



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

# **SPEKSİNİN SIÇAN İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Özge DARAKCI**

**Samsun  
Ocak-2016**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

# **SPEKSİNİN SIÇAN İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Özge DARAKCI**

**Danışman  
Prof. Dr. Ayhan BOZKURT**

**Samsun  
Ocak-2016**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle fizyoloji alanındaki temel bilgileri edinmemi sağlayan ve çalışmalarım süresince; en iyi ve en doğruyu bulmam için beni her zaman çalışmaya teşvik eden, dikkat ve titizliğiyle çalışmalarımın verimliliğini arttıran, bana olan güveniyle kendime güvenmemi sağlayan, yetişmemde büyük emeği olan, elini hep üstümde hissettiğim, bir baba gibi hatalarımda, doğrularımda hep arkamda duran ve hep orda olmasını istediğim sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan BOZKURT'a sonsuz teşekkür ederim.

Akademik eğitimim süresince ilk nosyonumu edindiğim ve derin bilgilerinden her zaman faydalandığım anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Erdal AĞAR'a; her zaman olumlu bakış açısı ve yardımseverliğiyle yüksek lisans eğitimimde desteğini esirgemeyen ve sıcaklığıyla bizlere kol kanat geren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a; birikimlerini bizimle her daim paylaşan ve çalışma sevgisinden ilham aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a; samimiyetini ve gülyüzünü hiçbir zaman esirgemeyen ve birikim, deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Niyazi TAŞCI'ya; bilgi birikimi ve ders anlatımından istifade ettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın ilk gününden itibaren tezimin oluşumundaki her aşamada kıymetli bilgileri, tüm içtenliği, sevgisi ve esprileriyle yanımda olan, mutlulukların paylaşarak çoğalmasına, sıkıntıların hep birlikte aşılmasına olanak sağlayan değerli hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. S. Sırrı BİLGE'ye teşekkürü borç bilirim.

Anabilim dalı içerisinde kendileriyle geçirdiğim süre zarfında her türlü yardımlarını esirgemeyen, birlikte güzel günleri, bilgileri ve deneyimleri paylaştığım çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. F. Banu ŞEN, Dr. Fırat AYCIK, Uzm. Dr. Durmuş UÇAR, Arş. Gör. Süleyman Emre KOCACAN, Dr. Elif ŞEN, doktora ögr. Hatice Aygün, Dr. Burhanettin BAYSAL, yüksek lisans ögr. Çiğdem Ergün'e; gülyüzleriyle ve samimiyetleriyle desteklerini her zaman hissettiğim anabilim dalı sekreterimiz Ayşe KÖSE'ye ve Tıbbi Farmakoloji anabilim dalı sekreteri Elvan YILMAZ'a; personellerimiz Mehmet KANAR ve Selami TÜREL'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında her türlü stres ve sıkıntıları benimle yaşayan, güleryüzlerini ve desteklerini hiçbir zaman üstümden çekmeyen canım arkadaşlarım Arş. Gör. Bahar AKYÜZ, yüksek lisans öğr. Hakan BALCI, Ecz. Ayşenur ZAIMOĐLU ve Dr. Deniz ARSLAN'a; gerek bilgi ve deneyimleriyle gerekse de sonsuz samimiyetleriyle desteklerini hissettiren Uzm. Dr. Arzu ERDAL AĐRI ve Dr. Hasan GÜZEL'e teşekkür ederim.

Karşılaştığım her zorlukta desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve mutlu anlarımda da sevincimi her daim paylaştığım canım arkadaşım Emine KANAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük role sahip anne ve babama ve de kardeşlerime; emekleri, sevgi ve sabırları için teşekkür ederim.

## ÖZET

### SPEKSİNİN SIÇAN İNCE BAĞIRSAK MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

**Amaç:** Speksinin *in vitro* ve *in vivo* koşullarda ince bağırsak motilitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Erkek Sprague-Dawley (250-300 g) sıçanların anestezisi için ketamin (50 mg/kg; i.p) ve klorpromazin (25 mg/kg; i.p) kullanıldı. *İn vitro* deneylerde; sıçanların proksimal jejunum ve distal ileum bölümlerinden çıkarılan stripler organ banyosuna asılarak izometrik gerim PowerLab veri kazanım sistemi ile kaydedildi. Asetilkolin  $10^{-5}$  M konsantrasyonda, speksin  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M aralığında kümülatif olarak uygulandı. Daha sonra atropin, ondansetron ya da GR113808 varlığında speksin uygulaması tekrarlandı. Kasılma cevapları asetilkolin cevabının %'si olarak değerlendirildi. *İn vivo* deneylerde; göç eden miyoelektrik kompleks (MMC) kaydı için hayvanların ince bağırsaktaki kas duvarı içine pilora 15, 25, 35 cm uzaklıkta olacak şekilde 3 tane bipolar elektrot yerleştirildi. Maddenin santral ve periferik etkisini görmek için sırasıyla ventrikül içerisine ve juguler vene katater yerleştirildi. Deneylere 7 günlük iyileşme periyodunun ardından 18 saatlik açlığı takiben başlandı.

**Bulgular:** Speksin proksimal jejunum ve distal ileumda konsantrasyona bağımlı olarak kasılmaya neden oldu. Ancak, speksinin oluşturduğu kasılma nonselektif muskarinik reseptör antagonisti ya da selektif 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin uygulamasıyla değişmedi. İntravenöz uygulanan speksinin 320 µg/kg ve 640 µg/kg dozları, faz I süresini kısaltırken, faz II süresini uzattı. Ayrıca bu dozlar faz II' de düzensiz spike aktivitesini ve MMC spike sayısını arttırdı. Aynı dozlar intraserebroventriküler uygulandığında faz I ve MMC süresinde uzamaya neden oldu.

**Sonuç:** Bulgularımız, speksinin sıçan ince bağırsak nöromusküler dokusunda etki göstererek kasılmaya neden olduğunu ve bu etkide muskarinik, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerin rolü olmadığını göstermektedir. *İn vivo* koşullarda periferik uygulanan speksin faz II' de düzensiz spike aktivitesine neden olurken, santral uygulanan speksin faz I süresini uzatarak inhibisyona neden olmuştur. Bulgularımız speksinin ince bağırsak motilitesinde önemli bir role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Göç eden miyoelektrik kompleks (MMC); ince bağırsak motilitesi; organ banyosu; speksin; sıçan

ÖZGE DARAKCI, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, 2016-Ocak

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF SPEXIN ON SMALL INTESTINE MOTILITY OF RAT

**Aim:** To investigate effect of spexin on small intestine motility *in vitro* and *in vivo* conditions.

**Material and Method:** Ketamine (50mg/kg; i.p) and chlorpromazine (25 mg/kg; i.p) were used to anesthetize Male Sprague-Dawley rats (250-300 g). In *in vitro* experiments; strips which were removed from proximal jejunum and distal ileum of rat small intestine were placed in organ baths and isometric tension was recorded by PowerLab data acquisition system. Acetylcholine and spexin were administered at the concentration of  $10^{-5}$  M and  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M (cumulative), respectively. Then, administration of spexin were repeated in the presence of either atropine or ondansetron or GR113808. Contractions were evaluated as percentage of acetylcholine response. In *in vivo* experiments; in order to make migrating myoelectric complex (MMC) recording, 3 bipolar electrodes were placed 15, 25, 35 cm from pylor and inside the muscle wall of small intestine of animals. In order to reveal the central and the peripheral effect of the substance, a catheter was placed in ventricle and jugular vein, respectively. The experiments were performed after 18 hours of hunger followed by 7-day recovery period.

**Results:** Spexin caused dose-dependent contractions on proximal jejunum and distal ileum. However, spexin-induced contractions did not change with non-selective muscarinic receptor and selective 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists. While intravenous spexin (320 µg/kg and 640 µg/kg) reduced the duration of phase I, increased the duration of phase II. In addition, these dosages increased irregular spike activity on phase II and the number of MMC spikes. Intracerebroventricular administration of same dosages of spexin caused elongation on the duration of phase I and MMC.

**Conclusion:** Our findings show that spexin effects small intestine neuromuscular tissue and causes contractions; and muscarinic, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors have no role in this effect. While peripherally administered spexin cause irregular spike activity in *in vivo* conditions on phase II, central administration of spexin, increases the duration of phase I and causes inhibition. Our findings establish that spexin might have an important role on small intestine motility.

**Key Words:** Migrating myoelectric complex (MMC); motility of small intestine; organ bath; spexin; rat

ÖZGE DARAKCI, Master Thesis  
Ondokuz Mayıs University- Samsun, 2016-January

## SİMGE VE KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
ACh	: Asetilkolin
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca <sup>+2</sup>	: Kalsiyum İyonu
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CB	: Kanabinoid
CCK	: Kolesistokinin
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Geniyle İlişkili Polipeptid
Cl <sup>-</sup>	: Klor İyonu
CM	: Sirküler Kas
DAG	: Diaçilgliserol
EMG	: Elektromiyografi
ENK	: Enkefalin
EPSP	: Eksitator Postsinaptik Potansiyeller
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
ET	: Endotelin
FTS	: Fizyolojik Tuzlu Su
GAL	: Galanin
GIP	: Glukoz Bağımlı İnsülin Salgılatıcı Peptid
Gİ	: Gastrointestinal
GİP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLP-2	: Glukagon Benzeri Peptid-2
GLUT2	: Glukoz ve Galaktoz Taşıyıcı Protein
GLUT5	: Fruktoz Taşıyıcı Protein
H <sup>+</sup>	: Hidrojen İyonu
HCl	: Hidroklorik Asit
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	: Bikarbonat İyonu



ICC	: İntersitisyel Hücreler
IP <sub>3</sub>	: İnizitol 1,4,5- Trifosfat
i.s.v.	: İnteraserebroventriküler
i.v.	: İntravenöz
K <sup>+</sup>	: Potasyum İyonu
LH	: Lüteinleştirici Hormon
LM	: Longitudinal Kas
M <sub>3</sub>	: Asetilkolinin Spesifik Reseptörü
mAChR	: Muskarinik Asetilkolin Reseptörleri
MLC <sub>20</sub>	: Miyozin Hafif Zincir
MLCK	: Miyozin Hafif Zincir Kinaz
MLCP	: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
MM	: Muskularis Mukoza
MMC	: Göçeden Motor Kompleks
MP	: Miyenterik Pleksus
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na <sup>+</sup>	: Sodyum İyonu
NE	: Nörepinefrin
NK	: Nörokinin
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NPY	: Nöropeptid Y
PACAP	: Pitüiteri Adenilaz Siklaz
PE	: Polietilen
PIP2	: Fosfotidilinositol 4-5- Bifosfat
PKA	: Protein Kinaz A
PKG	: Protein Kinaz G
PLC	: Fosfolipaz C
PP	: Pankreatik Polipeptid
SEM	: Ortalama Standart Hata
SGLT1	: Sodyum-Glukoz Taşıyıcı Protein 1
SM	: Submukoza

SMP	: Submukozal Pleksus
TK	: Taşikinin
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
ZF	: Zona Fasikulata
ZG	: Zona Glomerulosa
ZR	: Zona Retükularis



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. İnce Bağırsak Anatomisi .....	4
2.2. İnce Bağırsak Histolojisi .....	6
2.3. İnce Bağırsak Fizyolojisi .....	9
2.4. İnce Bağırsak Motilitesi .....	15
2.4.1. Gastrointestinal Düz Kas Fizyolojisi .....	15
2.4.2. Cajal'ın İntersitisyel Hücreleri ve Yavaş Dalgaların Oluşumu .....	25
2.4.3. Enterik Sinir Sistemi .....	28
2.4.4. İnce Bağırsağın Ekstrinsik İnnervasyonu .....	35
2.4.5. İnce Bağırsak Tokluk Motilite Paternleri .....	39
2.4.6. İnce Bağırsak Açlık Motilite Paterni .....	46
2.4.7. İnce Bağırsak Motilitesini Etkileyen Peptidler .....	53
2.5. Speksin .....	64
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	67
3.1. Materyal .....	67
3.1.1. Deney Hayvanları .....	67
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler .....	67
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	68
3.2. <i>İn Vitro</i> Deneyler .....	69
3.2.1. İnce Bağırsak Segmentlerinin Hazırlanması .....	69
3.2.2. Deneysel Protokol .....	72
3.3. <i>İn Vivo</i> Deneyler .....	73
3.3.1. Cerrahi Yöntem .....	73
3.3.2. Deneysel Protokol .....	77
3.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	79

<b>4. BULGULAR</b> .....	80
4.1. <i>İn Vitro</i> Koşullarda İzole Bağırsak Segmentleri Üzerine Speksinin Etkisi .....	80
4.1.1. Asetilkolinin (ACh) İzole İnce Bağırsak Segmentleri Üzerine Etkisi .....	80
4.1.2. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentleri Üzerine Etkisi .....	80
4.1.3. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde Muskarinik Reseptörlerinin Rolü .....	83
4.1.4. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde 5-HT <sub>3</sub> Reseptörlerinin Rolü .....	84
4.1.5. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde 5-HT <sub>4</sub> Reseptörlerinin Rolü .....	85
4.2. <i>İn Vivo</i> Koşullarda Farklı Dozlarda İntravenöz Olarak Uygulanan Speksinin MMC Üzerine Etkisi .....	86
4.2.1. Speksininin Çözücüsünün (FTS) MMC Üzerine Etkisi.....	87
4.2.2. Speksininin 40 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	88
4.2.3. Speksininin 80 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	89
4.2.4. Speksininin 160 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	90
4.2.5. Speksininin 320 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	91
4.2.6. Speksininin 640 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	92
4.3. <i>İn Vivo</i> Koşullarda Farklı Dozlarda İntraserebroventriküler Olarak Uygulanan Speksininin MMC Üzerine Etkisi .....	96
4.3.1. Speksininin Çözücüsünün (FTS) MMC Üzerine Etkisi.....	96
4.3.2. Speksininin 40 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	97
4.3.3. Speksininin 80 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	98
4.3.4. Speksininin 160 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	99
4.3.5. Speksininin 320 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	100
4.3.6. Speksininin 640 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi .....	101
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	105
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	113
<b>KAYNAKLAR</b> .....	114
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	140

## 1. GİRİŞ

Sindirim sistemi yediğimiz yiyeceklerden vücut için gerekli olan su, elektrolit ve besin maddelerini temin etmekle görevlidir. Bu görevin en iyi şekilde gerçekleştirilebilmesi için sindirim kanalında besinlerin hareketi, sindirim için gerekli maddelerin salgılanması, besinlerin sindirilmesi ve sindirilen besinlerin emilimi işlevlerinin birbirleriyle uyumlu olacak şekilde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Sindirim kanalında gerçekleşen tüm bu işlevler sindirim sisteminin görevini en iyi şekilde gerçekleştirmek üzere lokal, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir (Guyton ve Hall, 2011).

Gastrointestinal (Gİ) kanalın her bir bölümü bu işlevlerden en az birini gerçekleştirmek üzere özelleşmiştir. İnce bağırsak sindirim olayının hemen tüm işlevlerine sahip sindirim kanalı bölümüdür. İnce bağırsak temel olarak besinlerin sindirilebilmesi için çeşitli sıvılar salgılar, besinlerin sindirim ve emilimini gerçekleştirir. İnce bağırsak bu işlevleri en iyi şekilde gerçekleştirebilmek için lümendeki besinleri sekresyonlarla karıştırır; sindirim ve emilim fonksiyonları ile uyumlu olacak şekilde ilerletir. Böylece, ince bağırsağın bu motilite fonksiyonu ile bir yandan besinlerin sindirim ve emilimi gerçekleştirirken diğer yandan da emilmeyen maddeler kalın bağırsağa ulaştırılır. Motilite için kasılma hareketleri sirküler ve boyuna düz kaslar sayesinde gerçekleşir. İnce bağırsak, sindirim kanalı boyunca var olan ve enterik sinir sistemi (ESS) olarak adlandırılan özel bir sinir sistemine sahiptir. Enterik sinir sistemi boyuna ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşim gösteren miyenterik pleksus ve submukoza tabakasında yerleşim gösteren submukozal pleksusdan oluşur (Furness, 2006). Enterik sinir sistemi, ekstrensek sinirlerden bağımsız olarak sindirim fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi nedeniyle “küçük beyin” ya da “bağırsak beyni” olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, parasempatik ve sempatik sinir sistemleri ESS aracılığıyla sindirim fonksiyonlarını düzenleyebilmektedir. Miyenterik pleksus daha çok sindirim kanalının motilite fonksiyonunun kontrolünde rol alırken, submukozal pleksus ise salgıların ve lokal kan akımının düzenlenmesinde rol alır (Hens ve ark., 2001).

İnce bağırsak motilitesi temel olarak bağırsakta besin bulunduğu dönemde segmentasyon (karıştırıcı hareketler) ve peristaltizm (ilerletici hareketler) hareketlerinden, bağırsakta besin olmadığı dönemde ise göç eden motor kompleks (MMC) oluşmaktadır. Segmentasyonda yaklaşık 1-2 cm'lik bir bağırsak segmentleri

gerimin etkisiyle kasılır ve kimus hem ileri hem de geriye doğru hareket eder. Kısa bir süre sonra kasılmayan bağırsak segmentleri yine gerimin etkisiyle kasılır. Böylece luminal içerik hem küçük parçalara ayrılır hem de salgılarla karışır ve kimusun emilim yüzeyi ile daha fazla teması sağlanmış olur. Peristaltik kasılmalar ise tüm bağırsak boyunca görülen, anüse doğru ilerleyen hareketlerdir. Peristaltik dalgalar hem boyuna hem de sirküler kasların ritmik olarak kasılıp gevşemesiyle gerçekleşir (Guyton ve Hall, 2011). Göç eden motor kompleks, bağırsakların boş olduğu açlık döneminde meydana gelen motilite paternidir. Göç eden motor kompleks, insanlarda 90-120 dk'da bir meydana gelen ve bağırsakta emilmeyen artıkların temizlenmesini ve açlık süresince salgılanan sindirim salgılarının uzaklaştırılmasını sağlayan motilite paternidir (Szurszewski, 1969; Carlson ve ark., 1972).

İnce bağırsak motilitesi üzerine sinirsel mekanizmalara ek olarak sindirim sistemi kaynaklı birçok lokal ya da hormonal mediyatör etkilidir. Bu mediyatörlerden ince bağırsak motilitesi üzerine etkileri en fazla çalışılmış olanlar motilin, ghrelin, kolesistokinin (CCK), P maddesi, somatostatin (SST), oreksin, glukoz bağımlı insülin salgılatıcı peptid (GIP), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreatik polipeptittir (Fox ve ark., 1983; Fujimiya ve Inui, 2000; Hasler, 2006). Ayrıca bu peptidlerin birçoğunun beyinde de üretildiği ve santral reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Santral sinir sistemindeki bu peptidlerin ve santral reseptörlerinin farklı sindirim fonksiyonları üzerine olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (Bueno, 1993; Fujimiya ve Inui, 2000; Fujino ve ark., 2003; Bülbül ve ark., 2010).

Mirabeau ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada, fare mide ve özofagusu submukozal tabakalarında speksin olarak adlandırılan yeni bir peptid hormonun varlığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada speksinin *in vitro* ortamda mide fundus düz kas striplerinde doza bağımlı kasılmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılan az sayıda çalışmada speksinin sindirim sistemine ek olarak birçok endokrin ve nöral dokuda varlığı gösterilmiştir (Sonmez ve ark., 2009; Porzionato ve ark., 2010). Ancak, bu hormonun/nöropeptidin fizyolojik etkileri üzerine çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda Lin ve arkadaşlarının (2015) farelerde yaptığı bir çalışmada speksinin *in vitro* ortamda ince ve kalın bağırsak segmentlerinde kasılmaya neden olduğu ve intraperitoneal (i.p) speksin uygulamasının ince ve kalın bağırsakta transiti artırdığı gösterilmiştir.

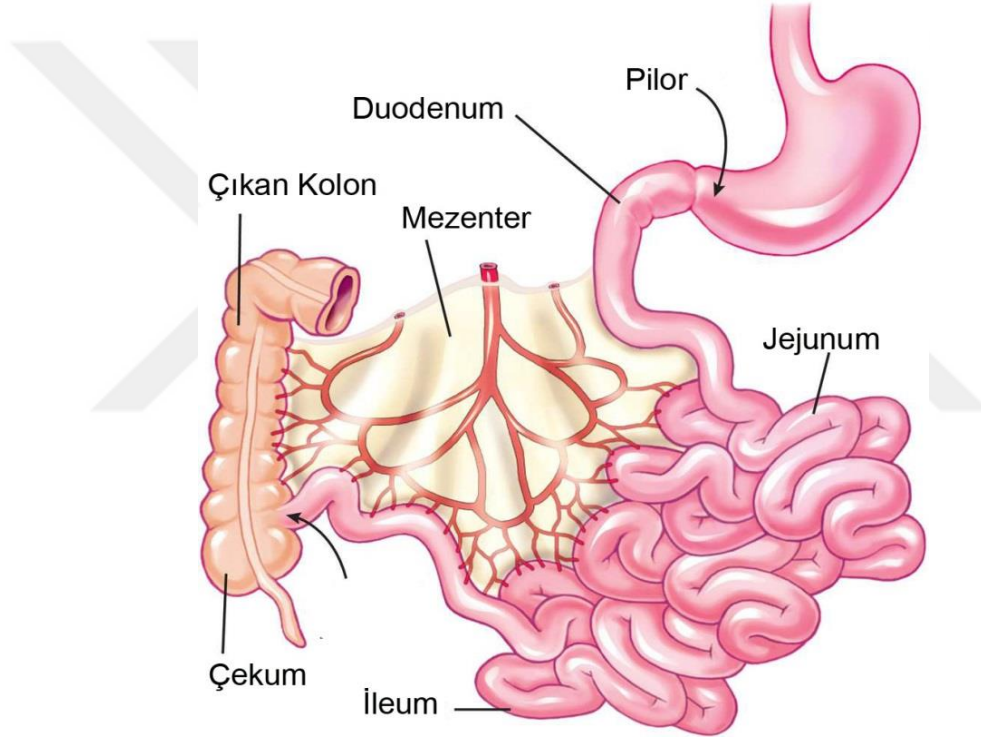
Bu çalışmanın birinci amacı speksinin sıçanlarda *in vitro* koşullarda ince bağırsak segmentleri üzerine muhtemel kasıcı etkisini ve oluşan etkide gastrointestinal düz kas kasılmasına aracılık eden muskarinik ve serotonerjik reseptörlerin (5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin) rolünü araştırmaktır. Çalışmanın ikinci amacı ise, santral ve periferik etkisini görmek amacıyla intravenöz (i.v) ve intraserebroventriküler (i.s.v) yollardan uygulanan speksinin açlık motilite paterni olan MMC zerine etkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnce Bağırsak Anatomisi

Memelilerde sindirim ve emilimin gerçekleştiği ince bağırsak bu fonksiyonların gerçekleşmesi için enzim ve hormonları salgılayan sindirim sisteminin en uzun bölümüdür. İnce bağırsak duodenum, jejunum ve ileum olarak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (Şekil 1). Yaşayan erişkinlerde uzunluğu yaklaşık 5 m olan ince bağırsak, midenin son kısmı olan pilordan ileoçekal kapakçığa kadar uzanmaktadır (Williams ve ark., 2008).



**Şekil 1.** İnce bağırsak anatomisi (<http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/Small+intestines>'den uyarlanmıştır)

Yetişkin duodenumu yaklaşık 20-25 cm uzunluğunda olup ince bağırsağın en kısa ve geniş kısmını oluşturur (Williams ve ark., 2008). Bu kısım anatomik olarak 4 bölüme ayrılır. Duodenumun birinci bölümü (pars superior) yaklaşık 5 cm uzunluğunda olup pilordan hemen sonra gelir. İkinci bölümü (pars descendens) pankreatik kanallar ile koledokun bulunduğu yaklaşık 7-10 cm'lik dikey uzanan bölümdür. Duodenumun üçüncü bölümü (pars horizontalis) sağdan sola doğru uzanan yaklaşık 7-8 cm'lik



bölümdür. Dördüncü bölüm (pars ascendens) ise, yaklaşık 6-8 cm uzunluğunda olup yukarı ve sola doğru (fleksura duodenojejunalise) uzanır. Treitz ligamenti ise bu fleksurayı sabitleyiciler (Snell, 2004). Duodenumun 2,5 cm'lik proksimal kısmı intraperitoneal iken geriye kalan kısmı retroperitonealdir (Williams ve ark., 2008). Memelilerde "C" harfine benzeyen yarım halka şeklindedir ve yatay pozisyonda L1-L3 seviyesinde yer alır (Arıncı ve Elhan, 2006). Duodenumun sinirsel innervasyonu, hem sempatik hem de parasempatik kaynaklıdır. Pregangliyonik sempatik lifler, hücre gövdeleri T5-T12 seviyelerinde omurilik gri maddedeki intermediolateral kolonda bulunan nöronlardan kaynaklanır. Bu aksonlar splanjik sinirler içinde çölyak gangliyonlarına giderek sinaps yaparlar. Postgangliyonik sempatik lifler ise, çölyak aksı üzerinde bulunan periarteryal plexus ve superior mezenterik arterler içinde duodenum duvarına dağılırlar. Duodenumdaki sempatik sinirlerin aktivasyonu duodenum kan damarlarında vazokonstriksiyona ve kas dokusunda ise inhibisyona neden olur. Pregangliyonik parasempatik lifler ise vagus siniri içerisinde çölyak plexusa dağılırlar ve daha sonra duodenum duvarında sinaps yaparlar. Buradaki parasempatik postgangliyonik lifler ise, duodenum mukozasında sekretomotor ve kas tabakasında ise motor fonksiyona sahiptir (Williams ve ark., 2008).

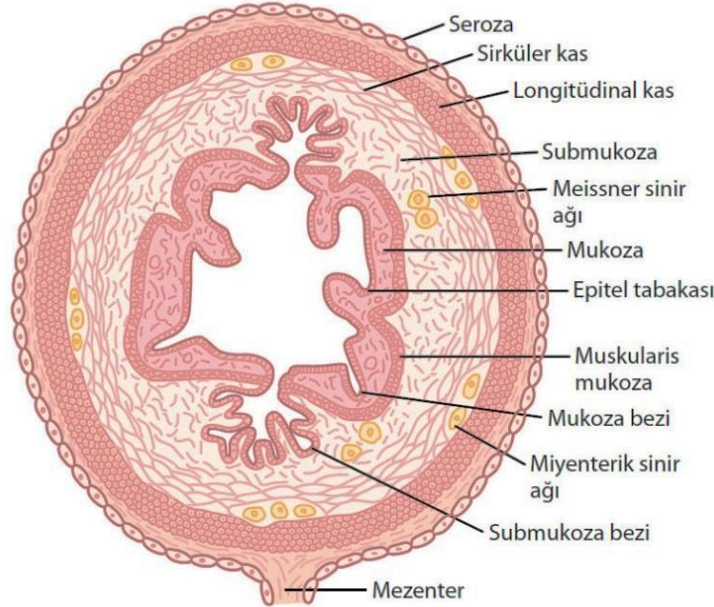
Jejunum fleksura duodenojejunalisten başlar ve mesenterium denilen iki katlı bir periton yaprağı ile karın arka duvarına asılıdır. İnce bağırsağın 2/5'lik proksimal kısmını oluşturan jejunumun dış medyan çapı 4 cm, iç medyan çapı ise 2,5 cm'dir. Jejunum duvar ileuma kıyasla daha kalındır ve daha fazla kan rezervine sahip olduğu için yaşayan canlılarda daha kırmızı görünüme sahiptir. Sirküler plikalar, ince bağırsağın diğer bölümlerine göre jejunumda çok daha fazla sayıda bulunduğu için belirgindir. Lenfoid kümeleşmeleri ise proksimal jejunumda distale göre neredeyse yoktur (Williams ve ark., 2008). Jejunumu innerve eden sempatik lifler T5-T9 segmentlerinden çıkar ve bu sempatik sinir lifleri, truncus sympathicus, n.splanchnicus majör ve n. splanchnicus minör aracılığı ile çölyak plexusa ulaşır. Jejunumun parasempatik sinirleri truncus vagalis posteriorlardan gelir ve pregangliyonik parasempatik lifler bağırsak duvarında bulunan miyenterik ve submukozal plexustaki postgangliyonik parasempatik nöronlar ile sinaps yaparlar (Snell, 2004).

İleum karın boşluğunun hemen ortasında yer alır ve çapı küçük olan ince bağırsak bölümüdür. İleumun dış medyan çapı 3,5, iç medyan çapı ise 2 cm'dir.

Jejunuma göre daha küçük bir çapa sahip olan ileumun mukozası daha az damarlı bir yapıya sahip olması nedeniyle soluk renkli görünür. Mesenteriumun iki yaprağı arasında kalan bölümü dışında ileumun her tarafı periton ile örtülüdür (Arıncı ve Elhan, 2006). İleumdaki sirküler plikalar, jejunuma göre daha kısa ve seyrek, özellikle distal ileumda hiç yoktur. Lenfoid dokuların yoğun halde bulunduğu peyer plakları ise ileumda daha fazla görülmektedir (Williams ve ark., 2008). İleumun sinirsel innervasyonu jejunumdaki gibidir (Snell, 2004).

## 2.2. İnce Bağırsak Histolojisi

İnce bağırsak Gİ kanalın tamamında olduğu gibi yapı olarak içten dışa doğru tunica mukosa, tunica submukosa, tunica muskularis ve tunica serosa olmak üzere dört katmandan oluşur (Şekil 2) (Junqueira ve Carneiro, 2003).



Şekil 2. İnce bağırsağın enine kesitindeki histolojik tabakalar (Guyton ve Hall, 2013)

**a. Tunica Mukoza:** Epitel örtüsü, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Tunika mukozada makroskopik olarak ayırt edilebilen ve iç yüzey alanını arttıran iki önemli yapı vardır:

**Sirküler plika/Kerkring valvülleri:** Mukoza ve submukoza'nın birlikte oluşturduğu dairesel, sarmal ya da semilunar şeklindeki katlanmalardır. Plikalar en çok jejunumda gelişmiş olduğu için jejunumun karakteristik bir yapısıdır. İleuma doğru giderek sayıları ve hacimleri azalır, distal ileumda ise tamamen kaybolur.

**Villus:** Mukozanın lümenine doğru yaptığı çıkıntılardır. Bunlar duodenumda yaprak şekilde geniş ve yassı iken ileuma doğru sayıları giderek azalan parmaklı bir biçim alırlar. Villuslar arasında basit tübüler bezlerin küçük delikleri vardır. Bu bezlere Lieberkühn bezleri denir.

Bağırsaktaki bezlerde kök hücreler, emici hücreler, goblet hücreleri, paneth hücreleri, M hücreleri ve enteroendokrin hücreler bulunur.

**Kök hücreler:** Kriptaların alt yarısında bulunan, bölünme özellikleri çok yüksek olan hücrelerdir. Kök hücreler; kadeh, paneth ve epitel hücrelerine farklılaşarak bu hücrelerin yenilenmesini sağlar.

**Emici hücreler (Enterositler):** Uzun prizmatik hücrelerdir. Her hücrenin bazal yarısında tek bir oval nükleus ve hücrenin uç kısmında ise fırçamsı kenar adı verilen bir tabaka vardır. Elektron mikroskopunda incelendiğinde fırçamsı kenarın yoğun bir mikrovillus tabakasından oluştuğu görülür. Mikrovilluslar, plika ve villuslara ek olarak besinlerin emilim yüzeyini arttırmaları nedeniyle önemli bir fizyolojik role sahiptir.

**Goblet hücreleri:** Emici hücrelerin arasına serpilmiş şekilde bulunurlar. Sayıları duodenumda azdır fakat ileuma doğru gittikçe artar. Bu hücreler musin tipinde asit glikoprotein üretir ve bu glikoproteinler çapraz bağlantılar yaparak başlıca işlevi bağırsak yüzeyini korumak ve kayganlaştırmak olan mukusu oluşturur.

**Paneth hücreleri:** Bağırsak bezlerinin en büyük hücreleri olan Paneth hücreleri, piramidal şekilli seröz hücrelerdir. Paneth hücreleri, epitel dokunun lümen bakan yüzeyini patojenik mikroorganizmalardan korumak üzere tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve lizozim gibi maddeler salgılar. Paneth hücreleri ince bağırsak florasının denetlenmesinde ve düzenlenmesinde rol oynar.

**M (Mikro kalıntı) hücreleri:** Peyter plakları içindeki lenf foliküllerini örten özelleşmiş epitel hücrelerdir. Bu hücrelerin özelliği çok sayıda bazal zar girintileri göstermesidir. Bu çukurcularda epitel içi lenfositler ve makrofajlar bulunur. M hücreleri endositoz ile antijenleri alıp alt kısımdaki makrofajlara ve lenfoid dokulara taşırlar.

**Enteroendokrin hücreler:** Çoğunlukla bağırsak bezlerinin (Lieberkühn kriptlerinin) tabanında yerleşim gösteren bu hücre tipi, ince bağırsak hücre topluluğunun yaklaşık %1'ini oluşturur. Enteroendokrin hücreler gastrin, CCK, sekretin, GIP, GLP-1, GLP-2 ve peptid YY gibi bazı endojen peptid hormonları salgılar.

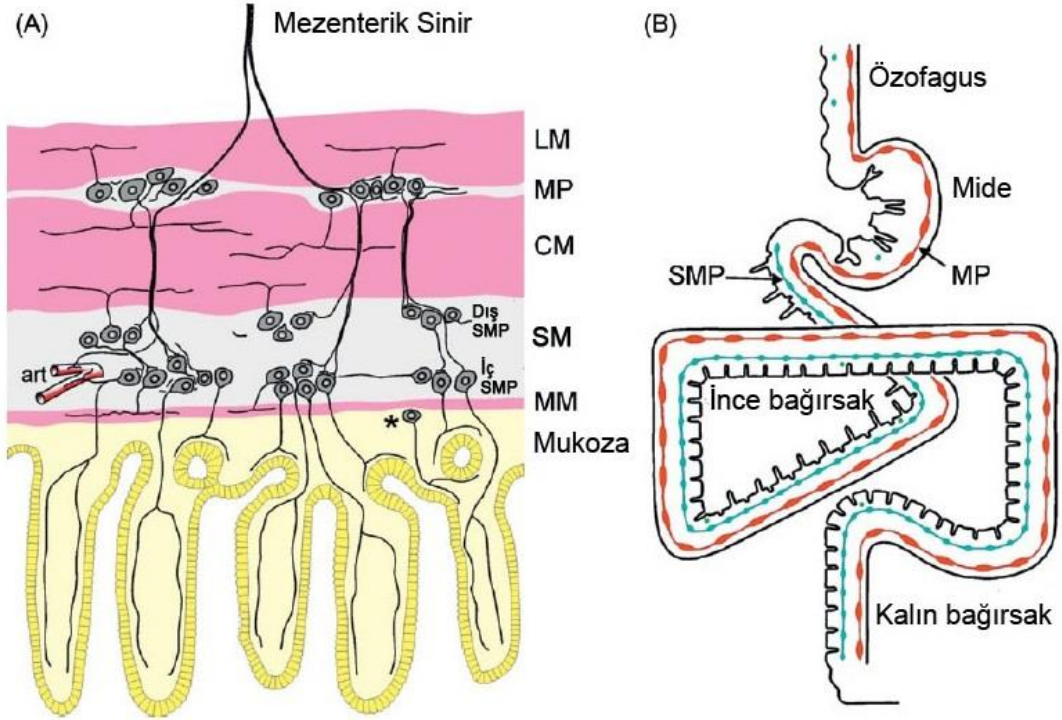
Bu endojen peptid hormonların bazıları daha çok proksimal ince bağırsaktan salgılanırken, bazıları da daha çok distal ince bağırsaktan salgılanır (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Lamina propria kan ve lenf damarları, sinir lifleri ve düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Lamina propria, ince bağırsak villuslarının içine kan ve lenf damarları, sinirler, bağ dokusu ve düz kas hücreleriyle birlikte girer. Düz kas hücreleri, villusların emilim için önemli olan tekrarlayan kasılma hareketlerini sağlar.

Muskularis mukoza ise, birbirine dik konumda lokalize olan düz kas liflerinin oluşturduğu iki katman halindedir. Bu katmanlardan ayrılan kas lifleri lamina propriaya girerek kripler arasına ve ince bağırsaklarda villusların uç kısmına kadar uzanırlar (Schwartz ve ark., 2004).

**b. Tunica Submukoza:** Bu tabaka, çok sayıda kan ve lenf damarları ve submukozal sinir pleksusunu (Meissner pleksusu da denir) içeren bağ dokusundan oluşmuştur (Şekil 3). Ayrıca gruplar halinde ya da tek tek lenf folikülleri de içerir. Tunica submukoza, duodenumun ilk bölümlerinde Brunner bezleri denilen bağırsak bezlerinin içine açılan dallanmış kıvrımlı tübüler bez grupları içerir. Bu bezlerin hücreleri muköz tipte ve salgıları alkali (pH: 8,1-9,3) özelliktedir. Bu salgı duodenumun zarını asidik mide sıvısına karşı korur ve pankreatik enzim etkisi için ince bağırsak içeriğini uygun pH'ya getirir (Junqueira ve Carneiro, 2003). Ayrıca ileumun lamina propria ve submukozası Peyer plakları adı verilen lenf nodülü topluluklarını içerir.

**c. Tunica Muskularis:** İçte sirküler, dışta boyuna düz kas hücrelerinden oluşan iki tabaka şeklindedir. Lümene yakın iç kısımda sirküler kas tabakası, dış kısımda ise boyuna kas tabakası bulunur. Bu iki kas tabakası arasında miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu da denir) denilen sinir ağı ile kan ve lenf damarları bulunur (Şekil 3). İnce bağırsakta sirküler kas boyuna kastan daha kalındır ve lümen içeriğine kontraksiyon kuvvetinin uygulanmasında daha etkilidir. Sirküler kas liflerinin uzun eksenleri dairesel olarak yerleşim gösterir. Bu nedenle, bir bağırsak segmentindeki sirküler kas kontraksiyonu lümenin çapını azaltırken segmentin boyunu artırır. Boyuna kas katmanındaki liflerinin uzun eksenlerinin boylamasına yerleşim göstermesi nedeniyle, kontraksiyon meydana geldiği bağırsak segmentinin boyunu kısaltır ve lümeni genişletir.



**Şekil 3.** A. İnce bağırsaktaki histolojik tabakalar ve miyenterik-submukozaal pleksuslar; B. Gastrointestinal kanal boyunca pleksusların dağılımı (Poole ve Furness, 2012'den uyarlanmıştır) **CM:** sirküler kas, **LM:** longitudinal kas, **MM:** muskularis mukoza, **MP:** miyenterik pleksus, **SM:** submukoza, **SMP:** submukozaal pleksus

**d. Tunica Seroza:** İnce gevşek bağ dokusu tabakasıdır. Yağ, kan ve lenf dokusundan zengindir. Tek katlı yassı epitel (mezotelyum) ile örtülüdür. Karın boşluğunda seroza, mezenter ve periton ile devamlılık gösterir (Schwartz ve ark., 2004).

### 2.3. İnce Bağırsak Fizyolojisi

#### a) İnce Bağırsaklarda Sindirim ve Emilim

Sindirim, yenen besinlerin Gİ epitel hücreleri tarafından emilebilir hale getirilmesi olayıdır. Sindirim esnasında alınan besinler Gİ lümende mekanik ve kimyasal olarak küçük parçalara ayrılırlar. Emilim ise monomerlerine ayrılan besin moleküllerinin ince bağırsak epitel hücrelerine taşınması, oradan da kana ve lenf dolaşımına verilmesi olayıdır (Berne ve ark., 2008).

### ***Karbonhidratların sindirim ve emilimi:***

İnsanlar için başlıca karbonhidrat kaynağı olan bitkisel nişasta alınan besinlerin çoğunda bulunur. Nişasta,  $\alpha$ -1,4-glikozidik bağlarla bağlanmış glukoz zincirlerinden ve bu düz glikoz zincirindeki bazı glikoz monomerlerinin  $\alpha$ -1,6-bağları ile bağlanması sonucunda oluşturdukları dallanma bölgeleri ile meydana gelen dallanmış bir yapıya sahip olan glikoz polimerlerinden oluşur. Nişastanın sindirimi önceleri pityalin olarak adlandırılan ve tükürük salgısında bulunan  $\alpha$ -amilaz tarafından ağızda başlatılır. Bu enzim  $\alpha$ -1,4 bağlarının koparılmasına yardım eder (Berne ve ark., 2008). Fakat besinler ağızda kısa bir süre kaldıklarından toplam nişastanın %5'i parçalanır. Etkinliği mide sıvısı tarafından önelenen tükürük  $\alpha$ -amilazının etkinliği besinler mide asidi ile karışınca kadar devam eder. Pankreatik  $\alpha$ -amilaz duodeunuma girdikten sonra nişastayı, maltoz, maltotrioz,  $\alpha$ -1,4-bağlı maltooligosakkarider (4 ile 9 glukoz uzunluğunda) ve dekstrinlere dönüştürür. Genelde karbonhidratlar duodenumu veya üst jejunumu geçmeden önce hemen hemen hepsi maltoza ve/veya diğer küçük glikoz polimerlerine dönüşür (Guyton ve Hall, 2011). Karbonhidratların geriye kalan sindirimi ise duodenum ve jejunumdaki fırçamsı kenar epitelinde bulunan oligosakkaridaz (ektoenzim, laktaz, sükraz, izomaltaz, glukoamilaz) enzimleri ile sağlanır. Laktaz laktozu glukoz ve galaktoza parçalarken, sukraz sukrozu fruktoz ve glukozu parçalar. Glukoamilaz, maltozdaki  $\alpha$ -1,4 bağlarını ve maltotriozu parçalar. İzomaltaz ise,  $\alpha$ -limit dekstrinlerin  $\alpha$ -1,6 bağlarını koparması açısından önemlidir (Berne ve ark., 2008). Monomerlerine ayrılan karbonhidratların emilimi en fazla duodenum ve üst jejunumda gerçekleşir. En iyi emilen besinsel monosakkaritler glukoz, galaktoz ve fruktozdur. Glukoz ve galaktoz fırçamsı kenar epitel hücrelerinde bulunan ve sodyum-glukoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1) olarak adlandırılan taşıyıcı protein ile lümen epitel hücresi içine alınır. SGLT1, her seferde iki sodyum ( $\text{Na}^+$ ) iyonunu ve bir glukoz veya galaktozu epitel hücresine almaktadır. Fırçamsı kenarda fruktozun kolaylaştırılmış taşınması, GLUT5 (glukoz taşıyıcı protein) ile gerçekleşir. Fırçamsı kenardan epitel hücre içerisine alınan glukoz, galaktoz ve fruktozun dolaşıma verilmesi ise bazolateral membranda bulunan ve GLUT2 olarak adlandırılan taşıyıcı protein vasıtasıyla gerçekleşir (Barrett ve ark., 2015).

### ***Proteinlerin sindirim ve Emilimi:***

Protein sindirimi midede başlar ve ince bağırsakta devam eder. Midede bulunan şef hücreler inaktif haldeki pepsinojeni salgılar. Pepsinojen, mide asidi ve HCl ile daha önce aktifleşen pepsinler tarafından pepsinlere dönüştürülür. Mideki düşük pH, alınan proteinlerin yapısını kısmen bozar ve pepsinler yapısı bozulmuş proteinleri daha kolay parçalarlar. Pepsinler nötr pH'da etkisizdir ancak midenin asit ortamında çok etkin olurlar. Pepsinler alınan proteinlerin en fazla %15'ni aminoasit ve küçük peptidlere parçalar. Pankreasın salgıladığı ve duodenuma verdiği tripsin, kimotripsin, elastaz, karboksipeptidaz A ve B gibi proteazlar proteinlerin sindirimde önemli görev alırlar. Bu enzimler pankreas salgısı içerisindeyken aktif değildir. Duodenum ve jejunum fırçamsı kenarında bulunan enterokinaz enzimi inaktif haldeki tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Tripsin de kalan tripsinojenleri ve diğer inaktif haldeki pankreatik proteazları aktif hale getirir. Duodenuma ulaşan pankreatik proteazlar alınan tüm proteinleri hızlı bir şekilde küçük peptidlere parçalarlar (Barrett ve ark., 2015). Alınan proteinlerin %50'si duodenumda sindirilir ve emilir. Duodenum ve ince bağırsağın diğer bölümlerindeki fırçamsı kenarlar bazı peptidazlar içerir. Bu enzimler, pankreatik enzimlerin parçaladığı peptidleri oligopeptid ve aminoasitlere parçalar. Fırçamsı kenar peptidazları aminopeptidaz, dipeptidaz, dipeptidil aminopeptidazlar ve dipeptidil karboksipeptidazlardır. Aminopeptidazlar, peptidlerin N-ucundan bir aminoasit koparıken, dipeptidazlar dipeptidleri aminoasitlere parçalarlar. Dipeptidil aminopeptidazlar ise N-ucundan bir peptidi koparan enzim iken, dipeptidil karboksipeptidazlar ise C-ucundan dipeptid koparan enzimlerdir. Fırçamsı kenar peptidazları oligopeptidlerin %70'ini aminoasitlere kadar parçalarken %30'unu ise dipeptid ve tripeptidlere kadar parçalamaktadır. İnce bağırsak epitel hücrelerine dipeptid ve tripeptidler şeklinde alınan proteinler ise sitoplazmik peptidazlar (prolidaz, dipeptidazi tripeptidaz) ile aminoasitlere kadar parçalanır.

Parçalanmış küçük peptidlerin (dipeptid ve tripeptidler) emiliminden tek bir taşıma sistemi sorumludur. Bu taşıma sistemi bu peptidler için spesifiktir ve L-aminoasitlerden oluşan fizyolojik peptidleri tercih etmektedir. H<sup>+</sup> iyon farkından dolayı membranda oluşan elektrokimyasal potansiyel değişiklik dipeptid ve tripeptidlerin taşınması için gerekli olan enerjiyi sağlar ve bu sebeple bu taşıma sistemi sekonder

taşımaya örnektir. Aminoasitlere kadar parçalanmış proteinlerin emilimi ise jejunuma oranla ileumda daha fazladır. Lümen epitel hücre içine alınıp 5 adet taşıyıcı sistem ile gerçekleşir ve bu taşıyıcılardan 3 tanesi  $\text{Na}^+$  farkına bağımlı iken (B,  $\text{X}_{\text{AG}}$ , İMİNO) 2 tanesi  $\text{Na}^+$ 'dan bağımsızdır ( $\text{b}^{0,+}$ ,  $\text{y}^+$ ). Bazolateral membrandan kana aminoasitlerin taşınmasında ise yine 5 adet taşıyıcı görev almaktadır. Alanin, serin ve sistein gibi nötral aminoasitler 2 tip  $\text{Na}^+$  bağımlı taşıyıcı (A ve ASC) ile taşınırken, bazik aminoasitler, büyük ve hidrofobik nötral aminoasitler 3 tip  $\text{Na}^+$  bağımsız taşıyıcısı ( $\text{asc}$ ,  $\text{y}^+$ , L) ile taşınmaktadır (Berne ve ark., 2008).

### ***Yağların sindirim ve emilimi:***

Diyetteki yağların büyük bölümü trigliserid olarak bilinen nötral yağlardır. Bunun dışında besinlerle az oranda sterol, sterol esterleri ve fosfolipitler de alınabilir. Yağların sindirimi midede başlayıp ince bağırsakta devam etmektedir. Yağlar diğer sıvılara karışmadıkları için mide içeriğinin en üst kısmında bulunur. Ancak midenin asidik olması yağların birbirleriyle emülsiyon oluşumunu engellemektedir, bu sebepten dolayı yağların emülsifikasyonu ince bağırsakta gerçekleşir. Midede yağların parçalanmasından sorumlu olan preduodenal lipazlar mevcuttur. İnsanda bu lipazların bir kısmını lingual (dil) lipaz oluştururken, büyük kısmını ise gastrik lipazlar oluşturmaktadır. Bu enzimler vasıtasıyla yağların sindirimi midede gerçekleşmektedir. Pankreas sıvısı ise yağları parçalayan lipolitik enzimlerin (pankreatik lipaz, kolesterol ester hidrolaz ve fosfolipaz A) çoğunu bulundurmaktadır. Ancak bu enzimler suda çözünür olduklarından yağlara sadece yağ damlacıklarının yüzeyinden ulaşabilirler. Bu sebepten dolayı bu enzimlerin etkili bir şekilde işlev görmesi için ince bağırsakta yağların emülsifiye edilmesi oldukça önemlidir. Yağların emülsifikasyonu sindirim için gerekli olan yüzey alanını binlerce kez artırır. Safra asitleri safra içinde bulunan lesitin ile birlikte besinsel yağları emülsifiye ederler. Bu sayede yağ globüllerinin çapları yaklaşık 1  $\mu\text{m}$ 'ye düşer ve pankreatik enzimler için büyük yüzey alanları sağlanmış olur.

