midede Gastrin ve Somatostatin Salgılayan Hücrelerde Oluşan Değişiklikler, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri 1991
48. Mozsik GY, Karadi O, Kiraly A, et al. Vagal nerve and gastric mucosal defene. J Physioşogy 1993 ;87: 329-334

49. Moore BA, Kim D; Vanner S. Neural pathways regulating Brunner's gland secretion in guinea pig duodenum in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: 910-917
50. Ekinci N, Köktürk İ: Beyaz sıçanlarda abdominal truncal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler. *Erciyes Tıp Dergisi*. 1989; 11: 277-286.
51. Koyun N. Vagotomi ve Sempatektomi Uygulanan Ratlarda Midede Gözlenen Morfolojik Değişikliklerin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri 2002
52. Başaloğlu K. Abdominal Trunkal Bilateral Vagotomi Yapılan Rattus Albinus'ların Duodenum'un da Histolojik Değişikliklerin İncelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1992
53. Tsibulevskii Aİu, Eletsii İuK. Changes in the morphology of jejunal mucosa in conditions of bilateral subdiaphragmatic vagotomy. *Biull Eksp Biol Med* 1976; 81: 628-632
54. Wang XY, Wong WC, Ling WA. An ultrastructural study of the submucous plexus of guinea pig intestine after unilateral vagotomy. *J Anat* 1995 ; 187: 613-623
55. Mackie BD, Chir M, Turner MD: The effect of truncal vagotomy on jejunal and ileal blood flow. *J Surg Res* 1971; 11:356-363.
56. Ballinger WF, İiada J, Aponte GE, et al: Structure and function of canine small intestine following total abdominal vagotomy. *Surg Gynec Obstet* 1964; 118:1305.
57. Qian BF, El-Salhy M, Danielsson A, et al. Changes in intestinal endocrine cells in the Mouse after unilateral cervical vagotomy. *Histol Histopathol* 1999; 14: 453-460
58. Gottwald TP, Lhotak S, Stead RH. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on mucosal mast cells densities in stomach and jejunum. *Advances In Experimental Medicine And Biology* 1995; 371: 303-306
59. Eletski İuk, Kulikova OV, Tsibulevskii Aİu. Reaction of paneth cells of the rat jejunum to section of the vagus nerves (ultrastructural analysis). *Arkh Anat Gistol Embriol* 1984; 86: 73-79
60. Vanner S. Myenteric neurons activate submucosal vasodilator neurons in guinea pig ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:380-387.
61. Larson GM, Ahlman BH, Bombeck CT, et. al. Gastric acid secretion after chemical sympathectomy. *Surgery*. 1979; 85(5):534-42

62. Shichijo K, Ito M, Sekine I. The mechanism of low susceptibility to stress in gastric lesions of spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*. 1991; 49(26):2023-2029
63. Tuğ A. Guanethidine İle Kimyasal Sempatektomi Yapılmış Ratların Çeşitli Dokularında Meydana Gelebilecek Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi, Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 1997
64. Sirotin AI. Status of the mucous membrane- of the jejunum of the rat after desympathization. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1986;91:86-89
65. Milner P, Lincoln J, Belai A, et al. Plasticity in the myenteric plexus of the rat ileum after long-term sympathectomy. *J Development Neurosciences* 1995; 13:385-392
66. Rice PA, Boehm GW, Moynihan JA, et al. Chemical sympathectomy increases the innate immune response and decreases the specific immune response in the spleen to infection with *Listeria monocytogenes*. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 114:19-27
67. Ariki GS, Husband AJ. Ontogeny of IgA cells in lamina propria: effect of sympathectomy. *Development and Comparative Immunology* 2000; 24: 61-69
68. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C et al. Effect of sympathectomy on Mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30:1085-1088.
69. Hottenrott C, Seufert R, Becker H, et al: The effect of vagus and sympathetic nerves on blood flow in the swine stomach. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1978; 37-40.
70. Eletskii Iuk, Tsibulevskii Anu, Sirotin AI. Changes in rat small intestine under conditions of disordered sympathetic and parasympathetic innervation. *Morfologia* 1994;107: 100-110
71. Livingstone EH. The stomach as a system and the pathogenesis of experimental ulcer. *Medical Hypotheses* 1993 ; 41: 173-176
72. Toth T. The effect of chemicosympathectomy on the incidence of stress-induced gastric erosions. *Br. J. Exp. Path.* 1986;67:349-352
73. Ischii Y, Fujii Y, Homma M: Gastric acid stimulating acting of cysteamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1976; 36(2):331-336.
74. Paulsen SS, Kirkegaard P, Olsen PS, et al: Role of delayed gastric emptying in the pathogenesis of cysteamine-induced duodenal ulcer in the rat. *Scand J gastroenterol* 1982; 17(3):325-330.
75. Ettarh RR, Carr KE. Morphometric analysis of the small intestinal epithelium in the indomethacin-treated mouse. *J Anat* 1996;189:51-56.

76. Clarke RM. The effect of Age on Mucosal morphology and epithelial cell production in rat small intestine. *J Anat* 1997; 123: 805-811
77. Cheng E, Bjerknes M, Totafurno J. Comparison of Mesenteric With Antimesenteric Crypt and Villus Populations in the Mouse Jejunal Epithelium. *The Anatomical Record* 1990;228;31-34
78. Dahl JL, Bloom DB, Epstein ML, et al. Effect of chemical ablation of myenteric neurons on neurotransmitter levels in the rat jejunum. *Gastroenterology* 1987; 92: 338-344.
79. Fox DA, Bass P. Pharmacological characterization of the rat jejunal contractility after chronic ablation of the myenteric plexus. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238:372-377.
80. Hadzjahic N, Rnehan WE, Ma CK, et al. Myenteric plexus destruction alters morphology of the rat intestine. *Gastroenterology* 1993; 105: 1017-1028.
81. Holle GE, Forth W. Myoelectric activity of the small intestine after chemical ablation of myenteric neurons. *Am J Physiol* 1990; 258:519-526.
82. Deniz M. Ratlarda plexus myentericus harabiyetinde ince bağırsakta meydana gelen morfolojik değişiklikler. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi. Diyarbakır 1999

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1972 yılında Nevşehir'in Gülşehir ilçesinde doğdu. İlk ve orta eğitimini Gülşehir'de, lise eğitimini Konya Sağlık Meslek Lisesinde tamamladı. 1994 yılında başladığı Erzurum İbrahim Hakkı Sağlık Eğitim Enstitüsündeki eğitimini 1997 yılında Kayseri Sağlık Eğitim Enstitüsünde bitirdi. Aynı yıllarda Anadolu Üniversitesi İşletme Lisans ve Hemşirelik Önlisans programından mezun oldu. 1997 yılında E.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 2000 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsüne Doktora programına başladı. Halen Kayseri Sağlık Eğitim Enstitüsünde öğretim görevlisi olarak görevine devam etmektedir. İngilizce bilmekte olup evli ve bir çocuk babasıdır.