Emülsifikasyon sonucu bu enzimler ile kolaylıkla oluşan sindirim ürünleri ve özellikle 2-monogliseritler, safra asitleri ile birlikte miçel oluştururlar. Büyük moleküllerin oluşturduğu kümeler olan miçeller yağların emiliminde oldukça önemlidir. Miçellerin çapı yaklaşık 5 nm'dir ve her bir miçel 20-30 yağ molekülü bulundurmaktadır. 2-monogliseritlerin hidrofobik zincirleri ve lizofosfatitler miçelin içine doğru yerleşim gösterirken, daha polar olan kısımlar miçelin dışına doğru yerleşim gösterir. Miçeller



yağların ve yağda eriyen vitaminlerin ince bağırsaklarda emiliminde oldukça önemlidir (Berne ve ark., 2008). Oluşan miçeller enterositlerin fırçamsı kenarlarına ulaşırlar. Mikrovilluslara ulaşan miçeller çözünür, safra asitleri ise tekrar kullanılmak üzere lümene geri dönerler. Yağ asitleri ve monogliseridler ise basit difüzyon ile hücre membranından sitoplazmaya alınırlar. Miçellerin varlığı, miçel içeriklerinin emilimi için çok büyük fırçamsı kenar yüzey alanı oluşturur. Yağ asitleri ve monogliseridler miçeller vasıtasıyla epitel hücrelerine girdikten sonra düz endoplazmik retikulum tarafından tutularak tekrar trigliseridlere dönüşür ve şilomikron yapısına katılırlar. Oluşan şilomikronların önemli bir kısmı lenfatik dolaşıma girer. Kısa zincirli yağ asitleri ise trigliseridlere dönüşüp lenfatiklere verilmek yerine doğrudan emilerek portal kana verilirler (Guyton ve Hall, 2011).

#### ***Su ve elektrolitlerin emilimi:***

Günde yiyecek ve içeceklerden 2 litre olmak üzere ve geri kalanı tükürük, safra-pankreas, mide ve ince bağırsak salgısı olmak üzere toplamda 9 litre kadar sıvı ince bağırsağa ulaşır. İnce bağırsak mukozasından (ileuma göre jejunumda daha fazla) suyun büyük bölümü emilir. Daha az olmak üzere suyun emilimi kolonda da devam eder ve ancak 100-200 ml kadar sıvı dışkı ile atılır. Su, büyük oranda  $\text{Na}^+$  iyonlarının aktif transportuna ve kısmen de sindirim son ürünlerince oluşturulan ozmotik basınç farkına bağlı olarak ozmozla emilir (Guyton ve Hall, 2011).

$\text{Na}^+$ 'un emilimi tüm ince bağırsak boyunca gerçekleşir. Elektriksel gradient farkına bağlı olarak lümendeki  $\text{Na}^+$  fırçamsı kenardan içeriye girer ve hücrenin bazolateral membranındaki sodyum potasyum pompası ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz) taşıyıcı sayesinde aktif olarak hücre içinden kana verilir. Net  $\text{Na}^+$  emilim hızı jejunumda daha fazladır. Burada  $\text{Na}^+$  emilimi glukoz, galaktoz ve nötral aminoasitler ile arttırılır. Çünkü ince bağırsaklarda bu monomerlerin  $\text{Na}^+$  ile birlikte simport taşınımı gerçekleşir.

Duodenumun başlangıcında bikarbonat iyonu ( $\text{HCO}_3^-$ ) lümene salgılanır. Jejunumda  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$  bol miktarda emilir. Jejunumun sonunda, karaciğer ve pankreas salgılarıyla gelen  $\text{HCO}_3^-$ 'ün çoğu emilir. Eğer lümendeki  $\text{HCO}_3^-$  miktarı 45 mM'den fazla olursa, lümeden kana geçen miktar kandan lümene geçen miktarı aşarak net emilim oluşturur.

Jejunum ve ileumdaki net potasyum ( $\text{K}^+$ ) geçişi ise lümeden kana doğrudur. Fırçamsı kenardan suyun emilimi ozmotik basınç artacağından  $\text{K}^+$  yoğunluğu da artar.

Bu olay  $K^+$ 'un bağırsak mukozasından kana geçişini sağlayan gücü oluşturur. İnce bağırsaklarda sadece  $K^+$  emilimi gerçekleşirken kolonda ise hem emilimi hem de salgılanması gerçekleşir (Berne ve ark., 2008).

#### ***Vitaminlerin ve minerallerin emilimi:***

Vitaminler vücutta biyokimyasal tepkimelerde yaşamsal öneme sahip ve vücutta sentezlenememeleri nedeniyle besin yoluyla alınması gereken küçük moleküller olarak tanımlanır. A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitaminler ester şeklinde vücuda alınırlar. Ayrıca bu vitaminler bağırsakta büyük oranda çözünmedikleri için emilimlerinin neredeyse tümü miçel içine alınmalarına bağlıdır.

Vitaminlerin birçoğu ince bağırsağın üst kısımlarında emilirken  $B_{12}$  vitamini ileumda emilir.  $B_{12}$  vitamini midede pariyetal hücrelerde sentezlenen intrinsek faktör adı verilen proteine bağlanarak ileumdan emilimi sağlanır.  $B_{12}$  ve folik asitin emilimi  $Na^+$  taşıyıcı sistemlerden bağımsızken, geriye kalan 7 tane suda çözünen vitaminlerin (askorbik asit, tiamin, riboflavin, niyasin, piridoksin, pantotenat ve biotin) emilimi  $Na^+$  taşıyıcı sistemlerine bağlıdır (Barrett ve ark., 2015).

#### **b) İnce Bağırsak Sekresyonları**

Duodeunumdan ileuma kadar ince bağırsak mukozası mukus, elektrolit ve su içeren salgılar üretir. Duodenumun başlangıcında pilor ile pankreas sıvıları ve safranin duodenuma boşaldığı yer olan vater papillası arasında brunner bezleri bulunur. İnce barsakların geriye kalan bütün yüzeyinde liberkühn kriptaları olarak isimlendirilen küçük girintiler vardır. Brunner bezleri ve liberkühn kriptalar ince bağırsak boyunca mukus sekresyonunu sağlar. İnce bağırsak salgılarında tripsini aktive eden enterokinaz ve az miktarda da amilazdan başka hemen hemen hiç enzim bulunmaz. Ancak mukozadaki epitel hücreleri proteinlerin parçalanmasını sağlayan peptidazları, sükrüzü, maltazı, izomaltazı, laktazı ve yağların sindirimi için bağırsak lipazı içerir. Toplamda ince bağırsak epiteli 2 lt salgı yapar ve bu salgının pH değeri 6,5-7,5 arasındadır (Berne ve ark., 2008). İnce bağırsakta mukus ve enzimatik sekresyon dışında nöroendokrin hücrelerden çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip peptid yapıda hormon ve mediyatörler salgılanmaktadır. Bunlar arasında fonksiyonları en iyi bilinenler sekretin, CCK, gastrin, GIP ve GLP-1'dir (Gomez ve ark., 2012).

## **2.4. İnce Bağırsak Motilitesi**

İnce bağırsağın motilite fonksiyonu temelde mideden gelen içeriği safra kesesinden gelen safra, pankreastan gelen ekzokrin sekresyonlar ve ince bağırsak sekresyonları ile karıştırmak ve sindirim ve emilim fonksiyonları ile uyumlu olacak şekilde ilerletmektir. Birçok kasın, sinirin ve hatta endokrin hücrelerin koordineli işlev göstermesi ile ince bağırsakta farklı motilite modelleri oluşur. Besinler ince bağırsakta bulunduğu tokluk döneminde ince bağırsak kasılmaları, genel olarak segmental (karıştırıcı) ve ilerletici kasılmalar olmak üzere ikiye ayrılır. Öğün aralarındaki açlık dönemindeki kasılmalar ise, ince bağırsaktaki sindirilmemiş besin artıkları ve ölmüş enterositleri kalın bağırsağa ilerleterek ince bağırsağı temizlemektedir. İnce bağırsak motilitesi, miyojenik mekanizmalar, ekstrasik ve intrinsik sinirler, interstisyel hücreler, dolaşımdaki hormonlar ve lokal mediyatörler ile düzenlenen refleks mekanizmalar ile kontrol edilmektedir (Hasler, 2006; Berne ve ark., 2008; Wood, 2013).

### **2.4.1. Gastrointestinal Düz Kas Fizyolojisi**

Düz kas genel olarak tek birimli (viseral) ve çok birimli düz kas olmak üzere ikiye ayrılır. Çok üniteli düz kas hücreleri elektriksel açıdan birbirleriyle ilişkili değildir. Bu yüzden, bir hücrenin uyarılması komşu düz kas hücresinin de uyarılmasına neden olmaz. Çok birimli düz kas hücresi yaygın olarak vas deferens ve gözün iris tabakasında görülür. Tek birimli düz kasta ise, düz kas hücreleri elektriksel açıdan birbirleriyle bağlantılıdır. Böylece bir hücrenin elektriksel uyarılmasını komşu düz kas hücrelerinin uyarılması takip eder.

Gastrointestinal düz kas hücreleri, iğ şeklinde tek çekirdekli hücrelerdir ve üniter tip düz kas gibi çalışırlar. İskelet kasının aksine, yapılandırılmış nöromusküler bağlantıları yoktur ve nörotransmitterler oldukça çok sayıda kas lifini eş zamanlı olarak etkilemek için büyük bir difüzyon mesafesini katederler. Ayrıca, bu kaslar nöral ya da endokrin etki olmadan spontan olarak ve gerime cevap olarak da kasılabilirler.

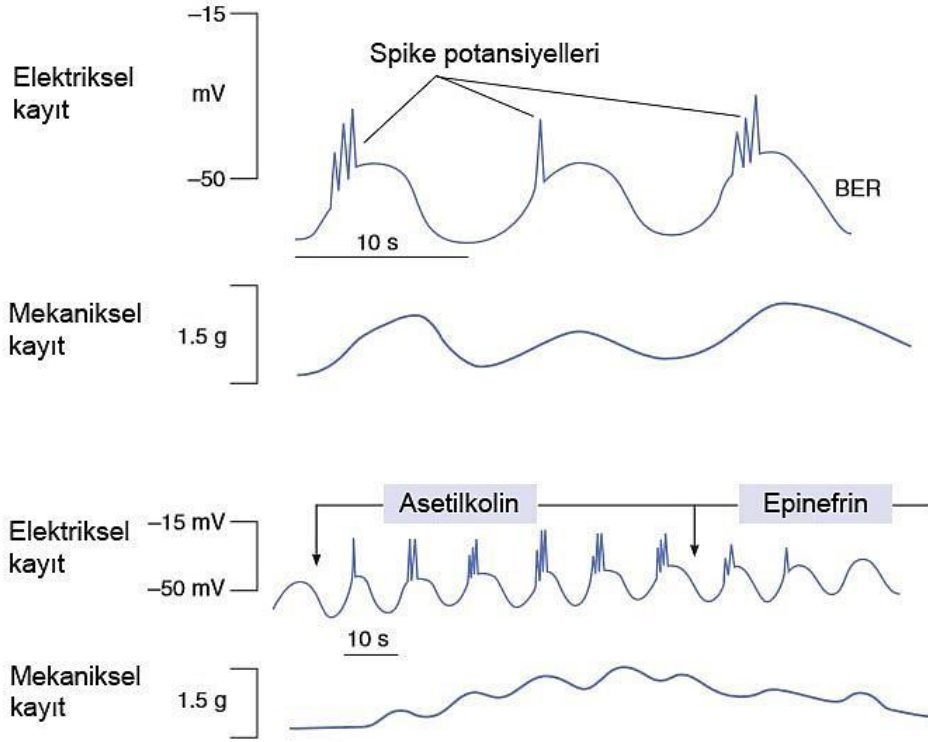
Düz kas lifleri komşu düz kas hücreleriyle çok sayıda yarı bağlantılarla bağlıdır. Bu bağlantılar, Gİ düz kasın elektriksel sinsityum özelliğinin temelini oluşturur. Elektriksel aktivite ve onunla ilişkili kontraksiyonlar bir başlangıç noktasından (örneğin, elektriksel uyarıcı bölgeden) kas kütesinde her yöne

yayılır. Elektriksel sinsityumdaki elektriksel aktivitenin yayılım mesafesi ve yönü ESS tarafından kontrol edilir.

Gastrointestinal kanal kasılma aktivitesinde iki temel elektriksel dalga tipi çok önemlidir. Bunlar yavaş dalgalar ve dikensi dalgalarıdır.

**Yavaş dalgalar**, gastrointestinal düz kas istirahat membran potansiyelindeki yavaş ve dalgalanma gösteren değişikliklerdir (Şekil 4). Yavaş dalgaların amplitüdü 5-20 milivoltdur. Bu dalgalar, aksiyon potansiyelleri değildir. Yavaş dalgalar genellikle kas kasılmasına neden olmazlar fakat esas kasılmaya neden olan dikensi dalgaların oluşumuna zemin hazırlarlar (Şekil 4). Yavaş dalgaların frekansı sindirim kanalının bölümlerine göre farklılık gösterir. Midenin korpus kısmında 3, duodenumda 11-12, distal ileumda ise 8-9 kadardır. Bu sebeple, midenin korpus bölümünün kasılma ritmi dakikada 3-4, duodenumda dakikada yaklaşık 12 ve ileumda dakikada 8-9'dur. Yavaş dalgaların kolondaki frekansı çekumdan (2/dk) sigmoid kolona (6/dk) doğru artar. Kasın maksimum kasılma frekansı yavaş dalgaların frekansından fazla olamaz, ancak daha düşük frekansta olabilir çünkü bütün yavaş dalgalar kontraksiyon başlatmayabilir. ESS bütün organın bütünleşmiş fonksiyonel durumuna göre her bir yavaş dalga sırasında kontraktıl yanıtın yapısını belirler (Guyton ve Hall, 2011; Sanders ve ark., 2012; Boron ve Boulpaep, 2012; Wood, 2013; Barrett ve ark., 2015).

Gastrointestinal kastaki elektriksel yavaş dalgalar özgül iyonik mekanizmaların neden olduğu membran potansiyeli dalgalanmalarıdır (Şekil 4). İstirahat membran potansiyeli seviyelerinde voltaj kapılı L-tipi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kanallarının aktivasyonu sonucunda gittikçe artan miktarda  $Ca^{+2}$  kanalının aktivasyonu ile depolarizasyon fazı meydana gelir. Hücre içine  $Ca^{+2}$  akımı ile eşzamanlı olarak voltaj kapılı potasyum kanallarından hücre dışına potasyum akımının dengesi ile kısmi plato fazı meydana gelir. Son olarak voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarının inaktivasyonu ve  $Ca^{+2}$  kapılı potasyum kanallarının aktivasyonu ile repolarizasyon fazı gerçekleşir ve membran potansiyeli yeni bir yavaş dalganın başlayacağı istirahat değerine geri döner (Boron ve Boulpaep, 2012; Wood, 2013).



**Şekil 4.** Gİ düz kastaki yavaş dalga, dikensi potansiyeller ve kasılma ilişkisi (Barrett ve ark., 2015'ten uyarlanmıştır) **BER:** bazal elektriksel ritim

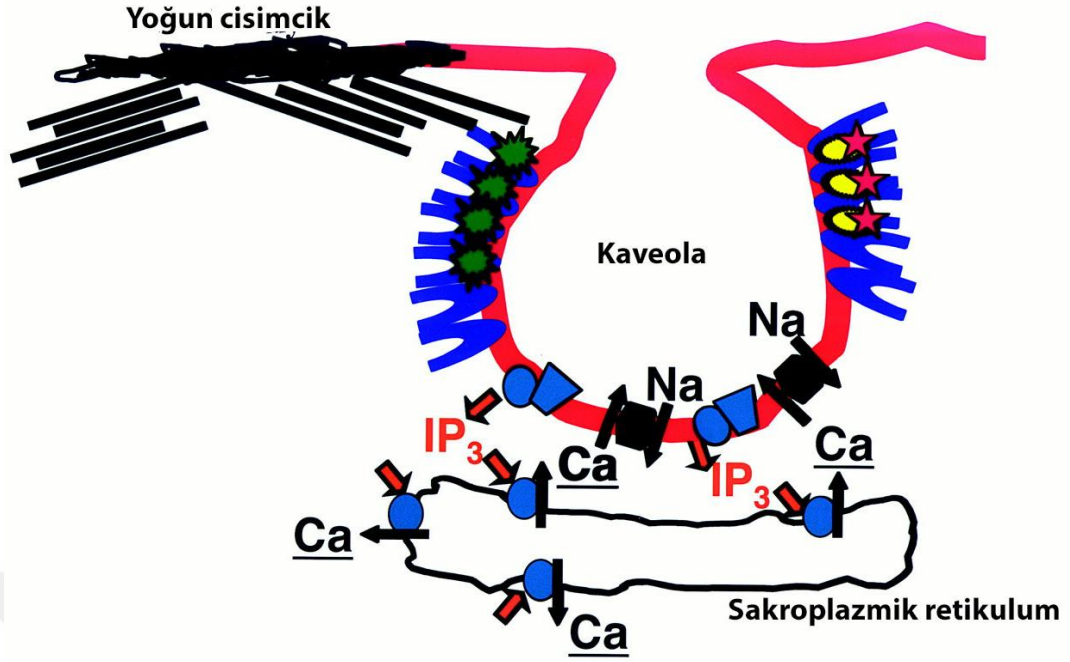
**Dikensi potansiyeller:** Dikensi potansiyeller gerçek aksiyon potansiyelleridir. Gastrointestinal düz kasın istirahat membran potansiyeli yavaş dalgaların tepe noktalarının yaklaşık -40 milivolttan daha pozitif olduğu durumlarda otomatik olarak oluşurlar. Yavaş dalga tepe potansiyeli bu düzeyden ne kadar yükseğe çıkarsa dikensi potansiyellerin sıklığı o kadar fazla olur. Bu şekilde oluşan dikensi potansiyellerin frekansı 10 Hz'e kadar çıkabilir. Dikensi potansiyellerin frekansı arttıkça kasılmanın kuvveti de doğru orantılı olarak artar (Şekil 4). Gastrointestinal kastaki dikensi potansiyellerin her biri, 10-20 milisaniye kadar sürer ve bu süre iskelet kasındaki aksiyon potansiyeline göre (~2 milisaniye) 10-40 kat daha uzundur. Gastrointestinal düz kas ile iskelet kası aksiyon potansiyelleri arasındaki diğer bir önemli farklılık da aksiyon potansiyelinin oluşum şeklidir. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazından iskelet kaslarında ki  $\text{Na}^+$  kanalları sorumlu iken, Gİ düz kasta çok sayıda  $\text{Ca}^{+2}$  iyonunun yanı sıra daha az sayıda  $\text{Na}^+$  iyonunun da hücreye girmesine izin veren L-tipi  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları sorumludur. Bu kanalların hızlı  $\text{Na}^+$  kanallarına oranla daha yavaş açılıp

kapanmaları, aksiyon potansiyellerinin daha uzun sürmesinin temel nedenidir. Gastrointestinal düz kastaki L-tipi  $Ca^{+2}$  kanalları aslında kalp kası ve damar düz kasındaki kanallarla aynıdır. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan L-tipi  $Ca^{+2}$  kanallarını bloklayan ilaçların kullanılması, bir yan etki olarak düzensiz Gİ motilite problemlerine neden olabilmektedir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli sırasında,  $Ca^{+2}$  iyonlarının kas lifinin içine girişi, daha sonra değinileceği gibi Gİ düz kasın kasılmasında özel bir rol oynar (Guyton ve Hall, 2011; Boron ve Boulpaep, 2012; Wood, 2013; Barrett ve ark., 2015). Eksitator nörohumoral uyarılar ya da eksitator agonistler, yavaş dalga plato fazının amplitüdünü ve süresini arttırarak motor aktiviteyi uyarır. Buna karşın, kasıcı uyarıların uzaklaştırılması ya da aktif bir gevşetici uyarının uygulanması ile Gİ düz kasta gevşeme meydana gelir. Gevşetici ajanlar (örneğin nörepinefrin), plato potansiyel amplitüdünün ya da süresinin azalmasına ve membran hiperpolarizasyonuna neden olarak (örneğin  $K^{+}$  kanallarının aktivasyonu ile) dikensi potansiyellerin inhibisyonuna ve Gİ düz kas gevşemesine neden olur (Dickens ve ark., 1999; Kito ve Suzuki, 2000; Kito ve ark., 2005; Guyton ve Hall, 2011; Wood, 2012).

İnce bağırsakta boyuna ve sirküler kas katmanlarının her ikisi de ESS'nin motor nöronları tarafından innerve edilir. Boyuna kas katmanı temel olarak eksitator mukülomotor nöronlar tarafından innerve edilirken, sirküler kas katmanı hem eksitator hem de inhibitör mukülomotor nöronlar tarafından innerve edilir. Sirküler kas katmanında boyuna kas katmanından daha fazla sayıda yarı bağlantı bulunur. Uyarılma-kasılma eşleşmesinde boyuna kas liflerinde hücre dışından  $Ca^{+2}$  girişi önemli iken, sirküler kas liflerinde hücre içi depolardan  $Ca^{+2}$  salınması daha önemlidir (Berne ve ark., 2008; Sanders ve ark., 2012; Wood, 2013). Hem iskelet kası hem de Gİ düz kasta membran elektriksel potansiyelinin depolarizasyonu kontraktıl proteinleri aktive eden  $Ca^{+2}$ 'un sitozoldeki miktarının artmasını sağlar. Bu mekanizma elektromekanik eşleşme olarak adlandırılır. Düz kas, ligandların kas membranındaki G-proteini ile eşleşmiş reseptörlerine bağlanması sonucunda membran elektriksel potansiyelinde bir değişiklik olmadan sitozolik  $Ca^{+2}$ 'un artmasına neden olan ek bir mekanizmaya daha sahiptir. Bu mekanizma farmakomekanik eşleşme olarak adlandırılır. Ligandlar sinyal olarak sinirlerden (nörokrin etki), kasa yakın nöral olmayan hücrelerden (parakrin etki) ya da endokrin hücrelerden hormon olarak kanla

kasa ulaşan kimyasal maddeler olabilir (Sanders ve ark., 2012; Wood, 2013; Barrett ve ark., 2015).

Düz kasta, iskelet kaslarındaki gibi sakroplazmik retiküluma elektriksel bağlantı sağlayarak hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini arttıran T tübüleri bulunmaz. Bunun yerine, düz kas sakrolemmasında kaveola olarak adlandırılan ince kese benzeri cepler bulunur (Şekil 5). Kaveolalar hücrelerin yüzey/hacim oranını artırır. Sakrolemma voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanalları içerdiğinden kaveolalar  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girdiği bölgelerdir. İskelet kasından farklı olarak düz kastaki kasılma için gerekli olan  $Ca^{+2}$ 'un esas kaynağı ekstraselüler sıvıdır ve hücre membranındaki voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanalları ile sitozole  $Ca^{+2}$  girişi sağlanır. Düz kasların kasılması için  $Ca^{+2}$ 'un başka bir kaynağı da hücre içi sarkoplazmik retikulumdur. Düz kastaki sarkoplazmik retikulum, ryanodin reseptörleri (iskelet kası sarkoplazmik retikulumundakilere benzerdir) ve inisitol 1,4,5- trifosfat ( $IP_3$ ) kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarını içerir. Ryanodin reseptörleri, tipik olarak hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinin artmasıyla (yani sarkolemada hücre içine  $Ca^{+2}$  girişiyle) aktive edilir. Böylece  $Ca^{+2}$  ile indüklenen  $Ca^{+2}$  salınımı gerçekleşir (Şekil 5). İnizitol 1,4,5- trifosfat kapılı  $Ca^{+2}$  kanalları ise, hormonların membrandaki çeşitli reseptörlerine bağlanmasına bağlı olarak sarkoplazmada artan  $IP_3$  tarafından aktive edilir (Şekil 5). Düz kas kasılmasının sona ermesi için hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinin azalması iki yolla sağlanır. Birincisinde  $Ca^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ -ATPaz (SERCA) taşıyıcıları ile sarkoplazmik retikulumu geri alınır. İkincisinde ise membrandaki  $3Na^+/1Ca^{+2}$  antiport taşıyıcısı ve  $Ca^{+2}$ -ATPaz aracılığıyla  $Ca^{+2}$  hücre dışına aktarılır.



**Şekil 5.** Kaveola yapısı (Taggart, 2001'den uyarlanmıştır) Ca: kalsiyum,  $IP_3$ : inisitol 1,4,5-trifosfat, Na: sodyum

Düz kas hücreleri çekirdeğin etrafında merkezi olarak yerleşim gösteren granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı içerir. Bu yapılar, önemli oranda protein sentezinin ve sekresyonun gerçekleştiğinin bir göstergesidir. Dağınık halde bulunan mitokondriler ise kasılma sırasında artan adenozin trifosfat (ATP) ihtiyacını karşılamaya yetecek miktardadır.

Düz kastaki hücre iskeleti elemanları ve kontraktıl elemanlar (aktin ve miyozin) üniform transvers yerleşimde değildir, bu yüzden çizgilenme göstermez. Düz kasın ince filamanları aktin ve tropomiyozin kompozisyonuna ve yapısına sahiptir. Bununla birlikte, düz kastaki aktin ve tropomiyozin içeriği çizgili kastakinin yaklaşık 2 katıdır. Düz kasta troponin ve nebulin bulunmaz, fakat diğer kas tiplerinde bulunmayan kaldesmon ve kalponini içerir. Bu proteinlerin rolleri kesin olarak bilinmemekle birlikte, çarpaz köprü siklusu için gerekli gözükmemektedir. Ancak kalponinin fosforile olmamış miyozinin aktine bağlanmasını inhibe edebildiği ileri sürülmektedir. Ayrıca düz kasın miyozin içeriği çizgili kastakinin yaklaşık 4'te biridir.

Düz kas hücre iskeleti, ince filamanlar için tutunma noktaları olarak iş görür ve kuvvetin hücrelerin uçlarına taşınmasına izin verir. İskelet kasının tersine, düz kastaki kontraktıl aygıt miyofibriller şeklinde organize olmamıştır ve Z çizgileri bulunmaz. Düz



kas hücrelerinde Z çizgilerinin fonksiyonel eşdeğeri hücre içindeki elips şeklindeki yoğun cisimler ve hücre membranı boyunca bantlar oluşturan yoğun alanlardır. Çapları ince filamanlarıkiyle (7 nm) ve kalın filanlarıki (15 nm) arasında olan ara filamanlar düz kasta belirgindir. Bu filamanlar yoğun cisimleri ve alanları hücre iskeletine bağlar. Ara filamanlar desmin veya vimentin proteinlerini içerir.

Düz kasın kasılma aktivitesi pacemaker aktivitesi, hormonlar, otonom sinirler ve çeşitli ilaçlar dahil farklı faktörler tarafından kontrol edilebilir. İskelet kası veya kalp kasına benzer şekilde, düz kasın kasılması da  $Ca^{+2}$ 'ya bağlıdır ve yukarıdaki belirtilen faktörler hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesini arttırarak düz kas kasılmasına neden olur. Bununla birlikte iskelet ve kalp kasının aksine düz kastaki aksiyon potansiyelleri büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve kasılmayı başlatmak için her zaman gerekli değildir. Ayrıca, çeşitli faktörler hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesini arttırıp membran potansiyelini değiştirmeksizin düz kas kasılmasına neden olabilir (Berne ve ark., 2008).

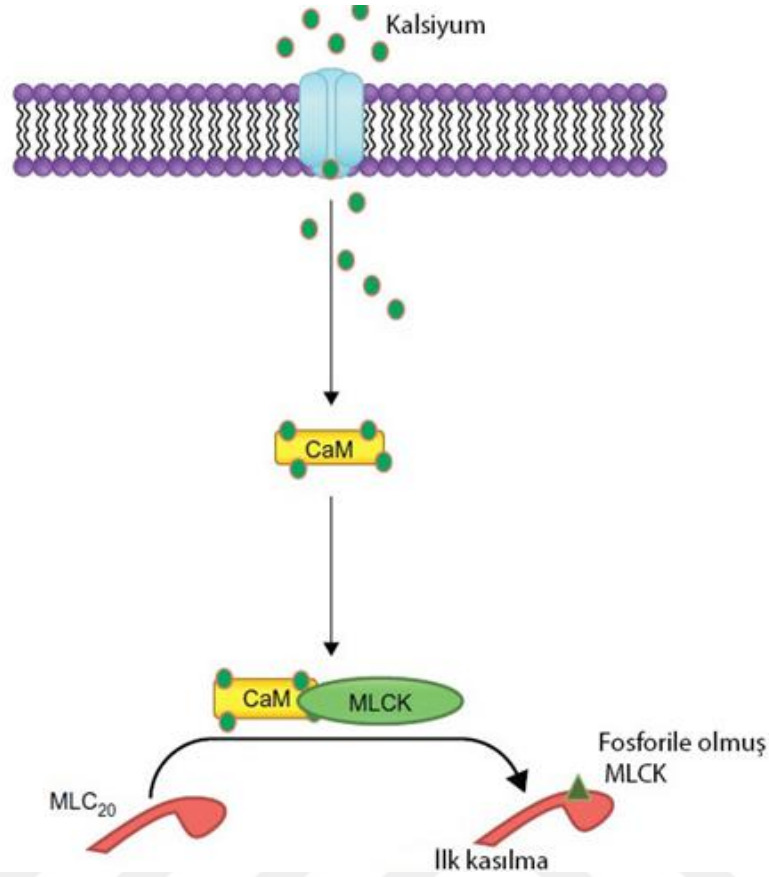
### **Düz Kas Kasılması:**

Düz kas kasılması genel hatlarıyla aşağıdaki şekilde gerçekleşir

1. Çeşitli eksitator nörotransmitterlerin reseptörleri ile etkileşimine ya da pacemaker aktivitesine bağlı olarak hücre membranında oluşan aksiyon potansiyeli düz kas kasılmasını başlatabilir. Bu sayede hücre membranında yayılan aksiyon potansiyeli voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasına neden olarak hücre içine  $Ca^{+2}$ 'un girişine neden olur. Kalsiyum kaveolalar aracılığıyla yayılarak sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin kanallarını aktive ederek sitozole  $Ca^{+2}$  girişine neden olur ve bu sayede hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesi daha da artar.
2. Düz kas membranında aksiyon potansiyeli oluşmaksızın çeşitli hormonlar da düz kas kasılmasına aracılık edebilir. Hormonların özgül reseptörlerine bağlanması fosfolipaz C (PLC) ikincil haberci yolağı ile  $IP_3$  üretimine neden olur. İnizitol 1,4,5- trifosfat ise sarkoplazmik retikulumdaki  $IP_3$  kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarını aktive ederek sitozolde  $Ca^{+2}$  seviyesini arttırır.
3. Her iki yolda da hücre içindeki artan  $Ca^{+2}$ , kalmodulin proteinine bağlanarak 1 kalmodulin molekülüne 4  $Ca^{+2}$ 'un bağlanmasıyla  $Ca^{+2}$ -kalmodulin kompleksini oluşturur. Bu kompleks miyozin hafif zincir kinazı aktive (MLCK) eder (Şekil 6).

4. Aktive olmuş MLCK, mizozinin düzenleyici hafif zinciri olan 20 kDa'luk miyozin hafif zinciri (MLC<sub>20</sub>) fosforilleyerek aktivasyonuna yol açar. Bu fosforilasyon basamağı düz kasta miyozinin aktinle etkileşmesinde çok önemlidir.
5. MLCK enzimi miyozin hafif zinciri, 19. pozisyonundaki serin aminoasiti üzerinden fosforilasyonunu katalizleyerek miyozin başının ATPaz aktivitesini arttırır. Ayrıca, eş zamanlı olarak aktinin aktif bölgelerini tutan kaldesmon proteinini de uzaklaştırır. Sonuç olarak miyozin başı aktinin aktif bölgesi ile bağlanır.
6. Miyozinin aktin filamanına tutunmasını takiben oluşan çapraz köprü, ince filamanı kalın filamanın merkezine doğru iterek dişli çark etkisi oluşturur ve kasılma kuvveti meydana gelir.

Çapraz köprü siklusu hücre içi Ca<sup>+2</sup> seviyesi azalınca kadar her bir siklus için bir ATP hidroliziyle devam eder. Kalsiyumun sitozoldeki azalması MLCK'ın inaktif duruma geçmesine neden olur ve çapraz köprüler miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) enzimi ile defosforile edilir. Bu sayede kasılma sona erer. MLCK<sub>20</sub>'ın hücre içindeki seviyesi MLCP'den daha fazla olduğunda kasılma olayı gerçekleşirken bu oran tam tersine olursa kasılma sona erer. Bu sebepten MLCK<sub>20</sub> ve MLCP aktivitesi arasındaki denge düz kas kasılması için kritik role sahiptir (Alessi ve ark., 1992; Murthy, 2005; Berne ve ark., 2008; Bitar ve ark., 2012).



**Şekil 6.** Miyozin hafif zincir kinazın fosforillenmesi (Bitar ve ark., 2012'den uyarlanmıştır) **CaM:** kalsiyum kalmodulin kompleksi, **MLC<sub>20</sub>:** miyozin hafif zincir, **MLCK:** miyozin hafif zincir kinaz

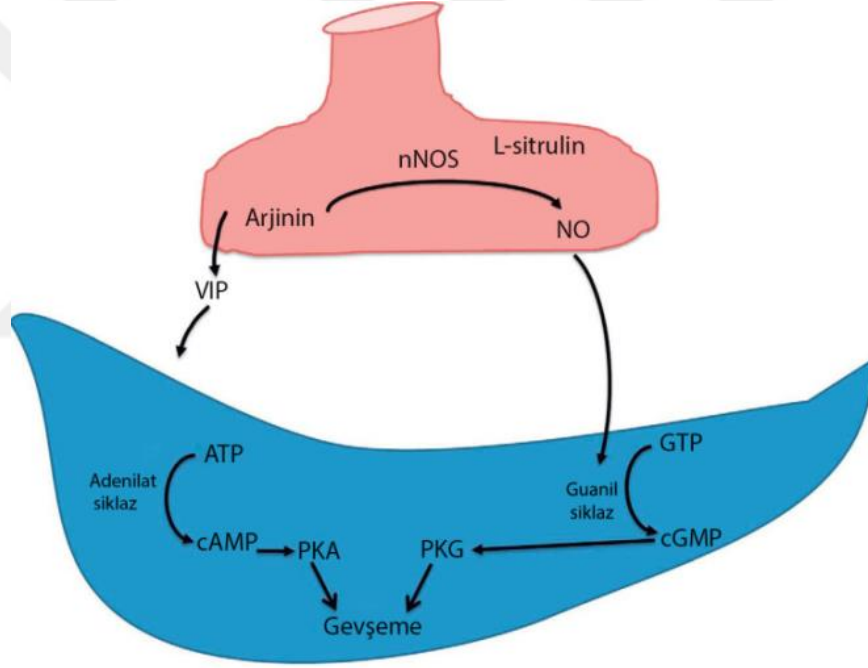
Düz kas kasılmasına esas olarak aracılık eden eksitator nöral mediyator asetilkolindir (ACh). Asetilkolinin spesifik reseptörüne (M<sub>3</sub>) bağlanması Gq aracılı PLC aktivitesinde artışa neden olur. Fosfolipaz C ise fosfatidilinositol 4-5- bifosfatı (PIP<sub>2</sub>) hidrolize ederek diasilgliserol (DAG) ve 1,4,5 ve IP<sub>3</sub> oluşumu ile ikinci haber yolağını aktive eder. İnizitol 1,4,5- trifosfatın sarkoplazmik retikulum üzerindeki IP<sub>3</sub> kapılı Ca<sup>+2</sup> kanallarını aktive etmesi Ca<sup>+2</sup>'un sitozole salınımına yol açarak yukarıdaki anlatılan kasılma olayları gerçekleşir.

Ayrıca CCK, motilin, endotelin, histamin, nöropeptid Y, PYY gibi hormonlar/mediyatörler de düz kas membranındaki özgül reseptörlerine bağlanarak aksiyon potansiyeli oluşturmaksızın düz kas kasılmasına aracılık etmektedir. Bu hormonların/mediyatörlerin reseptörlerine bağlanması tıpkı ACh'de olduğu gibi Gq

proteinini aktive ederek ikinci haberci zincirini başlatır ve hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesini arttırarak düz kas kasılmasına neden olur.

### **Düz Kas Gevşemesi:**

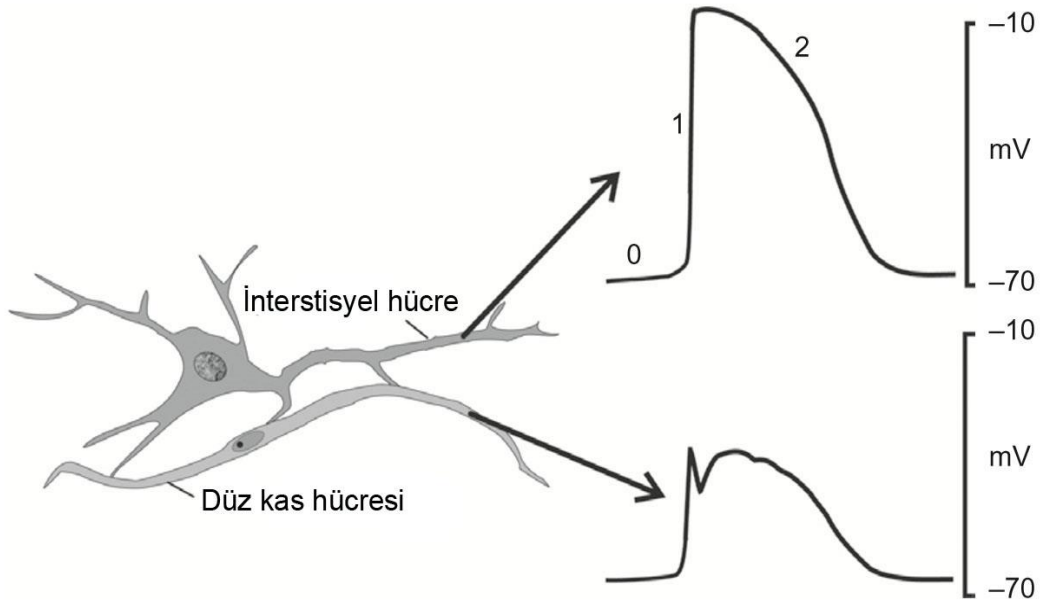
Gastrointestinal düz kas gevşemesinde görev alan temel nöronal mediyatörler nöronal nitrik oksit (NO) ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)'tir (Şekil 7). Nitrik oksit nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arjininin degradasyonu ile üretilen bir gaz nörotransmitterdir. Nitrik oksit düz kasta çözünebilir guanilaz siklazı aktive ederek siklik guanil monofosfat (cGMP) oluşumuna neden olur. Artan cGMP de protein kinaz G'yı (PKG) aktive eder. Vazoaktif intestinal polipeptid ise düz kasta adenilaz siklazı aktive ederek siklik adenil monofosfat (cAMP) oluşumuna neden olur. Artan cAMP ise düz kas hücresinde protein kinaz A'yi (PKA) aktive eder (Murthy, 2005).



**Şekil 7.** Nitrik oksit ve VIP aracılı düz kas gevşemesi (Bitar ve ark., 2012'den uyarlanmıştır) **AMP:** adenozin monofosfat, **ATP:** adenozin trifosfat, **cAMP:** siklik adenil monofosfat, **cGMP:** siklik guanil monofosfat, **GTP:** guanozin trifosfat, **PKA:** protein kinaz A, **PKG:** protein kinaz G, **nNOS:** nitrikoksit sentaz

#### 2.4.2. Cajal'ın İntersitisyel Hücreleri ve Yavaş Dalgaların Oluşumu

Düz kas hücreleri sindirim sisteminde güç üreten hücreler olsa da, motilitedeki koordineli hareketlerinin oluşumunda tek başına yeterli değildir. Motor koordinasyonun ilk basamağı, yavaş dalga olarak bilinen ve kasılma olaylarını düzenleyen intrinsik elektriksel aktiviteden kaynaklanmaktadır. İnce bağırsaktaki yavaş dalgalar, Cajal'ın intersitisyel hücrelerinin (ICC) yerleşim gösterdiği özelleşmiş elektriksel uyarıcı oluşturucu (pacemaker) bölgelerden köken alır. Cajal'ın intersitisyel hücreleri mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakta elektriksel yavaş dalgaları üretir. Bu hücreler, yarı bağlantılarla birbirleriyle ve komşu düz kas hücreleriyle elektriksel olarak bağlantı halindedirler (Şekil 8). Eskiden düz kas sinsityumunun yavaş dalgaların yayılmasından sorumlu olduğuna inanılmaktaydı. Ancak, son yıllarda yapılan birçok çalışma, ICC'ler tarafından üretilen yavaş dalgaların yine ICC ağı içinde aktif olarak yayıldığını ve yavaş dalgaların bu yayılma sırasında komşu düz kas hücrelerine pasif olarak geçtiğini göstermektedir (Horowitz ve ark., 1999).



**Şekil 8.** Elektriksel uyarıcı oluşturucu ICC hücrelerinde ve komşu Gİ düz kas hücrelerinden *in sitü* olarak elde edilen yavaş dalgalar (Dickens ve ark., 1999; Kito ve Suzuki, 2003; Kito ve ark., 2005'ten uyarlanmıştır)

Cajal'ın intersitisyel hücreleri nöron, glia, fibroblast ve düz kas hücrelerinden farklıdır. Bu hücreler ince bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Cajal'ın intersitisyel hücreleri tek çekirdekli, ince sitoplazmalı ve yüksek metabolik aktivite gösteren çok sayıda mitokondriye sahiptir (Sanders ve ark., 2012).

Yavaş dalgalar, ICC'lerin yerleşim gösterdiği özelleşmiş elektriksel uyaran oluşturucu bölgelerden köken alır. Ancak elektriksel uyaran oluşturucunun oranı ve yavaş dalganın yavaş yayılımı kalpteki sinoatriyal düğümünden farklı olarak baskın bir ince bağırsak elektriksel uyaran oluşturucunun var olmasını imkansız kılar (Sanders ve ark., 2012).

İmmunohistokimyasal çalışmalar, bağırsak duvarının farklı bölümlerinde yerleşim gösteren en az altı farklı ICC çeşidinin olduğunu göstermektedir (Richardson, 1958). Sindirim sisteminde sirküler ve boyuna kas tabakaları arasında elektriksel uyaran oluşturucu bölge miyenterik gangliyon ve sinir ağlarını içerir. Bu yüzden bu bölgelerdeki ICC'ler ICC-MY ya da ICC-MP olarak isimlendirilir. Sirküler tabakanın submukozal yüzeyi boyunca bulunan ICC'ler ise ICC-SM olarak adlandırılır. Her iki hücre tipi, elektriksel uyaran oluşturucu fonksiyonunu başlatan morfolojik özelliklere sahiptir. Bu hücreler diğer bir ICC ile yarıklı bağlantılar aracılığıyla elektriksel sinsityum oluşturur. Bu yüzden ICC'ler sindirim sisteminin elektriksel uyaran oluşturucu bölgelerinde örgü benzeri ağ oluştururlar. ICC-MY ve ICC-SM arasındaki düşük dirençli bağlantılar elektriksel uyarının bir hücreden diğerine kolaylıkla geçişine olanak sağlar. Ayrıca bu hücrelerin düz kas hücreleri ile aralarında da düşük dirençli bağlantılar (yarık bağlantılar) bulunması iki farklı hücre arasında elektriksel akımı da kolaylaştırmaktadır (Sanders ve ark., 2012).

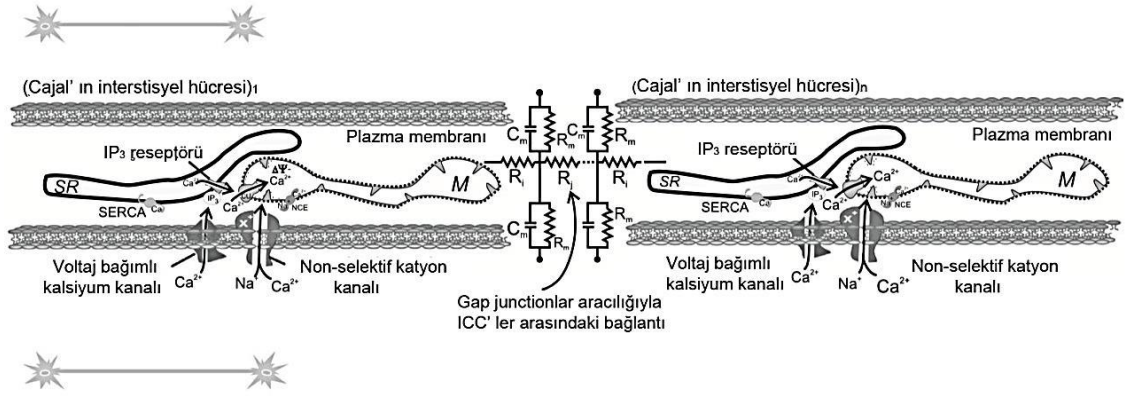
#### **Yavaş Dalganın Olası Oluşum Mekanizması:**

Cajal'ın intersitisyel hücrelerinin sarkoplazmik retikulumundaki IP<sub>3</sub> aktivasyonu spontan elektriksel uyaran oluşturucu akımın oluşması için çok önemlidir. Bu hücrelerde iskelet kasındaki gibi elektriksel aktivitenin başlaması için ryanodin reseptörlerine ihtiyaç yoktur. ICC'lerde oluşturulan yavaş dalgaların olası mekanizması aşağıdaki gibidir;

1. Sarkoplazmik retikulumdaki IP<sub>3</sub> reseptörlerinden sitozole Ca<sup>+2</sup> salınımı gerçekleşir.

2. Sitoplazmaya salınan  $Ca^{+2}$  daha sonra mitokontri içine alınır.  $Ca^{+2}$ 'un mitokondriye alınmasıyla plazma membranına yakın bölgede  $Ca^{+2}$  seviyesi azalır.
3.  $Ca^{+2}$  seviyesinin azalması,  $Ca^{+2}$  ile inhibe olan nonselektif katyon iletkenliğini aktive eder.
4. Bu kanallardan ekstraselüler ortamdan hücreye giren  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  hücrede depolarizasyon meydana getirir.
5. Oluşan depolarizasyon, primer elektriksel uyarın oluşturucu ICC'den yarık bağlantılar ile yarık bağlantılarla eşleşmiş diğer ICC'ye yayılır.
6. Bu ICC'deki (ICCN) depolarizasyon voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarını aktive eder.
7. Hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinin artması bu ICC'de (ICCN) yeni bir elektriksel uyarın oluşturucu potansiyeli başlatır (Şekil 9) (Ward ve ark., 2000; Suzuki ve ark., 2000; Kim ve ark., 2002; Koh ve ark., 2002).

Bu sayede ICC-MY'lerdeki elektriksel uyarın oluşturucu bölgelerde oluşan yavaş dalgalar daha sonra komşu düz kas hücrelerine pasif olarak yayılır ve dikensi potansiyellerin de kaynağını oluşturmak suretiyle sonuçta düz kasta kasılmaya neden olurlar.



**Şekil 9.** Elektriksel uyarın oluşturucu ICC hücrelerinde yavaş dalgaların oluşumu ve yayılması (Sanders ve ark., 2012'den uyarlanmıştır)

### 2.4.3. Enterik Sinir Sistemi

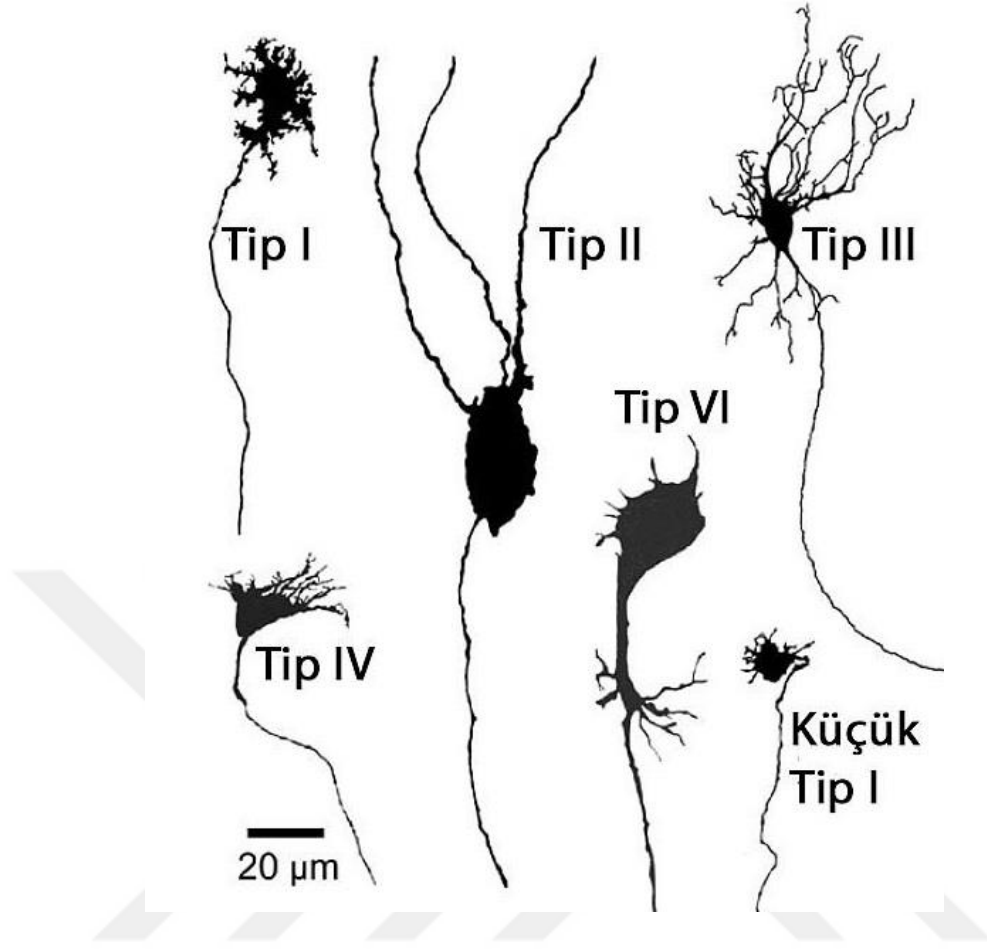
Enterik sinir sistemi, miyenterik ve submukozal pleksus olmak üzere iki pleksus halinde bulunan binlerce küçük gangliyondan oluşur (Brehmer, 2006; Furnes 2006). Pleksuslar arasındaki bağlantılar, her iki pleksusu fonksiyonel olarak bütünleşmiş bir sinir sistemi oluşturmak üzere birbirine bağlar. Enterik sinir sistemi, ekstrinsik uyarılar olmasa bile fizyolojik motor ve sekreteruar paternleri düzenleyebilir. Enterik ganglionlar merkezi sinir sisteminde (MSS) olduğu gibi bilginin entegrasyonu, işlenmesi ve fonksiyonların kontrol edilmesi için gerekli mekanizmalarla bir sinir sistemi oluşturmak üzere bağlantılıdır. Bu durum omurilikteki kadar nöron sayısına sahip olan ESS'nin neden bazen "bağırsaktaki küçük beyin" olarak adlandırıldığını açıklar. Enterik sinir sistemi, ganglionlardan, birincil olarak ganglionlar arası lif sisteminden ve efektör sistemlere (örneğin kas, bezler ve kan damarları) giden ikincil ve üçüncül lif yollarından oluşur. Enterik nöronların aksonları miyelinsizdir.

#### Enterik Nöronların Morfolojisi

Enterik sinir sistemindeki nöronlar morfolojik özelliklerine göre ilk kez La Villa (1898) ve Dogiel (1899) tarafından sınıflandırılmıştır (La Villa, 1898; Dogiel, 1899). Günümüzde farklı morfolojik özelliklere sahip 7 tip ESS hücresi tanımlanmıştır. Bu nöron tiplerinden enterik sinir sisteminde en yaygın olarak bulunanları Tip I ve II'dir (Şekil 10) (Brehmer, 2006; Furnes 2006).

Tip I nöronlar, kısa, kalın dentritleri ve tek bir aksonu olan sinir hücreleridir. Kasları innerve eden inhibitör ve eksitator mukülomotor nöronların çoğu ve bazı internöronlar Tip I nöron morfolojisine sahiptir (Porter ve ark., 1997; Furnes, 2006; Beck ve ark., 2009; Linding ve ark., 2009; Rivera ve ark., 2009). Tip II nöronlar ise oval ya da yuvarlak hücre gövdesine sahiptirler (Pompolo ve Furnes, 1988). Bu nöronlar sahip oldukları fonksiyonel olarak akson gibi çalışan 2-6 uzantı ile intrinsik duysal nöron olarak işlev görürler. Tip II nöronların bu uzantıları pekçok miyenterik ve submukozal nöronla sinaps yapmaktadır (Pompolo ve Furness, 1988; Furnes ve ark., 2003). Tip III, Tip V ve Tip VI nöronlar, internöron olarak işlev görmektedir (Portbury ve ark., 1995; Brehmer, 2006). Tip IV nöronlar, tek aksonun karşı tarafında bulunan ve hücre gövdesinden asimetric olarak çıkan kısa, dallanmış dentritlere sahiptir. Submukozal pleksusta bulunan bu nöronlar, sekretomotor nöronlar olarak görev yapmaktadırlar (Şekil 10) (Brehmer ve ark., 1999).

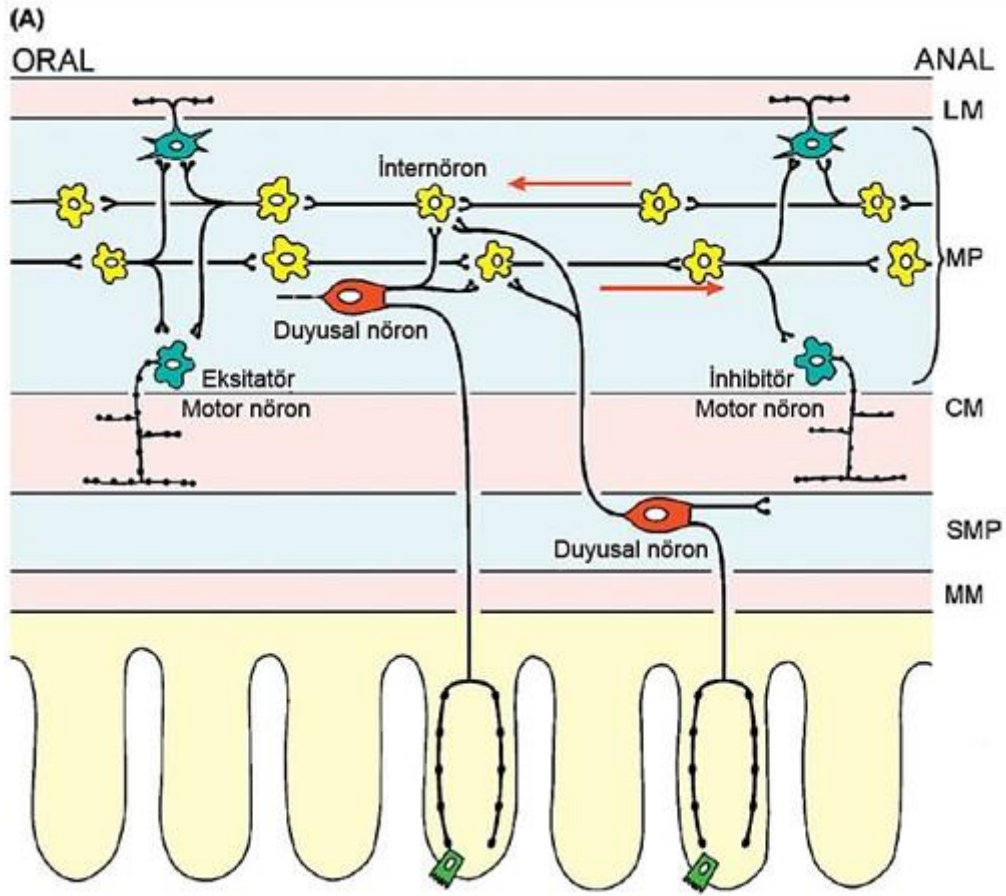




Şekil 10. Morfolojilerine göre ESS nöron tipleri (Poole ve Furness, 2012'den uyarlanmıştır)

### Enterik Nöronların Fonksiyonlarına Göre Sınıflandırılması

Enterik sinir sistemi, fonksiyonlarına göre temel olarak intrinsik duysal nöronlar, mukülomotor nöronlar, internöronlar, sekretomotor nöronlar, vazodilatör nöronlar ve intestinofugal nöronlar olmak üzere farklı nöron gruplarını içermektedir (Şekil 11).



Şekil 11. İnce bağırsak tabakalarında enterik nöronların yerleşimi (Poole ve Furness, 2012'den uyarlanmıştır) **CM**: sirküler kas, **LM**: longitudinal kas, **MM**: muskularis mukoza, **MP**: miyenterik pleksus, **SPM**: submukozal pleksus

### a. İntrensik Duyusal Nöronlar

Ekstrinsik sinir yolağı bağlantısı kesilen, hatta vücuttan çıkarılıp organ banyosuna konan bağırsaklarda, nöral reflekslerin meydana geldiği yaklaşık 100 yıl önce gösterilmiştir (Furness ve ark., 1998). Bu bulgu, bağırsağın ve çevresinin fizyolojik durumunu direkt ya da indirekt olarak algılayan intrinsik nöronların varlığını kanıtlamaktadır. Kasların gerilmesi, mukozanın mekanik olarak uyarılması ve lümenal içeriğin kimyasal özelliklerindeki değişiklikler bu intrinsik duysal nöronlar tarafından algılanabilmektedir. Direkt ya da indirekt olarak değişiklikleri algılayan bu nöronlar, intrinsik primer afferent nöronlar olarak adlandırılır (Furness ve ark., 2004). Bu nöronlar, mekanik uyarı ve lümendeki kimyasal değişiklikler ile uyarılır. İntrensik duysal nöronlar ilk kez Dogiel tarafından tanımlanmıştır (Hens ve ark., 2001). İnsan ince bağırsağında duysal nöronlar, miyenterik nöronların yaklaşık %10'nunu

oluşturmaktadır (Tablo 1) (Weidmann ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda duysal nöronların kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve taşıkinin (TK) immunoreaktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 1) (Furness ve ark., 1990).

**Tablo 1.** İnsanda enterik nöronların içerdiği mediyatörler, nöron tipi ve bulunma oranları (Poole ve Furness, 2012'den uyarlanmıştır) **ACh:** Asetikolin, **ENK:** enkefalin, **NOS:** nitrikoksit sentaz, **NPY:** Nöropeptid Y, **SST:** somatostatin, **TK:** taşıkinin, **VIP:** vazoaktif intestinal polipeptid,

Nöron Tipi	İçerdiği Mediyatörler	Morfolojisine göre türü	Bulunma Oranı
<b>İntrinsik duysal nöronlar</b>	ACh/TK/SST	Tip II	%10
<b>İnhibitör mukülmotor nöronlar</b>	NOS $\pm$ VIP $\pm$ NPY	Tip I	%30
<b>Eksitator mukülmotor nöronlar</b>	ACh/TK $\pm$ ENK	Tip I	%30
<b>Desendan internöronlar</b>	ACh/NOS/VIP	Tip I	%3
<b>Asendan internöronlar</b>	ACh $\pm$ TK	Tip I	?

İmmünohistokimyasal çalışmalar ince bağırsakta milimetrede yaklaşık 650 miyenterik intrinsik duysal nöronun bulunduğunu ve her birinin yaklaşık 50 kadar villusu innerve ettiğini göstermektedir (Song ve ark., 1991). Duysal nöronlar birbirleriyle sinaptik bağlantılı olmaları ve uzun mesafelere uzanmaları sayesinde özel bir ağ oluştururlar ve bir nöronun aktivasyonu bu ağdaki tüm komşu nöronların uyarılabilirliğini artırır (Kunze ve Furness, 1999). Bu olay, Tip II nöronların gruplar halinde aktive olmasına ve yaklaşık 100 kadar birbirleriyle bağlantı halindeki Tip II nöronunun bir refleks yanıtı başlatmasına yol açar. İntrinsik duyu nöronları arasındaki

transmisyon, kısmen TK'lerin salınımı aracılı gerçekleşen yavaş eksitator sinaptik potansiyellerle sağlanır (Kunz ve ark., 1993; Johnson ve ark., 1996). Duysal nöronların mukozal terminal uçları, lümen içeriğinden epitel katmanı ile ayrılmaktadır. Bu yüzden duysal sinir uçlarının lümendeki değişiklik ile direkt olarak uyarılması çok zordur. Bunun yerine, lümendeki kimyasal değişiklikler duysal nöronları ya enteroendokrin hücrelerden salıverilmelerine neden oldukları lokal hormonlar aracılığıyla ya da epitel tabakasını geçip sinir uçlarına ulaşarak uyarırlar (Şekil 11). Lüminal kimyasal sinyallerin duysal nöronlara aktarılmasında enteroendokrin hücrelerden salıverilen serotonin ve ATP'nin rol aldığı gösterilmiştir (Bertrand, 2009; Bayguinov ve ark., 2010).

### **b. Mukülomotor Nöronlar**

Enterik nöronlarda yapılan hem fonksiyonel ve farmakolojik nöral transmisyon çalışmaları, Gİ düz kasların hem ekstatör hem de inhibitör mukülomotor nöronlar ile innerve edildiğini göstermiştir (Furness, 2006). Hedef hücreleri innerve etmek için uzun mesafelere uzanabilen mukülomotor nöronların aksonları hedef hücrelere yaklaştıkça dallanır. Bu aksonlarda nörotransmitter salınımı akson terminali yerine akson boyunca aralıklı halde bulunan çok sayıdaki varikositlerde gerçekleşir. Varikositler hedef hücrede sinaps benzeri bağlantı ya da özelleşmiş sinaptik bölgeler içerir. Akson membranında ilerleyen aksiyon potansiyeli varikosit membran potansiyelini depolarize ettiğinde nörotransmitterler salınır. Nörotransmitterler salınır salınmaz düz kas hücreleri ve/veya ICC'lere ulaşmadan önce nispeten uzun mesafelere difuze olur (Gabella, 1972; Klemm, 1995). Yapılan çalışmalar ekstatör transmisyonda TK ve ACh'nin rol aldığını, inhibitör transmisyonda ise NO, VIP ve ATP'in rol aldığını göstermiştir. Ekstatör ve inhibitör mukülomotor nöronlar, büyük oranda Cajal'ın interstisial hücrelerini etkileyerek düz kas hücrelerinde değişikliğe neden olurlar. Bu yüzden sinirlerden kas hücrelerine giden ileti genellikle indirektir (Sanders ve ark., 2010).

### ***Inhibitör Mukülomotor Nöronlar***

Inhibitör mukülomotor nöronlar çeşitli mediyatörler (VIP, NO) ile sirküler düz kasta inhibitör etkilerini gösterir ve bu nöronların aksonları anüse doğru projekte dir (Tablo 1, Şekil 11) (Ekblad ve ark., 1987; 1988; Timmermans ve ark., 1994; Sang ve ark., 1997; Qu ve ark., 2008). Hem sirküler hemde boyuna kasları innerve eden enterik inhibitör mukülomotor nöronların primer transmitter maddesi NO ve/veya VIP'dir

(Fahrenkrug, 1979; Bult ve ark., 1990; Li ve Rand, 1990; Sanders ve Ward, 1992). İnsanlarda NOS immunoreaktivitesine sahip nöronların %34'ü ince bağırsakta; %38'i ise kalın bağırsakta bulunur ve bu nöronların pek çoğu mukülomotor nöron olarak görev yaparlar (Brehmer ve ark., 2006). Ayrıca, insanlarda NOS/VIP sentezleyen aksonların pek çoğu, Nöropeptid Y immunoreaktivitesine de sahiptir (Wattchow ve ark., 1988).

İnce bağırsak boyuna kas katmanının inhibitör mukülomotor innervasyonu zayıftır. Diğer taraftan, kalın bağırsakta boyuna kasın özelleşmiş bir hali olan tenya kolinin, insanda ve bu yapıya sahip bazı hayvan türlerinde önemli bir inhibitör mukülomotor innervasyonu vardır. Boyuna kasın innervasyonunun aksine, ince ve kalın bağırsak sirküler kas katmanının inhibitör innervasyonu, ESS'nin bağırsak motilitesini farklı şekillerde programlaması için çok gerekli ve önemlidir (Wood, 2013).

Inhibitör mukülomotor nöronların bir grubu bağırsak sirküler kas katmanını sürekli olarak inhibe eder. Genel bir kural olarak, inhibitör mukülomotor nöronları inaktive eden herhangi bir tedavi ya da bir durum sirküler kasta kontraksiyona neden olur. İnhibitör mukülomotor nöron aktivitesinin olmadığı durumlarda, sirküler kas zor uyarılabilir durumdan kolay uyarılabilir duruma geçer. Bir ince bağırsak segmentindeki sirküler kas elektriksel yavaş dalgalara sadece inhibitör mukülomotor nöronlar inaktif duruma getirildiğinde yanıt verebilir. Bu durum, inhibitör mukülomotor nöronların sürekli şekilde oluşan yavaş dalgaların ne zaman kasılma oluşturacağını belirlediği anlamına gelmektedir (Wood, 2013).

#### ***Eksitatör Mukülomotor Nöronlar***

Primer transmitteri ACh olan eksitatör mukülomotor nöronları, ICC ve kaslardaki muskarinik reseptörler ile etkilerini gösterirler. Bu nöronların transmisyonu ve peristaltizmin eksitatör bileşeni, selektif olmayan muskarinik reseptör blokörü atropin ile neredeyse tamamen engellenir (Trendelenburg, 1917; Harrison ve McSwiney, 1936). Eksitatör transmisyunun geriye kalan kısmı taşıkininler ile düzenlenmektedir (Holzer ve Holzer Petsche, 1997; Shimizu ve ark., 2008). Ayrıca bu nöronların çoğunun enkefalin immunoreaktivitesine sahip olduğu da gösterilmiştir (Tablo 1) (Wattchow ve ark., 1988).

### **c. İnternöronlar**

İmmünohistokimyasal çalışmalar hem oral hem de anal yönde projeksiyon gösteren internöronların bulunduğunu göstermektedir (Brookes ve ark., 1997; Furness, 2006). NOS nöronlarının az bir kısmı (yaklaşık %3'ü) internöronudur (Brehmer ve ark., 2007). Bu nöronların önemli bir kısmı ACh, serotonin ve taşikininleri sentezler (Tablo 1) (Wattchow ve ark., 1997; Anlauf ve ark., 2003).

### **d. Sekretomotor Nöronlar**

Mukozal sekretuar bezlere (yani Lieberkühn kriptaları ve Brunner bezleri) giden eksitator motor nöronlar sekretomotor nöronlar olarak adlandırılır. İnce ve kalın bağırsakta suyun, elektrolitlerin ve mukusun salgılanması sekretomotor nöronların aktivitesinin kontrolü ile düzenlenmektedir (Furness, 2006). Bu hücrelerden hem kolinerjik hem de nonkolinerjik sinyallerin hedef hücreleri yönlendirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Keast, 1987). Gastrointestinal kanalda sekresyon ile kan akımının birbirine paralel olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bunun nedeninin en az bir kısmı sekretomotor nöronların submukozal arterlere de kolleteral göndermesidir. Bu nedenle, hem sekretomotor hem de vazodilatör fonksiyon gösteren nöronlar bulunmaktadır. İnsan da dahil birçok türde sekretomotor transmisyonun kolinerjik olmayan komponenti büyük oranda VIP ile düzenlenmektedir (Banks ve ark., 2005).

### **e. Vazodilatör Nöronlar**

Vazodilatör nöronlar hem kolinerjik hem de kolinerjik olmayan transmisyona sahiptir. Bu nöronlardaki kolinerjik olmayan transmisyondaki temel nörotransmitter VIP'dir (Vanner ve MacNaughton, 2004).

### **f. İntestinfugal Nöronlar**

İntestinfugal nöronların hücre gövdeleri ESS'dedir ve aksonları bağırsaklardan prevertebral sempatik gangliyonlara giderek enteroenterik refleksinin afferent ayağını oluştururlar. Bu nedenle bu nöronlar intestinfugal primer afferentler olarak adlandırılır (Vanner ve MacNaughton, 2004). Bu reflekste intestinfugal nöronlar prevertebral gangliyonlarda sinaps yaparlar ve ardından bağırsağa eferent bilgi akışı gerçekleşir (Furness, 2006).

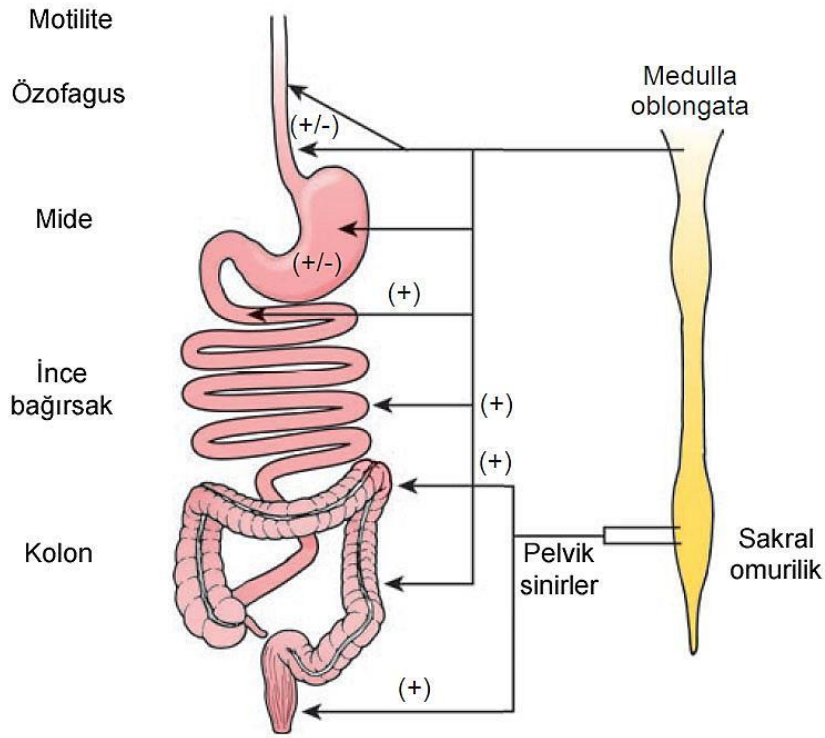
İntestinfugal nöronların sempatik gangliyonlarda salıverdiği nörotransmitterin ACh olduğu gösterilmiştir (Kuntz ve Van Buskirk, 1941; Mann ve ark., 1995; Poole ve

Fruness; 2012). Bu nöronların ayrıca VIP ve NOS içerdiği de gösterilmiştir (Lindh ve ark., 1988; Mann ve ark., 1995).

#### **2.4.4. İnce Bağırsağın Ekstrinsik İnervasyonu**

Sindirim sisteminin ekstrensek innervasyonu otonom sinir sistemiyle gerçekleşir. Ayrıca, beynin üst işleme merkezleri ile (örneğin, frontal korteks) otonom sinir sistemi arasında da çift yönlü bir etkileşim bulunmaktadır. Bazı duygusal durumlarda beynin üst merkezleri otonomik merkezleri etkileyerek bağırsak fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir. Örneğin, zor bir sınava girecek stresli öğrencilerin bazılarında diyare ya da abdominal kramplar/ağrılar oluşabilmektedir (Wood, 2013).

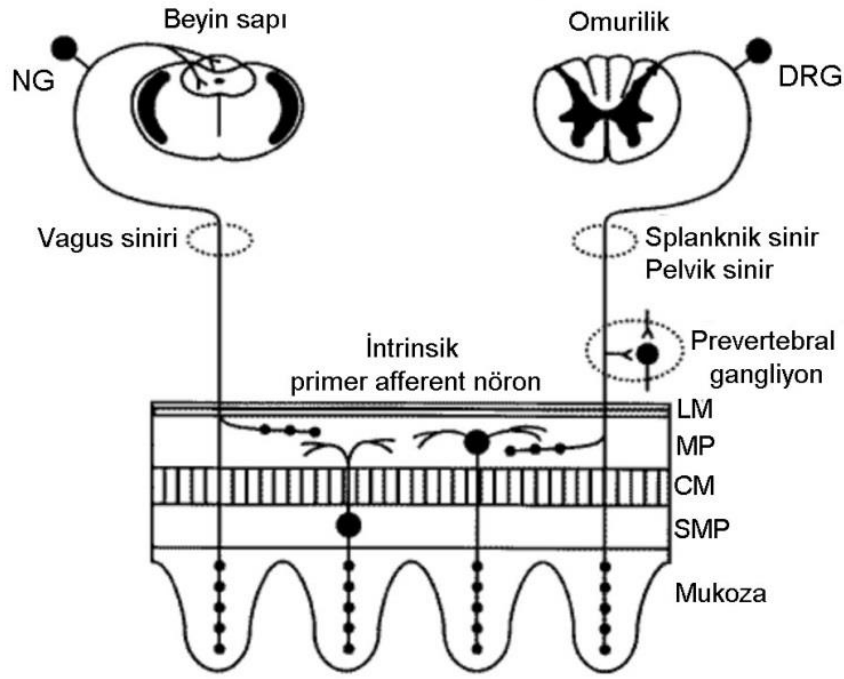
Bağırsağa gelen parasempatik nöronların hücre gövdeleri beyin sapında ya da omuriliğin sakral bölümündedir (Şekil 12) (Szurszewski ve Linden, 2012; Wood 2013; Barrett ve ark., 2015). Bu MSS bölümlerinden çıkan sinir lifleri motor eferentlerdir. Parasempatik kranyal bölümdeki motor eferentlerin nöral hücre gövdeleri medulla oblongatadadır ve vagus siniri ile özofagus, mide, safra kesesi, pankreas, ince bağırsak, çekum ve kolonun proksimal yarısını innerve ederler. Sakral bölümdeki motor nöronların hücre gövdeleri ise omuriliğin sakral bölümündedir ve pelvik sinirler ile kalın bağırsağın özellikle ikinci yarısını innerve ederler. Parasempatik pregangliyonik lifler ESS içindeki nöronlarla sinaps yaparlar ve böylece bazı ESS nöronları parasempatik postgangliyonik nöronları oluşturur. Böylece, ESS içinde aktive olan eksitator ya da inhibitör mikrodevrelerin özelliklerine göre ilgili bölgelerdeki motilite ve sekresyon fonksiyonlarında genellikle artış yönünde bir değişim meydana gelir. (Hasler, 2006; Berne ve ark., 2008; Szurszewski ve Linden, 2012; Wood, 2013).



Şekil 12. İnce bağırsağın parasempatik innervasyonu (Wood, 2013'den uyarlanmıştır)

Vagal afferentlerin hücre gövdeleri ise nodoz gangliyondadır. Afferent nöronların santral uzantıları medulla oblongatada bulunan ve bir seri nöron gövdesi kümesinden oluşan nükleus traktus solitariusdaki nöronlar ile sinaps yaparlar. Nükleus traktus solitariusdaki nöronlar, vagusun dorsal motor çekirdeğindeki nöron havuzu ile kimyasal sinaps yaparlar. Hücre gövdeleri vagusun dorsal motor çekirdeğindeki nöronlar, refleks devresinin eferent kolunu oluştururlar. Bu çekirdeklerle birlikte area postrema ve nükleus ambiguus, vagal entegrasyon merkezi olan dorsal vagal kompleksi oluşturur. Dorsal vagal kompleksteki nöral ağlar Gİ fonksiyonların gerektiğinde hızlı ve kusursuz bir biçimde ayarlanmasından sorumludur (Şekil 13) (Hasler, 2006; Wood, 2013).

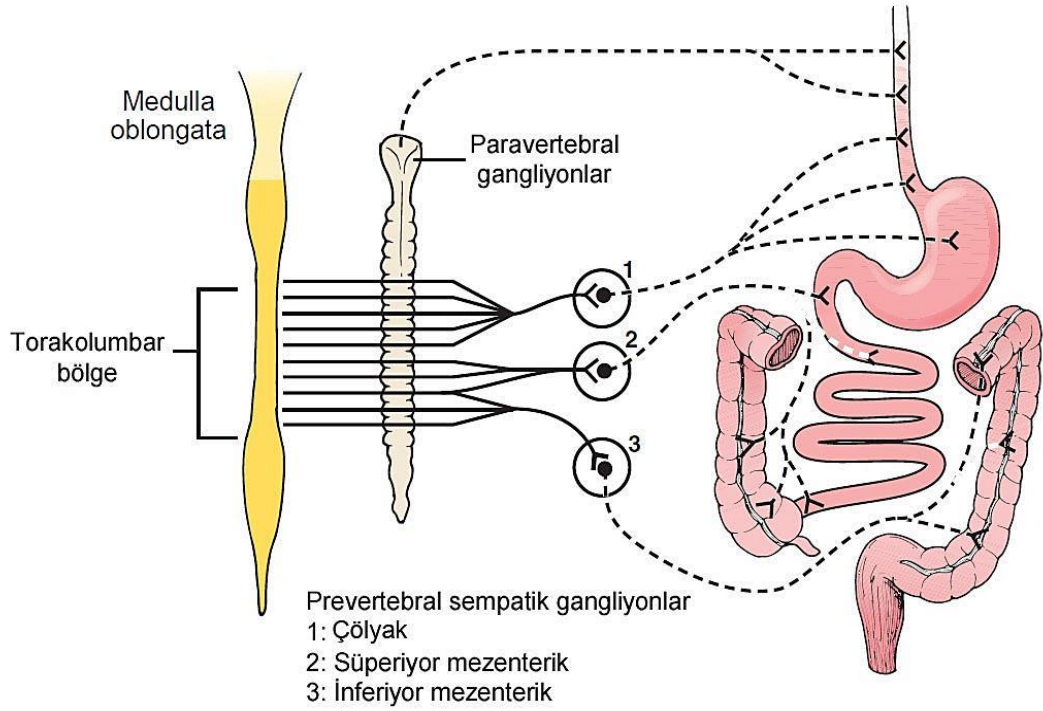




**Şekil 13.** İnce bağırsağın ektrinsek afferent innervasyonu (Holzer ve ark., 2001'den uyarlanmıştır) **CM:** sirküler kas, **DRG:** dorsal kök gangliyonu, **LM:** longitudinal kas, **MP:** miyenterik pleksus, **NG:** nodoz gangliyon, **SMP:** submukozal pleksus

Gastrointestinal kanalın sempatik innervasyonunun hücre gövdeleri omuriliğin birinci torasik segmentinden üçüncü lumbal segmentine kadar olan intermediyolateral hücre kolonunda yer alır (Şekil 14) (Wood, 2013). Omuriliği ventral köklerde terk eden eferent sempatik lifler prevertebral sempatik gangliyonlardaki (çölyak, süperiyor mezenterik ve inferiyor mezenterik gangliyonlar) nöronlarla ilk sinaptik bağlantılarını yaparlar. Hücre gövdeleri prevertebral gangliyonlarda bulunan postgangliyonik nöronların aksonları sindirim kanalına projekte olarak burada kan damarları, mukoza ve kasların özelleşmiş bölümlerini innerve eder ve ayrıca ESS nöronlarıyla sinaps yapar. Nadiren de olsa pregangliyonik nöron ile postgangliyonik nöron arasındaki sinaps paravertebral gangliyonlarda gerçekleşir. Düz kas sfinkterleri hariç sempatik innervasyonun çoğu kaslardan ziyade ESS'ye gider. İnce bağırsağı innerve eden sempatik postgangliyoner eferent nöronların hücre gövdeleri çölyak ve süperiyor mezenterik ganliyonlardadır. Sempatik postgangliyonik nöronlardan salıverilen nörepinefrin (NE) sempatik aktivasyonun etkilerinin ana mediyatörüdür. Sempatik liflerin aktivasyonu sfinkterik olmayan düz kasın inhibitör mukülomotor nöronlarının

sürekli olarak ateşlenmesini sağlar ve intestinal motor davranışı üreten nöral devreleri inaktive eder. Genel etki, azalmış kan akımıyla birlikte intestinal motilitenin durdurulması durumudur. Bu durum geçici olarak oluştuğunda fizyolojik ileus olarak adlandırılırken, anormal olarak ortaya çıktığında (örneğin abdominal cerrahi sonrasında) paralitik ileus olarak isimlendirilir (Wood, 2013).



Şekil 14. İnce bağırsağın sempatik innervasyonu (Wood, 2013'den uyarlanmıştır)

İnce bağırsağın sempatik eferent liflerini taşıyan splanknik sinirler (torasik ve lumbar splanknik sinirler) ayrıca duysal afferentleri de taşıyan karışık sinirlerdir. Duysal sinirler omuriliğe giden yolda sempatik liflerle birlikte seyrederek, ancak sempatik sinir sisteminin parçası değildirler. Bu nedenle, bazen kullanılan sempatik afferent terimi doğru değildir. Splanchnik sinirler içindeki duysal afferent liflerin hücre gövdeleri dorsal kök spinal ganglionlardadır. Bu duysal afferentler Gİ kanalındaki bilgiyi işlemek üzere MSS'ye iletir. Bu lifler bağırsak duvarında dallanarak ESS içindeki lokal işlem devrelerine de sürekli olarak bilgi aktarır. Ayrıca, afferent lifler omuriliğe ulaşmadan önce kolleteraller göndererek prevertebral sempatik ganglionlardaki nöronlarla sinaps yaparlar (Hasler 2006; Wood, 2013).

#### 2.4.5. İnce Bağırsak Tokluk Motilite Paternleri

Yenen besinlerin en iyi şekilde sindirilebilmesi ve emilebilmesi için luminal içeriği depolamak, karıştırmak, parçalamak ve ilerletmek üzere sindirim sisteminin farklı bölümlerinde farklı motilite paternleri devreye girmektedir. Bu motilite paternlerinin tamamı yapılacak işleve göre farklı şekillerdeki koordineli düz kas kasılma ve gevşemelerinden oluşmaktadır. İnce bağırsak motilitesi, tokluk durumunda temelde karıştırıcı ve ilerletici motor paternlerden oluşurken, açlık durumunda göç eden motor kompleks paterninden oluşmaktadır. İnce bağırsaktaki tokluk ve açlık motor paternleri besinlerin lümen içinde sırasıyla varlığını ve yokluğunu yansıtmaktadır. Her bir patern, ince bağırsak ESS'deki program kütüphanesinde yer alan ayrı bir program ile düzenlenmektedir (Wood, 2013).

Yemeğin yenmesini takiben ince bağırsak motilitesi tokluk motor programına geçer. Tokluk patterni, ince bağırsak içeriğinin hem ilerletilmesinden hem de karıştırmasından sorumludur. Bu dönemde, lümende bulunan besin içeriğinin etkisiyle peristaltizm ve karıştırıcı hareketler (segmentasyon) ESS refleksleri olarak meydana gelir.

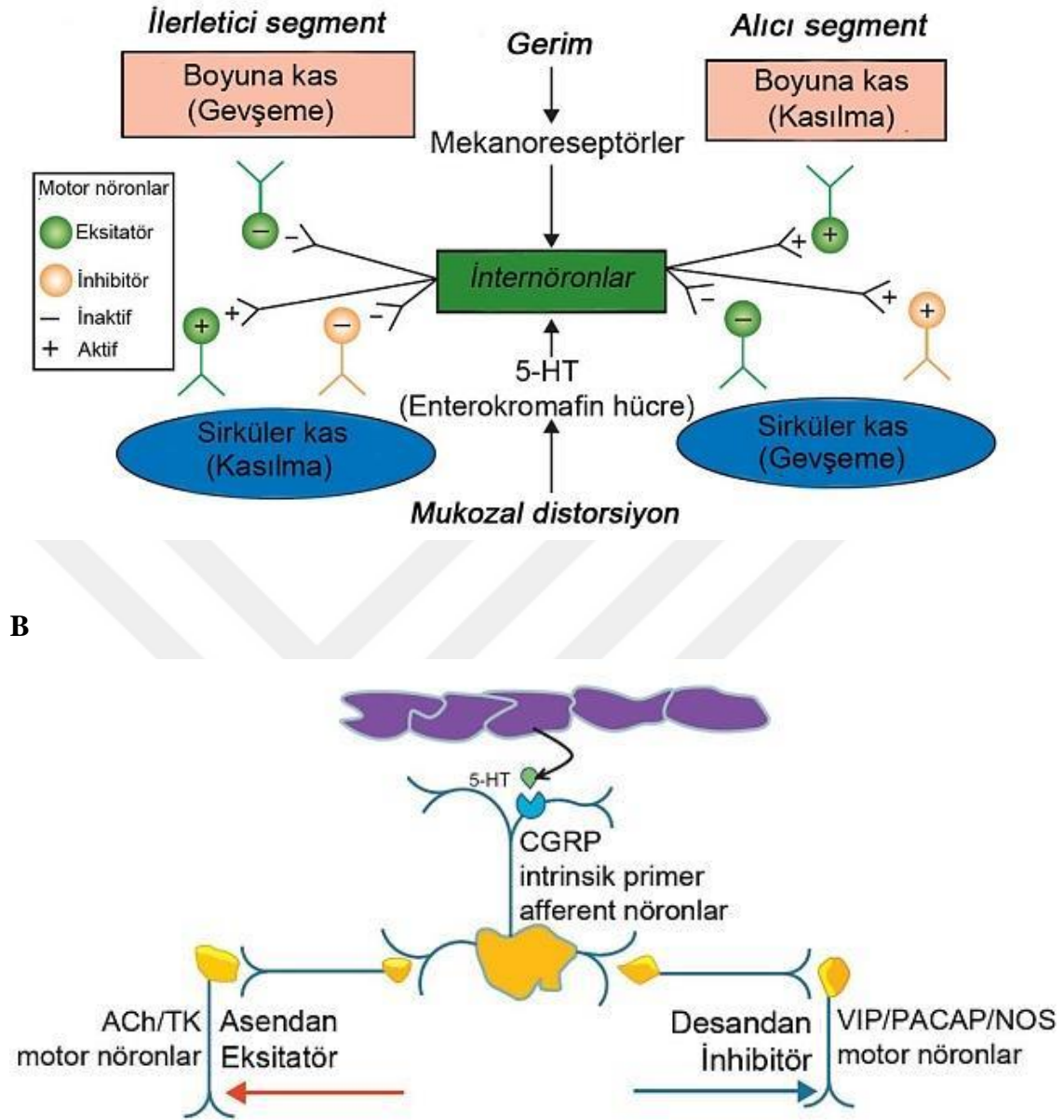
#### **Peristaltizm**

Peristaltik refleksi başlatan uyarılar mukozadaki sıkışma ve gazların ya da bağırsak içeriğinin neden olduğu mekanik gerimdir. Peristaltik refleks, lüminal içeriğin temelde anal yönde ilerletilmesini sağlarken, bir miktar da karıştırılmasına katkıda bulunur. Besinlerin ilerletilmesi, yenen besinlerin, sıvıların, Gİ sekresyonların ve mukozadan dökülen hücrelerin sindirim kanalı boyunca kontrollü hareketidir. Bu refleks, kasılmaya neden olan proksimal eksitatör yanıt ve gevşemeye neden olan distal inhibitör yanıt olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (Sarna ve ark., 1989). İlerletici segment olarak adlandırılan ve bolusun proksimal kısmındaki bağırsak bölümünde görülen kasılma asendan kontraksiyon olarak adlandırılırken, alıcı segment olarak adlandırılan ve bolusun distalindeki bağırsak bölümünde görülen gevşeme desendan gevşeme olarak adlandırılmaktadır. Asendan kontraksiyon bolusun proksimal tarafında sirküler kasın kasılması ve eş zamanlı olarak boyuna kasın gevşemesiyle karakterize iken, desendan gevşeme kimusun distal tarafında boyuna kas kasılması ve sirküler kasın

gevşemesiyle karakterizedir. Günümüzdeki bilgiler ışığında peristaltik refleksin oluşum mekanizması kısaca şu şekilde özetlenebilir:

1. Peristaltik refleks devresi iki farklı şekilde başlatılabilir. Bağırsak duvarının gerimi intrinsik mekanoreseptörleri direkt olarak uyarırken, mukozal gerim enterokromafin benzeri hücreleri uyararak bu hücrelerden serotonin salıverilmesine neden olur.
2. Salıverilen serotonin CGRP içeren intrinsik primer afferent nöronlardaki 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerine bağlanarak bunları aktive eder.
3. İntrinsik afferent nöronlar asendan ve desandan yöndeki internöronları CGRP salınımı aracılığıyla aktive eder.
4. Aktive olan internöronlar distansiyon noktasının asendan ve desandan kısmındaki eksitatör ya da inhibitör motor nöronları aktive eder.
5. Sirküler kaslar, asendan kısımda ACh ve TK içeren eksitatör motor nöronların aktivasyonu ile kasılırken, desandan kısımda VIP, NOS ve pitüütery adenilaz siklaz (PACAP) içeren inhibitör motor nöronların aktivasyonu ile gevşer.
6. Eş zamanlı olarak uzunlamasına kaslar ise asendan kısımda VIP, NOS ve PACAP içeren inhibitör motor nöronların aktivasyonu ile gevşerken, desandan kısımda asetilkolin ve TK içeren eksitatör motor nöronların aktivasyonu ile kasılır.
7. Böylece, kimusu arkadan iten bir kuvvet oluşturulurken ilerleyeceği bölümün çapı artırılır ve kimusun anal yöne ilerletilmesi sağlanır (Şekil 15) (Costall ve ark., 1993; Grider ve Jin, 1994; Grider ve ark., 1996; 1998, Tuladhar ve ark., 1996; 2003).

**A**



**Şekil 15.** Gerim ve distorsiyonla oluşan peristaltik refleks devresi (A: Wood, 2013'den, B: Bitar ve ark., 2012'den uyarlanmıştır) **ACh:** asetilkolin, **CGRP:** kalsitonin geni ile ilişkili peptid, **NOS:** nitrikoksit sentaz, **PACAP:** pitüitery adenilaz siklaz, **VIP:** vazoaktif intestinal polipeptid, **5-HT:** serotonin

Peristaltik refleksi indükleyen en güçlü uyarı radyal gerimdir (Crema ve ark., 1970). Mukozanın soyulması veya luminal topikal anesteziğin uygulanması ile peristaltik refleksi ortadan kaldırması gerimi algılayan reseptörlerin mukozadaki intrinsik primer duyu nöronları olduğunu göstermektedir. Ancak, gümüş nitrat veya tannik asit tarafından mukozanın kimyasal olarak haraplanmasına rağmen körelmiş

reflekslerin devam ettiğini gösteren çalışmalar, non-mukozal reseptörlerin varlığına da işaret etmektedir (Ginzel, 1979; Furness ve ark., 1995).

Peristaltik reflekse aracılık eden transmitterler kapsamlı olarak çalışılmıştır. Düşük seviyedeki uyarı ile artan kontraksiyonlar atropinle kısmen inhibe olurken, yoğun radyal gerim tarafından indüklenen kontraksiyonlar ise TK reseptör antagonistleri ile bloke olmaktadır. Bu durum peristaltik refleksteki kasılmaların hem muskarinik hem de TK reseptörleri aracılığıyla olduğuna işaret etmektedir (Kosterlitz ve Robinson, 1957; Grider, 1989). Asetilkolin, P maddesi ve nörokinin A'nın, radyal gerimle salınarak kontraksiyona neden oldukları gösterilmiştir (Grider, 1989). Muskarinik M<sub>1</sub> reseptörleri internöronal iletimde rol oynarken M<sub>3</sub> reseptörleri daha çok düz kas kontraksiyonuna aracılık etmektedir (Izzo ve ark., 1999). Kobaylarda nörokinin 1 (NK1), NK2 ve NK3 reseptörlerinin hepsinin peristaltizmde kolinerjik yollarla uyum içinde rol aldığı gösterilmiştir (Holzer ve ark., 1998; Tonini ve ark., 2001). Desandan relaksasyondaki mediyatörler ise her ikisi de peristaltizm sırasında aynı anda salınan VIP ve NO'dur (Grider, 1993). Kapsaisine duyarlı afferent nöronlar peristaltizmin hem asendan hem de desandan kısmında rol almaktadır (Grider ve Jin, 1994).

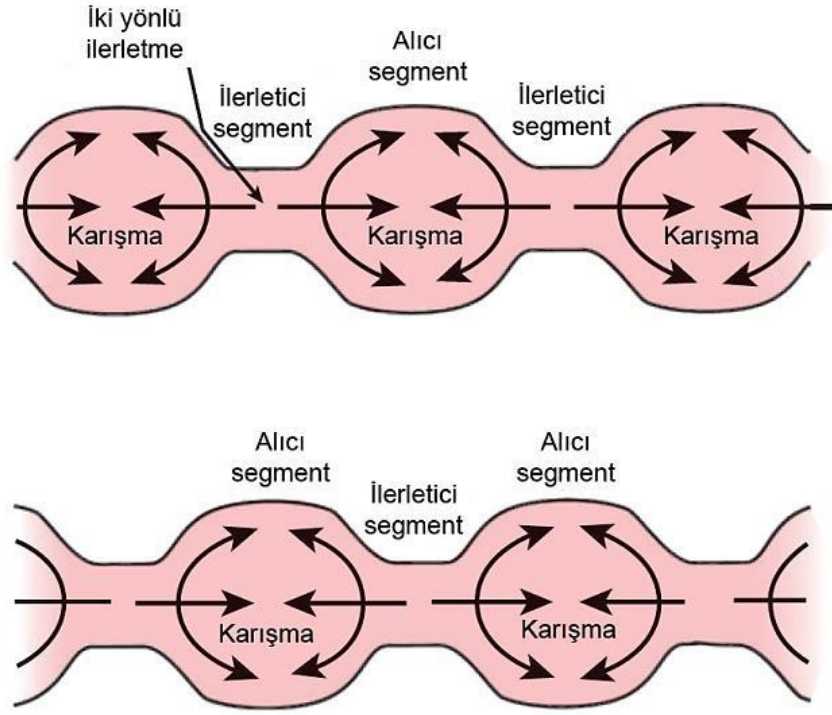
Başka nörohumoral maddeler de peristaltik refleksin modülasyonunda rol alabilir. Peristaltik refleksin oluşmasına neden olan eşik değerin klonidin ile artırılması  $\alpha_2$ -adrenoreseptör yollarının buradaki inhibitör etkilerine işaret etmektedir (Herbert ve ark., 2002). Met-enkefalin salınımının azalması da, VIP ve NO salınımı kaynaklı relaksasyona neden olmaktadır. Diğer taraftan  $\mu$  and  $\kappa$  reseptörleri aracılığıyla opioidler, kobay ince bağırsağında peristaltizmi inhibe etmektedir (Shahbazian ve ark., 2002). Endojen purinerjik yollar P<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu ile peristaltizmi baskılamaktadır (Heinemann ve ark., 1999). Sıçanlarda adenozin A<sub>1</sub> reseptörlerinin aktivasyonu proksimal kasılmaları artırırken distal relaksasyonu inhibe eder ve tam tersine A<sub>2</sub> reseptör stimülasyonu ise proksimal kasılmaları inhibe eder (Storr ve ark., 2002). Cannabinoid CB<sub>1</sub> reseptör yollarının uyarılması kobay ileumunda peristaltizmi inhibe eder (Heinemann ve ark., 1999). Sıçan duodenum ve ileumunda proksimal kontraksiyonlar, CCK'nin CCK<sub>1</sub> ve CCK<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde eşzamanlı etkisiyle bloke edilir (Giralt ve Vergara, 2000; Storr ve ark., 2003). Endotelin, ET<sub>A</sub> reseptör aktivasyonu ile kobay ince bağırsağında peristaltizmi aktive ederken, ET<sub>B</sub> aktivasyonu

ise inhibe eder (Shahbazian ve Holzer, 2000). ET<sub>B</sub> antagonistinin peristaltizmi arttırması ET<sub>B</sub> reseptörlerinin fizyolojik modölatör olarak görev alabileceğini işaret etmektedir. Estradiol ve progesteron kobay ince bağırsağında peristaltik refleks oluşması için gerekli eşik değerini artırır (Heinemann ve ark., 2002).

Genellikle intrinsik sinirlerin peristaltik reflekse aracılık ettiği düşünülse de, bazı kaynaklar ekstrinsik yolların da peristaltik reflekste rol aldığını göstermektedir. Örneğin izole dokularda ekstrinsik denervasyon ile bazal CGRP seviyeleri azalır ve mukozal uyarıyla aktive olan peristaltik refleks değişmezken, kas gerimiyle aktive olan peristaltik refleks ortadan kalkar (Grider, 1994). Bu bulgular ekstrinsik duysal yolların gerimle oluşan peristaltik refleks yanıtına aracılık ettiğini, intrinsik yolların ise daha çok mukozal uyarıyla aktive olan peristaltizme aracılık ettiğini göstermektedir. CGRP antagonistlerinin her iki uyararla oluşan peristaltizmi ortadan kaldırması, CGRP'nin hem ekstrinsik ve hem de intrinsik yollarda rol aldığını göstermektedir.

#### **Karıştırıcı Hareketler (Segmental Kasılmalar)**

Karıştırıcı hareketler, sindirim işlevi sırasında ince bağırsağın X-ışınları ve manyetik rezonans görüntülemelerindeki görünülerinden dolayı segmental kasılmalar ya da segmentasyon olarak da isimlendirilir. Segmentasyon görünümünün nedeni, ince bağırsak boyunca sadece çok kısa mesafeler boyunca ilerleyen ve birçok noktada eş zamanlı olarak oluşan peristaltik kasılmalarından dolayıdır. Genişlemiş lümene sahip olan alıcı segmentler, bu segmentlerin her iki yanındaki kısa propulsif segmentleri oluşturan sirküler kas kasılmalarıyla birbirinden ayrılır (Şekil 16). Her bir propulsif segment, her iki yönde açılan ve içeriğin karıştırılacağı alıcı segmentlere doğru kimusu hızla aktarır. Bu durum, kimusun bağırsakta oluşturduğu gerimin etkisiyle bağırsağın tüm uzunluğu boyunca birbirine yakın noktalarda sürekli olarak meydana gelir. Elektriksel yavaş dalgaların ve bunlarla ilişkili kasılmaların frekansının ince bağırsağın proksimal bölgelerinde daha yüksek olması ve karıştırıcı hareketlerin peristaltik doğası, luminal içeriğin zaman geçtikçe net olarak aboral yönde ilerletilmesini sağlar (Wood, 2013).



**Şekil 16.** İnce bağırsakta karıştırıcı hareketler (segmental kasılmalar) (Wood, 2013'an uyarlanmıştır)

### **Tokluk Motor Paterninin Düzenlenmesi**

Tokluk kasılmalarının %44'ü ilerlemez. Bu kasılmaların % 90'ı 30 cm'den daha az mesafelere geç ederken %66'sı ise 9 cm'den daha az mesafelere geç eder (Kerlin ve ark., 1982). İnce bağırsak tokluk patterni prematüre bebeklerde kaydedilebilir. Bu durum yaşam süresince tokluk paterninin varlığını gösterir (Baker ve Berseth, 1995).

Tokluk paterninin süresi besinin kalori içeriği ve niteliğine bağlıdır (Von Schonfeld ve ark., 1998). Köpeklerde 250 kalorilik karışık bir besin içeriği, 3 saatten fazla süren bir tokluk motor paternini indükleyebilir. İnsanlarda tokluk patternini indüklemek için gereken sınır bilinmemektedir, fakat 345 kcal'lik bir besin içeriği, açlık paternini 90 dakikadan daha uzun bir süre kesintiye uğratar (Kumar ve ark., 1986). Çoğunlukla 18 karbonlu trigliserid içeren fıstık yağı, eş değerde kalori içeren süt proteini ya da sukroza göre daha uzun bir süre (>8 saat) tokluk kasılmalarını indükler (De Wever ve ark., 1978). İnsanlarda %9 yağ içeren 400 kcal'lik bir besin, yaklaşık 300 dakika boyunca açlık paternini bozarken, %50'lik yağ içeren bir besin ise tokluk periyodunu yaklaşık 410 dakikaya uzatır (Soffer ve Adrian, 1992). Uzun zincirli



trigliseridler açlık paternini tokluk paternine dönüştürürken, orta zincirli trigliseridler ise eş değer kaloriye sahip olsalar bile açlık paterni üzerine etkileri yoktur (Verkijk ve ark., 1997).

İnce bağırsak motilitesinin toklukta ki karıştırma paternini ESS programlar. Ancak tokluk patterninin indüklemesi için ince bağırsağın ekstrinsik innervasyonu önemlidir. Besin görüntüsünün ve kokusunun köpeklerde açlık paternini bozuyor olması tokluk patterninin başlamasında sefalik fazın önemli olduğunu ortaya koymaktadır. İnsanlarda yalancı besleme duodenumda açlık paternini bozar fakat tokluk kontraksiyonlarına neden olmaz (Pouderoux ve ark., 1995). Bilateral vagotomi, splanektomi, mezenterik gangliyonektomi ve total ekstrinsik denervasyon, tokluk durumunun başlamasını önlemez; fakat bilateral vagotomi tokluk süresini kısaltır ve besin alımı zamanından tokluk kontraksiyonlarının başlamasına kadar geçen süreyi arttırır (Marik ve Code, 1975; Sarr ve Kelly, 1981). Bu bulgular ekstrinsik yolağın tokluk paternini module ettiğini göstermektedir.

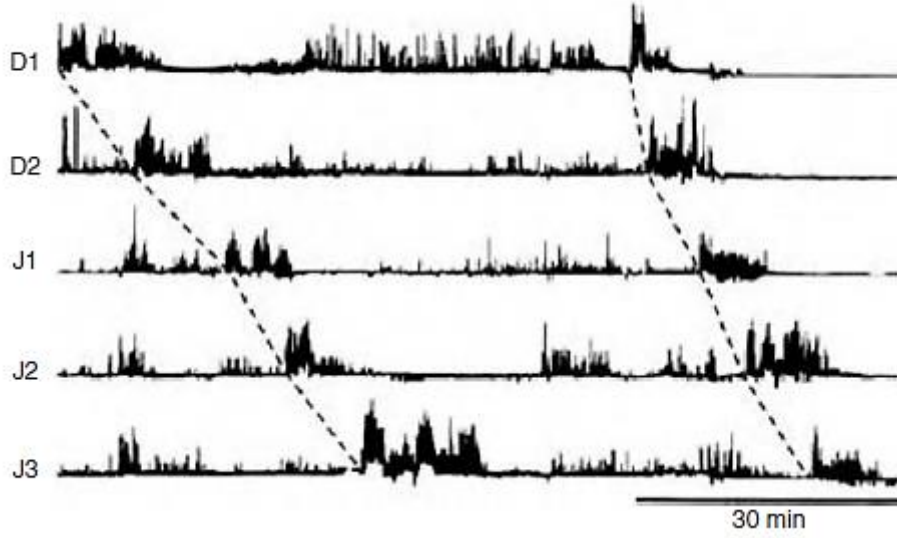
Kesin olarak kanıtlanmış olmasa da CCK'nın tokluk patterninin olası mediyatörlerinden biri olduğuna dair önemli bulgular elde edilmiştir. Sıçanlarda duodenuma tripsin inhibitörünün perfüze edilmesinin ardından salıverilen endojen CKK'in vagal afferentlerdeki CCK<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak açlık paternini bozduğu gösterilmiştir (Rodriguez-Membrilla ve Vergara, 1997). Yine sıçanlarda intavenöz CCK<sub>2</sub> reseptör blokajı veya CCK<sub>1</sub> reseptör antagonistinin santral uygulanması, besin alınımına cevap olarak normalde oluşması beklenen açlık paterninin kaybolmasını engeller (Rodriguez-Membrilla ve ark., 1995). CKK reseptör antagonistleri tokluk yanıtlarını veya besin alınımından sonraki açlık paterninin ortadan kaldırılmasını azaltır fakat önlemez (Niederau ve Karaus, 1991).

Gastrin, insülin, glukagon, nörotensin, nöromedin N, enkefalinler ve prostaglandin E<sub>2</sub> dahil olmak üzere diğer birçok mediyatör de açlık paternini inhibe eder ve tokluk paternine benzer paternlerin oluşmasını indükler (Marik ve Code, 1975). CCK'da olduğu gibi gastrin de proksimal ince bağırsak motilitesini uyarır ancak tokluk paternini oluşturmaz ve gastrin salınımı tokluk periyodu süresinde devam etmez (Wingate ve ark., 1978). Fıstık yağı tokluk paterninin oluşumuna neden olur ancak plazma gastrin ya da insülin miktarını arttırmaz (Eeckhout ve ark., 1978). Nörotensinin insan ve sıçanlarda tüm ince bağırsak boyunca açlık paternini tokluk paternine

dönüştürmesinden dolayı, tokluk motilitesinin bir mediyatörü olduğu ileri sürülmektedir (Al-Saffar ve Rosell, 1981). Ayrıca, sıçanlarda nörotensin antagonistleri tokluk paterninin süresini azaltmaktadır (Pellissier ve ark., 1996). Motilin açlık aktivitesinin başlatmasında önemli olsa da tokluk durumunda fonksiyonu yoktur ve besin alınımından sonra motilin seviyesi hızlı bir şekilde düşmektedir. Bu bulgulara ek olarak tokluk paterninin başlatılması için motilin salınımının baskılanması gerektiği de gösterilmiştir (Lee ve ark., 1983a).

#### **2.4.6. İnce Bağırsak Açlık Motilite Paterni**

İnce bağırsakta açlık durumunda oluşan motilite paterni, ilk kez 1969 yılında Szurszewski tarafından tanımlanmış olan göç eden motor kompleks olarak adlandırılmaktadır (Şekil 17) (Szurszewski, 1969). Yemekten 2-3 saat sonra besinlerin sindirimi ve emilimi tamamlandığında açlık dönemi motor programına geçilir. Göç eden motor kompleksin esas görevi, sindirilmemiş besin kalıntılarını ve miadını doldurmuş enterositleri kalın bağırsağa ilerletmek ve böylece ince bağırsakta bakterilerin çoğalmasını engellemektir. Bu açıdan MMC “bağırsak temizleyicisi” olarak işlev görür (Carlson ve ark., 1972). Örneğin morfin verilen sıçanlarda MMC siklusunun bozulması nedeniyle ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasının görülmesi MMC paterninin önemini kanıtlar (Nieuwenhuijs ve ark., 1998). Göç eden motor kompleksin kaynağını oluşturan elektiksel değişimler ise göç eden miyoelektrik kompleks (MMC) olarak tanımlanmaktadır (Szurszewski, 1969). Göç eden motor kompleks ince bağırsak lümenine basınç algılayıcıların ya da bağırsak serozal yüzeyine gerimi algılayan transdüsların yerleştirilmesiyle gözlemlenirken, göç eden miyoelektrik kompleks bağırsak duvarına yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmektedir.



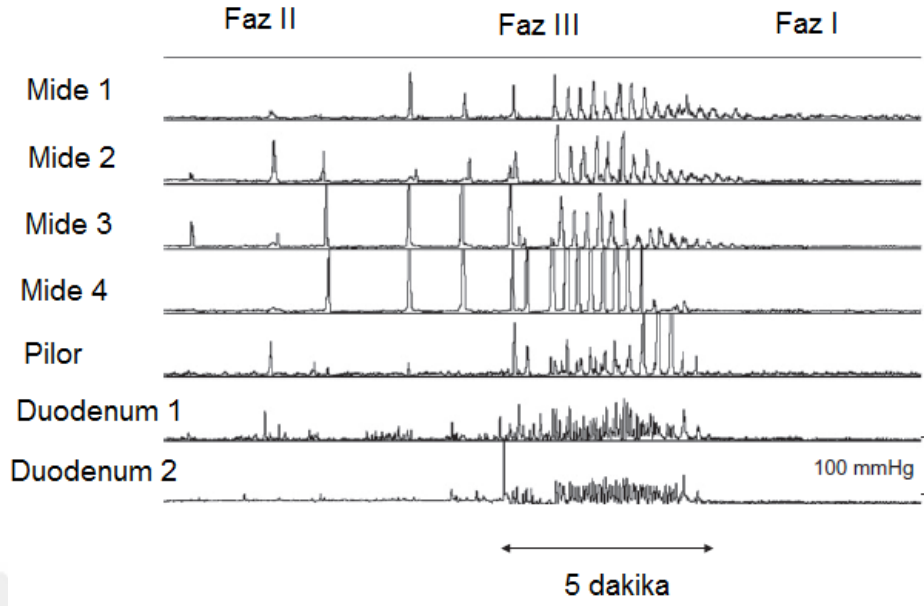
Şekil 17. İnsanda manometrik kayıtlarla elde edilen ince bağırsak MMC kaydı (Soffer ve ark., 1998)

İnsanda göç eden motor kompleksin toplam süresi 84-122 dakika arasında değişen 3 fazdan oluşur (Şekil 17 ve 18).

**Faz I:** Kasılmaların olmadığı sessizlik dönemidir. Bu dönem üzerinde dikensi dalgaların (aksiyon potansiyeli) olmadığı yavaş dalgalardan oluşur (Itoh ve ark., 1978). Bu faz, siklus uzunluğunun %40-60'ını oluşturur ve insanda yaklaşık 45-60 dakika kadar sürer (Gregersen ve ark., 1990).

**Faz II:** Aralıklı, düzensiz, düşük genliğe sahip kasılmaların olduğu dönemdir. Bazı yavaş dalgalarda az sayıda ve düzensiz dikensi dalgalar mevcuttur (Itoh ve ark., 1978). Bu faz, siklusun uzunluğunun %20-30'unu oluşturur ve insanda yaklaşık 30-45 dakika kadar sürer (Gregersen ve ark., 1990).

**Faz III:** Yüksek genliğe sahip yoğun kasılmaların gerçekleştiği dönemdir. Tüm yavaş dalgalar sırasında maksimum sayıda dikensi dalga aktivitesi oluşur. Lümen içeriğinin distale doğru ilerletildiği/süpürüldüğü dönemdir. Bu dönem insanda 5-15 dakika kadar sürer (Itoh ve ark., 1978). Faz III'ün bir kısmı ince bağırsağın sonlarına ulaştığında, duodenumda yeni döngü başlar (Şekil 12). Tüm sağlıklı bireylerde Faz III evresi, açlık süresinin tamamı boyunca döngüsel olarak gelişmektedir (Soffer ve ark., 1998).



Şekil 18. İnsanda göç eden motor kompleksin fazları (Soffer ve ark., 1998'den uyarlanmıştır)

Besin kalıntılarını etkili şekilde temizleyen faz III evresinde toplam besin akışının %50'si gerçekleşir (Kerlin ve ark., 1982). Genç bireyler (18-39 yaş) ve yaşlı bireyler (40-69) arasında MMC özellikleri bakımından herhangi bir niteliksel farklılık yoktur. Ancak 80 yaşından sonra bireylerde Faz III göç etme hızı azalmaktadır (Fich ve ark., 1989). Erkekler ile menstrual dönemdeki kadınlar karşılaştırıldığında ise, kadınlarda menstrual siklusun hem luteal hem de foliküler evresi boyunca kasılma amplitüdüleri daha yüksek ve faz III yayılım hızları daha yavaştır (Aytuğ ve ark., 2001).

Uyku ve uyanıklık sırasında ince bağırsak motor paternleri, çok ince farklılıklar göstermektedir. Göç eden motor kompleks uyanıklık süresince 2.5 kat daha hızlı göç ederken, geceleri ise yavaş fakat daha büyük kasılma amplitüdüleri gösterir (Kumar ve ark., 1986). Uyku sırasında MMC periyodu ve faz II süresi daha kısa iken, faz I süresi daha uzundur (Wilson ve ark., 1994).

#### a. Göç Eden Motor Kompleksin Nöral Düzenlenmesi

İntestinal MMC'nin nöronal düzenlenmesi intrinsik ve ekstrinsik komponentleri kapsamaktadır. Ritim başlatıcı ICC-MY'lerden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda, MMC üretiminin ve yayılımının korunduğunun gösterilmiş olması, MMC için yavaş dalgaların zorunlu olmadığını düşündürmektedir (Spencer ve ark., 2003). Vagus ve splantik sinirlerden gelen ekstrinsik inervasyon ise MMC'de modülatör olarak işlev görmektedir. Bilateral trunkal vagotomi ve süperiyor ve inferiyor mezenterik

gangliyonların ortadan kaldırılması, sempatektomi ve ince bağırsaktaki tüm ekstrinsik denervasyon işlemleri MMC siklus süresini ve düzenliliğini kısmen değiştirirse de, MMC siklusunu tamamen ortadan kaldırmamıştır (Marik ve Code, 1975; Hashmonai ve ark., 1987; Balint ve ark., 2001). Bilateral vagotomi MMC siklus süresini arttırırken, jejunum ve ileumdaki ekstrinsik sinirlerin kesilmesi MMC siklus süresini ve faz III yüzdesini azaltırken aynı zamanda duodenal-jejunal faz III aktivitesinin koordinasyonunu bozar (Marik ve Code, 1975; Heppel ve ark., 1983). Köpeklerde vagus sinirinin denervasyonu intestinal faz III evresi üzerinde etki göstermezken, faz II aktivitesini kısaltmaktadır (Chung ve ark., 1983).

Enterik gangliyonlar ince bağırsak MMC yayılımını düzenlemektedir. İzole ve denerve edilen bağırsak segmentleri vücut dışında da olsa anal yönde yayılan spontan faz III aktivitesi göstermektedir ve bu faz III aktivitelerinin döngüsü ana bağırsak segmentinden farklılık göstermektedir (Sarr ve Kelly, 1981). Benzer şekilde, önce kesilen ve daha sonra tekrar uç uca eklenen pek çok bağırsak segmentinin her birinde bağımsız faz III aktivitesi görülmektedir (Matsumoto ve ark., 1986). Bu bulgular, ESS'nin devamlılığının bağırsak segmentleri boyunca döngünün senkronizasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu modelde, anastomozları takip eden 45. günde koordineli MMC döngülerinin tekrar oluşması, enterik sinir bağlantılarının rejenere olduğunu göstermektedir (Matsumoto ve ark., 1986; Galligan ve ark., 1989). Kobaylarda, miyenterik gangliyonların haraplanmasıyla yapılan uzunlamasına miyomektomi, faz III yayılımını %50-60 oranında engellemektedir. Bu durum MMC siklusun devamlılığında miyenterik pleksusların önemini vurgulamaktadır (Galligan ve ark., 1989). Benzalkonyum hidrokloridin serozal uygulanması ile miyenterik gangliyonların selektif olarak haraplanması, MMC siklusunu bozar fakat tamamen ortadan kalkmaz. Bu sonuçlar, MMC siklusunun devam etmesinde derin kas pleksusu ve submukozal pleksusun önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir (Fox ve Bass, 1984).

Kolinerjik ve nonkolinerjik yollar MMC kasılmalarına katılmaktadır. Köpeklerde atropin, nöral toksin olan tetradotoksin ve gangliyonik blokör olan heksamotonyum intravenöz olarak uygulanması MMC siklusunu ortadan kaldırmaktadır (Ormsbee ve ark., 1979). Brikas (1990) koyunlarda yaptığı çalışmada, intravenöz ve intraserebroventriküler yoldan uygulanan  $\alpha$ 2-adrenoseptör agonistinin ileumdaki

MMC'yi engellediğini ve  $\alpha 2$ -adrenoseptör antagonisinin intravenöz ve intraserebroventriküler yoldan tek başına uygulanmasının ileumda MMC'yi bozarak dikensi potansiyellerin oluşumuna neden olduğu göstermiştir. Ayrıca, yine aynı çalışmada  $\alpha 1$ -adrenoseptör agonisti olan fenilefrinin intraserebroventriküler uygulanmasının etkisiz iken, intravenöz uygulanmasının ileumda MMC'yi bozarak dikensi potansiyellerin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak MMC üzerine santral  $\alpha 2$ -adrenoseptörlerinin inhibitör, periferik  $\alpha 1$ -adrenoseptörlerinin ise uyarıcı etkili olduğu iddia edilmektedir (Brikas, 1990). Benzer şekilde köpeklerde  $\alpha 2$ -adrenoseptör agonisti ise MMC paternini ortadan kaldırırken, bu etki yohimbin tarafından antagonize edilmektedir (Maugeri ve ark., 1994). İnsanlarda  $\alpha 1$ -adrenoseptör agonisti fenilefrin ise ileal faz III aktivitesini tetiklerken bu etki  $\alpha 1$ -adrenoseptör antagonisti prazosin ile inhibe edilmektedir (Hansen, 2002). Nonselektif  $\beta$ -adrenoseptör agonisti izoprenalin MMC paternini inhibe ederek düzensiz spike aktivitesine neden olmaktadır. Bu etki, nonselektif  $\beta$ -adrenoseptör antagonisti ve  $\beta 2$ -adrenoseptör antagonisti asetobutolol ile ortadan kaldırılırken,  $\beta 1$ -adrenoseptör antagonisti izoprenalin ise değişmemiştir (Thollander ve ark., 1996). Bu bulgular, santral ve periferik adrenerjik sistemin MMC paterninin düzenlenmesi ve modülasyonunda görev aldığını teyit etmektedir.

#### **b. Göç Eden Motor Kompleksin Nörohumoral Düzenlenmesi**

Mide ve proksimal ince bağırsakta faz III, duodenum mukozasından salıverilen motilin hormonun etkisiyle oluşur (Heitz ve ark., 1978). Motilin reseptörleri, insan duodenumundaki ve kolondaki enterik nöronlarda eksprese edilir ve G protein kenetlidir (Feighner ve ark., 1999). Ayrıca motilinin hipokampus, talamus, hipotalamus, amigdala, serebellum ve vagusta da bulunduğu farklı hayvan modelleri ile gösterilmiştir ancak, bu noktadaki motilinin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Nilaver ve ark., 1982; Depoortere ve ark., 1997; Depoortere ve Peeters, 1997; Thielemans ve ark., 2001). Sağlıklı insanlarda faz III kompleksi, zamansal olarak plazma motilin seviyesi artışı ile ilişkilidir ve motilin infüzyonu ile erken faz III aktivitesi indüklenebilmektedir (Itoh ve ark., 1978). Motilin ile indüklenen faz III aktivitesi ile kendiliğinden oluşan faz III aktivitesinin yayılım hızı, amplitüdü ve süresi aynıdır (Itoh ve ark., 1976).

Motilin sekresyonunun fizyolojik uyararı bilinmemektedir. Periyodik motilin dalgalanmalarının, atropin ve heksamotonyum ile bloke edilmesi, kolinerjik yolların

önemini kanıtlamaktadır (Lee ve ark., 1983). Vagal uyarılar, kolinerjik agonistler, opioid ajanlar ve duodenumdaki pH değişiklikleri ile motilin salınımı uyarılır, ancak motilin salınımının düzenlenmesinde bu uyarıların rolleri bilinmemektedir (Mitznegg ve ark., 1976; Lee ve ark., 1981; 1983). Benzer şekilde NOS inhibitörleri, plazma motilin seviyesindeki artışa ve faz III benzeri antroduodenal aktiviteye neden olmaktadır (Mizumoto ve ark., 1997).

Proksimal ve distal ince bağırsakta, faz III aktivitesinin motiline bağımlılığı farklılık göstermektedir. Trietz ligamentinin distalinden kaynaklanan ektopik kompleksler sıklıkla plazma motilin seviyesi artışları ile korrele değildir (Poitras ve ark., 1980). Benzer şekilde motilin antiserumlarının distal jejunumdaki ve ileumdaki faz III üzerine etkileri, minimal seviyededir (Matsumoto ve ark., 1986; Lee ve ark., 1983). Bu bilgilere paralel olacak şekilde duodenumda motilin üreten dokuların alınmasından sonra, jejunum ve ileumda ektopik faz III kompleksleri oluşmaktadır (Malfertheiner ve ark., 1989). Bu bulgular, orta ve distal ince bağırsakta faz III aktivitesinin oluşmasının motilinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Motilinden başka MMC döngüsünün oluşması ve/veya düzenlenmesinde rol aldığı düşünülen diğer peptidler arasında somatostatin ve pankreatik polipeptid (PP) de sayılabilir (Aizawa ve ark., 1981; Owyang ve ark., 1983; Feurle ve ark., 2001). Somatostatin her 20-30 dakika da bir faz III kompleksinin oluşmasına neden olur, fakat gastrik motor aktivite baskılandığı için oluşan kompleksler fizyolojik değildir. Ayrıca somatostatin ile indüklenen komplekslerde faz II bulunmaz ve bağırsak transiti artması gerekirken azalır (Owyang ve ark., 1983). Bu nedenle, somatostatinin distal ince bağırsaktaki motilinden bağımsız MMC döngüsünde rol alabileceği düşünülmektedir. Pankreas tarafından sentezlenen pankreatik polipeptidin plazma seviyesi, faz III aktivitesinden hemen önce pik yapar (Keane ve ark., 1980). Ayrıca, ekzojen motilin uygulamasının 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin de rol aldığı vagal-kolinerjik yollar aracılığıyla PP salınımına neden olduğu gösterilmiştir (Mochiki ve ark., 1997). Ancak, plazma faz III seviyesine benzer seviyelere ulaşacak düzeyde pankreatik polipeptid uygulanması açlık ince bağırsak motilitesini değiştirmemiştir (Hall ve ark., 1983).

NOS inhibitörlerinin daha hızlı MMC döngülerine neden olması endojen NO'nin MMC'nin için fizyolojik bir inhibitör olabileceğini göstermektedir (Sarna ve ark., 1993; Russo ve ark., 1999). Tam tersine NO donorü sodyum nitropurusid sıçanlarda

MMC siklusunun yemek sonrası patterne girmesini indükleyerek MMC siklusunu bozmaktadır (Rodriguez-Membrilla ve ark., 1995). Selektif VIP reseptör antagonistlerinin, NO donorunun bozucu etkisini bloklaması, NO'in meydana getirdiği fizyolojik etkilerin VIP aracılı olduğunu göstermektedir (Hellstrom ve Ljung, 1996). Sıçanlarda nörokinin A uygulanmasının faz II benzeri aktiviteleri indüklediğinin gösterilmesi de dahil olmak üzere birçok bulguya dayanarak, miyenterik pleksustaki peptiderjik nöronların MMC aktivitesinin koordinasyonunda rol aldığı iddia edilmektedir (Galligan ve ark., 1989; Lordal ve ark., 1997; Schmidt ve ark., 2002).

Endojen serotoninin, intestinal MMC'nin fizyolojik bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktığı iddia edilmektedir. Serotonin MMC'nin siklus süresinin kısalmasına ve ilerleme hızının artmasına neden olur (Siegle ve Ehrlein, 1989; Lordal ve ark., 1998). Sıçanlarda serotonerjik nöronların 5,6- ve 5,7-dihidroksitriptamin ile haraplanması, MMC periyodunun uzamasına ve yayılım hızının azalmasına neden olmuştur (Pineiro-Carrero ve ark., 1991). Ayrıca, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> antagonistleri faz III aktivitesinin inhibisyonuna ve siklus süresinin uzamasına neden olmaktadır (Itoh ve ark., 1991; Lordal ve Hellstrom, 1999; Bush ve ark., 2001; Axelsson ve ark., 2003). Diğer serotonin reseptörleri de MMC'nin kontrolünde rol alabilir. Örneğin 5-HT<sub>1</sub> agonisti olan sumatriptan faz II süresinin uzunluğunu arttırarak MMC süresini uzatabilir (Calvert ve ark., 2004).

Morfin prematüre (erken) intestinal faz III aktivitesini indüklerken,  $\mu$ -opioid reseptör antagonisti naloksan MMC siklusu süresinin 103'den 219 dakikaya kadar uzatır (Telford ve ark., 1983; Matsumoto ve ark., 1986). Sonuç olarak  $\mu$ -opioid reseptörlere bağlanan ligandlar, intestinal faz III aktivitenin oluşmasında ve yemekten sonra MMC döngüsünün yeniden başlamasında rol alabilir.  $\delta$ -opioid reseptör antagonistleri ise MMC döngüsünü inhibe etmez fakat açlık periyodu boyunca motilite endekslerini azaltır (Holle ve Steinbach, 2002). Oreksin A, MMC siklusu süresini doza bağımlı şekilde uzatır. Bu etkinin NOS inhibitörlerinin ön uygulaması ile inhibe edilmesi oreksin A'nın etkisinde nitreerjik yollarının rol oynadığını düşündürür. Duodenumdaki miyenterik nöronlarda orexin A ve nöronal NOS'un birlikte bulunduğu gösterilmiş olması bu düşünceyi desteklemektedir (Naslund ve ark., 2002; Ehrstrom ve ark., 2003). Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), NO bağımlı



yolakların aktivasyonu ile ince bağırsak transiti yavaşlatır ve MMC siklus süresini uzatır (Tolessa ve ark., 1998).

#### **2.4.7. İnce Bağırsak Motilitesini Etkileyen Peptidler**

Gastrointestinal peptidler genellikle ince bağırsak endokrin hücrelerde üretilen ve salınan küçük peptidlerdir. Bu peptidler fonksiyonel olarak özellikle besinlerin sindirimi ile ilgili sekresyonların Gİ kanal, karaciğer ve pankreastan salgılanması ve mide, ince ve kalın bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde görev alırlar (Tablo 2). Ayrıca bu peptidlerden bazıları periferik ya da santral etki ile (beyin-bağırsak aksı) besin alımı ve iştahın düzenlenmesine de katkı sağlarlar. Bu peptidler salıverilmelerini takiben parakrin ve/veya endokrin etki ile hedef hücrelerindeki özgül reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir (Chao ve Hellmich, 2012).

**Tablo 2.** Gastrointestinal peptidlerin motilite üzerine bilinen önemli etkileri (Gomez ve ark., 2012'den uyarlanmıştır) **CCK:** kolesistokinin, **MMC:** göç eden motor kompleks, **NPY:** nöropeptid Y, **SST:** somatostatin, **VIP:** vazoaktif intestinal polipeptid

Peptid	Salgılandığı yer	Uyaran	Motiliteye Etkisi
<b>Gastrin</b>	Duodenum ve mide (G hücreleri)	Protein sindirim ürünler	✓ MMC paternini bozarak tokluk paternine dönüştürür
<b>CCK</b>	Duodenum (I hücreleri)	Porein sindirim ürünleri, yağ ve yağ asitleri	✓ MMC paternini bozarak tokluk paternine dönüştürür ✓ Mide boşalmasını yavaşlatır
<b>SST</b>	Gİ kanal boyunca (D hücreleri) ve Langerhans adacıkları (delta hücreleri), sinir pleksus ve liflerinde	Lüminal asit ve diyetle alınan besinler (yağ)	✓ MMC süresini uzatır ✓ Peristaltizmi inhibe eder ✓ Gastrik motiliteyi inhibe eder
<b>Sekretin</b>	Duodenum ve jejunum (S hücreleri)	Besin alımından sonra lüminal pH'n düşmesi	✓ Kolonik kasılmaları inhibe eder ✓ Mide boşalmasını yavaşlatır ✓ Özofageal sfinter tonus ve motilitesini azaltır
<b>VIP</b>	Süperiyör ve inferiyör mezenterik gangliyonlar ve miyenterik ve submukozal pleksuslar	Besine yanıt olarak salgılanmaz ve sebebi bilinmemekte	✓ Düz kasları gevşetir ✓ Peristaltik refleksde desandan gevşemeye katılır ✓ Alt özofageal ve iç anal sfinkterleri gevşetir
<b>NPY</b>	Gİ kanal boyunca sinir lifleri, submukozal ve miyenterik pleksuslarda	Besine yanıt olarak salgılanmaz ve sebebi bilinmemekte	✓ Kolon motilitesini inhibe eder ✓ İnce bağırsak motilitesini uyarır ✓ Tokluk paternini MMC siklusuna dönüştürür
<b>Motilin</b>	Duodenumda "M" ve "M <sub>0</sub> " hücrelerinde	Açlık ve diyetle alınan yağlar	✓ MMC'deki faz III kasılmaları oluşturur
<b>Nörotensin</b>	İleum ve kolonda (N hücreleri) ve miyenterik pleksuslarda	Diyetle alınan yağlar	✓ MMC'yi bozarak tokluk paternine dönüştürür
<b>Ghrelin</b>	Mide fundusunda (X/A benzeri endokrin hücrelerde)	Besin alımı (karbonhidrat ve yağlar)	✓ Bağırsak motilitesini/transitini artırır ✓ MMC siklus süresini kısaltır ✓ Tokluk paternini MMC paternine dönüştürür

**Tablo 2.** Gastrointestinal peptidlerin motilite üzerine bilinen önemli etkileri (Gomez ve ark., 2012'den uyarlanmıştır) **CCK:** kolesistokinin, **MMC:** göç eden motor kompleks, **NPY:** nöropeptid Y, **SST:** somatostatin, **VIP:** vazoaaktif intestinal polipeptid (Devamı)

<b>GLP-1</b>	İnce bağırsak (L hücreleri)	Besin alımı	✓ Mide boşalmasını yavaşlatır ✓ İnce bağırsak motilitesini azaltır (ileal fren) ✓ MMC siklus süresini uzatır
<b>GIP</b>	Proksimal jejunum ve duodenum (K hücreleri) ve pankreatik adacıklardaki $\alpha$ hücreleri	Besin alımı	✓ Mide boşalmasını yavaşlatır ✓ MMC siklus süresini uzatır

### **Kolesistokinin**

Kolesistokininin en iyi bilinen etkileri, enzimce zengin pankreatik ekzokrin salgısını uyarması, safra kesesi kontraksiyonuna neden olması, oddi sfinkterinde gevşemeye neden olması, mide boşalmasını yavaşlatması ve besin alımını azaltmasıdır. Besin alınımını takiben duodenumdaki I hücrelerinden kana salınan CCK düz kas hücreleri, nöronlar ve pankreatik asinar hücreleri üzerindeki CCK<sub>1</sub> reseptörüne bağlanarak işlev gösterir (Fried ve ark., 1991). Mide asidi, sindirilmiş protein ve yağların duodenuma girişi CCK salınımının temel uyaranlarıdır. Pankreas enzim salgılanmasını artırıcı etkisine ek olarak CCK'nın aminoasitle indüklenen insülin sekresyonunu da potansiyelize ettiği gösterilmiştir (Rushakoff ve ark., 1987).

Pankreatik sekresyonun uyarılmasıyla koordineli bir şekilde CCK doğrudan safra kesesi düz kaslarındaki CCK<sub>1</sub> reseptörlerine bağlanarak safra kesesini kasarken, indirekt olarak ise NO ve VIP gibi inhibitör nörotransmitterin salınımıyla Oddi sfinkterini gevşetir (Schjoldager ve ark., 1988; Wiley ve ark., 1988; Mourelle ve ark., 1993). Bu durum safra asitlerinin ve pankreatik ekzokrin sekresyonların duodenuma ulaşmasını sağlar (Takahashi ve ark., 1991). Duodenum içindeki safra asitleri negatif feedback mekanizması ile daha fazla CCK salınımını baskılar (Koop ve ark., 1996).

Kolesistokinin ayrıca mide boşalmasını yavaşlatır ve doyumluk hissini indüklemek suretiyle daha fazla besin alımını inhibe eder (Gibbs ve ark., 1973). Kolesistokininin mide boşalması ve besin alımını azaltıcı etkisinin, vagal afferent

nöronlar üzerindeki CCK<sub>1</sub> reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleştirildiği gösterilmiştir (Raybould ve Tache, 1988; Forster ve ark., 1990).

Kolesistokinin ve CCK analogları intestinal motiliteyi artırır fakat görülen bu motor patern, retrograd kasılmaları ve proksimal ince bağırsak kasılmalarını uyardığı için nonfizyolojik özellik gösterir (Wingate ve ark., 1978). Kolesistokinin, motilin salınım siklusunu etkilemeden MMC aktivitesini inhibe etmektedir. Endojen CCK vagal afferentlerdeki CCK<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak santral CCK<sub>1</sub> reseptör yolağını aktive ederek MMC siklusunu bozar (Niederau ve Karaus, 1991; Rodriguez-Membrilla ve ark., 1995; 1997).

### **Gastrin**

Gastrin, Gİ kanal içinde midenin antral bölgeleri ve duodenumda bulunan G hücreleri tarafından sentezlenir. Aynı zamanda gastrin bazı nöronlarda, fetal pankreas ve hipofiz bezinde de eksprese edilir (Brand ve Fuller, 1988; Wang ve Brand, 1990; Gittes ve ark., 1993; Read ve Shulkes, 1993). Gastrinin en iyi bilinen fizyolojik etkileri gastrik asit sekresyonunu, normal gastrik epitelyal hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını uyarmasıdır. Gastrinin mide asit sekresyonu üzerine olan etkisi CCK<sub>2</sub> reseptör antagonistiyle engellenmektedir (Walsh, 1994). Gastrin enterokromafin benzeri hücrelerden histamin salınımını uyararak da indirekt yoldan pariyetal hücrelerde asit sekresyonunu artırır (Sandvik ve Walduz, 1991). Ek olarak gastrin, histidin aminoasitinden histamin sentezini gerçekleştiren enzim olan histidin dekarboksilazın ekspresyonunu düzenler (Sandvik ve ark., 1994). İnsülin, glukagon, nörotensin, enkefalinler gibi gastrin de besin alımından sonra plazma seviyesi yükselmektedir. Bu yüzden gastrinin MMC paternini bozarak tokluk paternini indüklediği ileri sürülmektedir (Marik ve Code, 1975). Kolesistokin gibi gastrin de tek başına tokluk paternini indüklemeyebilir fakat proksimal kısımlarda intestinal motiliteyi uyarmaktadır (Eeckhout ve ark., 1978). Ayrıca akut streste intestinal tokluk periyodunun uzaması gastrin, PP ve SST salınımı ile ilişkilendirilir (Gue ve ark., 1989).

## Somatostatin

Somatotropin salınımını inhibe edici faktör (SRIF) olarak da bilinen somatostatin (SST), CCK, ghrelin, glukogan, gastrin, insülin gibi birçok Gİ peptid ve hormonun salınımını da inhibe etmektedir. Somatostatin safra asitlerin salınımını, safra kesesi kontraksiyonlarını, oksintik mukozadan asit sekresyonunu, intestinal motilite ve emilimi inhibe eder (Patel, 1999). Somatostatin pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan  $\delta$  hücrelerinden ve midenin antral ve oksintik bezlerindeki D hücrelerinden salıverilir. Somatostatin ayrıca miyenterik ve submukozal pleksustaki enterik nöronlarda da sentezlenerek, nörotransmitter/nöromodülatör olarak işlev görebilir (Costa ve ark., 1977).

İmmunohistokimya çalışmalar ile midedeki SST'in yanı sıra ince ve kalın bağırsak boyunca da somatostatin içeren D hücrelerin varlığı gösterilmiştir (Dalm ve ark., 2004). Domuzlarda yapılan bir çalışmada en yüksek SST konsantrasyonu jejunumda gösterilmiştir (Baldissera ve ark., 1985). İnce bağırsakta SSTR<sub>1</sub>, SSTR<sub>2</sub>, SSTR<sub>3</sub> olmak üzere 3 tip somatostatin reseptörü bulunur. Gastrointestinal kanalda SSTR<sub>1</sub> reseptörü düz kas gevşemesinin düzenlenmesinde görev alırken, SSTR<sub>3</sub> reseptörü ise mide ve ince bağırsak düz kas hücrelerinde kontraksiyonlara aracılık etmektedir (Gu ve ark., 1995; Murthy ve ark., 1996). Somatostatin 2 reseptörlerine sahip miyenterik nöronların NOS içerdiğinin gösterilmesi, bu reseptörlerin bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir (Allen ve ark., 2002). İnsan kolonundaki sirküler kas hücrelerinde sadece SSTR<sub>2</sub> reseptörü varken, boyuna kas tabakalarında ise SSTR<sub>1</sub>, SSTR<sub>2</sub>, SSTR<sub>3</sub> bulunur. Somatostatinin indüklediği kasılma yanıtları sirküler kasta SSTR<sub>2</sub> aracılı iken boyuna kasta ise SSTR<sub>1</sub> aracılıdır (Corleto ve ark., 2006). İnsanda SST'nin primer formu 28 aminoasitli SST-28'tir ve çeşitli besinlerin ağızdan alınmasına yanıt olarak dolaşımda görülür. Bu bulgu, sistemik SST'nin mideden değil, ince bağırsaktaki D hücrelerden kaynaklandığını göstermektedir (Ensinck ve ark., 1990).

Dolaşımdaki amino asitlerin, yağ asitlerin, peptidlerin ve prostaglandinlerin yanı sıra mide lümenindeki glukoz, yağ ve düşük pH, D hücreleri üzerindeki kemoreseptörleri uyararak SST salınımını uyarır (Penman ve ark., 1981). Somatostatin pariyetal hücreleri, G hücreleri ve enterokromafin benzeri hücrelerdeki SSTR-2

reseptörlerine bağlanarak gastrik asit sekresyonunu direkt ve indirekt yollarla baskılar (Piqueras ve ark., 2003).

Somatostatin ince bağırsaktaki açlık motor paternini ve elektriksel aktiviteyi inhibe etmektedir (Ormsbee ve ark., 1978; Poitras ve ark., 1980). Fizyolojik dozlarda SST infüzyonu gastrik motiliteyi ve intestinal faz II oluşumunu inhibe ederken, faz III oluşumunu uyarmaktadır. Somatostatin insanlarda MMC siklus uzunluğunu yaklaşık %50 oranında kısaltmaktadır (Peeters ve ark., 1983; Abdu ve ark., 2002). Jejunumda salınan SST, SSTR<sub>2</sub> reseptörler ile peristaltizmin inhibisyonuna neden olmaktadır (Abdu ve ark., 2002).

Somatostatin, ince bağırsaktata kasılmaları SSTR-2 reseptörleriyle ilişkili olan ve olmayan mekanizmalarla inhibe eder. Somatostatinin SSTR-2 reseptörlerinden bağımsız bu etkisinin başka bir SST reseptörünün uyarılması sonrasında NO saliverilmesi aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Abdu ve ark., 2002). Somatostatinin, oluşan kasılmaların süresini ve genliklerini azaltmadan bu kasılmalar arasındaki süreyi arttırarak MMC'leri inhibe ettiği gösterilmiştir (Tolessa ve ark., 1998; Abdu ve ark., 2002).

### **Sekretin**

Sekretin, üst ince bağırsaktaki enteroendokrin S hücreler tarafından üretilen 27 aminoasitli bir peptid hormondur. Sekretin besin alımından sonra lüminal pH'ın düşmesine yanıt olarak dolaşıma saliverilir. Primer fonksiyonu pankreastan su ve bikarbonat içeriği zengin sekresyonu uyarmak olan sekretin ayrıca gastrin sekresyonunu, gastrik asit sekresyonunu, mide boşalmasını, kolonik kasılmaları ve motiliteyi inhibe etmektedir (Greenberg ve ark., 1979; Chey ve ark., 1981; Gomez ve ark., 2012). Sekretin klinik olarak Zollinger-Ellison sendromu hastalarda gastrinoma tanısında kullanılmaktadır (Gomez ve ark., 2012).

Sekretinin kana salınımı için primer uyaran duodenum ve jejunum lümeninin asidifikasyonudur (Gomez ve ark., 2012). Sekretin salınımı için eşik pH değeri 4.5'tur (Chey ve Konturek; 1982). Diğer ince bağırsak hormonlarının aksine vagal sinirler sekretin salınımı etkilememektedir (Hanssen, 1980).

## **Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)**

Vazoaktif İntestinal polipeptid, ilk olarak domuz duodenumunda keşfedilen 28 aminoasitli bir peptiddir ve sekretin ailesine dahildir ve güçlü, kalıcı vazodilatör etkisi ile tanımlanır. Vasküler ve nonvasküler düz kasları gevşeten VIP, aynı zamanda ince bağırsaktan ve ekzokrin pankreasta elektrolit sekresyonunu da uyarmaktadır. Gastrointestinal kanalda ve pankreasta gastrik ve intestinal düz kas gevşemesinin, pankreatik ekzokrin stimülasyonunun ve intestinal sekresyonun düzenlenmesinde görev almaktadır. Ayrıca bu işlevlerin yanında gastrik asit sekresyonu ve kan akışında inhibisyona neden olmaktadır (Gomez ve ark., 2012). Vazoaktif intestinal polipeptid, Gİ kanalda süperior ve inferior mezenterik gangliyonlarda ve ince bağırsak duvarındaki miyenterik ve submukozal pleksuslarda bulunur (Bryant ve ark., 1976; Larsson ve ark., 1976; Fuxe ve ark., 1977; Hökfelt ve ark., 1977). Kolon ve ileumda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, mide fundusu, jejunum ve duodenumda daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (Bloom ve ark., 1975).

Vazoaktif intestinal polipeptidin G-protein kenetli reseptörler olan VPAC1 ve VPAC2 olmak üzere iki tip reseptörü mevcuttur (Ishihara ve ark., 1992; Usdin ve ark., 1994). Farede VPAC1 reseptörleri, karaciğer ve beyinden sonra en yüksek miktarda kolon ve ince bağırsakta eksprese edilmektedir. VPAC2 reseptörleri ise akciğer ve beyin yanı sıra bağırsak, mide ve pankreasta da eksprese edilir. Vazoaktif intestinal polipeptid ve VPAC1 reseptör agonistleri promotilite ajanı olarak fonksiyon yaparken, VPAC reseptör antagonistleri ise antimotilite ajanı olarak görev yapmaktadır (Shi ve Sarna, 2008). Vazoaktif intestinal polipeptidin cAMP bağımlı protein kinaz A ve protein kinaz C aktivasyonu dahil birçok intraselüler yolları aktive ettiği bilinmektedir (Spengler ve ark., 1993).

Gastrointestinal kanalda VIP, inhibitör motor nöronların nörotransmitteri olarak görev yapar ve primer aktivitesi düz kası gevşetmesidir (Bitar ve Makhlouf, 1982; De Beurme ve Lefebvre, 1988). Alt özofagal ve iç anal sfinkterlerin gevşemesine aracılık eden VIP, pentagastrinin kasıcı etkisini antagonize etmektedir (Domschke ve ark., 1978; Goyal ve ark., 1979; Behar ve ark., 1979). Ayrıca bağırsak sfinkterlerinin yoğun bir VIPerjik innervasyona sahip olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar ile VIP'in peristaltik refleksin desandan gevşemesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Grider ve

Makhlouf, 1986). Ayrıca gastrinin kasıcı aktivitesini de inhibe etmektedir (Domschke ve ark., 1978).

### **Nöropeptid Y (NPY)**

Nöropeptid Y, pankreatik polipeptid - peptid YY- nöropeptid Y (PP-PYY-NPY) ailesine dahildir. İlk olarak domuz beyinde tespit edilen NPY en güçlü oreksijenik peptiddir. Özellikle Gİ kanal olmak üzere periferik ve santral nöronlarda da yüksek oranda dağılım gösterir. Gastrointestinal kanalda özellikle submukozal ve miyenterik pleksusların intrinsik nöronları içinde, kas tabakası, submukoza ve mukozadaki sinir liflerinde bulunur. NPY esasen ince bağırsak motilitesi ve intestinal sekresyon üzerine çeşitli etkilere sahiptir (Lundberg ve ark., 1982; Sheikh ve ark., 1988). Nöropeptid Y intestinal ve pankreatik kan akımı üzerine güçlü inhibitör etki göstermektedir (Lundberg ve ark., 1982; Hellstrom ve ark., 1985; Holst ve ark., 1989). Ayrıca PYY gibi ince bağırsaktan sıvı ve elektrot sekresyonunu inhibe etmektedir (Saria ve Beubler, 1985). Nöropeptid Y insülin sekresyonunu düzenlemek için pankreas üzerine de etki eder (Friel ve ark., 1986).

Nöropeptid Y, kolon düz kası üzerine direkt olarak etki etmesinin yanında eksitatör enterik gangliyonları inhibe ederek kolon motilitesini inhibe etmektedir. İnce bağırsak motilitesini ise düz kas hücreesindeki Y2 reseptörleri ve enterik nöronlardaki Y4 ve Y5 reseptörleri aracılığıyla uyarmaktadır (Hellstrom ve ark., 1985; Hellstrom, 1987; Feletou ve ark., 1998; Pheng ve ark., 1999). Aynı zamanda santral uygulanan NPY'nin, Y2 reseptörleri aracılığıyla tokluk paternini açlık paternine dönüştürmesi nedeniyle MMC'de rolü olduğu ileri sürülmektedir (Fujimiya ve ark., 2000).

### **Motilin**

Motilin ilk olarak kobay ince bağırsağında tespit edilen 22 aminoasitli bir peptiddir. Bu isim ince bağırsak motilitesini stimule ettiği için verilmiştir. İnce bağırsağın üst kısımlarında M ya da M<sub>0</sub> hücrelerinde üretilir. Motilin mRNA'sı en yüksek miktarda duodenumda iken en düşük miktarda kolondadır fakat midede yoktur (Xu ve ark., 2003). Motilinin primer fizyolojik rolü, ince bağırsağın antroduodenal bölgesindeki açlık periyodu boyunca oluşan faz III kasılmalarını uyarmaktır (Wintage



ve ark., 1975). Göç eden motor kompleks siklusundaki Faz III'ün başlamasından motilin sorumlu olduğu kabul edilmektedir (Lee ve ark., 1983). Aynı zamanda pepsinojen ve pankreatik enzim sekresyonunu, safra kesesinin kasılmasını ve alt özofageal sfinkterin kasılmasını uyarır (Jennewein ve ark., 1975; Meissner ve ark., 1976).

Motilinle stimüle edilen Faz III kasılmaları kolinerjik nöronlar aracılığıdır (Fox ve ark., 1983; 1984; Poitras ve ark., 1990). Midede motilinle oluşan faz III'ün serotonin yokluğu ya da blokajı ile engellenmesi, serotonin içeren nöronların motilinle oluşan faz III kasımlara aracılık ettiğini gösterir (Itoh ve ark., 1991). Pankreatik polipeptid ve sekretin motilin salınımını inhibe ederken bombesin salınımını stimule etmektedir (Mitznegg ve ark., 1977; Janssens ve ark., 1982; Poitras ve ark., 1983).

### **Nörotensin**

İlk olarak sığır hipotalamasında keşfedilen 13 aminoasitli bir peptiddir (Carrar ve Leeman, 1975). Daha sonra ileum ve kolondaki N hücrelerinde ve miyenterik pleksuslarda nörotensin varlığı tespit edilmiştir. Nörotensinin sistemik uygulanması vazodilatasyona, siyanoza, artan vasküler permeabiliteye, hiperglisemiye ve hipofiz bezinden çeşitli hormonların salınımına neden olur (Prange ve Nemeroff, 1982). Ayrıca nörotensin, histaminin vazooaktif uyarılmasına neden olarak pankreatik, gastrik asit ve ince bağırsak sekresyonunu stimule ederek düz kasların kasılmasını da etkilemektedir.

Nörotensinin hem intestinal hem de özofagal motilite üzerine etkisi vardır. Nörotensin açlık motor paternini tokluk motor parternine dönüştürmektedir (Thor ve ark., 1982; Wilen ve ark., 1982). Nörotensinin bu etkisi nöronal mekanizmalar ile gerçekleştirilir. Çünkü MMC'de neden olduğu inhibitör etki atropin, heksamotonyum uygulaması ve vagotomi ile ortadan kaldırılmaktadır (Al-Saffar, 1984). Nörotensin aynı zamanda pankreas, kolon ve ince bağırsak gibi Gİ dokuların büyümesini de uyarır (Feurle ve ark., 1987; Wood ve ark., 1988; Evers ve ark., 1990; 1992; Akcan ve ark., 2008).

## **Ghrelin**

Ghrelin 28 aminoasitli bir peptid olup yapısal olarak motiline benzemektedir. Ghrelinin başlıca etkileri büyüme hormonu salınımını uyarmak, iştahı, gastrik motiliteyi, gastrik asit sekresyonunu, adipogenezi ve insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Ghrelin, esasen mide fundusundaki endokrin hücrelerde sentezlenir (Kojima ve ark., 1999). Aynı zamanda düşük seviyelerde ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas adacıkları, böbrek, testis, hipotalamus, immun hücreler ve pek çok kötü huylu tümörlerde de ghrelin sentezlenmektedir (Hosoda ve ark., 2003). 1999 yılında tespit edilen bu peptid, tip 1a büyüme hormonu salgılayan reseptörler için endojen bir ligandır (Le Roux ve ark., 2005).

Ghrelinin en güçlü düzenleyicisi besin alımıdır (Drazen ve ark., 2006). Açlık durumunda iştahı uyarmak için ghrelin dolaşıma salınır (Le Roux ve ark., 2005). Ghrelin besin alımını kısmen gastrik vagal affarent nöronların aktivasyonu ile arttırmaktadır (Sakata ve ark., 2003). Vagotomi ve kapsiasin uygulaması ghrelin ile indüklenen besin alımını ortadan kaldırmaktadır (Mondal ve ark., 2005).

Ghrelin seviyeleri insülin, leptin, gastrin ve SST hormonu ile azalırken glukagon ile artmaktadır (Kamegai ve ark., 2004; Lippl ve ark., 2004). Ghrelin ayrıca *in vitro* koşullarda ince bağırsak motilitesini artırırken, MMC siklus süresini ise kolinerjik mekanizmalar aracılığıyla doza bağımlı şekilde kısaltmaktadır (Edholm ve ark., 2004). Sağlıklı sıçanlarda ghrelin mide boşalmasını ve ince bağırsak transitini arttırdığı ve tokluk paternini ise açlık motor aktiviteye dönüştürdüğü için, prokinetik olarak Gİ motilitenin fizyolojik düzenlenmesinde önemlidir (Trudel ve ark., 2002; Fujino ve ark., 2003).

## **Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)**

GLP-1 salınımının en önemli uyarıcısı besin alımı olup en önemli uyarıcı besin maddesi ise glukozdur. Besin alımından sonra nöronal faktörler ile direkt olarak GLP-1 sentezi ince bağırsaktaki L hücrelerinde gerçekleşir. İnsan ve sıçan ince bağırsağında GLP-1 salınımının nöronal kontrolü M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> kolinerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Glukagon benzeri peptid-1 salınımı GIP ve CCK hormonları ile uyarılırken, somatostatin, galanin ve motilin ile inhibe edilmektedir. İnsan GLP-1 reseptörleri (GLP-1R) G-protein kenetli reseptörler olup başta pankreas adacık hücreleri olmak

üzere akciğerde, böbreklerde, kalpte ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde bulunmaktadır (Drucker, 2003; Bojanowska, 2005).

Glukagon benzeri peptid-1 besin alımı sırasında beyin-bağırsak aksında yer alarak besin alımını kontrol eder ve bu etkisinden dolayı enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alır. Glukagon benzeri peptid-1 besin alımının baskılanmasında kısa süreli etkili olan peptid hormonlardan biridir. Glukagon benzeri peptid-1'in beyin omurilik sıvısı içine verilmesiyle anoreksijenik bir peptid olduğu tespit edilmiştir (Schick ve ark., 2003). Besin alımından sonra insülin sekresyonunun %50-60'ından GLP-1 ve GIP sorumludur. Glukagon benzeri peptid-1 pankreatik beta hücrelerinden glukozla bağlı insülin salınımını artırmak suretiyle tokluk kan glukozu seviyesini düşürür ve iştahı baskılar (Holst ve Gromada, 2004; Schou ve ark., 2005). Glukagon benzeri peptid-1'in mide boşalma hızını yavaşlattığı için CCK gibi iştah kesici bir hormondur. Bu etkisinden dolayı GLP-1'in obezlerde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (Zander ve ark., 2002). Sıçanlarda paraventriküler nukleus, amigdala ve ventrikül içine GLP-1 uygulaması kortikotropin sekresyonuyla stres ve anksiyetenin sebep olduğu davranış değişikliklerine neden olduğu ortaya konmuştur (Larsen ve ark., 1997).

Glukagon benzeri peptid-1 mideden asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi inhibe ederek mide boşalmasını geciktirir. Midedeki pariyetal hücrelerde GLP-1 reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca GLP-1, GLP-1R reseptörleri aracılığıyla ince bağırsak motilitesini de inhibe etmektedir. Ayrıca GLP-1, NO aracılığıyla MMC siklusunu inhibe etmektedir (Tolessa ve ark., 1998).

### **Glukoz bağımlı insulintropik faktör (GIP)**

42 aminoasitli peptid hormon olan GIP, başlıca proksimal jejunum ve duodenumdaki K hücrelerinde sentezlenir. GIP sekresyonunun en önemli uyarıcı besin alımıdır. Dolaşımdaki GIP seviyesi uzun süreli açlıkta düşerken besin alımını takiben yükselir (Figueiredo ve ark., 2011). GIP kendi reseptörleri aracılığıyla cAMP/PKA yolağını kullanarak  $\beta$  hücrelerinde insülin sekresyonunu uyarmaktadır (Fujita ve ark., 2010). Bu sebeple GIP ve GLP-1 gibi inkretin hormonlar besin alımından sonra, pankreastan insülin sekresyonunu uyarıp glukagon salınmasını inhibe ederek glukoz dengesinde önemli rol oynamaktadırlar (McIntosh ve ark., 2005; Deacon, 2007). İnsan

ve sıçanlarda intestinal dokularda sentezlenen GIP doza bağımlı şekilde Gİ motiliteyi inhibe etmektedir. Ancak GIP'in gastrointestinal sistem üzerine inhibitör etkisi GLP-1'e göre daha zayıftır. GIP mide boşalmasını, gastrik asit, pepsin ve gastrin sekresyonunu inhibe ederken, ince bağırsaklarda sıvı ve elektrolit sekresyonunu uyarmaktadır. GIP mide üzerine inhibitör etki gösterdiği için "gastrik inhibitör peptid" olarak da adlandırılmaktadır (Miki ve ark., 2005). Ayrıca, GIP'in köpeklerde MMC süresini uzatarak ince bağırsak motilitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (Thor ve ark., 1987).

## 2.5. Speksin

Speksin, ilk kez in situ hibridizasyon yöntemi ile fare mide ve özofagusunun submukozal tabakasında mRNA'sının varlığı Mirabeau ve arkadaşları (2007) tarafından tespit edilmiş yeni bir Gİ peptiddir. Submukozal tabakadaki submukozal pleksusta gastrin salıverici peptid ve vazoaaktif intestinal polipeptid gibi düz kas kontraktilitesinin kontrolünde rol alan birçok peptid hormonun eksprese edildiği bilinmektedir (Costa ve ark., 2000). Speksinin biyolojik aktiviteye sahip olup olmadığını araştıran Mirabeau ve arkadaşları speksinin sıçan mide fundus düz kas striplerinde doza bağımlı şekilde kontraksiyona neden olduğunu (EC50: 0.75  $\mu$ M) göstermişler ve biyolojik aktivitesi ilk kez gösterilen speksinin yeni bir peptid hormon olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak, günümüze kadar speksin ile ilgi çok az çalışma yapılmış olması nedeniyle speksin hakkında elimizdeki bilgiler oldukça sınırlıdır.

Speksin mRNA'sının sıçan böbrek üstü bezi korteksinin zona glomerulosa (ZG) ve zona fasikulata/retükularis tabakası (ZF/R) arasında yüksek seviyede bulunurken, medulla kısmında çok düşük seviyede bulunduğu, sıçanlara akut ACTH uygulamasının etkisiz olmasına karşın uzun süreli ACTH uygulamasının adrenal speksin mRNA'sını düşürdüğü, adrenokortikal hücre kültüründe  $10^{-6}$  M konsantrasyonda bazal aldosteron ve kortikositeroid sekresyonunu artırırken  $10^{-8}$  ve  $10^{-6}$  M konsantrasyonlarda adrenokortikal hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilerek speksinin adrenokortikal hücre çoğalmasının düzenlenmesinde doğrudan ilişkisi olduğunu ileri sürülmüştür (Rucinski ve ark., 2010). Sıçanlarda deri, solunum, sindirim, boşaltım ve üreme sisteminin epitel dokusu ve bezlerinde, tiroid ve paratiroid bezlerinde, adrenal korteks ve medullada (temel olarak gangliyon hücrelerinde) speksin immünoreaktivitesi tespit edilmiştir (Porzionato ve ark., 2010). Ayrıca, santral sinir sisteminde trigeminal ve süperiyor servikal gangliyonlarda, fotoreseptörlerde, hipotalamik paraventriküler ve

supraoptik çekirdeklerde, adenohipofizde ve farklı yoğunlukta olmak üzere birçok beyin dokusunda da speksin immünoreaktivitesi tespit edilmiştir (Sonmez ve ark., 2009; Porzionato ve ark., 2010). Speksinin tüm vücuttaki bu geniş dağılımı birçok farklı fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol sahibi olabileceğini ve özellikle nöron ve endokrin hücrelerde bulunuşu speksinin bir nörotransmitter/nöromodülatör ve endokrin faktör olabileceğini düşündürmektedir. Farelerde intraserebroventriküler yoldan uygulanan speksin sıçanda ortalama arteriyel basınçta artışa, kalp atış hızında azalmaya ve idrar akış hızında ise belirgin bir artışa neden olmuştur (Toll ve ark., 2012). Ayrıca, intraserebroventriküler speksin, farede sıcak su kuyruk çekme testinde 1-30 nm aralığında doza bağımlı olacak şekilde antinosiseptif etki göstermiştir (Toll ve ark., 2012). Bu bulgular, speksinin arteriyel kan basıncı, tuz ve su dengesi ve nosiseptif cevapların santral düzenlenmesinde rol alabileceğini göstermektedir. Akvaryum balığında yapılan bir çalışmada da speksinin beyin dokusunda birçok bölgede eksprese edildiği, *in vitro* ortamda 10-1000 nM konsantrasyonda ve intraperitoneal yoldan verilen 10 ve 1000 ng/g dozlarında luteinleştirici hormon (LH) sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2013). Bu sonuçlar speksinin üreme aksına da etkili olabileceğini göstermektedir. Akvaryum balığında yapılan bir başka çalışmada speksinin dalak, böbrek, kalp, karaciğer, bağırsak, gonadlar ve beyinde eksprese edildiği, yiyecek alımının beyinde telensefalon, optik tektum ve hipotalamusta speksin mRNA seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Wong ve ark., 2013). Beyne uygulanan speksinin bazal ve nöropeptid-Y ya da oreksin ile indüklenen yiyecek tüketimini inhibe ettiği, beyin farklı alanlarında nöropeptid-Y ve apelin mRNA ekspresyonunu azaltırken, kolesistokinin, preopiomelanokortin, kortikotropin salıverici hormon ve melanin konsantrasyon edici hormonun mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Wong ve ark., 2013). Bu bulgulara dayanarak speksinin santral oreksijenik ve anoreksijenik sinyalleri module eden bir iştah faktörü olduğu iddia edilmektedir (Wong ve ark., 2013). Gen bankası kullanılarak yapılan bir çalışmada speksin geninin kromozomda galanin ve kipeptin ailesi genleri ile yakın bir pozisyonda olduğu, her üç olgun peptidin aminoasit dizilerinin benzerlik gösterdiği ve reseptör bağlanma çalışmasında speksinin insan GALR2/3 reseptörünü aktive ettiği gösterilmiştir ve speksinin GALR2/3 reseptörünün doğal ligandı olabileceği öne sürülmüştür (Kim ve ark., 2013). GAL2 ve GAL3 reseptörlerinin iştahın düzenlenmesinde rol alan hipotalamusun arkuat, dorsomedial ve

ventromediyal çekirdeklerinde bulunması, Wong ve arkadaşlarının (2013) speksinin iştah faktörü olduğuna dair hipotezi güçlendirmektedir. Obez insanların omental ve deri altı yağ dokularında speksin mRNA ekspresyonunun normal insanlardan yaklaşık 15-30 kat daha az olduğu, sağlıklı insanlarda serumdaki speksin konsantrasyonu yüksek iken leptin konsantrasyonunun düşük olduğu ancak buna karşın obez insanların leptin konsantrasyonu yüksek iken speksin konsantrasyonunun düşük olduğu, intraperitoneal olarak verilen speksinin (25 mg/kg/gün, 10 gün) diyetle indüklenmiş obez farelerde yiyecek alımı ve vücut ağırlığını azaltırken sağlıklı farelerde bu parametreleri değiştirmedigi, speksinin *in vitro* ortamda diyetle indüklenen obez farelerin omental adipositleri ile inkübasyonunun (1 ng/nL) uzun zincirli yağ asidi alımını azalttığı gösterilmiştir (Walewski ve ark., 2014). Bu bulgulara dayanarak speksinin obezite tedavisinde potansiyel bir madde olabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise speksinin tip 2 diyabet hastalarında glukoz ve lipit metabolizmasında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Gu ve ark., 2015).

Speksin'in keşfedildiği ve *in vitro* ortamda mide fundus düz kas striplerinde kasılmaya neden olduğunun gösterildiği ilk çalışmadan günümüze kadar speksinin Gİ fonksiyonlar üzerine etkisine dair herhangi sadece bir çalışma yakın zamanda yapılmıştır. Lin ve arkadaşları (2015) yaptıkları bu çalışmada speksinin *in vitro* ortamda fare ince ve kalın bağırsak segmentlerinde kasılmaya neden olduğunu ve intraperitoneal yoldan uygulanan speksinin ince ve kalın bağırsakta transiti artırdığını göstermişlerdir. Speksinin bu alandaki etkisine dair elimizdeki bilgi bu iki çalışmanın sonuçlarıyla sınırlıdır.

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Materyal**

Bu çalışmanın deneyleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Deneylere başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etki Kurulu'ndan onay alındı.

##### **3.1.1. Deney Hayvanları**

Deneylerde 24 adet (16 tanesi *in vivo* ve 8 tanesi de *in vitro* deneylerde kullanılmak üzere) 225-275 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Menstrual siklusun farklı dönemlerinde gastrointestinal motilitenin değişebileceği göz önünde tutularak erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar OMÜ DEHAM'dan temin edildikten sonra değişen ortam şartlarına alışmaları için deneylerin başlamasından 10 gün önce ve deneylerin sonlandırılmasına kadar geçen süre boyunca OMÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklık, %60 nem oranı ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip odada muhafaza edildi.

##### **3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler**

Çalışmanın *in vitro* kısmını gerçekleştirmek üzere OMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunan PowerLab veri kazanım sistemine bağlı olan organ banyosu sistemi kullanıldı. Çalışmanın *in vivo* kısmında ise ince bağırsak elektromiyografik kayıtları yine Power Lab veri kazanım sistemi kullanılarak alındı ve analiz edildi.

Elektromiyografik kayıtların alınması amacıyla emaye kaplı Ni/Cr (80  $\mu\text{m}$  çapındaki) tel elektrotlar kullanıldı. Cerrahi aşamasında mikrocerrahiye uygun cerrahi aletler kullanıldı. Speksin, ACh, atropin, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> antagonistleri çözündürüldükten sonra  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de tutuldu. Kimyasal maddelerin tartılması için hassas terazi, çözündürülmesi için farklı kapasitelerde mikropipetler kullanıldı. İntraserebroventriküler kanülasyon için 3 boyutlu koordinatlamının yapılabilmesini mümkün kılan stereotaksik cihaz (Stoelting, USA) kullanıldı. İntraserebroventriküler enjeksiyonlar için 10  $\mu\text{L}$ 'lik Hamilton enjektör kullanıldı.

### 3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde, sıçanlardan alınan bağırsak dokularının *in vitro* koşullarda canlılığını sürdürebilmesi için besleyici solüsyon olarak **Krebs Henseleit** solüsyonu kullanıldı. Krebs solüsyon içeriği; 8 mM KCl, 115 mM NaCl, 1.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 2.4 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11 mM glukoz'dur.

#### Kullanılan maddeler:

##### 1. Speksin (PolyPeptide Group, USA)

Kapalı formül: C<sub>74</sub>H<sub>114</sub>N<sub>20</sub>O<sub>19</sub>S

Molekül ağırlığı: 1620 g/mol

Aminoasit dizisi: Asn-Trp-Thr-Pro-Gln-Ala-Met-Leu-Tyr-Leu-Lys-  
Gly-Ala-Gln-NH<sub>2</sub>

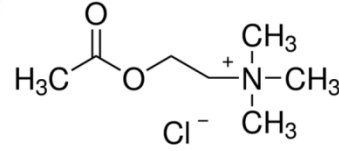
##### 2. Asetilkolin (Sigma-Aldrich Co, LLC)

Muskarinik reseptör agonisti

Kapalı formül: (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup>

Molekül ağırlığı: 181.66 g/mol

Kimyasal formülü:



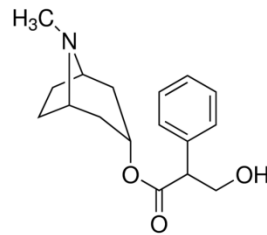
##### 3. Atropin (Sigma-Aldrich Co, LLC)

Nonselektif muskarinik reseptör antagonisti

Kapalı formül: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Molekül ağırlığı: 289.37 g/mol

Kimyasal formülü:





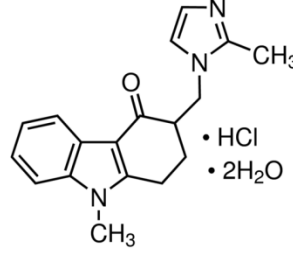
#### 4. Ondansetron (Sigma-Aldrich Co, LLC)

Serotonin (5-HT<sub>3</sub>) reseptör antagonisti

Kapalı formül: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O

Molekül ağırlığı: 365.85 g/mol

Kimyasal formülü:



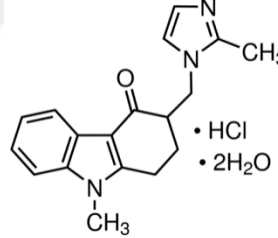
#### 5. GR113808 (Sigma-Aldrich Co, LLC)

Serotonin (5-HT<sub>4</sub>) reseptör antagonisti

Kapalı formül: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S g/mol

Molekül ağırlığı: 393.50

Kimyasal formülü:



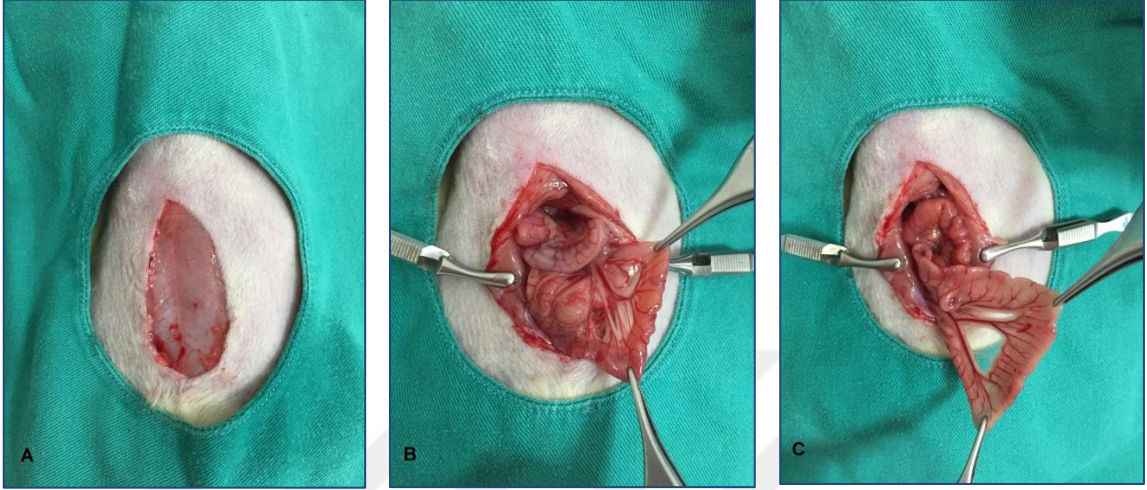
### 3.2. *In Vitro* Deneyler

Çalışmamızın bu bölümündeki deneysel protokol, speksinin izole ince bağırsak dokusundaki muhtemel kasıcı etkisinin ve bu etkinin mekanizmasının araştırılması amacıyla oluşturulmuştur.

#### 3.2.1. İnce Bağırsak Segmentlerinin Hazırlanması

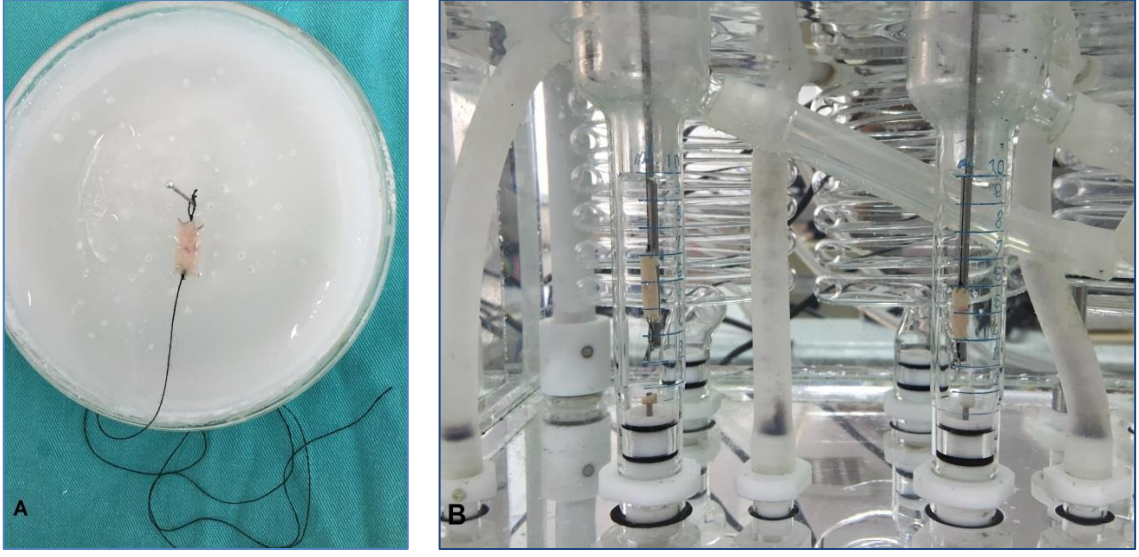
Cerrahi girişim için sıçanlar 18 saat süreyle su kısıtlaması olmaksızın aç bırakıldı. İntraperitoneal ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (0.75 mg/kg) karışımıyla anestezi altına alınan sıçanların abdomenlerinden orta hat kesi açıldı. Proksimal jejunum için Treitz ligamanının 15 cm distalinden, distal ileum için ise çekumun 15 cm proksimalinden 2-3 cm boyunda bağırsak segmentleri hızlı bir şekilde

kesilerek izole edildi (Şekil 19). Çıkarılan bağırsak segmentleri Krebs solüsyonu içeren petri kaplarına alındı. Anestezi altındaki sıçanlar, bağırsak segmentlerinin alınmasından sonra servikal dislokasyon yöntemi ile dekapite edildi.



**Şekil 19.** Sıçanlarda *in vitro* deneyler için uygulanan cerrahi işlemler **A.** Anestezi altındaki sıçanlarda abdominal orta hat kesisinin açılması **B.** Proksimal jejunum segmentinin çıkarılması **C.** Distal ileum segmentinin çıkarılması

Petri kabındaki bağırsak preparatlarına zarar vermeden içerisindeki luminal artıklar uzaklaştırıldı ve her bir bağırsak segmentinin boyu 1 cm olacak şekilde kesildi. İnce bağırsak stripleri, alt uçlarından lümen açık kalacak şekilde kanca ile sabitlenip, üst uçlarından güç transdüserine 4/0 ipek cerrahi iplik ile uzunlamasına tespit edilerek içerisinde Krebs solüsyonu bulunan 10 mL'lik organ banyosu bölmelerine yerleştirildi (Şekil 20). Kasılma yanıtlarını görebilmek için, bağırsak striplerinin bazal gerimleri 1.5 gram olarak ayarlandı. Her bir organ banyosu bölmesi %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile sürekli olarak gazlandırılıp, Krebs solüsyonunun sıcaklığı 37<sup>0</sup>C'de sabit tutuldu. Asılan dokular her 15 dakikada bir yıkanarak 1 saat boyunca dinlendirildi. İnkübasyon periyodunu takiben organ banyosuna entegre PowerLab veri kazanım sistemi (ADInstruments, Australia) kullanılarak deney protokolleri uygulandı (Şekil 21).



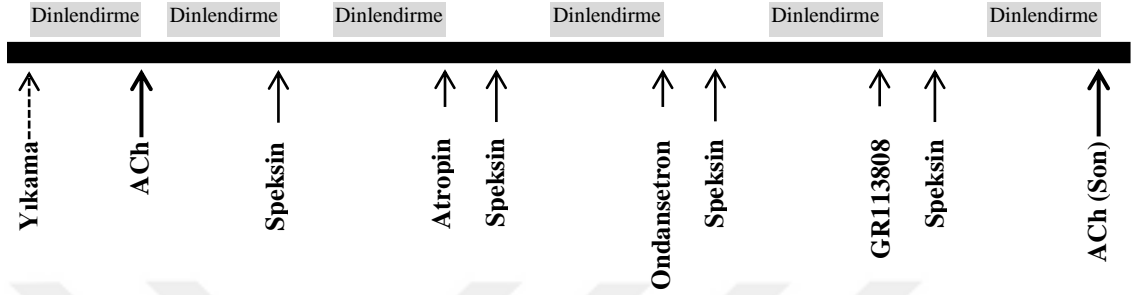
**Şekil 20. A.** İzole edilen ince bağırsak segmentlerinin organ banyosuna asılmak üzere hazırlanması  
**B.** Hazırlanan segmentlerin organ banyosuna asılması



**Şekil 21.** *In vitro* deneyler için kullanılan PowerLab veri kazanım sistemine entegre organ banyosu sistemi

### 3.2.2. Deneysel Protokol

Organ banyosuna konulan her bir ince bağırsak segmenti için aşağıdaki protokol sırasıyla uygulandı (Şekil 22). Her bir uygulama protokolü sonrasında dokular yıkanarak bir sonraki uygulamaya kadar 20 dakika süreyle dinlendirildi.



Şekil 22. *In vitro* deneylerde uygulanan deneysel protokol

#### a) Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinin Araştırılması

Bir saatlik dinlenme periyodundan sonra dokular 1.5 g gerime tekrar ayarlandı ve dokunun spontan kasılma yanıtlarını görmek amacıyla 5 dakikalık bazal kayıt alındı. Ardından ACh ( $10^{-5}$  M) uygulandı. ACh uygulamasıyla oluşan kasılma cevabı, her bir doku için maksimum kasılma cevabı olarak kabul edildi. ACh uygulamasından sonra uygulanan tüm maddelerin etkileri ACh kasılmasının %'si olarak hesaplandı.

Dinlenme sürecini takiben speksin organ banyosunda sırasıyla  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M konsantrasyona ulaşacak şekilde her 2 dakikada bir kümülatif olarak uygulandı ve kasılma yanıtları hesaplandı. Dokular speksin uygulamasını takiben yıkandı ve 20 dakikalık dinlenme sürecine bırakıldı.

#### b) Speksinin Kasıcı Etkisinde Muskarinik Reseptörlerin Rolünün Araştırılması

Dinlenme sürecini takiben organ banyosundaki konsantrasyonu  $10^{-6}$  M olacak şekilde atropinin eklenmesinden 10 dakika sonra speksinin  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M konsantrasyon aralığında kümülatif olarak tekrar uygulandı kasılma yanıtları hesaplandı.

### c) Speksinin Kasıcı Etkisinde 5-HT<sub>3</sub> Reseptörlerin Rolünün Araştırılması

Dinlenme sürecini takiben organ banyosundaki konsantrasyonu 10<sup>-6</sup> M olacak şekilde 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti ondansetronun eklenmesinden 10 dakika sonra speksin bir öceki gibi kümülatif olarak tekrar uygulandı kasılma yanıtları hesaplandı.

### d) Speksinin Kasıcı Etkisinde 5-HT<sub>4</sub> Reseptörlerin Rolünün Araştırılması

Dinlenme sürecini takiben organ banyosundaki konsantrasyonu 10<sup>-6</sup> M olacak şekilde 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti GR11388'nin eklenmesinden 10 dakika sonra speksin bir önceki gibi kümülatif olarak tekrar uygulandı kasılma yanıtları hesaplandı. Daha sonra, bu protokolün tamamının uygulanması sürecinde doku canlılığının devam ettiğini ispatlamak için segmentlere aynı konsantrasyonda ACh (10<sup>-5</sup> M) tekrar uygulandı. Asetikolin yanıtı değişen dokuların yanıtları deney sonuçlarına dahil edilmedi.

## 3.3. *In Vivo* Deneyle

Çalışmamızın bu bölümündeki işlemler ve deneysel protokol, speksinin sistemik ve santral uyulamasının sağlıklı uyanık sıçanda ince bağırsak açlık elektromiyografik aktivitesi üzerine etkisinin araştırılması amacıyla oluşturulmuştur.

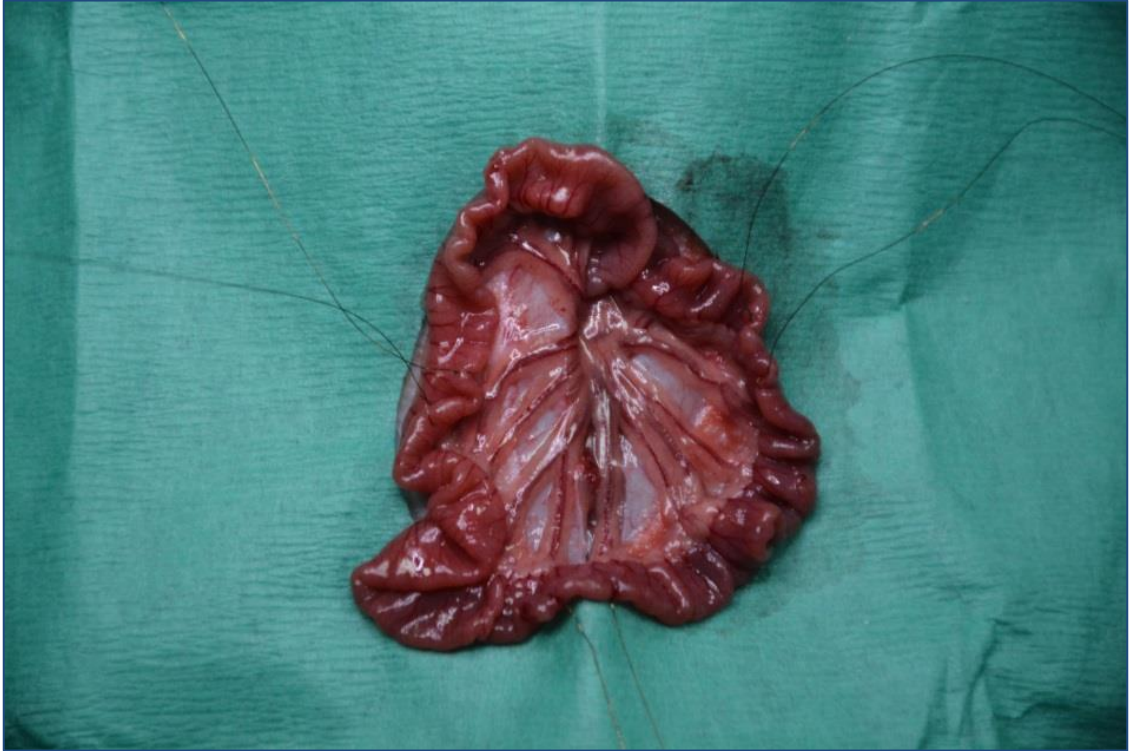
Cerrahi işlemin tamamlanmasından sonra, sıçanlar kayıt gününe kadar her biri ayrı kafeste olacak şekilde tutuldu. Cerrahiye takiben sıçanlara ilk üç gün antibiyotik (Sefazolin; 100 mg/kg/gün; intramüsküler) uygulaması yapıldı. Cerrahiden sonraki ilk gün sıçanlar dinlendirildikten sonra, deneylerin yapılacağı Bollman kafeslerine alışmaları ve strese bağlı GİS motilitesinin değişimi engellemek amacıyla, deney gününe kadar 7 gün boyunca günde iki saat Bollman kafeslerine oturtuldu. Böylece deney şartlarına uyum sağlanarak stres faktörünün deney sonuçlarını etkilenmesi minimuma indirildi. Sıçanlar açlıktaki ince bağırsak elektromiyografik aktivitesinin kaydedileceği deneylerden önce altı tel ızgaralı kafeslerde su kısıtlaması olmaksızın 18 saat aç bırakıldı. Deney günü kayıtlar Bollman kafesleri içerisindeki uyanık sıçanlarda gerçekleştirildi.

### 3.3.1. Cerrahi Yöntem

Cerrahi girişimlere, su kısıtlaması olmaksızın 12 saatlik açlığı takiben başlandı. Sıçanlar intraperitoneal ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (0.75 mg/kg) karışımıyla anestezi altına alındı.

### a) İnce Bağırsak Elektrotlarının Yerleştirilmesi

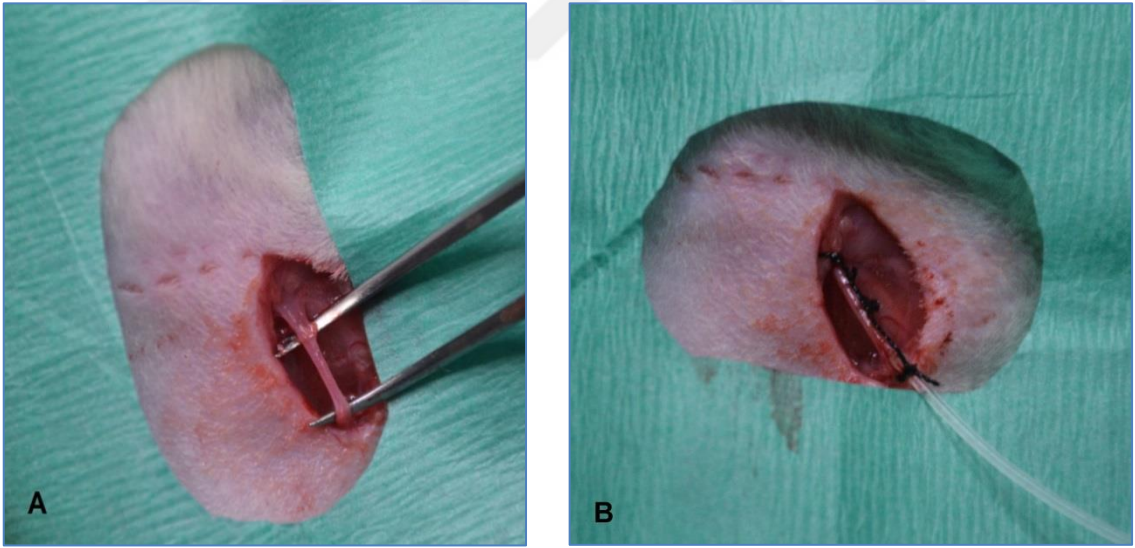
Onaltı adet sıçana abdominal orta hat kesisi uygulanarak sıçanların abdomen kısmı açıldı. Sıçanın ince barsaklarının kas tabakasına emaye kaplı suda erimeyen 80 µm çapındaki Ni/Cr tel elektrotlar yerleştirildi. Telin ucuna yakın bir bölümünde ~0,3 mm'lik bir bölümde yalıtkan kısım sıyrılıp iletken kısmı açığa çıkarıldı. Ardından tel elektrot ince uçlu bir enjektör iğnesi yardımıyla elektrotun iletken kısmı bağırsak düz kas tabakası içerisinde kalacak şekilde bağırsağa geçirilip kendi üzerine katlanarak tespit edildi. Bipolar kayıt alınacak her bir bölge için 4-5 mm aralıkla 2 adet elektrot yerleştirildi. Her bir hayvanın ince bağırsağına Treitz ligamentinin sırasıyla 5 (J1), 15 (J2), ve 25 (J3) cm distaline olacak şekilde 3 çift elektrot yerleştirildi (Şekil 23) (Edholm ve ark., 2004). Elektrotlar derialtından ilerletilerek enseye açılan bir kesiden dışarıya ağızlaştırıldı ve küçük bir fişe lehimlenerek dental akrilikle kafatasına sabitlendi (Şekil 26).



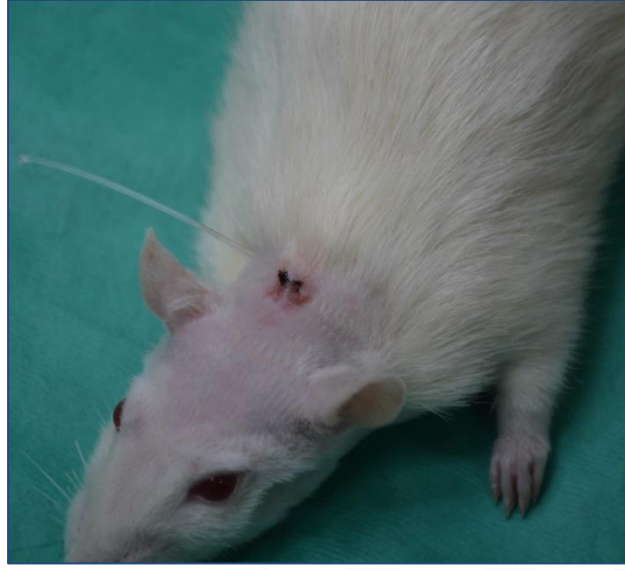
**Şekil 23.** İnce bağırsağa Treitz ligamentinin sırasıyla 5 (J1), 15 (J2), ve 25 (J3) cm distaline yerleştirilen 3 çift elektrot

### b) İntrevenöz Kanülün Yerleştirilmesi

İntrevenöz enjeksiyon yapmak amacıyla uzunlukları sırasıyla 11 cm ve 5 cm olan PE50 ve PE10 polietilen kateterler ısıtma yöntemi ile birbirine eklenerek iv kanül hazırlandı. Önceden hazırlanmış olan bu iv kanüller, 8 adet sıçanın sağ eksternal juguler venine implante edildi. Bu işlem için sıçanların boyun bölgesinin sağ tarafına yaklaşık 2 cm'lik kesi açıldı ve sağ eksternal juguler ven tespit edildikten sonra damara zarar vermeden ven, çevre dokulardan izole edildi (Şekil 24). Damar pensi yardımıyla venin üst kısmından tutularak 22G enjektör iğnesi ile damarda delik açıldıktan sonra kanülün PE10'luk kısmı tamamen ven içerisine sokuldu. Damar içerisindeki kanülün geri çıkmasını engellemek amacıyla kanül, 4-0 ipek iplik ile birleşim yerindeki bombenin üst kısmından damara sıkıca bağlandı (Şekil 24). Ayrıca, kanül çevredeki kas dokusuna 4-0 ipek iplik ile sabitlendi. Daha sonra kanül derinin altından ilerletilerek enseden dışarıya ağızlaştırıldı (Şekil 25). İntrevenöz kanülün kan ile tıkanmasını önlemek amacıyla kanül %0.9'luk NaCl (fizyolojik tuzlu su; FTS) ile dolduruldu ve ağızlaştırılan kısım yakılarak kapatıldı.



Şekil 24. A. Çevre dokulardan izole edilmiş sağ juguler ven B. İzole edilen damara kanül yerleştirilmesi

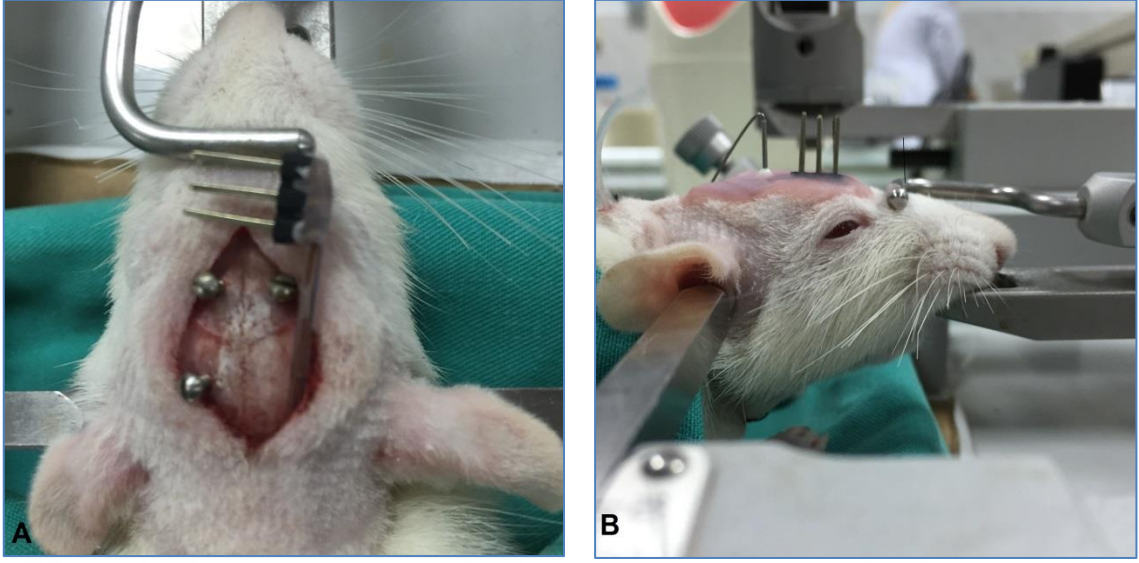


**Şekil 25.** Derinin altından ilerletilerek enseden ağızlaştırılan intravenöz (i.v.) katater

### **c) İntraserebroventriküler Kanülün Yerleştirilmesi**

Maddelerin santral etkisini araştırmak amacıyla 8 adet sıçanın sağ lateral ventrikülüne önceden hazırlanmış olan i.s.v kalıcı kanüller yerleştirildi. Kanülü implante etmek amacıyla sıçanlar stereotaksi cihazına yerleştirildi ve kafatasına göz seviyesinden enseye kadar 2-3 cm'lik kesi açıldı ve kafatasındaki kemik zarı spanç yardımıyla temizlendi. Paksinos atlasındaki koordinatlara göre bregma noktasının 1.1 mm posteriyoru ve sağ 1.5 mm laterali tespit edildikten sonra çapı 0,8 mm olan ince bir matkap ucuyla beyin dokusuna zarar vermeden kafatası delindi. Daha sonra kanül, bu delikten 3.2 mm derinliğe ilerletildi. Kanülün belirlenen koordinatlarda kalmasını sağlamak amacıyla, kafatası suturlarına gelmeyecek şekile frontal bölgeye iki, sol parietel bölgeye ise bir delik olmak üzere üç adet delik diril yardımıyla açıldı ve bu deliklere 3 adet paslanmaz vida implante edildi (Şekil 26). Bu işlemlerin ardından i.s.v kanülün ince bağırsak elektrotlarının fişleriyle birlikte sabitlenmesi için kanülün etrafı dental akrilikle dolduruldu ve akriliğin kurduğundan emin olduktan sonra hayvan stereotaksi cihazından alınarak tekli kafeslere kondu (Şekil 26).





**Şekil 26.** A. İntraserebroventriküler kanülün ve ince bağırsak elektrotlarının fişinin sabitlenmesi için kafatasına yerleştirilmiş vidalar B. İşlem sonrasında dental akrilikle sabitlenmiş intraserebroventriküler kalıcı kanül ve bağırsak elektrotlarının fişi

Deneyler sırasında i.s.v. uygulamalar, diğer ucu bir kateterle 10 µL'lik Hamilton enjektöre bağlı olan, boyu kalıcı kanülden 1 mm daha büyük olan internal kanül kullanılarak gerçekleştirildi. Maddelerin lateral ventriküle gidip gitmediğini teyit etmek amacıyla deney sonunda sıçanlara 5 µl hacmindeki evans mavisini i.s.v kanülden lateral ventriküle uygulandı. Uygulamadan 5-10 dakika sonra hayvanlar servikal dislokasyon ile öldürüldü. Sıçanların beyni çıkartıldıktan sonra beyin makroskopik kesitleri alınarak evans mavisinin lateral ventriküllere dağılıp dağılmadığı kontrol edildi. Evans mavisinin ventriküllere dağılmadığı sıçanlardan elde edilen veriler değerlendirmeye alınmadı.

### 3.3.2. Deneysel Protokol

Elektromiyografik kayıtlar PowerLab veri kazanım sistemi kullanılarak kaydedildi ve analiz edildi (Şekil 27). Elektromiyografik kayıtlara başlanan sıçanlarda, en az dört düzenli şekilde geç eden MMC siklusu görüldükten sonra J1 noktasındaki beşinci MMC siklusunun faz III'ünün bitimini takiben intravenöz ya da intraserebroventriküler uygulamalar yapıldı. Her bir hayvandan 2 günde bir kayıt alındı. İntravenöz ve intraserebroventriküler dozlar her bir hayvana karışık şekilde uygulandı.

Uygulamalar sonrasındaki her bir kayıt noktasında (J1, J2 ve J3) ilk 1 saatlik dönemdeki MMC aktivitelerinin fazlarının (faz I, faz II ve faz III) ve toplam MMC

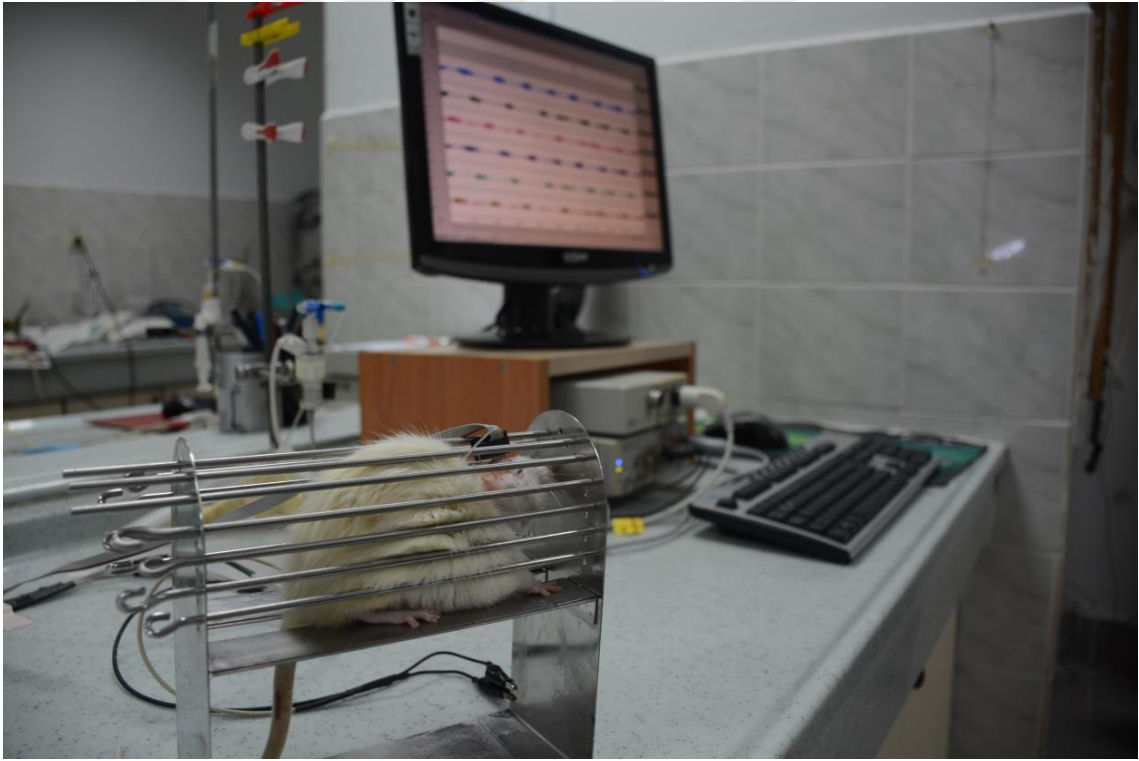
sikluslarının süreleri ve bu dönemlerdeki spike aktivitelerinin sayısı ve frekansı LabChart 7.0 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Bu aşamada amplitüdü 0,15 mV'dan büyük elektriksel aktiviteler spike (dikensi dalga ya da aksiyon potansiyeli) olarak kabul edildi.

**a) İntravenöz Speksinin MMC Üzerine Etkisinin Araştırılması**

Speksin her bir hayvana farklı kayıt günlerinde 40, 80, 160, 320 ve 640 µg/kg dozlarında uygulandı. Speksin FTS'de çözündürüldüğü için, kontrol grubuna intravenöz olarak FTS (250 µL/sıçan) uygulandı.

**b) İntraserebroventriküler Speksinin MMC Üzerine Etkisinin Araştırılması**

Speksin her bir hayvana farklı kayıt günlerinde karışık olarak 40, 80, 160, 320 ve 640 µg/kg dozlarında uygulandı. Speksin FTS'de çözündürüldüğü için, kontrol grubuna intraserebroventriküler olarak FTS (5 µL/sıçan) uygulandı.



**Şekil 27.** Bollman kafesine konmuş sıçanların elektromiyografik kayıtlarının alınması ve analiz edilmesinde kullanılan PowerLab veri kazanım sistemi

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası (S.E.M.) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler için InStat İstatistiksel Paket Programı (InStat GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanıldı. Grupların normal dağılıma uyduğunun kontrol edilmesinin ardından tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi yapıldı ve gruplar arası çoklu karşılaştırmada Tukey-Kramer post-hoc testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamız iki aşamadan oluşmaktadır;

1. *İv vitro* koşullarda, sıçan ince bağırsak izole proksimal jejunum ve distal ileum segmentleri üzerine speksinin ( $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M) olası kasıcı etkisi incelendi. Speksinin oluşturduğu kasıcı etkide muskarinik ve serotonerjik reseptörlerinin rolü olup olmadığını tespit etmek amacıyla nonselektif muskarinik reseptör antagonisti atropin ( $10^{-6}$  M), 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti ondansetron ( $10^{-6}$  M) ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti GR113808 ( $10^{-6}$  M) speksinden 10 dakika önce organ banyolarına uygulandı.
2. *İn vivo* koşullarda, sıçanlara farklı dozlarda (40, 80, 160, 320 ve 640 µg/kg) intravenöz ve intraserebroventriküler olarak uygulanan speksinin açlık motilite paterni olan göç eden motor kompleks (MMC) üzerine etkisi incelendi. *İn vivo* deneylerde, speksinin çözücüsü olarak kullanılan fizyolojik tuzlu suyun (FTS) her üç jejunum kayıt noktasında da (J1, J2 ve J3) MMC üzerine etkisi uygulama öncesindeki kontrol kayıtlarına göre kıyaslanarak incelendi ve MMC üzerine etkisi olmadığı tespit edildi. Artan dozlarda kullanılan speksinin MMC üzerine etkisi FTS uygulaması ile karşılaştırıldı.

### 4.1. *İn Vitro* Koşullarda İzole İnce Bağırsak Segmentleri Üzerine Speksinin Etkisi

#### 4.1.1. Asetilkolinin (ACh) İzole İnce Bağırsak Segmentleri Üzerine Etkisi

İzole ince bağırsak segmentlerinde asetilkolinin maksimum kasıcı etki gösterdiği doz ön çalışmalarımızda  $10^{-5}$  M olarak tespit edildi ve pozitif kontrol amacıyla bu doz kullanıldı (Şekil 28). ACh yanıtları %100 olarak kabul edilerek her iki segmentte de speksinin yanıtları ACh ile oluşan kasılma yanıtının %'si olarak hesaplandı.

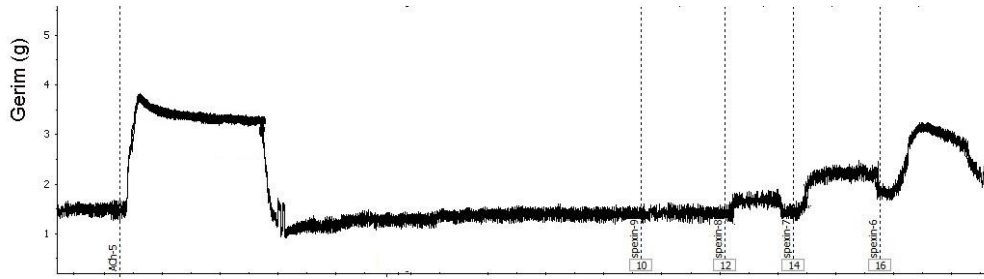
#### 4.1.2. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentleri Üzerine Etkisi

Speksin, artan dozlarda ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ), her 2 dakikada bir dozun 10µl'lik hacimde izole ince bağırsak segmentlerinin bulunduğu organ banyolarına eklenmesiyle kümülatif olarak uygulandı. Speksin her iki ince bağırsak segmentinde de konsantrasyona bağımlı olacak şekilde kontraksiyonlara neden oldu. Proksimal

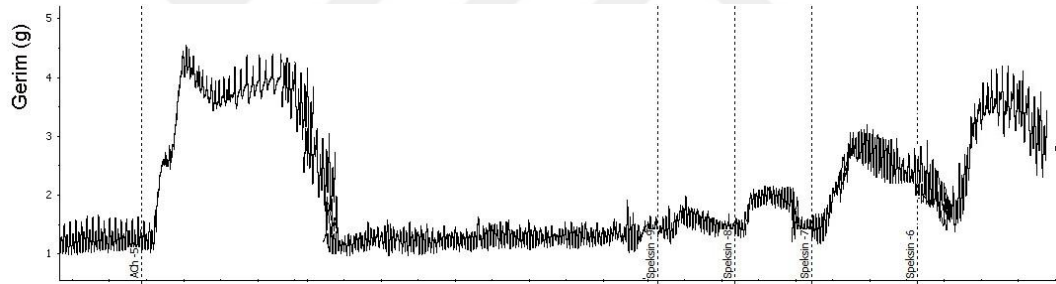
jejunumda  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M konsantrasyon aralığında kümülatif speksin uygulaması, ACh kasılmanın sırasıyla  $6 \pm 2$ 'si,  $6 \pm 2$ 'si,  $27 \pm 5$ 'i ve  $80 \pm 7$ 'si kadar kasılmaya neden oldu (Şekil 28A, 29).

Distal ileumda ise  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M konsantrasyonlarında kümülatif speksin uygulaması, ACh kasılmanın sırasıyla  $2 \pm 1$ 'i,  $4 \pm 1$ 'i,  $24 \pm 3$ 'ü ve  $84 \pm 5$ 'i kadar kasılmaya neden oldu (Şekil 28B, 30).

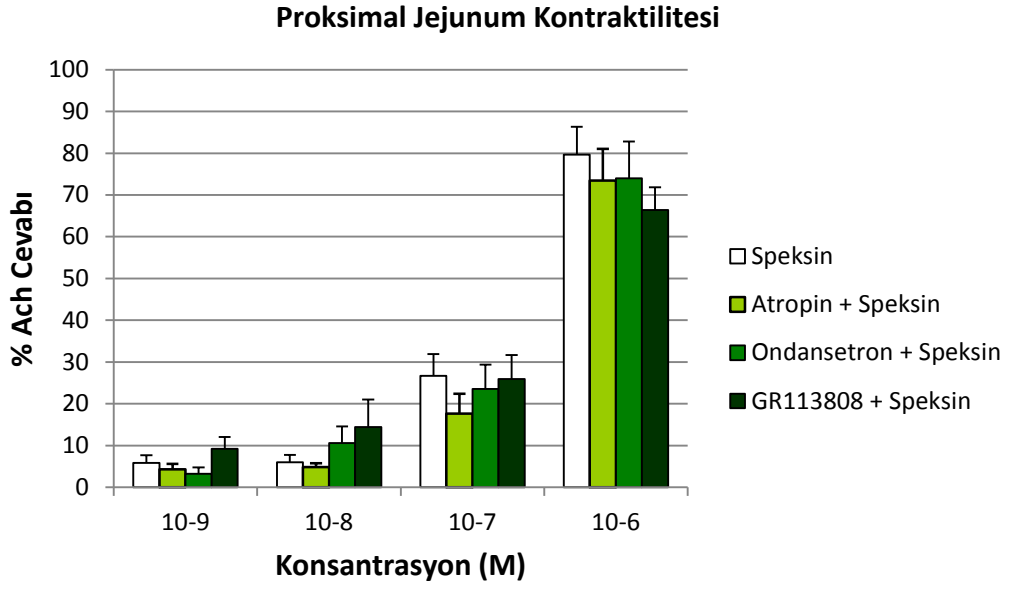
**A**



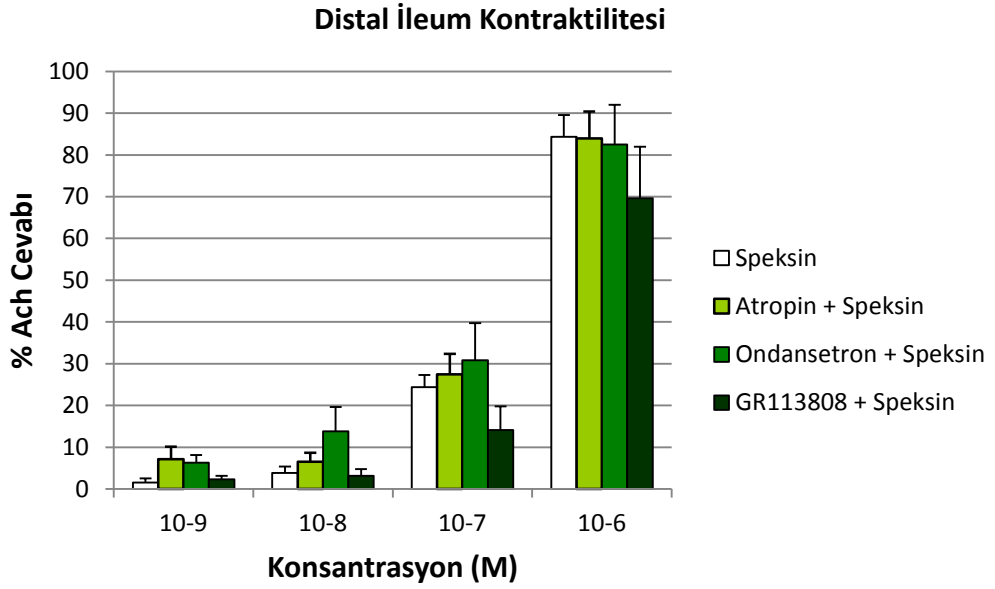
**B**



**Şekil 28.** Proksimal jejunum (**A**) ve distal ileum (**B**) izole ince bağırsak segmentlerinde ACh'nın ( $10^{-5}$ M) ve artan dozlarda kümülatif speksin uygulamasının ( $10^{-9}$ -  $10^{-5}$  M) kasıcı etkisi



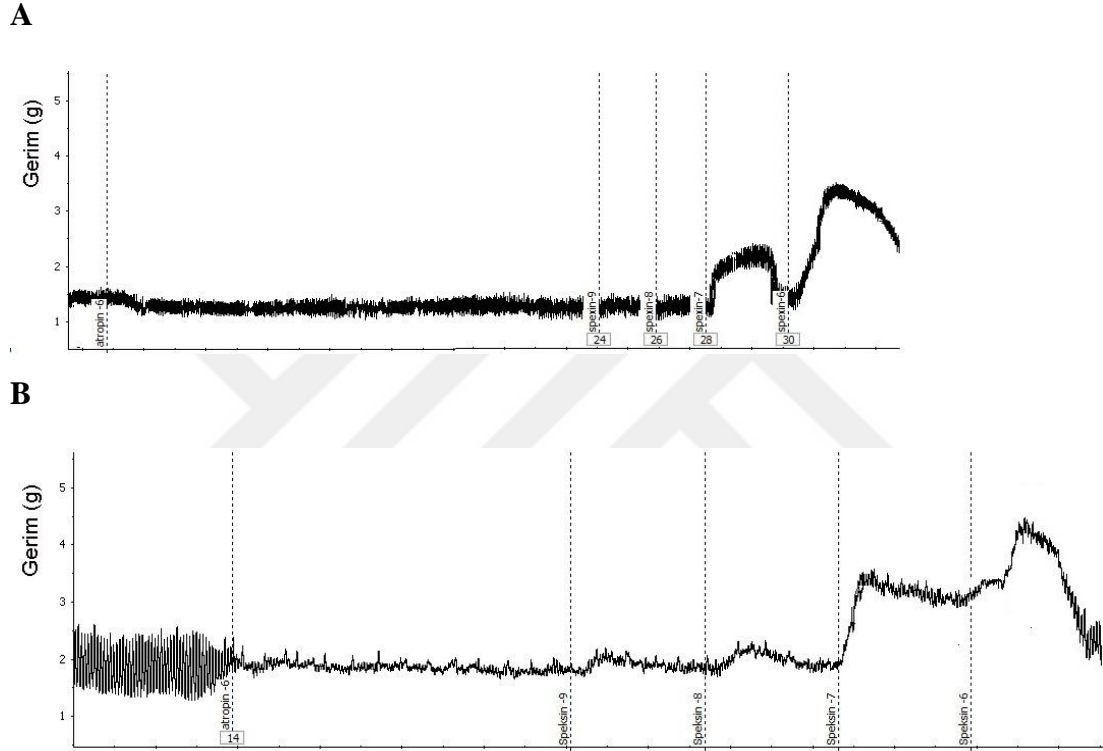
Şekil 29. Proksimal jejunumda speksin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine muskarinik, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin etkisi



Şekil 30. Distal ileumda speksin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine muskarinik, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin etkisi

#### 4.1.3. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde Muskarinik Reseptörlerinin Rolü

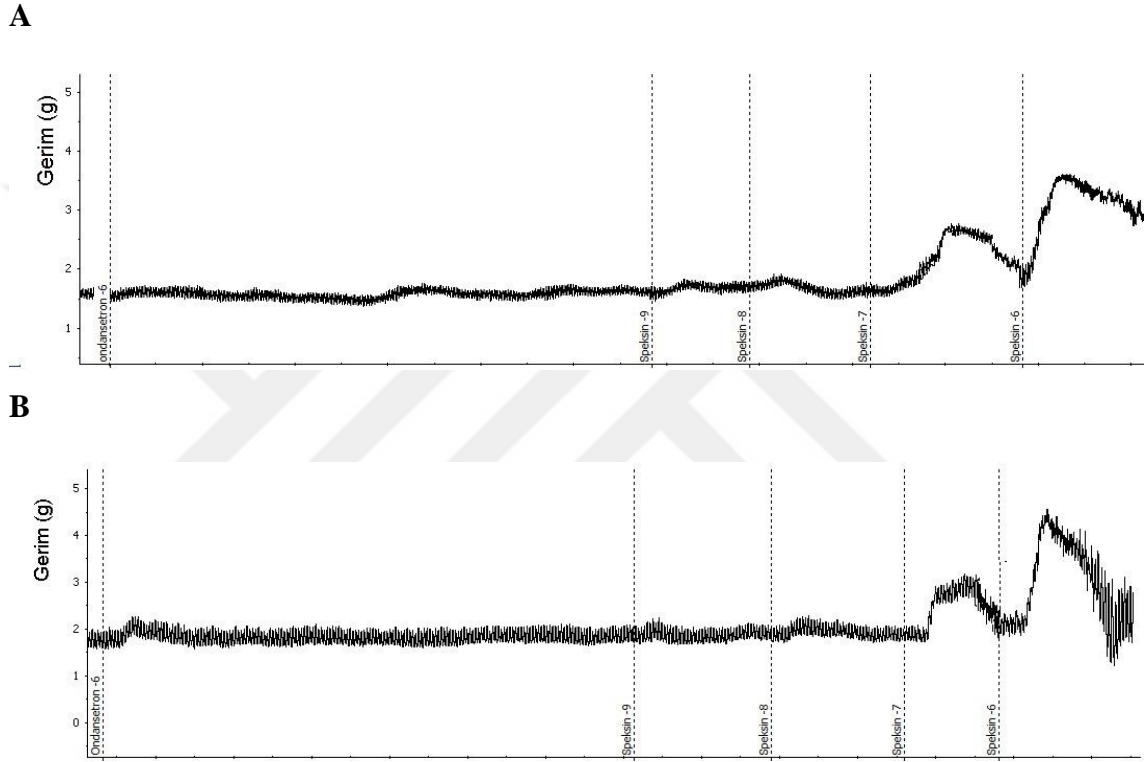
Hem proksimal jejunum hem de distal ileum izole segmentlerine selektif olmayan muskarinik reseptör antagonisti atropinin ön uygulaması, kümülatif speksin uygulaması ile oluşan kasılma yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştirmemi. (şekil 29, 30, 31).



**şekil 31.** Proksimal jejunum (A) ve distal ileum (B) izole ince bağırsak segmentlerinde speksin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine, speksinden 10 dakika önce organ banyolarına eklenen selektif olmayan muskarinik reseptör antagonisti atropinin ( $10^{-6}$  M) etkisi

#### 4.1.4. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde 5-HT<sub>3</sub> Reseptörlerinin Rolü

Hem proksimal jejunum hem de distal ileum izole segmentlerine 5-HT<sub>3</sub> reseptörler antagonisti ondansetronun ön uygulaması, kümülatif speksin uygulaması ile oluşan kasılma yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştirmedir (Şekil 29, 30, 32).



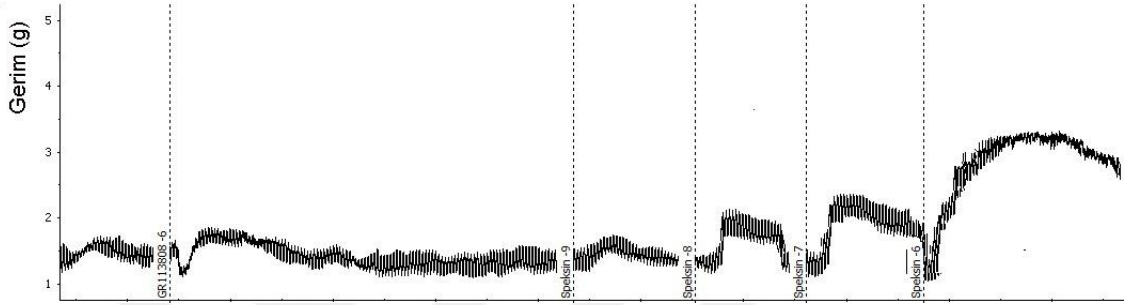
**Şekil 32.** Proksimal jejunum (A) ve distal ileum (B) izole ince bağırsak segmentlerinde speksin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine, speksinden 10 dakika önce organ banyolarına eklenen 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti ondansetronun (10<sup>-6</sup> M) etkisi



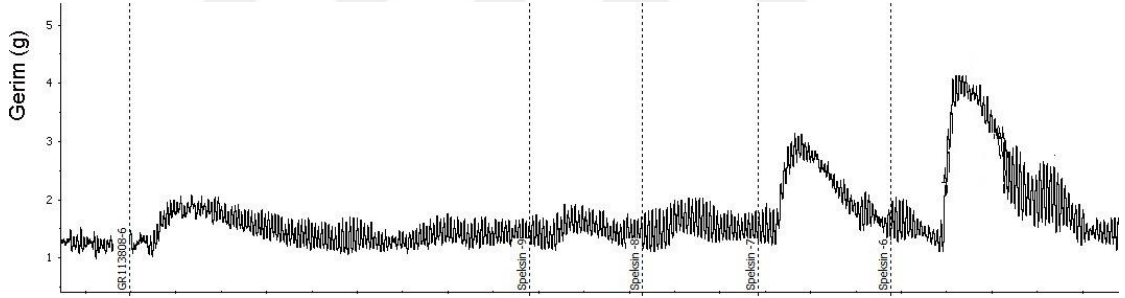
#### 4.1.5. Speksinin İzole İnce Bağırsak Segmentlerindeki Kasıcı Etkisinde 5-HT<sub>4</sub> Reseptörlerinin Rolü

Hem proksimal jejunum hem de distal ileum izole segmentlerine 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti GR113808'in ön uygulaması, kümülatif speksin uygulaması ile oluşan kasılma yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştirmedir (Şeki 29, 30, 33).

**A**



**B**

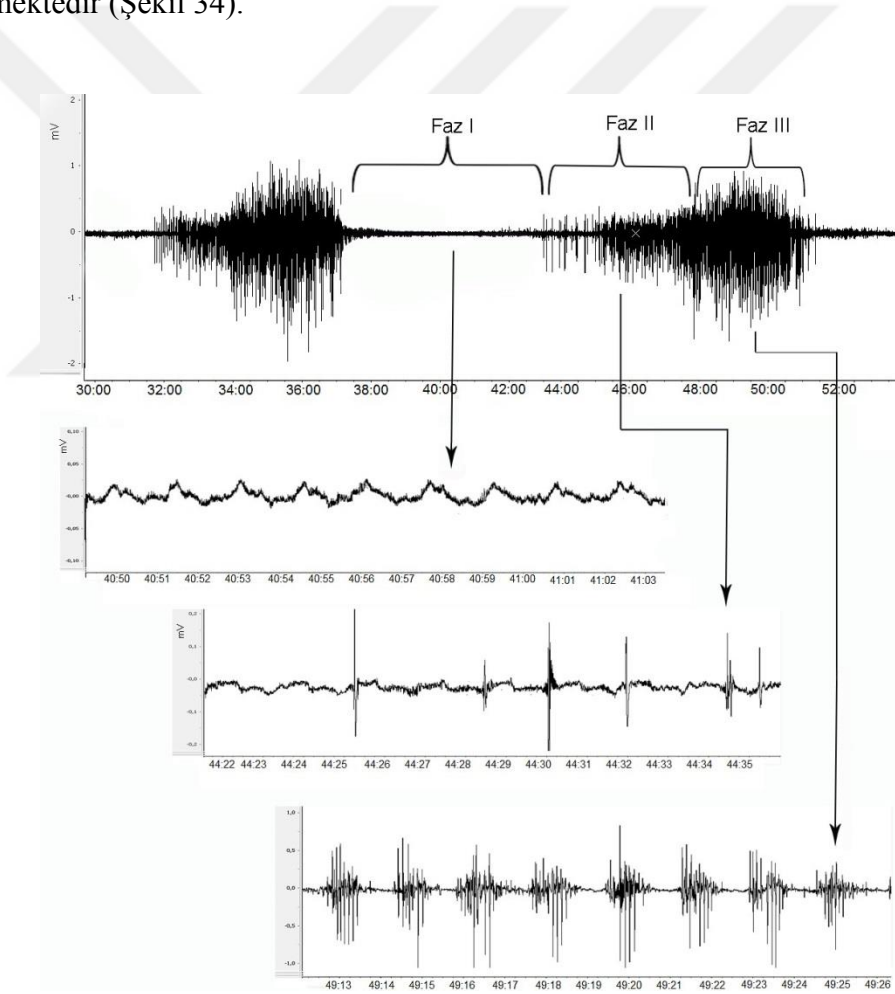


**Şekil 33.** Proksimal jejunum (A) ve distal ileum (B) izole ince bağırsak segmentlerinde speksin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine, speksinden 10 dakika önce organ banyolarına eklenen 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti GR113808'in ( $10^{-6}$  M) etkisi

#### 4.2. *In Vivo* Koşullarda İntravenöz Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan Speksinin MMC Üzerine Etkisi

Speksinin çözücüsü (FTS) (250 µL/sıçan) ya da speksin uyanık sıçanlarda düzenli şekilde göç eden dört MMC siklusu görüldükten sonra J1 kayıt noktasındaki beşinci faz III aktivitesinin bitiminin hemen ardından intravenöz olarak uygulandı.

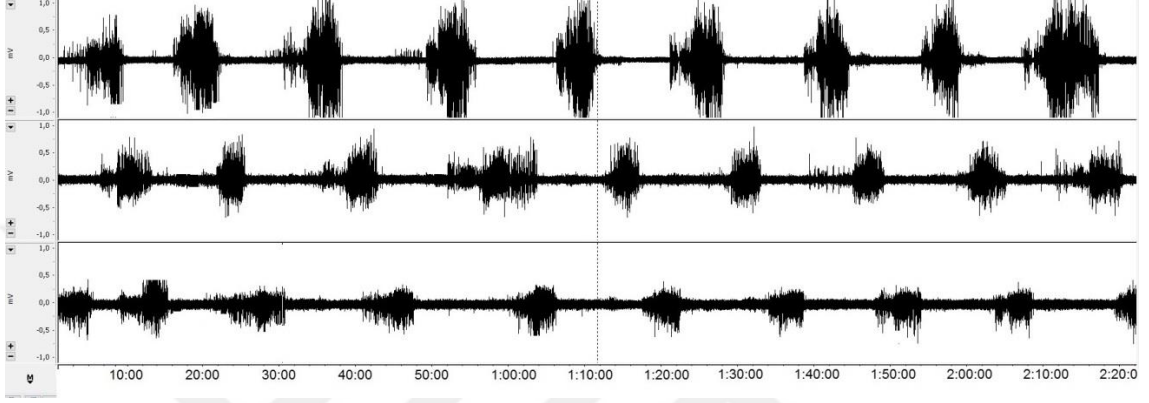
Jejunum 1 noktasından alınan bir örnek kayıta MMC'nin faz I, faz II ve faz III dönemleri ve bu dönemlerdeki yavaş dalga aktiviteleri ile spike aktiviteleri Şekil 34'te gösterilmektedir. Faz I döneminde sadece yavaş dalgalar görülmektedir. Faz II döneminde bazı yavaş dalgalarda oluşan dikensi dalgalar görülmektedir. Faz III döneminde ise tüm yavaş dalgalarda yoğun miktarda dikensi dalga aktivitesi görülmektedir (Şekil 34).



Şekil 34. J1 kayıt noktasından alınan bir örnek kayıta faz I, faz II ve faz III aktiviteleri ile bu dönemlerdeki yavaş ve dikensi dalga aktiviteleri

#### 4.2.1. Speksininin Çözücüsünün (FTS) MMC Üzerine Etkisi

İntravenöz olarak FTS uygulaması faz I, faz II, faz III ve toplam MMC süresini ve bu dönemlerdeki spike sayısını ve frekansını kontrol dönemine (bazal kayıt) göre değiştirmedir (Şekil 35). Bu sebeple 5 farklı dozdaki i.v. speksinin (40, 80, 160, 320 ve 640 µg/kg) MMC üzerine etkisi FTS uygulamasına göre kıyaslandı.

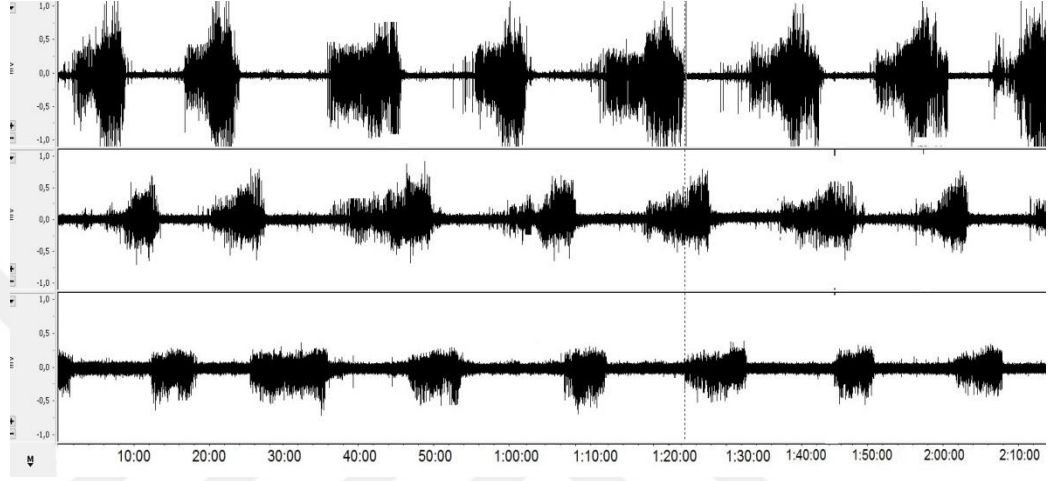


Şekil 35. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan FTS'nin MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.2.2. Speksininin 40 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

40 µg/kg speksin dozu, FTS grubuna göre her üç noktada da (J1, J2, J3) faz I, II, III ve MMC süresinde ve bu dönemlerdeki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 36, Şekil 41, 42, 43).

Speksinin 40 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 36'da gösterilmiştir.

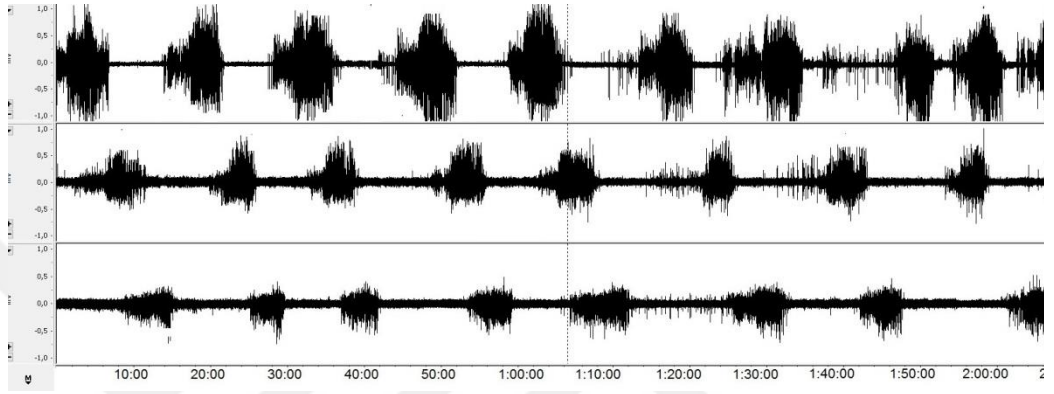


Şekil 36. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan 40 µg/kg speksin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

### 4.2.3. Speksininin 80 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

80 µg/kg speksin dozu, FTS grubuna göre her üç noktada da (J1, J2, J3) faz I, II, III ve MMC süresinde ve bu dönemlerdeki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadı (Şekil 37, 41, 42, 43).

Speksin 80 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 37’de gösterilmiştir.



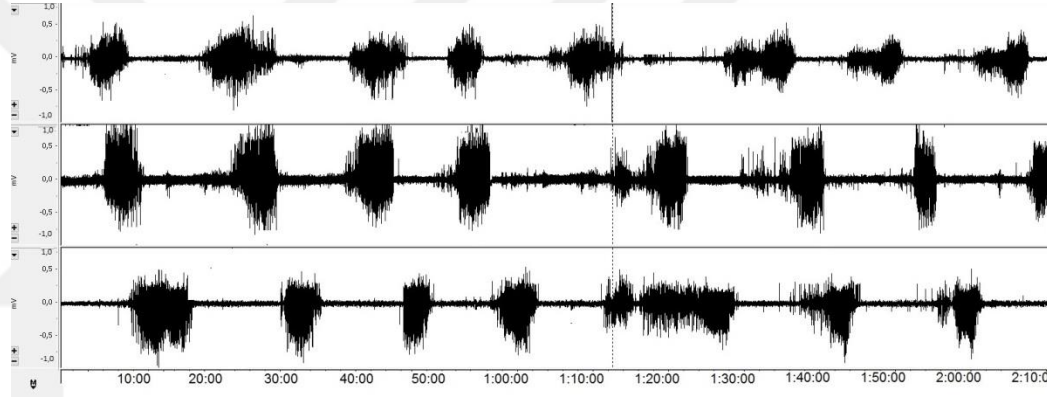
Şekil 37. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan 80 µg/kg speksin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.2.4. Speksininin 160 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

160 µg/kg speksin ( $6,4 \pm 2,0$ ) dozu sadece J1 noktasındaki faz II süresinde FTS uygulaması ( $2,7 \pm 0,4$ ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzamaya neden olmuştur ( $p < 0,05$ ; Şekil 41A). Fakat J2 ve J3 noktalarında faz II süresi bu dozda speksin uygulaması ile bir miktar artış gösterse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 41B, 41C).

160 µg/sıçan speksin dozu her üç kayıt noktasında da faz I, faz III ve MMC süresinde ve faz I, faz II, faz III ve MMC dönemlerindeki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadı (Şekil 41, 42,43).

Speksin 160 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 38’de gösterilmiştir.



Şekil 38. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan 160 µg/kg speksin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.2.5. Speksininin 320 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

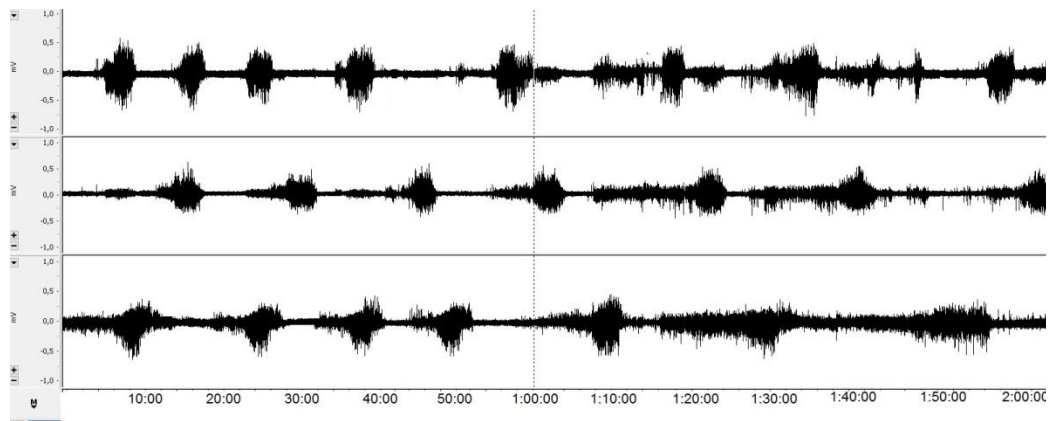
320 µg/kg speksin dozu faz I süresini her üç noktada da FTS uygulamasına göre (J1: 9,4 ± 12 dk, J2: 9,7 ± 1,3 dk, J3: 9,2 ± 2,7 dk) kısalttı (J1: 5,7 ± 1,1 dk, J2: 6,2 ± 1,5 dk, J3: 6,0 ± 1,4 dk) ( $p<0,05$ ; Şekil 41). Aynı zamanda bu dozdaki speksin yine FTS uygulamasına göre (J1: 2,7 ± 0,4 dk, J2: 3,2 ± 0,6 dk, J3: 3,3 ± 1,0 dk) her üç noktada da faz II süresini uzattı (J1: 9,4 ± 1,7 dk, J2: 11,4 ± 2,3 dk, J3: 11,4 ± 2,4 dk) ( $p<0,01$ , Şekil 41). Fakat bu dozda uygulanan speksin faz III ve MMC süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 41).

320 µg/kg speksin dozu her üç noktadaki Faz I ve Faz III evresindeki spike sayısını değiştirmeden, faz II evresindeki spike sayısını FTS uygulaması ile (J1: 66 ± 7, J2: 68 ± 5, J3: 67 ± 17) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdı (J1: 503 ± 103, J2: 498 ± 149, J3: 440 ± 112) ( $p<0,05-0,01$ ; Şekil 42)

Ayrıca, 320 µg/kg speksin dozu FTS uygulamasına göre (J1: 838 ± 122, J2: 692 ± 193, J3: 638 ± 125) her üç noktadaki MMC süresinde görülen spike sayısında artışa neden oldu (J1: 1555 ± 269, J2: 1346 ± 294, J3: 1211 ± 219) ( $p<0,05-0,01$ ; Şekil 42).

Ancak FTS uygulamasına göre 320 µg/kg speksin dozu, J1, J2, J3 noktalarındaki tüm evrelerde, spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 43).

Speksin 320 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 39'da gösterilmiştir.



Şekil 39. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan 320 µg/kg speksin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.2.6. Speksininin 640 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

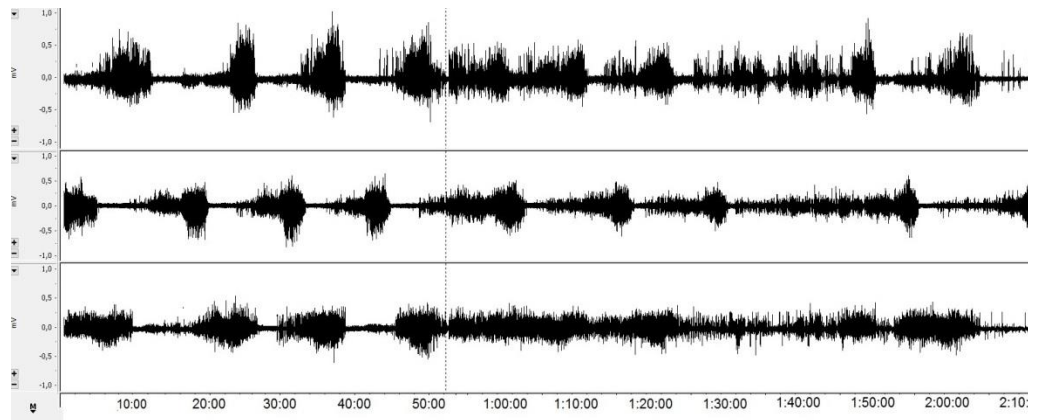
640 µg/kg speksin dozu 320 µg/kg speksin dozuna benzer şekilde faz I süresini her üç noktada da FTS uygulamasına göre (J1: 9,4 ± 12 dk, J2: 9,7 ± 1,3 dk, J3: 9,2 ± 2,7 dk) kısalttı (J1: 3,1 ± 1,1 dk, J2: 4,5 ± 0,6 dk, J3: 6,3 ± 1,0 dk) (p<0,05-0,01; Şekil 41). Aynı zamanda bu dozdaki speksin yine FTS uygulamasına göre (J1: 2,7 ± 0,4 dk, J2: 3,2 ± 0,6 dk, J3: 3,3 ± 1,0 dk) her üç noktada da faz II süresini uzattı (J1: 10,3 ± 1,9 dk, J2: 10,8 ± 2,2 dk, J3: 8,8 ± 1,3 dk) (p<0,01; Şekil 41). Fakat bu dozda uygulanan speksin faz III ve MMC süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 41).

640 µg/kg speksin dozu 320 µg/kg speksin dozuna benzer şekilde her üç noktadaki Faz I ve Faz III evresindeki spike sayısını değiştirmeden, faz II evresindeki spike sayısını FTS uygulaması ile (J1: 66 ± 7, J2: 68 ± 5, J3: 67 ± 17) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdı (J1: 485 ± 47, J2: 398 ± 165, J3: 406 ± 38) (p<0,01; Şekil 42).

Ayrıca, 640 µg/kg speksin dozu FTS uygulamasına göre (J1: 838 ± 122, J2: 692 ± 193, J3: 638 ± 125) her üç noktadaki MMC süresinde görülen spike sayısında artışa neden oldu (J1: 1466 ± 143, J2: 1174 ± 224, J3: 1206 ± 143) (p<0,05-0,01; Şekil 42).

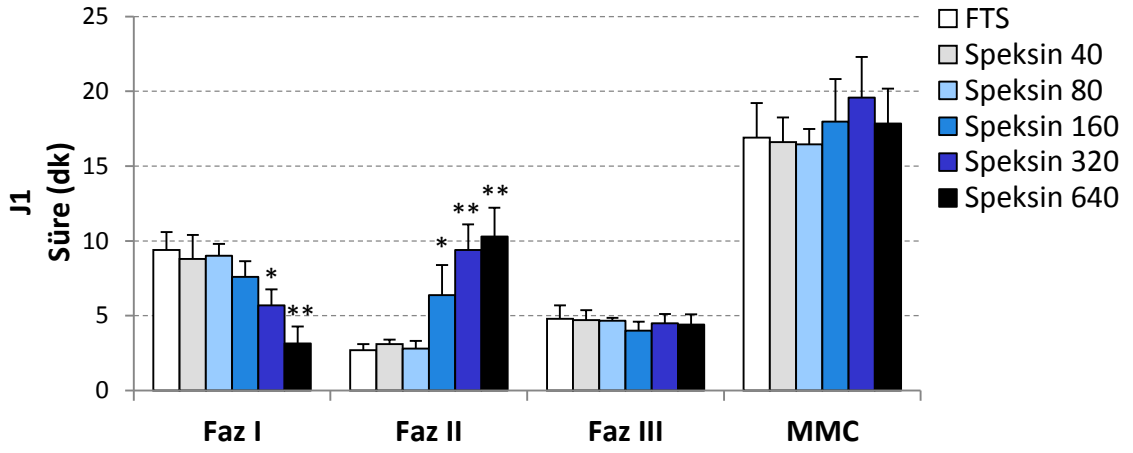
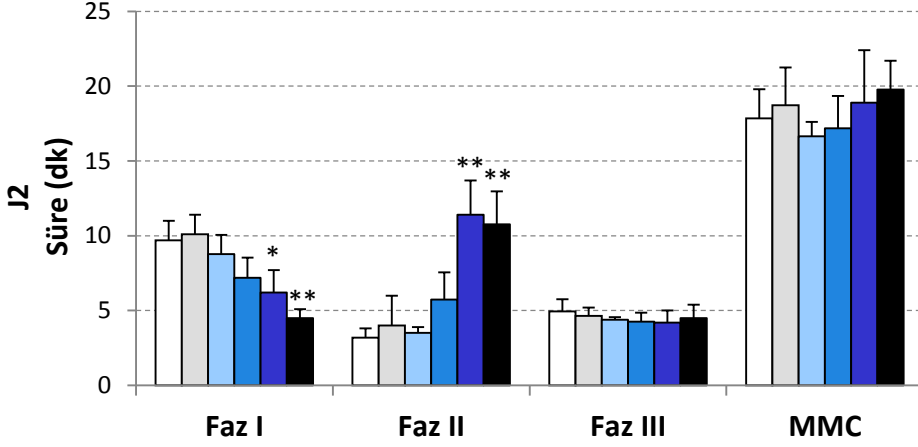
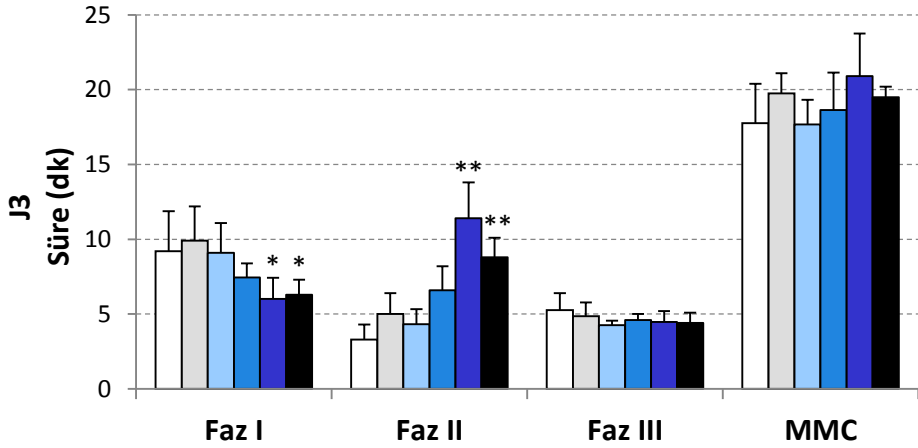
Ancak FTS grubuna göre 640 µg/kg speksin dozu, J1, J2, J3 noktalarındaki tüm evrelerde, spike frekansında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 43).

Speksin 640 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 40'da gösterilmiştir.

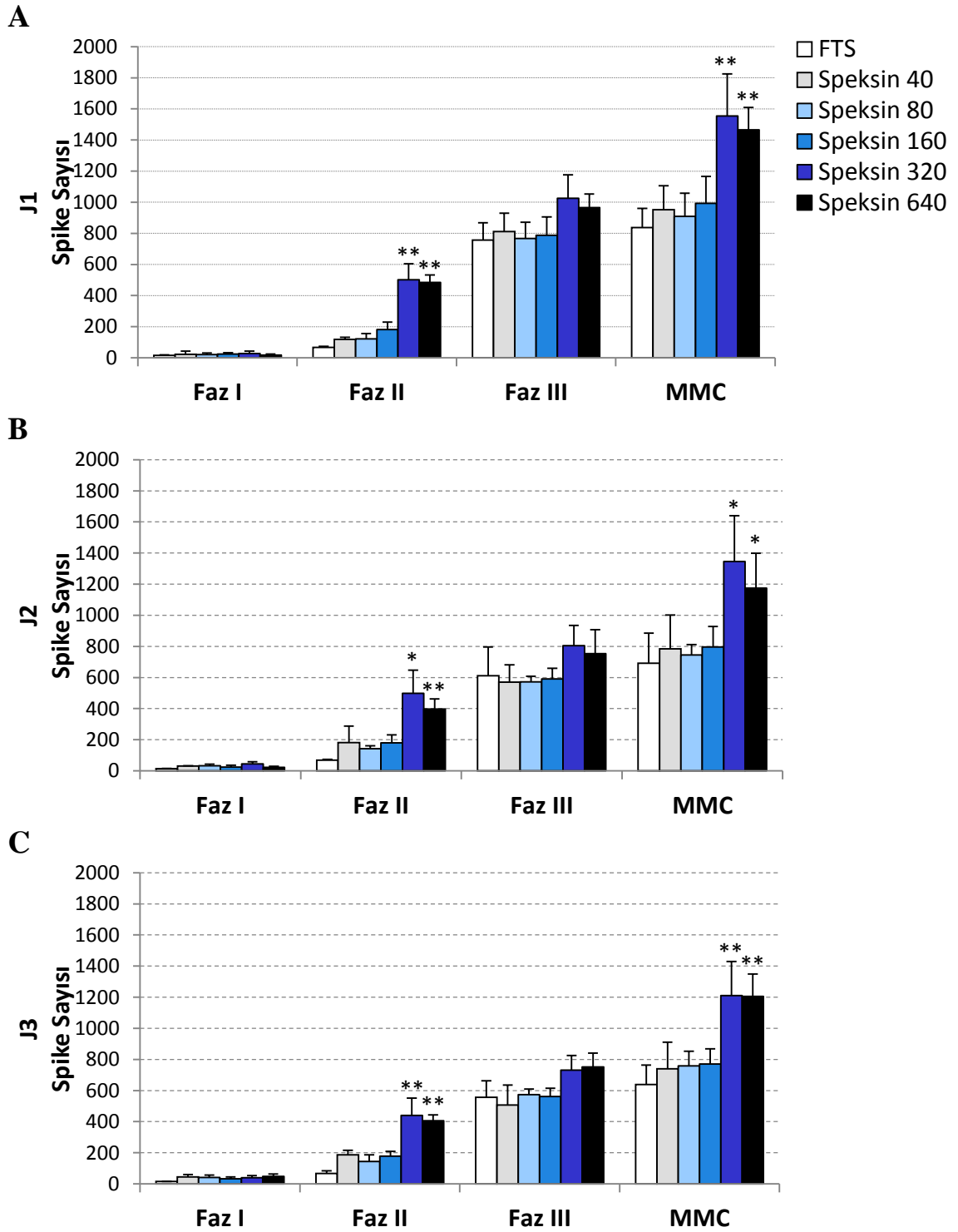


Şekil 40. J1, J2, J3 noktasında i.v uygulanan 640 µg/kg speksin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

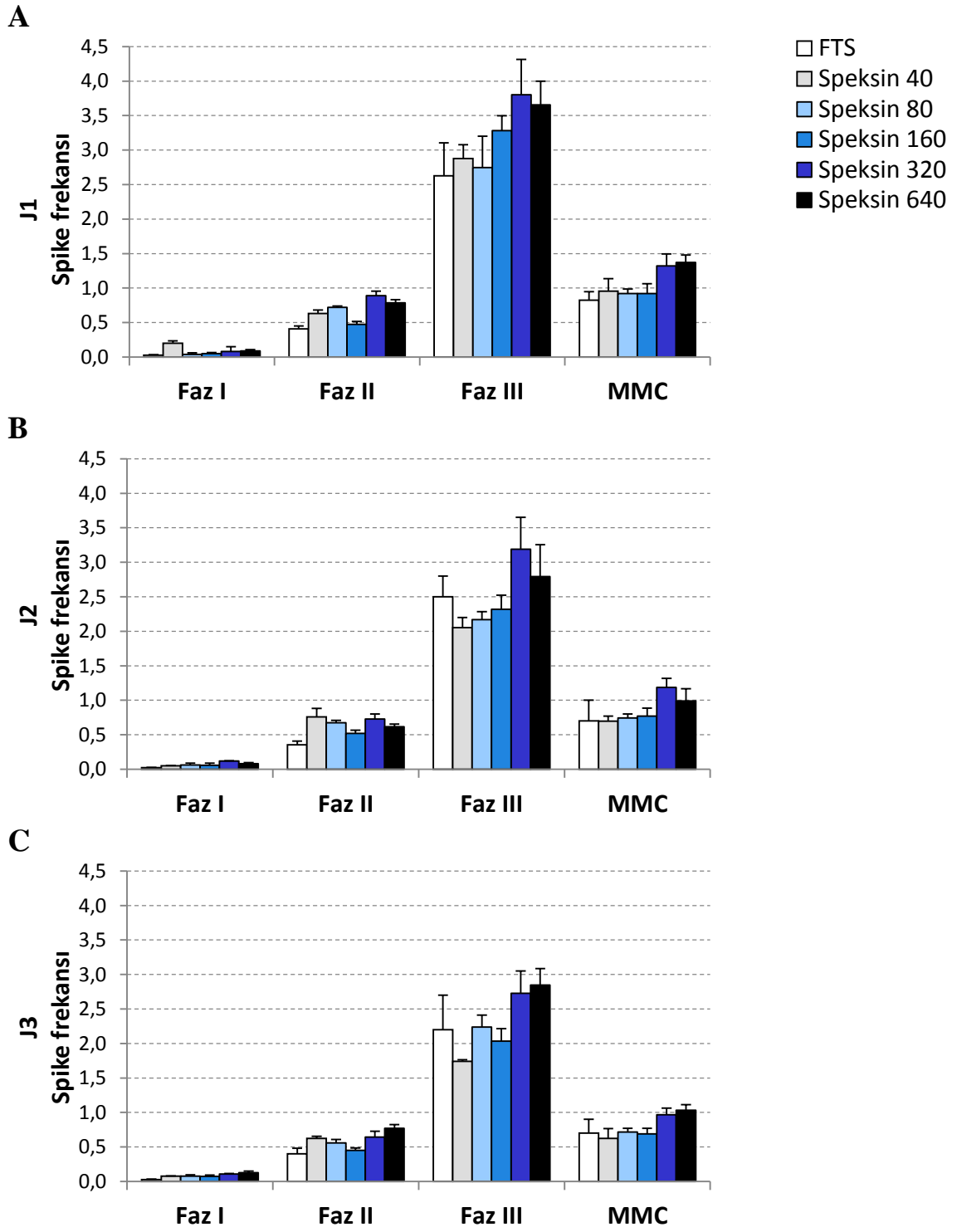


**A****B****C**

**Şekil 41.** İntravenöz yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g/kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve toplam MMC süreleri üzerine etkisi (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  FST grubuna göre)



**Şekil 42.** İntravenöz yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve MMC sürelerindeki spike sayısı üzerine etkisi (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; FST grubuna göre)



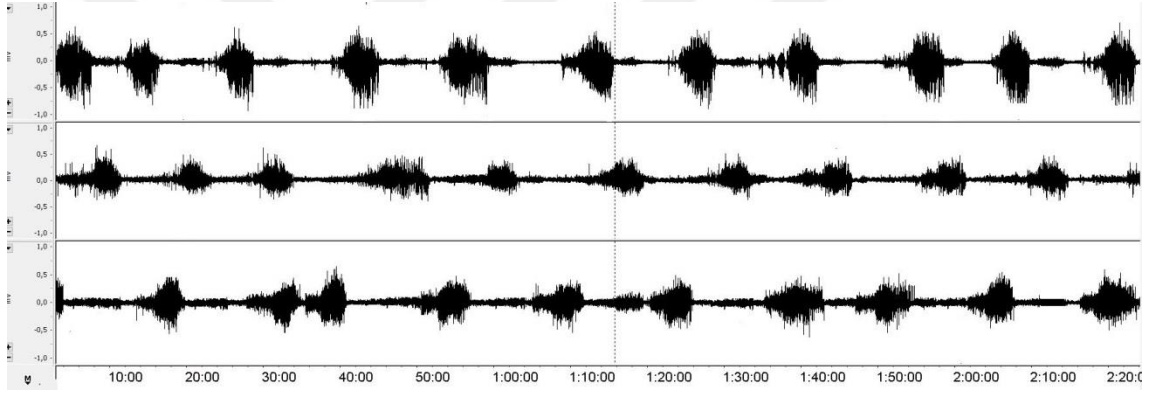
Şekil 43. İntravenöz yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g/kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve MMC sürelerindeki spike frekansı üzerine etkisi

### 4.3. *İn Vivo* Koşullarda İntraserebroventriküler Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan Speksinin MMC Üzerine Etkisi

Speksinin çözücüsü (FST) (5 µL/sıçan) ya da speksin uyanık sıçanlarda düzenli şekilde göceden dört MMC siklusunu görüldükten sonra J1 kayıt noktasındaki beşinci faz III aktivitesinin bitiminin hemen ardından intraserebroventriküler olarak uygulandı.

#### 4.3.1. Speksininin Çözücüsünün (FST) MMC Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler olarak FTS uygulaması faz I, faz II, faz III ve toplam MMC süresini ve bu dönemlerdeki spike sayısını ve frekansını kontrol dönemine (bazal kayıt) göre değiştirmede (Şekil 44). Bu sebeple 5 farklı dozdaki i.s.v. speksinin (40, 80, 160, 320 ve 640 µg/kg) MMC üzerine etkisi FTS uygulamasına göre kıyaslandı.

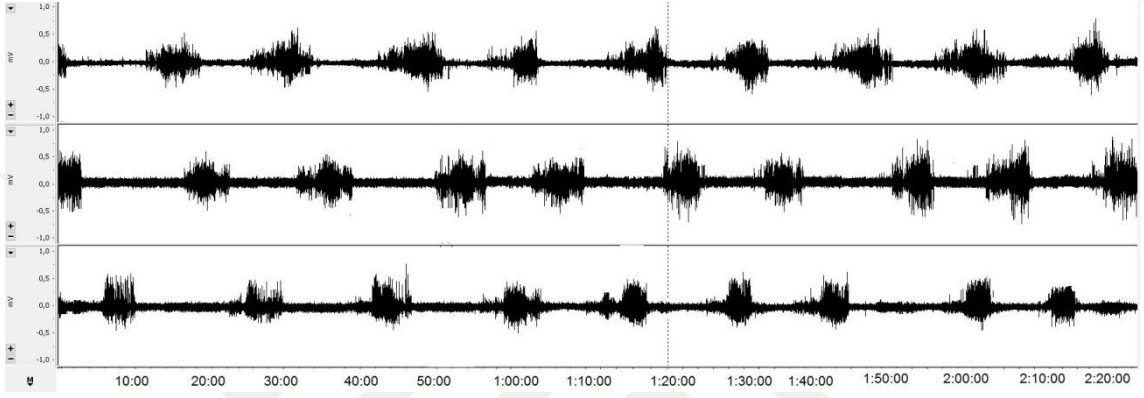


Şekil 44. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan FTS 'nin MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.3.2. Speksininin 40 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

40 µg/kg speksin dozu, FTS uygulamasına göre her üç noktada da (J1, J2, J3) faz I, II, III ve MMC süresinde ve bu dönemlerdeki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadı (Şekil 50, 51, 52).

Speksin 40 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 45’de gösterilmiştir.

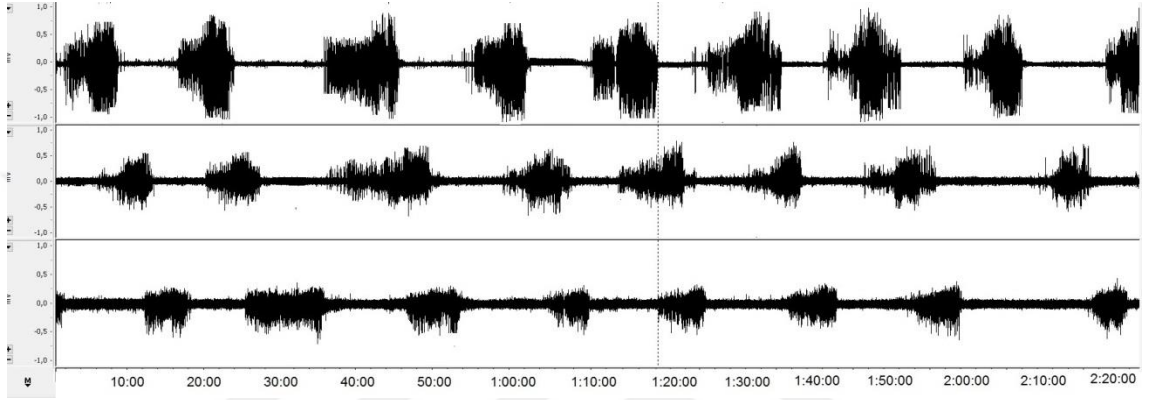


Şekil 45. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 40 µg/kg speksinin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

### 4.3.3. Speksininin 80 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

80 µg/kg speksin dozu, FTS uygulamasına göre her üç noktada da (J1, J2, J3) faz I, II, III, ve MMC süresinde ve bu dönemlerdeki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadı (Şekil 50, 51, 52).

Speksin 80 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 46'de gösterilmiştir.

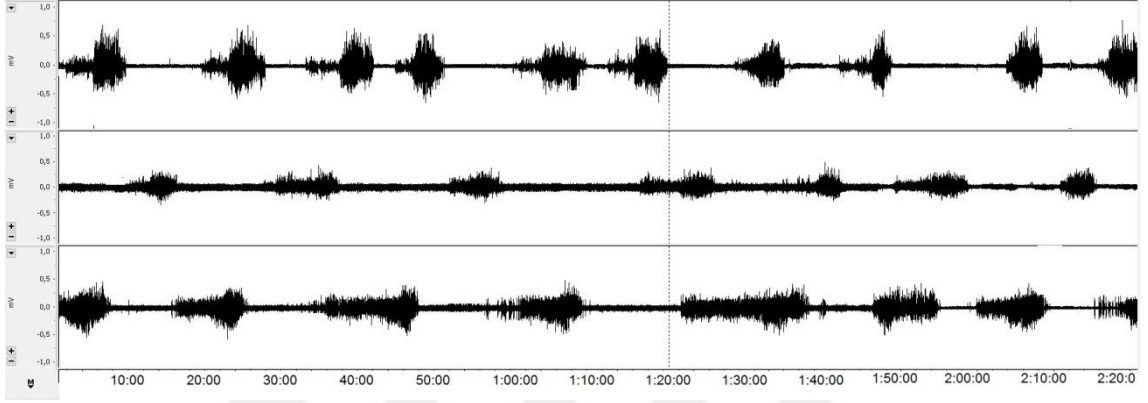


Şekil 46. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 80 µg/kg speksinin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.3.4. Speksininin 160 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

160 µg/kg speksin dozu, FTS uygulamasına göre her üç noktada da (J1, J2, J3) faz I, II, III ve MMC süresinde ve bu dönemlerdeki spike sayısı ve frekansında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 50, 51, 52).

Speksin 160 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 47'de gösterilmiştir.



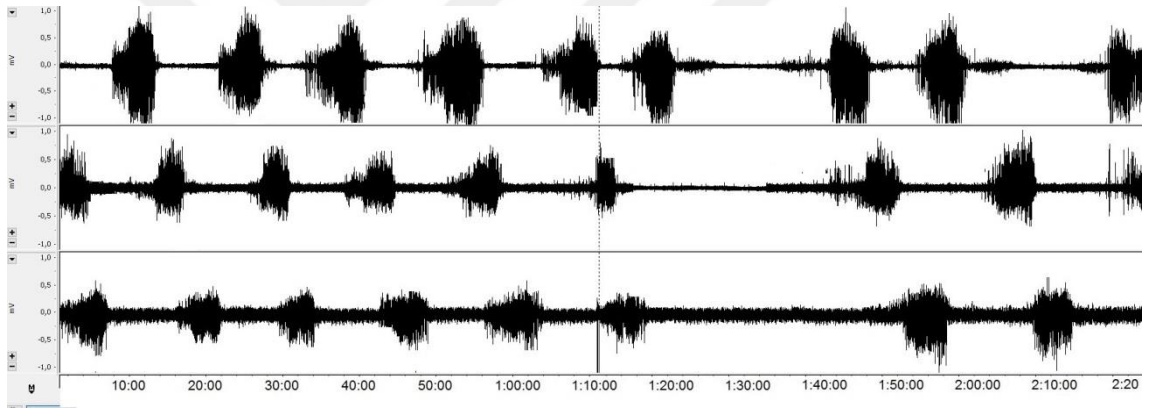
Şekil 47. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 160 µg/kg speksinin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

#### 4.3.5. Speksininin 320 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

320 µg/kg speksin dozu faz I süresini her üç noktada da FTS uygulamasına göre (J1: 8,7 ± 1,9 dk, J2: 8,9 ± 2,3 dk, J3: 8,5 ± 1,7 dk) uzattı (J1: 20,5 ± 4 dk, J2: 19,7 ± 3,5 dk, J3: 22,0 ± 2,7 dk) ( $p < 0,05-0,01$ ; Şekil 50). Aynı zamanda bu dozdaki speksin yine FTS uygulamasına göre (J1: 16,2 ± 2,3 dk, J2: 17,3 ± 1,9 dk, J3: 17,4 ± 2,6 dk) her üç noktada da MMC süresini uzattı (J1: 29,7 ± 4,6 dk, J2: 29,9 ± 4,7 dk, J3: 33,0 ± 5,6 dk) ( $p < 0,05$ , Şekil 50). Fakat bu dozda uygulanan speksin faz II ve faz III süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 50).

Ancak 320 µg/kg speksin dozu, her üç noktadaki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 51, 52).

Speksin 320 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 48’de gösterilmiştir.



Şekil 48. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 320 µg/kg speksinin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

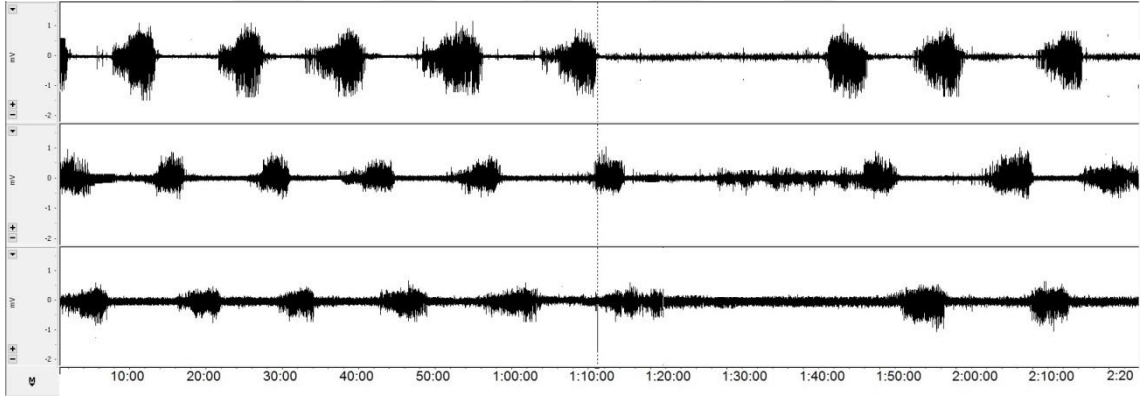


#### 4.3.6. Speksininin 640 µg/kg Dozunun MMC Üzerine Etkisi

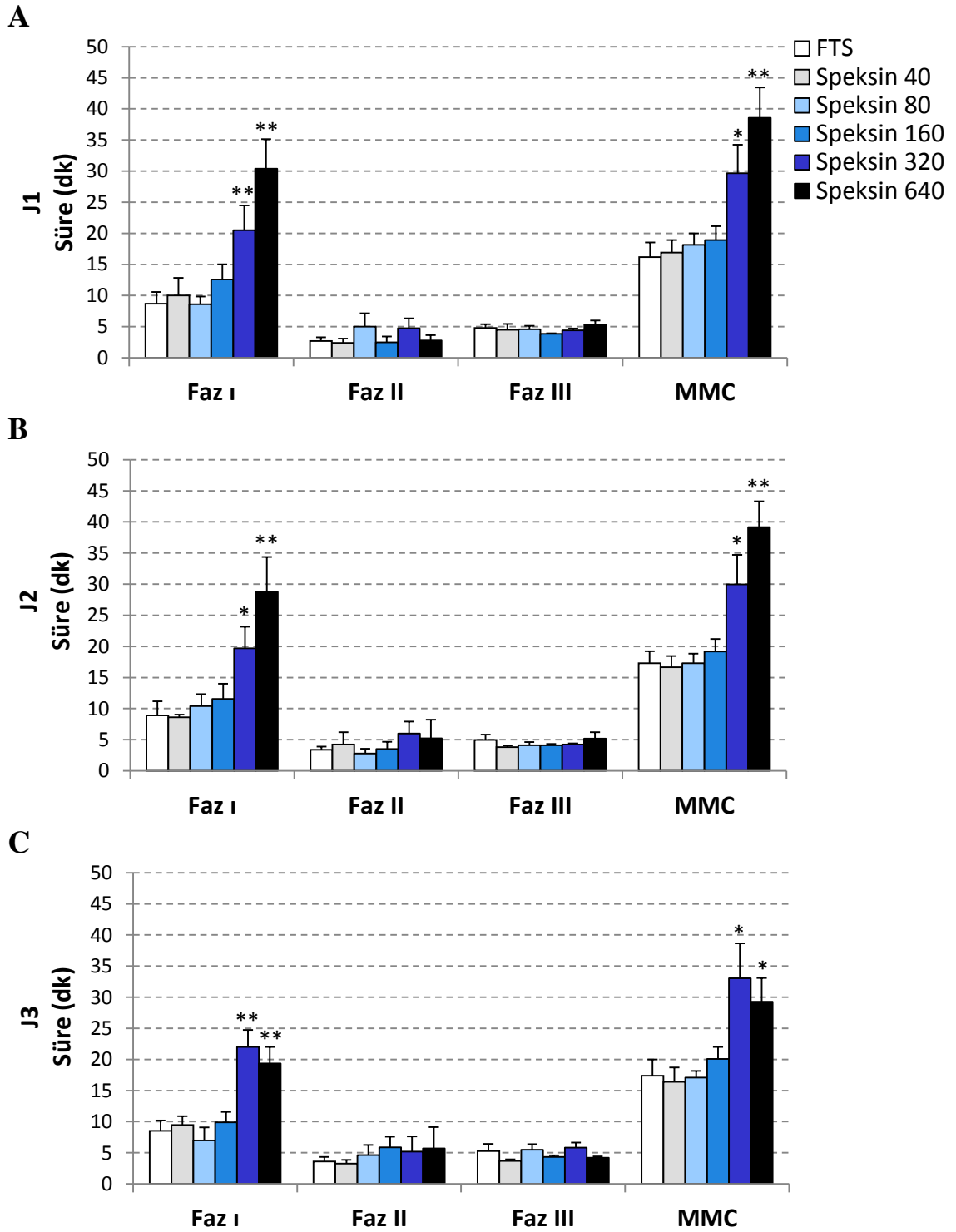
640 µg/kg speksin dozu, 320 µg/kg dozundaki gibi faz I süresini her üç noktada da FTS uygulamasına göre (J1: 8,7 ± 1,9 dk, J2: 8,9 ± 2,3 dk, J3: 8,5 ± 1,7 dk) uzattı (J1: 30,4 ± 4,7 dk, J2: 28,8 ± 5,6 dk, J3: 19,4 ± 2,6 dk) (p<0,01; Şekil 50). Aynı zamanda bu dozdaki speksin yine FTS uygulamasına göre (J1: 16,2 ± 2,3 dk, J2: 17,3 ± 1,9 dk, J3: 17,4 ± 2,6 dk) her üç noktada da MMC süresini uzattı (J1: 38,0 ± 4,9 dk, J2: 39,2 ± 4,2 dk, J3: 29,3 ± 3,8 dk) (p<0,05-0,01; Şekil 50). Fakat bu dozda uygulanan speksin faz II ve faz III süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 50).

Ancak 640 µg/kg speksin dozu, her üç noktadaki spike sayısı ve frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı (Şekil 51, 52).

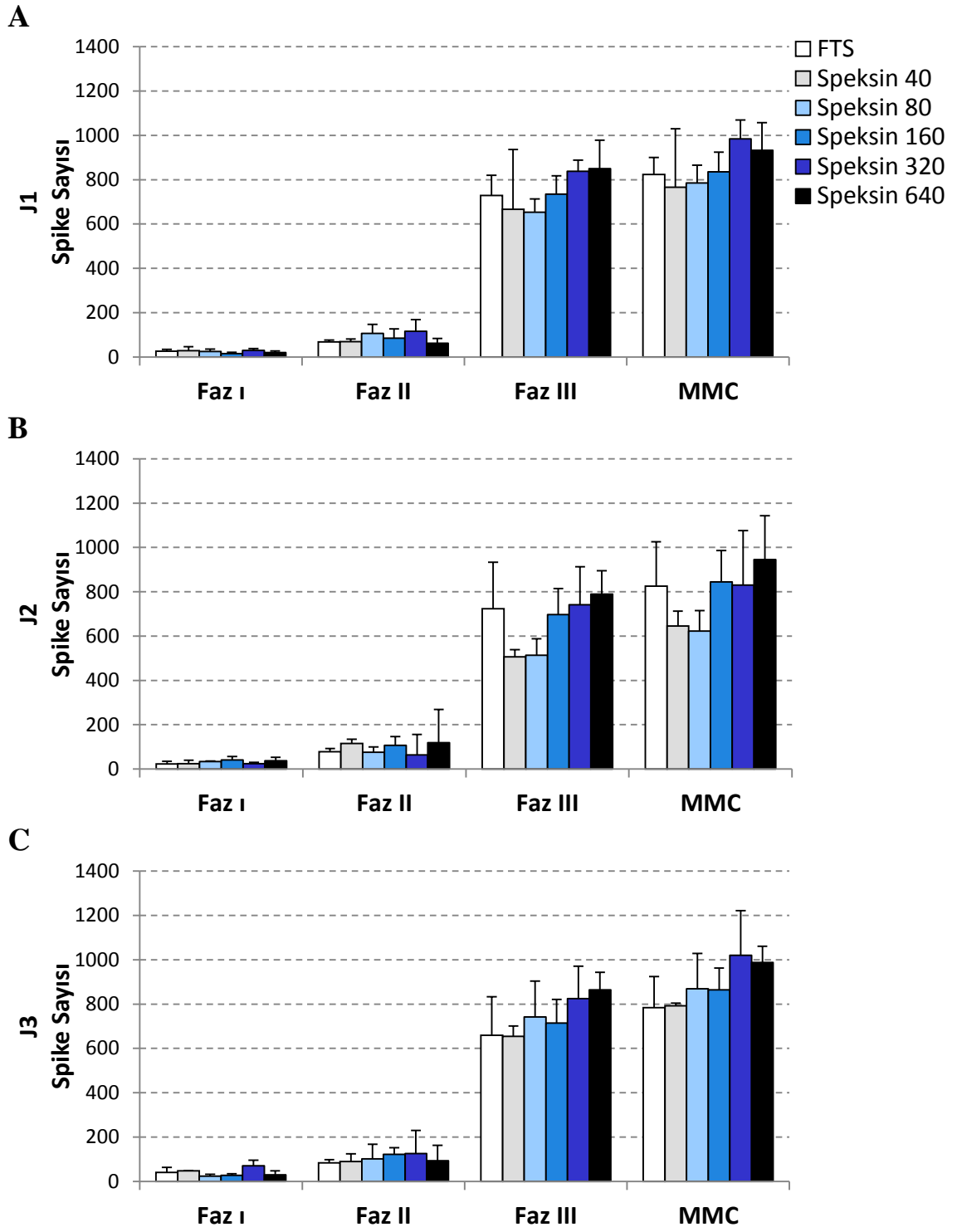
Speksin 640 µg/kg dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 49'de gösterilmiştir.



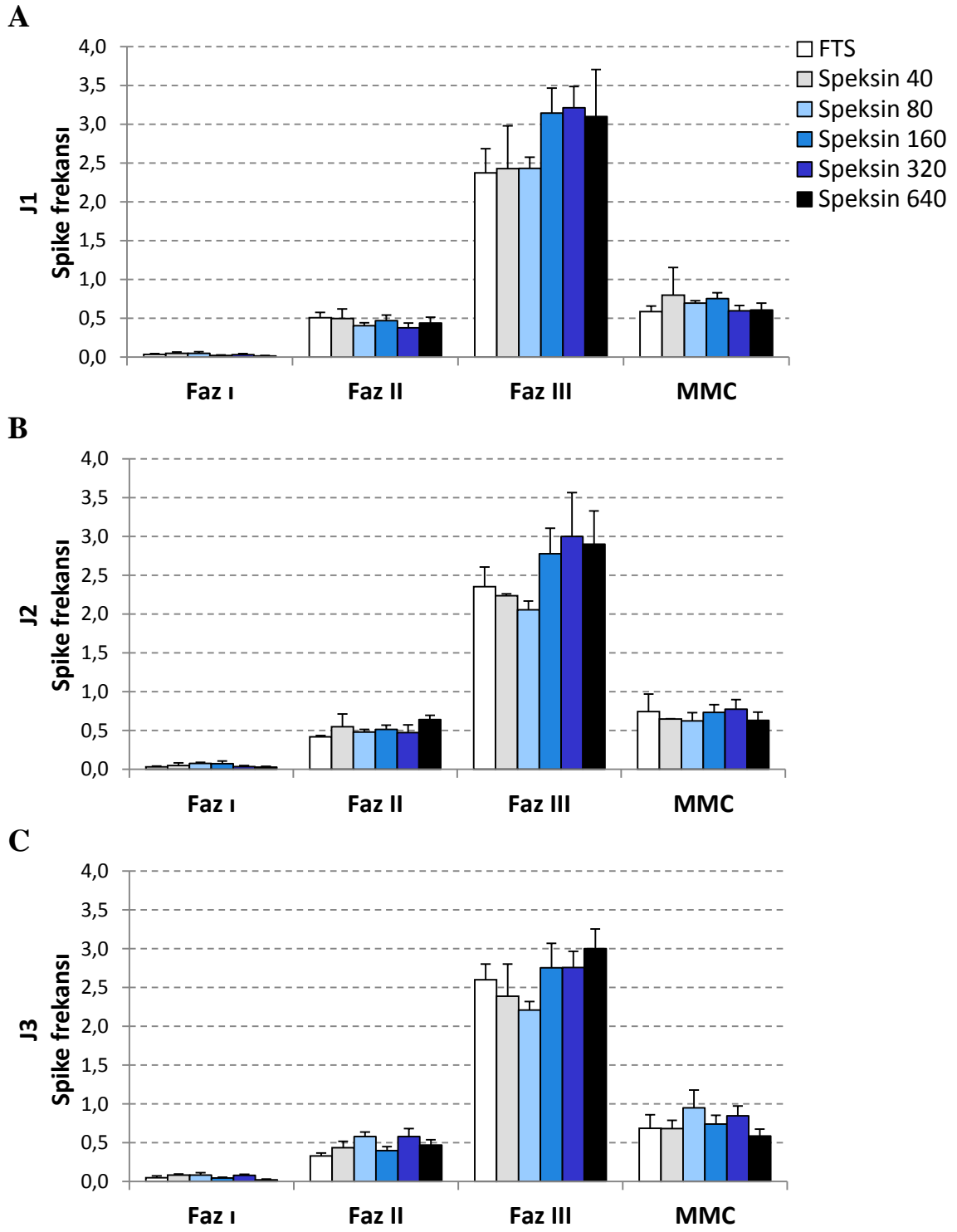
Şekil 49. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 640 µg/kg speksinin dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt



**Şekil 50.** İntraserebroventriküler yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve toplam MMC süreleri üzerine etkisi (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  FST grubuna göre)



**Şekil 51.** İntraserebroventriküler yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve MMC sürelerindeki spike sayısı üzerine etkisi



**Şekil 52.** İntraserebroventriküler yoldan uygulanan speksinin ( $\mu\text{g/kg}$ ) jejunumun 3 farklı noktasındaki (J1, J2 ve J3) faz I, faz II, faz III ve MMC sürelerindeki spike frekansı üzerine etkisi

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, GİS’de dahil olmak üzere birçok organda sentezlenen yeni bir peptid hormon olan speksinin hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda ince bağırsak motilitesi üzerine etkisinin araştırılması ve speksinin *in vitro* koşullarda oluşturacağı olası kasıcı etkide muskarinik ve serotonerjik reseptörlerin (5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin) rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla *in vitro* speksin dozları, daha önceden speksinin midede oluşturduğu doza bağımlı kasıcı etkisindeki doz aralığı referans alınarak hesaplandı (Mirabeu ve ark., 2007). *In vivo* çalışmadaki speksin doz aralığı ise, laboratuvarımızda yapılan ön çalışmalar sonucunda tespit edildi. Çalışmamızda, artan dozlardaki speksinin (10<sup>-9</sup>-10<sup>-6</sup> M) izole proksimal jejunum ve distal ileum segmentleri üzerinde doza bağımlı olarak oluşturduğu kasıcı etki, 10<sup>-5</sup> M dozundaki ACh’in oluşturduğu kasılmanın yüzdesi olarak ifade edildi. Speksin ile indüklenen kontraksiyon mekanizmasının aydınlatılması için ise nonselektif muskarinik reseptör antagonisti olan atropin, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan ondansetron ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti olan GR113808 kullanılarak bu reseptörlerin rolü araştırıldı.

2007 yılında yapılan bir çalışma ile düz kas kasılmasında fonksiyonel role sahip olduğu bilinen birçok peptid hormonun da sentezlendiği mide ve özofagustaki submukozal pleksuslarda, speksinin varlığı ilk defa ortaya koyulmuştur (Mirabeau ve ark., 2007). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise speksinin hem santral hem de periferik dokularda yaygın olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda sıçanlarda kalpte, adrenal bezde (korteks ve medullada), mesanede, tiroid ve paratiroid bezlerinde, barrington çekirdeğinde, ovaryumda, fotoreseptörlerde, süperiyor servikal gangliyonlarda ve plasentada speksin mRNA’sının varlığı ortaya koyulmuştur (Sonmez ve ark., 2009; Porzionato ve ark., 2010). Birçok dokuda speksin varlığı tespit edilse de bilinen fizyolojik etkileri sınırlıdır. Sıçandaki adrenokortikal hücre kültürlerinde speksinin glukokortikoid ve aldosteron salınımını uyardığı gösterilmiş (Rucinski ark., 2010). Farelerde ise santral uygulanan speksinin kalp atım hızında ve idrar akış hızında artışa ve ayrıca ortalama arteriyel basınçta ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Toll ve ark., 2012). İntaserebroventriküler olarak farelere uygulanan 10 nmol’lük speksin dozunun sıcak su kuyruk çekme testinde antinosisepsiyona neden olduğu gösterilmiştir (Toll ve ark., 2012). Sıçanlarda kilo kaybına neden olması ve açlık döneminde optik tektum ve hipotalamustaki seviyesinin azalması nedenleriyle,

speksinin besin alımını ve enerji dengesinde önemli role sahip olduğunu ileri sürülmektedir (Waleswski ve ark., 2013; Wong ve ark., 2014). Ayrıca speksinin doza bağımlı şekilde LH sekresyonunu da baskıladığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2013). 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise speksinin tip 2 diyabet hastalarında glukoz ve lipit metabolizmasında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Gu ve ark., 2015)

Mide ve özofagus submukozal tabakalarında speksin varlığı gösterilmiş ve speksin mide fundus striplerinde doza bağımlı şekilde ( $10^{-9}$ - $10^{-8}$  M) kasılmaya neden olmuştur (Mirabeau ve ark., 2007). Deneylemize başladığımız tarihte speksinin gastrointestinal fonksiyonlar üzerine bilinen etkisi bu bilgiden ibaretti. Bu sebeple bizde, hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerde ince bağırsak motilitesi üzerine speksinin etkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca, hem santral hemde periferik dokularda speksinin yoğun bir şekilde eksprese edildiği bilgisinden yola çıkarak, *in vivo* deneylerde hem intravenöz hem de intraserebroventriküler yoldan uygulanan speksinin açlık durumundaki ince bağırsak motilitesi (MMC paterni) üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızın *in vitro* kısmında, artan dozlardaki speksin ( $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M) proksimal jejunum ve ileumda doza bağımlı şekilde kasılma oluşturdu. Çalışmamızda, speksinin  $10^{-6}$  M'lık (1  $\mu$ M) dozu proksimal ve distal ince bağırsakta ACh'nın oluşturduğu kasılmanın sırasıyla %80 ve 84'ü kadar kasılmaya neden olmuştur. Bulgularımız  $10^{-6}$  M'lık speksinin oluşturduğu kasılmaların, neredeyse  $10^{-5}$  M'lık ACh'nın oluşturduğu kasılmalar kadar olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgularımıza benzer şekilde yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada Lin ve arkadaşları (2015) da speksinin 0,3 ve 1  $\mu$ M konsantrasyonlarında fare ince bağırsağında kasıcı etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Enterik sinir sistemi içerisindeki yoğunluk gösteren kolinerjik yollar, başta motilite olmak üzere Gİ fonksiyonların düzenlenmesine aracılık etmektedir. Enterik sinir sisteminde kolinerjik transmisyon aracılığı eden ACh'nın nikotinik ve muskarinik (mAChR) olmak üzere 2 reseptör tipi mevcuttur. Nikotinik reseptörler ligand kapılı iyon kanalı iken, mAChR'ler ise G-proteini ile kenetli reseptörlerdir (Caulfield ve Birdsall, 1998). Her iki reseptör tipi de GİS'te hedef hücrelerde ve sinir uçlarında mevcuttur. Ancak, sinir uçlarında (presinaptik reseptörler) bulunan reseptörler ACh salınımını düzenlemek amacıyla otoreseptör olarak görev yapmaktadır.

Enterik sinir sistemi içerisindeki nikotinic reseptörler, uyarılara hızlı cevap vermek ve reflekslerin hızlı bir şekilde yayılımını sağlamak amacıyla hızlı transmisyon için gereklidir (Galligan, 2002). mAChR ise intraselüler sinyal yolağı ve ikincil haberi kaskadını aktive ederek ACh yanıtlarına aracılık etmektedir (Caulfield ve Birdsall, 1998). ACh'nin mACh reseptörlerine bağlanması hücreyi depolarize edebilir, diğer bir hücrede aksiyon potansiyelinin başlamasına aracılık edebilir ya da hücreyi hiperpolarize edebilir. Bu sebeple ACh bağlandığı reseptör tipine göre Gİ sistemde çeşitli fonksiyonları farklı şekillerde etkileyebilir. Muskarinik ACh reseptörleri 5 tipe ayrılır; M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> reseptörlerinin aktivasyonu Gq/ G<sub>11</sub> aracılı fosfoinositol kaskadını uyarırken, M<sub>2</sub> ve M<sub>4</sub> reseptörlerinin aktivasyonu ise G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> aracılı cAMP inhibisyonuna yol açmaktadır. M<sub>2</sub> (%70-80) ve M<sub>3</sub> (%20-30) reseptörler ince bağırsaktaki düz kas hücre membranında yaygın bir şekilde bulunurken, M<sub>1</sub>, M<sub>5</sub> ve M<sub>4</sub> çok daha az yoğunlukta bulunmaktadır (Iino ve Nojyo, 2006). Düz kas üzerinde bulunan mAChR'ler, kolinerjik sistem aracılı düz kas kasılmasında önemli role sahiptir. M<sub>3</sub> reseptörleri düz kasta M<sub>2</sub>'lere oranla daha az bulunmasına rağmen, düz kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde daha önemlidir (Matsui ve ark., 2002; Uchiyama ve Chess-Williams, 2004). M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> reseptörlerinin sinyal mekanizması birbirinden farklıdır. M<sub>2</sub> aktivasyonu adenilaz siklaz inhibisyonu ile gevşemeyi engellediği için indirekt şekilde kasılmaya yol açarken, M<sub>3</sub> aktivasyonu IP<sub>3</sub> artışı ile direkt olarak kasılmaya aracılık etmektedir (Candell ve ark., 1990; Griffin ve Ehlert, 1992). Bu nedenle düz kaslardaki mAChR'nin düz kas kasılması üzerine direkt ve indirek olarak çift yönlü etkisi bulunmaktadır.

Düz kas kasılması üzerinde ACh'nin etkisi sadece kaslardaki mAChR aracılı değildir. Ayrıca, düz kas hücrelerine projekte olan sinir liflerinde nörotransmitter salınımına aracılık eden mAChR'leri de bulunmaktadır (Kilbinger ve Wessler, 1980; Takeuchi ve ark., 2007). Bu reseptörlere bağlanan ACh'nin, düz kas gevşemesine aracılık eden nitreerjik transmisyon mekanizmasını modüle ettiğine inanılmaktadır. Gine domuzunda yapılan bir çalışmada, NO sentezini düzenleyen inhibitör nöral yolağın, bu nöronlardaki mAChR (M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub>) aktivasyonu ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Wiklund ve ark., 1993).

Farklı maddelerin ince bağırsakta oluşturduğu kasılmada muskarinik reseptörlerin rol aldığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Edholm ve arkadaşlarının yaptıkları (2004) *in vitro* çalışmada, ACh ve ghrelin uygulamasından 10 dk önce uygulanan atropin, hem ACh'nın hem de ghrelinin jejunumda oluşturduğu kasıcı etkiyi tamamen ortadan kaldırmıştır. Slucepka ve arkadaşları (2014) ise yaptıkları çalışmada bağırsak segmentlerinde obestatin ile indüklenen kasıcı etkinin atropin ile ortadan kaldırıldığını göstermişlerdir. Yapılan başka bir *in vitro* izole organ çalışmasında ise jatrorrhizinin sıçan ileumunda kasıcı etkisinin M<sub>3</sub> reseptörleri aracılı olduğu ortaya koyulmuştur (Yuan ve ark., 2011). Bu bulgulara benzere şekilde Jeoung ve arkadaşları (2009) yaptıkları çalışmada magnololun ileum üzerindeki kasıcı etkisinin atropin ön uygulaması ile bloklandığını göstermiştir. Çalışmamızda speksinin izole dokuda oluşturduğu kasıcı etkide muskarinik reseptörlerin rolü olabileceğini düşünerek speksin uygulamasından 10 dakika önce nonselektif muskarinik reseptör antagonisi olan atropin (10<sup>-6</sup> M) kullandık. Proksimal jejunum ve distal ileumdaki atropin ön uygulaması, 10<sup>-5</sup> M'lık ACh yanıtını tamamen ortadan kaldırırken speksinin kasıcı yanıtını değiştirmedir. Bulgularımız, speksinin *in vitro* kasıcı etkisinin ESS nöronları ya da düz kas membranındaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmediğini ortaya koymaktadır. Bu sonucumuzu destekleyecek şekilde, speksin haricinde başka maddelerin de ince bağırsaktaki kasıcı etkisinin muskarinik reseptörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir. ACh ile oluşan kasılma yanıtlarını tamamen ortadan kaldıran atropin inkübasyonu, kısa zincirli yağ asitleri ile sıçan terminal ileumunda indüklenen kasılmayı engellememiştir (Cherbut ve ark., 1996). Benzer şekilde, Tsai ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları çalışmada salvia miltiorrhiza ekstraktının ileumda oluşturduğu kasıcı etkinin muskarinik reseptör aracılı olmadığı saptanmıştır.

Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesine aracılık eden başka bir mediyatör de serotonindir. Vücuttaki serotoninin (5-HT) büyük çoğunluğu gastrointestinal sistem tarafından sentezlenmektedir (Gershon, 2004). Serotoninin %90'ı Gİ epitelyumundaki enterokromafin benzeri hücrelerde sentezlenir (Racke ve ark., 1991). GİS'te serotoninin diğer temel kaynağı ise özellikle internöronlar olmak üzere enterik nöronlardır (Young ve ark., 1995; Costa ve ark., 1996). Serotonin enterokromafin benzeri hücrelerden primer duyu nöronlarına, mukoza ve submukozaya bilgiyi taşıyan parakrin faktör olarak görev yapmaktadır (Zhu ve ark., 2001; Gershon, 2004). Serotonin



reseptörlerinin 5HT<sub>1</sub>-5HT<sub>7</sub> olmak üzere 7 tane alt tipi bulunur ve bu reseptörlerin GİS’de pek çok farklı fonksiyonları vardır.

GİS’te ICC’lerde, enterik nöronlarda ve düz kaslarda sentezlenen 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin motilitenin kontrolünde önemli rolleri bulunmaktadır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri ligand kapılı iyon kanalı iken, 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri G-poteini ile kenetli metabotropik reseptörlerdir. 5-HT<sub>3</sub> reseptör aktivasyonu, postsinaptik hücrelerden ve presinaptik sinir uçlarından ACh de dahil pek çok transmitterin salınımına yol açmaktadır (Peters ve ark., 2004). 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin aktivasyonu, hücre membranındaki adenilaz siklaz enzimini aktive ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır ve protein kinaz A aktivasyonuna yol açar (Liu ve ark., 2005) . Hücre içi cAMP düzeyi ICC’lerde yavaş dalga frekansını ve amplitüdünü düzenlediğinden dolayı 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin yavaş dalganın modülasyonunda rol aldığı ileri sürülmektedir (Malysz ve ark., 2001). Ayrıca, mukozanın sıkışmasına bağlı olarak enterokromafin benzeri hücrelerden salıverilen serotonin, CGRP aktivesi gösteren intrinsik duyu nöronlarındaki 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerde hücre içi cAMP düzeyinin artışı ile protein kinaz A aktivasyonuna yol açarak peristaltizmi başlatır (Wouters ve ark., 2007).

Bu bulgulara paralel olacak şekilde Yamano ve arkadaşları (1997) yaptıkları çalışmada gelincik ve sıçan ileumunda 5-HT agonistinin kasıcı etkisini göstermiş ve bu etkinin selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan ramosetron ile ortadan kaldırıldığını ortaya koymuşlardır. Jeong ve arkadaşları (2009) yaptıkları çalışmada ise houpu manolyasından saflaştırılarak elde edilen fenolik bir madde olan magnololun ileumda oluşturduğu doza bağımlı kasıcı etkinin, 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisti GR113808 ile ortadan kaldırıldığını fakat 5-HT<sub>3</sub> antagonisti olan ondansetronun ile değişmediğini göstermiştir. Tuladhar ve arkadaşları (1997) yaptıkları çalışmada ekzojen serotoninin mukozadaki 5-HT<sub>3</sub> reseptörler aracılığıyla intestinal peristaltizm için gereken eşik değeri düşürdüğünü göstermişlerdir. Ellis ve arkadaşları (2013) ise yaptıkları iv vivo deneylerde besin alımını takiben oluşan intestinal segmentasyon hareketlerinin 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptör antagonisteri ile ortadan kaldırıldığını ortaya koymuştur. Tam tersine, jatrorrhizinin sıçan ileum striplerindeki kasıcı etkisinin 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> aracılı olmadığı tespit edilmiştir (Yuan ve ark., 2011). Çalışmamızda ise, speksinin proksimal ve distal ince bağırsak striplerinde oluşturduğu kasıcı etkinin 5-HT<sub>3</sub> ve/veya 5-HT<sub>4</sub> reseptör aracılı olup olmadığını tespit etmek amacıyla, 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ondansetron ve 5-HT<sub>4</sub>

reseptör antagonisti GR113808 yukarıdaki çalışmalarda kullanılan konsantrasyonda ( $10^{-6}$  M) speksin uygulamasından 10 dakika önce organ banyosuna eklenmiştir. Çalışmamızda proksimal jejunum ve distal ileumda speksinin doza bağımlı kasıcı etkisi ondansetron ve GR113808 ön inkübasyonu ile değişmedi. Bu bulgular, speksinin ince bağırsak striplerindeki kasıcı etkisinin serotonerjik yolak ile ilişkisi olmadığını ortaya koymaktadır. Bulgularımız, speksinin ince bağırsak striplerindeki *in vitro* kasıcı etkisinde, ESS nöronları ya da düz kas membranındaki 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin rol olmadığını göstermektedir.

Kim ve arkadaşları (2014) yaptıkları çalışmada, speksinin galanin ile aynı dokularda sentezlendiğini ve benzer fonksiyonlarda rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ligand bağlanma çalışmalarında speksinin insan, kurbağa ve zebra balığı GAL2/3 reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. GAL2/3 reseptörleri sıçan midesinde, ince ve kalın bağırsağında bulunmaktadır ve GAL2 reseptörleri galanin ile indüklenen jejunal kasılmalara aracılık etmektedir (Wang ve ark., 1998; Anselmi ve ark., 2005). Lin ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada, bulgularımızla paralel olacak şekilde speksin fare ince bağırsak striplerinde 300 ve 1000 nM konsantrasyonlarında kasıcı etki göstermiştir. Speksin ile indüklenen bu kasıcı etki selektif GAL2 reseptör antagonisti ile engellenirken, GAL3 reseptör antagonisti ile değişmemiştir (Lin ve ark., 20015). Ayrıca speksinin etkisi nifedipin (L-tipi voltaj kanalı inhibitörü) ile engellenirken tetrodotoksin (sodyum kanal blokörü) ile değişmemiştir. Çalışmamızın *in vitro* kısmının sonuçları Lin ve arkadaşlarının sonuçlarıyla birlikte ele alındığında, speksinin *in vitro* ortamda ince bağırsakta oluşturduğu kasıcı etkinin enterik nöronların aktivitesinden ve ESS ya da düz kaslardaki muskarinik, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinden bağımsız şekilde, düz kas hücrelerindeki GAL2 reseptörlerinin aktivasyonuna sekonder L-tipi Ca<sup>+2</sup> kanalı aracılığıyla düz kasa kalsiyum girişiyle meydana geldiği düşünülebilir.

Gastrointestinal sistemdeki endokrin hücrelerde sentezlenen peptidlerin MMC üzerine etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Gastrin, CCK, nörotensin ve ghrelin uygulanmasının MMC paternini bozarak tokluk paternini indüklediği gösterilmiştir (Marik ve Code, 1975; Thor ve ark., 1982; Wilen ve ark., 1982; Niederau ve Karaus, 1991; Rodriguez-Membrilla ve ark., 1995; 1997; Edholm ve ark., 2004). Diğer taraftan GLP-1, GIP ve somatostatinin uygulanmasının ise düz kaslarda inhibisyona neden

olarak MMC süresini uzattığı gösterilmiştir (Tolessa ve ark., 1997; Tolessa ve ark., 1998; Abdu ve ark., 2002). Çalışmamızın ikinci kısmında ise yeni tanımlanmış bir peptid hormon olan speksinin de MMC üzerine etkili olabileceği fikrinden hareket ederek sistemik (intravenöz) ve santral (intraserebroventriküler) olarak uygulanan speksinin sıçanda açlık motilitesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızın bulguları, intravenöz yoldan uygulanan speksinin 320 ve 640 µg/kg dozlarında ince bağırsağın 3 kayıt noktasında da (J1, J2 ve J3) MMC süresini değiştirmeden faz I sürelerini kısalttığını ve faz II sürelerini arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca, i.v. speksinin tüm kayıt noktalarında faz II ve MMC'deki spike sayısını arttırdığı yani tokluktaki düzensiz spike aktivitesine benzer aktiviteye neden olduğu gösterildi.

Kim ve arkadaşları (2014) speksinin GAL 2 ve 3 reseptörlerini aktive ettiğini göstermiştir. GAL2 reseptörleri santral sinir sisteminde hipotalamus, korteks, hipokampus, amigdala, serebellum ve dorsal kök gangliyonlarında yaygın şekilde dağılım göstermektedir. GAL2 reseptörleri Gq/11 proteini aracılı fosfolipaz C aktivasyonuna ile hücre içi kalsiyum seviyesini arttırarak eksitator olarak görev yapmaktadır (Mitsukawa ve ark., 2010). Ayrıca, GAL2 reseptörleri *in vitro* koşullarda galanın ve speksinin jejunum ve kolondaki kasılmalarına aracılık etmektedir (Ahtaridis ve ark.,1998; Lin ve ark., 2015) . Bu bilgiler ışığında çalışmamızda intravenöz olarak uyguladığımız speksinin muhtemelen periferik GAL 2 reseptörlerine bağlanarak spike aktivitesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, intraserebroventriküler olarak uygulanan speksin MMC'yi intravenöz uygulanmasından farklı şekilde etkilemiştir. İntraserebroventriküler speksin 320 ve 640 µg/kg dozlarında tüm kayıt noktalarında faz I ve toplam MMC süresini uzatarak proksimal ince bağırsak motilitesini inhibe ederken, spike sayısı ve spike frekansını değiştirmemiştir.

Ayrıca Kim ve arkadaşları (2014) speksinin GAL3 reseptörlerine afinitesinin daha fazla olduğunu da göstermiştir. GAL3 reseptörleri esasen hipotalamusta, dorsal kök nöronlarında ve lokus serelousta yaygın bir şekilde bulunurken, periferik dokularda ekspresyonu oldukça sınırlıdır (Fang ve ark., 2012). GAL3 reseptörleri Gi/o proteini ile adenilaz siklaz aktivasyonunu engellemesini takiben hücre içi cAMP düzeyini azaltarak ve K<sup>+</sup>un hücre dışına çıkışını arttırarak inhibitör olarak görev yapar. GAL3

reseptörlerinin besin alımında görev almasının yanı sıra nörojenik transmisyonu da inhibe ettiği gösterilmiştir (Anselmi ve ark.,2005; Mitsukawa ve ark., 2010). Bu bilgilere dayanarak intraserebroventriküler olarak uyguladığımız speksinin santral sinir sisteminde GAL3 reseptörlerine bağlanarak faz I süresini uzattığı ve MMC paternini inhibe ettiği söylenebilir.

Speksinin intraserebroventriküler yoldan uygulanmasının, intravenöz uygulanmasından farklı etkilere neden olduğunu gösteren bulgularımıza benzer şekilde başka peptidlerle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. İntavenöz olarak uygulanan oreksin A, orexin reseptörleri ve NO yolağı aracılığıyla MMC süresini uzatırken, intraserebroventriküler olarak uygulanan oreksin vagal kolinerjik yolak aracılığıyla MMC paternini bozmuş ve besin alımından sonra görülen tokluk paterni benzeri düzensiz spike aktivitesini indüklemiştir (Ehrstrom ve ark., 2003; Bülbül ve ark., 2010). Ayrıca, motilinin periferik uygulaması faz III aktivitesini indüklerken, intraserebroventriküler olarak uygulanan motilinin ise MMC üzerine etkisi yoktur (Siadati ve Sarna, 1998; Sarna ve ark., 2000).

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, speksininin *in vitro* ortamda sıçan proksimal ve distal ince bağırsak striplerinde kasılmaya neden olduğu ve bu kasılmaların ESS nöronları ya da düz kas membranındaki muskarinik, 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca, sıçanlara intravenöz ve intraserebroventriküler olarak uygulanan speksinin farklı şekillerde MMC aktivitesini değiştirdiği ilk kez tarafımızdan gösterilmiştir. Speksinin bu etkileri oluşturma mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik ileri çalışmaların en kısa zamanda tamamlanarak bulgularımızı içeren makalelerin yayınlattılması planlanmaktadır.



## KAYNAKLAR

- Abdu F, Hicks GA, Hennig G, Allen JP, Grundy D. Somatostatin sst(2) receptors inhibit peristalsis in the rat and mouse jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:G624–633.
- Ahtaridis SA, Katoch SS, Moreland RS. Mechanism of galanin induced contraction of longitudinal smooth muscle of the rat jejunum. *Am J Physiol.* 1998;274:G306–13.
- Aizawa I, Itoh Z, Harris V, Unger RH. Plasma somatostatin-like immunoreactivity during the interdigestive period in the dog. *J Clin Invest.* 1981;68:206–213.
- Akcan A, Muhtaroglu S, Akgun H, Akyildiz H, Kucuk C, Sozuer E, et al. Ameliorative effects of bombesin and neurotensin on trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis, oxidative damage and apoptosis in rats. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1222–1230.
- Alessi D, MacDougall LK, Sola MM, Ikebe M, Cohen P. The control of protein phosphatase-1 by targeting subunits: the major myosin phosphatase in avian smooth muscle is a novel form of protein phosphatase-1. *Eur J Biochem.* 1992;210:1023–1035.
- Allen JP, Canty AJ, Schulz S, Humphrey PP, Emson PC, Young HM. Identification of cells expressing somatostatin receptor 2 in the gastrointestinal tract of Sstr2 knockout/lacZ knockin mice. *J Comp Neurol.* 2002;454:329–340
- Al-Saffar A, Rosell S. Effects of neurotensin and neurotensin analogues on the migrating myoelectrical complexes in the small intestine of rats. *Acta Physiol Scand.* 1981;112:203–208.
- Al-Saffar A. Analysis of the control of intestinal motility in fasted rats, with special reference to neurotensin. *Scand J Gastroenterol.* 1984;19(3):422–8.
- Anlauf M, Schäfer MK-H, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol.* 2003;459:90–111.
- Anselmi L, Stella SL Jr, Lakhter A, Hirano A, Tonini M, Sternini C. Galanin receptors in the rat gastrointestinal tract. *Neuropeptides.* 2005;39(3):349–352.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi. 1.Cilt.* Ankara. Güneş Kitabevi. 2006;25-37.
- Assimakopoulos SF, Scopa CD, Nikolopoulou VN, Vagianos CE. Pleiotropic effects of bombesin and neurotensin on intestinal mucosa: not just trefoil peptides. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3602–3603.
- Axelsson LG, Wallin B, Gillberg PG, Sjöberg B, Söderberg C, Hellström PM. Regulatory role of 5-HT and muscarinic receptor antagonists on the migrating myoelectric complex in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;467:211–218.

- Aytug N, Giral A, Imeryuz N, Enc FY, Bekiroglu N, Aktas G, Ulusoy NB. Gender influence on jejunal migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G255–G263.
- Baker J, Berseth CL. Postnatal change in inhibitory regulation of intestinal motor activity in human and canine neonates. *Pediatr Res*. 1995;38:133–139.
- Baldissera FG, Holst JJ, Jensen SL, Krarup T. Distribution and molecular forms of peptides containing somatostatin immunodeterminants in extracts from the entire gastrointestinal tract of man and pig. *Biochim Biophys Acta*. 1985;838:132–143.
- Balint A, Feher E, Kisfalvi I, Mate M, Zelles T, Vizi ES, Varga G. Functional and immunocytochemical evidence that galanin is a physiological regulator of human jejunal motility. *J Physiol*. 2001;95: 129–135.
- Banks MR, Farthing MJG, Robberecht P, Burleigh DE. Antisecretory actions of a novel vasoactive intestinal polypeptide (VIP) antagonist in human and rat small intestine. *Br J Pharmacol*. 2005;144:994–1001.
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's review of medical physiology. Gökbel H. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitap Evleri. 2015;453-509.
- Bayguinov PO, Hennig GW, Smith TK. Calcium activity in different classes of myenteric neurons underlying the migrating motor complex in the murine colon. *J Physiol (Lond)*. 2010;588:399–421.
- Beck M, Schlabrakowski A, Schrödl F, Neuhuber W, Brehmer A. ChAT and NOS in human myenteric neurons: co-existence and coabsence. *Cell Tissue Res*. 2009;338:37–51.
- Behar J, Field S, Marin C. Effect of glucagon, secretin, and vasoactive intestinal polypeptide on the feline lower esophageal sphincter: mechanisms of action. *Gastroenterology*. 1979;77:1001–1007.
- Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Physiology. Türk Fizyoloji Bilimler D, Editör. Fizyoloji. 5. baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008;537-595.
- Bertrand PP. The cornucopia of intestinal chemosensory transduction. *Frontiers in Enteric Neuroscience*. 2009;1:1–9.
- Bitar KN, Gilmont RR, Raghavan S, Somara S. Cellular Physiology of Gastrointestinal Smooth Muscle. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed., New York. Elsevier. 2012; 489-509.
- Bitar KN, Makhlof GM. Relaxation of isolated gastric smooth muscle cells by vasoactive intestinal peptide. *Science*. 1982;216:531–533.
- Bloom SR, Bryant MG, Polak JM. Gut. Proceedings: distribution of gut hormones. 1975;16:821.

- Bojanowska E. Physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): The role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity, and stress. *Med Sci Monit.* 2005;11(8):RA271-278.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology.* 2nd Ed. Philadelphia. Saunders-Elsevier. 2012; 237-263.
- Brand SJ, Fuller PJ. Differential gastrin gene expression in rat gastrointestinal tract and pancreas during neonatal development. *J Biol Chem.* 1988;263:5341–5347.
- Brehmer A, Schrödl F, Neuhuber W, Hens J, Timmermans J-P. Comparison of enteric neuronal morphology as demonstrated by DiI tracing under different tissue-handling conditions. *Anat Embryol.* 1999;199:57–62.
- Brehmer A, Schrödl F, Neuhuber W. Morphology of VIP/nNOS immunoreactive myenteric neurons in the human gut. *Histochem Cell Biol.* 2006;125:557–565.
- Brehmer A. Structure of enteric neurons. *Adv Anat.* 2006;186:1–94.
- Brikas P: Central and peripheral alpha-adrenergic control of ileal, caecal and proximal colonic myoelectrical activity in sheep. *Zbl Vet Med A.* 1990;37:577-584.
- Brookes SJH, Meedeniya ACB, Jobling P, Costa M. Orally projecting interneurons in the guinea-pig small intestine. *J Physiol (Lond).* 1997;505:473–491
- Bryant MG, Polak MM, Modlin I, Bloom SR, Albuquerque RH, Pearse AG. Possible dual role for vasoactive intestinal peptide as gastrointestinal hormone and neurotransmitter substance. *Lancet.* 1976;1:991–993.
- Bueno L. Involvement of brain CCK in the adaptation of gut motility to digestive status and stress: a review. *J Physiol Paris.* 1993;87:301–6.
- Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic noncholinergic neurotransmitter. *Nature.* 1990;345:346–347.
- Bush TG, Spencer NJ, Watters N, Sanders KM, Smith TK. Effects of alosetron on spontaneous migrating motor complexes in murine small and large bowel *in vitro.* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G974–G983.
- Bush TG, Spencer NJ, Watters N, Sanders KM, Smith TK. Effects of alosetron on spontaneous migrating motor complexes in murine small and large bowel *in vitro.* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G974–G983.
- Bülbül M, Babygirija R, Zheng J, Ludwig KA, Takahashi T. Central orexin-A changes the gastrointestinal motor pattern from interdigestive to postprandial in rats. *Auton Neurosci.* 2010;158(1-2):24-30.
- Calvert EL, Whorwell PJ, Houghton LA. Inter-digestive and postprandial antro-pyloro-duodenal motor activity in humans: effect of 5-hydroxytryptamine 1 receptor agonism. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:805–815.



- Candell LM, Yun SH, Tran LL, Ehlert FJ. Differential coupling of subtypes of the muscarinic receptor to adenylate cyclase and phosphoinositide hydrolysis in the longitudinal muscle of the rat ileum. *Mol Pharmacol*. 1990; 38: 689–97.
- Carlson GM, Bedi BS, Code CF. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am J Physiol*. 1972;222:1027–1030.
- Carraway R, Leeman SE. The amino acid sequence of a hypothalamic peptide, neurotensin. *J Biol Chem*. 1975;250:1907–1911.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998; 50: 279–90.
- Chao C, Hellmich MR. Gastrointestinal Peptides: Gastrin, Cholecystokinin, Somatostatin, and Ghrelin. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed. New York. Elsevier. 2012; 115-154.
- Cherbut C, Aubé AC, Blottière HM, Pacaud P, Scarpignato C, Galmiche JP. *In vitro* contractile effects of short chain fatty acids in the rat terminal ileum. *Gut*. 1996; 38(1):53-8.
- Chey WY, Kim MS, Lee KY, Chang TM. Secretin is an enterogastrone in the dog. *Am J Physiol*. 1981;240:G239–G244.
- Chey WY, Konturek SJ. Plasma secretin and pancreatic secretion in response to liver extract meal with varied pH and exogenous secretin in the dog. *J Physiol*. 1982;324:263–272.
- Chung SA, Diamant NE. Small intestinal motility in fasted and postprandial states: effect of transient vagosympathetic blockade. *Am J Physiol*. 1987;252:G301–G308.
- Corleto VD, Severi C, Romano G, Tattoli I, Weber HC, Stridsberg M, et al. Somatostatin receptor subtypes mediate contractility on human colonic smooth muscle cells. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:217–225.
- Costa M, Brookes SJ, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*. 2000;47:15-9.
- Costa M, Brookes SJ, Steele PA, Gibbins I, Burcher E, Kandiah CJ. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience*. 1996; 75: 949–67.
- Costa M, Patel Y, Furness JB, Arimura A. Evidence that some intrinsic neurons of the intestine contain somatostatin. *Neurosci Lett*. 1977;6:215–222.
- Costall B, Naylor RJ, Tuladhar BR. 5-HT<sub>4</sub> receptor mediated facilitation of the emptying phase of the peristaltic reflex in the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol*. 1993;110:1572–1578.
- Crema A, Frigo GM, Lecchini S. Pharmacological analysis of the peristaltic reflex in the isolated colon of the guinea-pig or cat. *Br J Pharmacol*. 1970;39:334–345.

- Dalm VA, Van Hagen PM, de Krijger RR, Kros JM, Van Koetsveld PM, Van Der Lely AJ, et al. Distribution pattern of somatostatin and cortistatin mRNA in human central and peripheral tissues. *Clin Endocrinol.* 2004;60:625–629.
- De Beurme FA, Lefebvre RA. Vasoactive intestinal polypeptide as possible mediator of relaxation in the rat gastric fundus. *J Pharm Pharmacol.* 1988;40:711–715.
- De Wever I, Eeckhout C, Vantrappen G, Hellemans J. Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. *Am J Physiol.* 1978;235:E661–E665.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes, *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2007(6); 533–545.
- Depoortere I, Peeters TL. Demonstration and characterization of motilin-binding sites in the rabbit cerebellum. *Am J Physiol.* 1997;272:G994–G999.
- Depoortere I, Van Assche G, Peeters TL. Distribution and subcellular localization of motilin binding sites in the rabbit brain. *Brain Res.* 1997;777:103–109.
- Dickens EJ, Hirst GD, Tomita T. Identification of rhythmically active cells in guinea-pig stomach. *J Physiol.* 1999;514:515–531.
- Dogiel AS. Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. *Arch Anat Physiol Leipzig Anat Abt Jg.* 1899;130–158.
- Domschke W, Lux G, Domschke S, Strunz U, Bloom SR, Wunsch E. Effects of vasoactive intestinal peptide on resting and pentagastrin-stimulated lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology.* 1978;75:9–12.
- Drazen DL, Vahl TP, D'Alessio DA, Seeley RJ, Woods SC. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology.* 2006;147:23–30.
- Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):161–71.
- Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pept.* 2004;121:25–30.
- Eeckhout C, De Wever I, Peeters T, Hellemans J, Vantrappen G. Role of gastrin and insulin in postprandial disruption of migrating complex in dogs. *Am J Physiol.* 1978;235:E666–E669.
- Ehrstrom M, Naslund E, Ma J, Kirchgessner AL, Hellstrom PM. Physiological regulation and NO-dependent inhibition of migrating myoelectric complex in the rat small bowel by OXA. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G688–G695.
- Ekblad E, Ekman R, Håkanson R, Sundler F. Projections of peptide-containing neurons in rat colon. *Neuroscience.* 1988;27:655–674.

- Ekblad E, Winther C, Ekman R, Håkanson R, Sundler F. Projections of peptide-containing neurons in rat small intestine. *Neuroscience*. 1987;20:169–188.
- Ellis M1, Chambers JD, Gwynne RM, Bornstein JC. Serotonin and cholecystokinin mediate nutrient-induced segmentation in guinea pig small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304(8):G749-61.
- Ensinck JW, Vogel RE, Laschansky EC, Francis BH. Effect of ingested carbohydrate, fat, and protein on the release of somatostatin-28 in humans. *Gastroenterology*. 1990;98:633–638.
- Evers BM, Izukura M, Chung DH, Parekh D, Yoshinaga K, Greeley Jr. GH, et al. Neurotensin stimulates growth of colonic mucosa in young and aged rats. *Gastroenterology*. 1992;103:86–91.
- Evers BM, Izukura M, Townsend Jr. CM, Uchida T, Thompson JC. Differential effects of gut hormones on pancreatic and intestinal growth during administration of an elemental diet. *Ann Surg*. 1990;211:630–638.
- Fahrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide: measurement, distribution and putative neurotransmitter function. *Digestion*. 1979;19:149–169.
- Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, Austin CP, Figueroa D, MacNeil D, Cascieri MA, Nargund R, Bakshi R, Abramovitz M, Stocco R, Kargman S, O'Neill G, Van Der Ploeg LH, Evans J, Patchett AA, Smith RG, Howard AD. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science*. 1999;284:2184–2188.
- Feletou M, Rodriguez M, Beauverger P, Germain M, Imbert J, Dromaint S, Macia C, Bourrienne A, Henlin JM, Nicolas JP, Boutin JA, Galizzi JP, Fauchere JL, Canet E, Duhault J. NPY receptor subtypes involved in the contraction of the proximal colon of the rat. *Regul Pept*. 1998;75–76:221–9.
- Feurle GE, Muller B, Rix E. Neurotensin induces hyperplasia of the pancreas and growth of the gastric antrum in rats. *Gut*. 1987;28:19–23.
- Feurle GE, Pfeiffer A, Schmidt T, Dominguez-Munoz E, Malfertheiner P, Hamscher G. Phase III of the migrating motor complex: associated with endogenous xenin plasma peaks and induced by exogenous xenin. *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13: 237–246.
- Fich A, Camilleri M, Phillips SF. Effect of age on human gastric and small bowel motility. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:416–420.
- Figueiredo CP, Antunes VL, Moreira EL, de Mello N, Medeiros R, Di Giunta G, Lobão-Soares B, Linhares M, Lin K, Mazzuco TL, Prediger RD, Walz R. Glucose-dependent insulinotropic peptide receptor expression in the hippocampus and neocortex of mesial temporal lobe epilepsy patients and rats undergoing pilocarpine induced status epilepticus. *Peptides*. 2011;32(4);781-9.

- Fox DA, Bass P. Selective myenteric neuronal denervation of the rat jejunum. Differential control of the propagation of migrating myoelectric complex and basic electric rhythm. *Gastroenterology*. 1984;87:572–577.
- Fox JE, Daniel EE, Jury J, Fox AE, Collins SM. Sites and mechanisms of action of neuropeptides on canine gastric motility differ *in vivo* and *in vitro*. *Life Sci*. 1983;33:817–825.
- Fox JE, Daniel EE, Jury J, Robotham H. The mechanism of motilin excitation of the canine small intestine. *Life Sci*. 1984;34:1001–1006.
- Fried M, Erlacher U, Schwizer W, Lochner C, Koerfer J, Beglinger C, et al. Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzyme secretion in humans. Studies with the cholecystokinin-receptor antagonist loxiglumide. *Gastroenterology*. 1991;101:503–511.
- Friel DD, Miller RJ, Walker MW. Neuropeptide Y: a powerful modulator of epithelial ion transport. *Br J Pharmacol*. 1986;88:425–431.
- Fujimiya M, Itoh E, Kihara N, Yamamoto I, Fujimura M, Inui A. Neuropeptide Y induces fasted pattern of duodenal motility via Y(2) receptors in conscious fed rats. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 ;278(1):G32-8.
- Fujimiyaa M, Inui A. Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents: a review. *Peptides*. 2000; 1565–1582.
- Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol*. 2003;550:227-40.
- Fujita Y, Wideman RD, Asadi A, Yang GK, Baker R, Webber T, Zhang T, Wang R, Ao Z, Warnock GL, Kwok YN, Kieffer TJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. *Gastroenterology*. 2010;138(5);1966-75.
- Furness JB, Alex G, Clark MJ, Lal VV. Morphologies and projections of defined classes of neurons in the submucosa of the guinea-pig small intestine. *Anat Rec*. 2003;272A:475–483.
- Furness JB, Johnson PJ, Pompolo S, Bornstein JC. Evidence that enteric motility reflexes can be initiated through entirely intrinsic mechanisms in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 1995;7:89–96.
- Furness JB, Jones C, Nurgali K, Clerc N. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog Neurobiol*. 2004;72:143–164.
- Furness JB, Kunze WAA, Bertrand PP, Clerc N, Bornstein JC. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol*. 1998;54:1–18.
- Furness JB, Trussell DC, Pompolo S, Bornstein JC, Smith TK. Calbindin neurons of the guinea-pig small intestine: quantitative analysis of their numbers and projections. *Cell Tissue Res*. 1990;260:261–272.

- Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Oxford. Blackwell. 2006.
- Fuxe K, Hökfelt T, Said SI, Mutt V. Vasoactive intestinal polypeptide and the nervous system: Immunohistochemical evidence for localization in central and peripheral neurons, particularly intracortical neurons of the cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 1977;5:241–246.
- Gabella G. Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum. *J Anat*. 1972;111: 69–97.
- Galligan JJ, Furness JB, Costa M. Migration of the myoelectric complex after interruption of the myenteric plexus: intestinal transection and regeneration of enteric nerves in the guinea pig. *Gastroenterology*. 1989;97:1135–1146.
- Galligan JJ. Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14: 611–623.
- Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 3–14.
- Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature* 1973;245:323–325. Forster ER, Green T, Elliot M, Bremner A, Dockray GJ. Gastric emptying in rats: role of afferent neurons and cholecystokinin. *Am J Physiol*. 1990;258:G552–556.
- Ginzel KH. Investigations concerning the initiation of the peristaltic reflex in the guinea-pig ileum. *J Physiol*. 1979;148:75P.
- Giralt M, Vergara P. Inhibition by CCK of ascending contraction elicited by mucosal stimulation in the duodenum of the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:173–180.
- Gittes GK, Rutter WJ, Debas HT. Initiation of gastrin expression during the development of the mouse pancreas. *Am J Surg*. 1993;165:23–25.
- Gomez GA, Englander EW, Greeley GH. Postpyloric Gastrointestinal Peptides. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed., New York. Elsevier. 2012;155-198.
- Goyal RK, Said S, Rattan S. Influence of VIP antiserum on lower esophageal sphincter relaxation: Possible evidence for VIP as the inhibitory neurotransmitter. *Gastroenterology*. 1979;76:1142.
- Greenberg GR, Domschke S, Domschke W, Rosch W, Bloom SR. Effect of low dose secretin and caerulein on pure pancreatic bicarbonate secretion and plasma secretin in man. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979;26:478–481.
- Gregersen H, Kraglund K, Djurhuus JC. Variations in duodenal crosssectional area during the interdigestive migrating motility complex. *Am J Physiol*. 1990;259:G26–G31.

- Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-Hydroxytryptamine-4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology*. 1998;115:370–380.
- Grider JR, Jin JG. Distinct populations of sensory neurons mediate the peristaltic reflex elicited by muscle stretch and mucosal stimulation. *J Neurosci*. 1994;14:2854–2860.
- Grider JR, Kuemmerle JF, Jin JG. 5-HT released by mucosal stimuli initiates peristalsis by activating 5-HT<sub>4</sub>/5-HT<sub>1P</sub> receptors on sensory CGRP neurons. *Am J Physiol*. 1996;270:G778–G782.
- Grider JR, Makhlof GM. Colonic peristaltic reflex: identification of vasoactive intestinal peptide as mediator of descending relaxation. *Am J Physiol*. 1986;251:G40–G45.
- Grider JR. CGRP as a transmitter in the sensory pathway mediating peristaltic reflex. *Am J Physiol*. 1994;266:G1139–G1145.
- Grider JR. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis. *Am J Physiol*. 1993;264: G334–G340.
- Grider JR. Tachykinins as transmitters of ascending contractile component of the peristaltic reflex. *Am J Physiol*. 1989;257: G709–G714.
- Griffin MT, Ehlert FJ. Specific inhibition of isoproterenol-stimulated cyclic AMP accumulation by M<sub>2</sub> muscarinic receptors in rat intestinal smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263:221–5.
- Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, Wang Y, Ding X, Yin J, Fan N, Peng Y. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides*. 2015; 71: 232-9.
- Gu ZF, Corleto VD, Mantey SA, Coy DH, Maton PN, Jensi RT. Somatostatin receptor subtype 3 mediates the inhibitory action of somatostatin on gastric smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1995;268:G739–G748.
- Gue M, Peeters T, Depoortere I, Vantrappen G, Bueno L. Stress-induced changes in gastric emptying, postprandial motility, and plasma gut hormone levels in dogs. *Gastroenterology*. 1989;97:1101–1107.
- Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th. Philadelphia USA. Elsevier. 2011: 753-803.
- Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. YEGEN BÇ, editör. *Tıbbi Fizyoloji*. 12. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2013; 753-803.
- Hall KE, Diamant NE, El-Sharkawy TY, Greenberg GR. Effect of pancreatic polypeptide on canine migrating motor complex and plasma motilin. *Am J Physiol*. 1983;245:G178–G185.
- Hansen MB: Small intestinal manometry. *Physiol Res*. 2002;51:541- 556.

- Hanssen LE. The effect of atropine on secretin release and aspirated bicarbonate secretion after duodenal acidification in man. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15:465–469.
- Harrison JS, McSwiney BA. The chemical transmitter of motor impulses to the stomach. *J Physiol (Lond).* 1936;87:79–86.
- Hashmonai M, Go VLW, Szurszewski JH. Effect of total sympathectomy and of decentralization on migrating complexes in dogs. *Gastroenterology.* 1987;92: 978–986.
- Hashmonai M, Szurszewski JH. Effect of cerebroventricular perfusion of bombesin on gastrointestinal myoelectric activity. *Am J Physiol.* 1998;274: G677-86.
- Hasler WL. Small Intestinal Motility. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 4rd Ed., New York. Elsevier. 2006;935-964.
- Heinemann A, Pieber D, Holzer P. Inhibition by female sex steroids of peristalsis in the guinea pig small intestine. *Digestion.* 2002;65: 213–219.
- Heinemann A, Shahbazian A, Bartho L, Holzer P. Different receptors mediating the inhibitory action of exogenous ATP and endogenously released purines on guinea-pig intestinal peristalsis. *Br J Pharmacol.* 1999;128:313–320.
- Heinemann A, Shahbazian A, Holzer P. Cannabinoid inhibition of guinea-pig intestinal peristalsis via inhibition of excitatory and activation of inhibitory neural pathways. *Neuropharmacology.* 1999;38:1289–1297.
- Heitz PU, Kasper M, Krey G, Polak JM, Pearse AG. Immunoelectron cytochemical localization of motilin in human duodenal enterochromaffin cells. *Gastroenterology.* 1978;74:713–717.
- Hellstrom PM, Ljung T. Nitrergic inhibition of migrating myoelectric complex in the rat is mediated by vasoactive intestinal peptide. *Neurogastroenterol Motil.* 1996;8:299–306.
- Hellstrom PM, Olerup O, Tatemoto K. Neuropeptide Y may mediate effects of sympathetic nerve stimulations on colonic motility and blood flow in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1985;124:613–624.
- Hellstrom PM. Mechanisms involved in colonic vasoconstriction and inhibition of motility induced by neuropeptide Y. *Acta Physiol Scand.* 1987;129:549–556.
- Hens J, Vanderwinden J-M, De Laet MH, Scheuermann DW, Timmermans J-P. Morphological and neurochemical identification of enteric neurones with mucosal projections in the human small intestine. *J Neurochem.* 2001;76:464–471.
- Heppell J, Kelly KA, Sarr MG. Neural control of canine small intestinal interdigestive myoelectric complexes. *Am J Physiol.* 1983; 244:G95–G100.

- Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the guinea pig ileum *in vitro*. *Anesthesiology*. 2002;97:1491–1499.
- Holle GE, Steinbach E. Different endogenous opioid effects on delta and mu-receptor subtypes in antral and duodenal motility of conscious dogs. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1027–1033.
- Holloway RH, Blank E, Takahashi I, Dodds WJ, Layman RD. Motilin: a mechanism incorporating the opossum lower esophageal sphincter into the migrating motor complex. *Gastroenterology*. 1985;89:507–515.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E199-206.
- Holst JJ, Orskov C, Knuhtsen S, Sheikh S, Nielsen OV. On the regulatory functions of neuropeptide Y (NPY) with respect to vascular resistance and exocrine and endocrine secretion in the pig pancreas. *Acta Physiol Scand*. 1989;136:519–526.
- Holzer P, Holzer Petsche U. Tachykinins in the gut. Part 1. Expression, release and motor function. *Pharmacol Ther*. 1997;73:173–217.
- Holzer P, Lippe IT, Heinemann A, Bartho L. Tachykinin NK1 and NK2 receptor-mediated control of peristaltic propulsion in the guinea-pig small intestine *in vitro*. *Neuropharmacology*. 1998;37:131–138.
- Holzer P1, Michl T, Danzer M, Jovic M, Schicho R, Lippe IT. Surveillance of the gastrointestinal mucosa by sensory neurons. *J Physiol Pharmacol*. 2001;52:505-21.
- Horowitz B, Ward SM, Sanders KM. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:19–43
- Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem*. 2003;278:64–70.
- Hökfelt T, Elfvin L-G, Schultzberg M, Fuxe K, Said SI, Mutt V, et al. Immunohistochemical evidence of vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons and nerve fibers in sympathetic ganglia. *Neuroscience*. 1977;2:885–896.
- Iino S, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal are functionally innervated by excitatory motor neurones in the murine intestine. *J Physiol*. 2004;556:521–30.
- Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takahashi K, Nagata S. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron*. 1992;8:811–819.



- Itoh Z, Aizawa I, Honda R, Hiwatashi K, Couch EF. Control of lower-esophageal-sphincter contractile activity by motilin in conscious dogs. *Am J Dig Dis.* 1978;23:341–345.
- Itoh Z, Honda R, Hiwatashi K, Takeuchi S, Aizawa I, Takayanagi R, Couch EF. Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand J Gastroenterol.* 1976;11:93–110.
- Itoh Z, Mizumoto A, Iwanaga Y, Yoshida N, Torii K, Wakabayashi K. Involvement of 5-hydroxytryptamine 3 receptors in regulation of interdigestive gastric contractions by motilin in the dog. *Gastroenterology.* 1991;100:901–908.
- Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, et al. Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis.* 1978;23:929-935.
- Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, Mori K, Taminato T, Seino Y, Imura H, Yanaihara N. Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis.* 1978;23:929–935.
- Izzo AA, Mascolo N, Di Carlo G, Capasso F. Ascending neural pathways in the isolated guinea-pig ileum: effect of muscarinic M1, M2 and M3 cholinergic antagonists. *Neuroscience.* 1999;91: 1575–1580.
- Janssens J, Hellemans J, Adrian TE, Bloom SR, Peeters TL, Christofides N, et al. Pancreatic polypeptide is not involved in the regulation of the migrating motor complex in man. *Regul Pept.* 1982;3:41–49.
- Jennewein HM, Hummelt H, Siewert R, Waldeck F. The motorstimulating effect of natural motilin on the lower esophageal sphincter fundus, antrum and duodenum in dogs. *Digestion.* 1975;13:246–25.
- Jens Juul Holst, Jesper Gromada. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287: E199–E206.
- Jeong SI, Kim YS, Lee MY, Kang JK, Lee S, Choi BK, Jung KY. Regulation of contractile activity by magnolol in the rat isolated gastrointestinal tracts. *Pharmacol Res.* 2009; 59(3):183-8.
- Johnson PJ, Bornstein JC, Yuan SY, Furness JB. Analysis of contributions of acetylcholine and tachykinins to neuro-neuronal transmission in motility reflexes in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol.* 1996;118:973–983.
- Junqueira L.C., Carneiro J., Basic histology, Aytekin Y., Solakoğlu. Editör. İstanbul. Nobel Tıp Kitap Evleri. 2003; 291-322.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept.* 2004;119:77–81.

- Keane FB, DiMagno EP, Dozois RR, Go VLW. Relationships among canine interdigestive exocrine pancreatic and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide, and motilin. *Gastroenterology*. 1980;78: 310–316.
- Keast JR. Mucosal innervation and control of water and ion transport in the intestine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1987;109:1–59.
- Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology*. 1982;82: 701–706.
- Kilbinger H, Wessler I. Pre- and postsynaptic effects of muscarinic agonists in the guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1980; 314: 259–66.
- Kim DK, Yun S, Son GH, Hwang JI, Park CR, Kim JI, Kim K, Vaudry H, Seong JY. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*. 2014;155(5):1864-73.
- Kim YC, Koh SD, Sanders KM. Voltage-dependent inward currents of interstitial cells of Cajal from murine colon and small intestine. *J Physiol*. 2002;541:797–810.
- Kito Y, Suzuki H. Properties of pacemaker potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the mouse small intestine. *J Physiol*. 2003;553:803–818.
- Kito Y, Ward SM, Sanders KM. Pacemaker potentials generated by interstitial cells of Cajal in the murine intestine. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288:C710–C720.
- Klemm MF. Neuromuscular junctions made by nerve fibres supplying the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *J Auton Nerv Syst*. 1995;55: 155–164.
- Koh SD, Jun JY, Kim TW, Sanders KMA.  $Ca^{+2}$ -inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J Physiol*. 2002;540:803–814.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656–660.
- Koop I, Schindler M, Bosshammer A, Scheibner J, Stange E, Koop H. Physiological control of cholecystokinin release and pancreatic enzyme secretion by intraduodenal bile acids. *Gut*. 1996;39:661–667
- Kosterlitz HW, Robinson JA. Inhibition of the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. *J Physiol*. 1957;136:249–262.
- Kumar D, Wingate D, Ruckebusch Y. Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex. *Gastroenterology*. 1986;91:926–930.

- Kuntz A, Van Buskirk C. Reflex inhibition of bile flow and intestinal motility mediated through decentralized celiac plexus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1941;46:519–523.
- Kunze WAA, Furness JB, Bornstein JC. Simultaneous intracellular recordings from enteric neurons reveal that myenteric AH neurons transmit via slow excitatory postsynaptic potentials. *Neuroscience.* 1993;55:685–694.
- Kunze WAA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:117–142.
- La Villa I. Estructura de los ganglios intestinales. *Revista Trimestral Micrografica.* 1898;2:187–191.
- Larsen P. J, Tang-Christensen M, Jessop D. S. Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology.* 1997; 138: 4445–55.
- Larsson LI, Fahrenkrug J, Schaffalitzky De Muckadell O, Sundler F, Håkanson R, Rehfeld JR. Localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) to central and peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(9):3197-200.
- le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4521–4524.
- Lee KY, Chang TM, Chey WY. Effect of electrical stimulation of the vagus on plasma motilin concentration in the dog. *Life Sci.* 1981;29:1093–1097.
- Lee KY, Chang T-M, Chey WY. Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentration in fasting dog. *Am J Physiol.* 1983a;245:G547–G553.
- Lee KY, Hyoung JP, Chang TM, Chey WY. Cholinergic role on release and action of motilin. *Peptides.* 1983b;4:375–380.
- Li CG, Rand MJ. Nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide mediate non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory transmission to smooth muscle of the rat gastric fundus. *Eur J Pharmacol.* 1990;191:303–309.
- Lin CY, Zhang M, Huang T, Yang LL, Fu HB, Zhao L, Zhong LL, Mu HX, Shi XK, Leung CF, Fan BM, Jiang M, Lu AP, Zhu LX, Bian ZX. Spexin Enhances Bowel Movement through Activating L-type Voltage-dependent Calcium Channel via Galanin Receptor 2 in Mice. *Sci Rep.* 2015; 5:120-95.
- Lindh B, Hökfelt T, Elfvin LG. Distribution and origin of peptidecontaining nerve fibers in the celiac superior mesenteric ganglion of the guinea-pig. *Neuroscience.* 1988;26:1037–1071.
- Lindig TM, Kumar V, Kikinis R, Pieper S, Schrödl F, Neuhuber WL, et al. Spiny versus stubby: 3D reconstruction of human myenteric (type I) neurons. *Histochem Cell Biol.* 2009;131:1–12.

- Lippl F, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V. Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul Pept.* 2004;119:93–98.
- Liu M, Geddis MS, Wen Y, Setlik W, Gershon MD. Expression and function of 5-HT<sub>4</sub> receptors in the Mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289: G1148–63.
- Liu Y, Li S, Qi X, Zhou W, Liu X, Lin H, Zhang Y, Cheng CH. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, *Carassius auratus*. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;374(1-2):65-72.
- Lordal M, Hellstrom PM. Serotonin stimulates migrating myoelectric complex via 5-HT<sub>3</sub>-receptors dependent on cholinergic pathways in rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11:1–10.
- Lordal M, Theodorsson E, Hellstrom PM. Tachykinins influence interdigestive rhythm and contractile strength of human small intestine. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1940–1949.
- Lordal M, Wallen H, Hjemdahl P, Beck O, Hellstrom PM. Concentration-dependent stimulation of intestinal phase III of migrating motor complex by circulating serotonin in humans. *Clin Sci.* 1998;94:663–670.
- Lundberg JM, Tatemoto K, Terenius L, Hellstrom PM, Mutt V, Hokfelt T, Hamberger B. Localization of peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and motility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79:4471–4475.
- Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, Martling CR, Tatemoto K, Mutt V, Polak J, Bloom S, Goldstein M. Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand.* 1982;116:477–480.
- Malfertheiner P, Sarr MG, Spencer MP, DiMagno EP. Effect of duodenectomy on interdigestive pancreatic secretion, gastrointestinal motility, and hormones in dogs. *Am J Physiol.* 1989;257:G415–G422.
- Malysz J, Donnelly G, Huizinga JD. Regulation of slow wave frequency by IP<sub>3</sub>-sensitive calcium release in the murine small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: G439–48.
- Mann PT, Furness JB, Pompolo S, Mäder M. Chemical coding of neurons that project from different regions of intestine to the coeliac ganglion of the guinea pig. *J Auton Nerv Syst.* 1995;56:15–25.
- Marik F, Code CF. Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology.* 1975;69: 387–395.

- Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, Jiang J, Takahashi S, Manabe T, Taketo MM. Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci*. 2002; 22: 10627–32.
- Matsumoto T, Sarna SK, Condon RE, Cowles VE, Frantzides C. Differential sensitivities of morphine and motilin to initiate migrating motor complex in isolated intestinal segments. Regeneration of intrinsic nerves. *Gastroenterology*. 1986;90:61–67.
- Maugeri S, Ferre JP, Intorre L, Soldani G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 1994;17:148-154.
- McIntosh C, Demuth H, Pospisilik J, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents. *Regulatory Peptides*. 2005(128);159-65.
- Meissner AJ, Bowes KL, Zwick R, Daniel EE. Effect of motilin on the lower oesophageal sphincter. *Gut*. 1976;17:925–932.
- Miki T, Minami K, Shinozaki H, Matsumura K, Saraya A, Ikeda H, Yamada Y, Holst JJ, Seino S. Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility. *Diabetes*. 2005;54(4):1056-63.
- Mirabeau O, Perlas E, Severini C, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res*. 2007;17(3):320-7.
- Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Galanin, galanin receptors, and drug targets. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(12):1796-805.
- Mitznegg P, Bloom SR, Domschke W, Domschke S, Wunsch E, Demling L. Release of motilin after duodenal acidification. *Lancet*. 1976;1:888–889.
- Mitznegg P, Bloom SR, Domschke W, Haecki WH, Domschke S, Belohlavek D, Wunsch E, Demling L. Effect of secretin on plasma motilin in man. *Gut*. 1977;18:468–471.
- Mizumoto A, Muramatsu S, Yamada T, Itoh Z. Effect of nitric oxide synthase inhibition on plasma motilin release in fasted dogs. *Regul Pept*. 1997;71:9–14.
- Mochiki E, Inui A, Satoh M, Mizumoto A, Itoh Z. Motilin is a biosignal controlling cyclic release of pancreatic polypeptide via the vagus in fasted dogs. *Am J Physiol*. 1997;272:G224–G232.
- Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Tsuruta T, Kangawa K, et al. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*. 2005;126:55–59.

- Mourelle M, Guarner F, Moncada S, Malagelada JR. The arginine/nitric oxide pathway modulates sphincter of Oddi motor activity in guinea pigs and rabbits. *Gastroenterology*. 1993;105:1299–1305.
- Murthy KS, Coy DH, Makhlof GM. Somatostatin receptor-mediated signaling in smooth muscle. Activation of phospholipase C- $\beta$ 3 by G $\beta$  $\gamma$  and inhibition of adenylyl cyclase by *Gai*1 and *Gao*. *J Biol Chem*. 1996;271:23458–23463.
- Murthy KS. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:345-74.
- Naslund E, Ehrstrom M, Ma J, Hellstrom PM, Kirchgessner AL. Localization and effects of orexin on fasting motility in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G470–G479.
- Niederau C, Karaus M. Effects of CCK receptor blockade on intestinal motor activity in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1991;260: G315–G324.
- Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg*. 1998;228:188–193.
- Nilaver G, Defendini R, Zimmerman EA, Beinfeld MC, O'Donohue TL. Motilin in the Purkinje cell of the cerebellum. *Nature*. 1982;295:597–598.
- Ormsbee HS, Telford GL, Mason GR. Required neural involvement in control of canine migrating motor complex. *Am J Physiol*. 1979;237:E451–E456.
- Ormsbee III HS, Koehler Jr. SL, Telford GL. Somatostatin inhibits motilin-induced interdigestive contractile activity in the dog. *Am J Dig Dis*. 1978;23:781–788.
- Owyang C, Achem-Karem SR, Vinik AI. Pancreatic polypeptide and intestinal migrating motor complex in humans. Effect of pancreaticobiliary secretion. *Gastroenterology*. 1983;84:10–17.
- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20:157–198.
- Peeters TL, Janssens J, Vantrappen GR. Somatostatin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Regul Pept*. 1983;5:209–217.
- Pellissier S, Eribon O, Chabert J, Gully D, Roche M. Peripheral neurotensin participates in the modulation of pre- and postprandial intestinal motility in rats. *Neuropeptides*. 1996;30:412–419.
- Penman E, Wass JA, Medbak S, Morgan L, Lewis JM, Besser GM, et al. Response of circulating immunoreactive somatostatin to nutritional stimuli in normal subjects. *Gastroenterology*. 1981;81:692–699.

- Peters JA, Kelley SP, Dunlop JI, Kirkness EF, Hales TG, Lambert JJ. The 5 - hydroxytryptamine type 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor reveals a novel determinant of single-channel conductance. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(Pt 3): 547–52.
- Pheng LH, Perron A, Quirion R, Cadieux A, Fauchere JL, Dumont Y, Regoli D. Neuropeptide Y-induced contraction is mediated by neuropeptide Y Y<sub>2</sub> and Y<sub>4</sub> receptors in the rat colon. *Eur J Pharmacol.* 1999;374:85–91.
- Pineiro-Carrero VM, Clench MH, Davis RH, Andres JM, Franzini DA, Mathias J. Intestinal motility changes in rats after enteric serotonergic neuron destruction. *Am J Physiol.* 1991;260: G232–G239.
- Piqueras L, Tache Y, Martinez V. Somatostatin receptor type 2 mediates bombesin-induced inhibition of gastric acid secretion in mice. *J Physiol.* 2003;549:889–901.
- Poitras P, Steinbach JH, VanDeventer G, Code CF, Walsh JH. Motilin dependent ectopic fronts of the interdigestive myoelectric complex in dogs. *Am J Physiol.* 1980;239:G215–G220.
- Poitras P, Tasse D, Laprise P. Stimulation of motilin release by bombesin in dogs. *Am J Physiol.* 1983;245:G249–G256.
- Poitras P, Trudel L, Lahaie RG, St-Pierre S. Stimulation of duodenal muscle contraction by porcine or canine motilin in the dog *in vivo*. *Clin Invest Med.* 1990;13:11–16.
- Pompolo S, Furness JB. Ultrastructure and synaptic relationships of calbindin-reactive, Dogiel type II neurons, in myenteric ganglia of guinea-pig small intestine. *J Neurocytol.* 1988;17:771–782
- Poole DP ve Furness JB. Enteric Nervous System Structure and Neurochemistry Related to Function and Neuropathology. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 5rd Ed. New York. Elsevier. 2012;557-581.
- Portbury AL, Pompolo S, Furness JB, Stebbing MJ, Kunze WAA, Bornstein JC, et al. Cholinergic, somatostatin-immunoreactive interneurons in the guinea pig intestine: morphology, ultrastructure, connections and projections. *J Anat.* 1995;187:303–321.
- Porter AJ, Wattoo DA, Brookes SJH, Costa M. The neurochemical coding and projections of circular muscle motor neurons in the human colon. *Gastroenterology.* 1997;113:1916–1923.
- Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem.* 2010; 58: 825–837.
- Pouderoux P, Veyrac M, Michel H. Sham feeding disrupts phase III of the duodenal migrating motor complex in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 1995;7:139–144.

- Prange Jr. AJ, Nemeroff CB. The manifold actions of neurotensin: a first synthesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;400:368–375.
- Qu Z-D, Thacker M, Castelucci P, Bagyánszki M, Epstein ML, Furness JB. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. *Cell Tissue Res.* 2008;334:147–161.
- Racke K, Schworer H. Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. *Pharmacol Res.* 1991; 23: 13– 25.
- Raybould HE, Tache Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. *Am J Physiol.* 1988;255:G242–246.
- Read M, Shulkes A. Developmental expression of pancreatic gastrin and somatostatin in the sheep. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;93:31–38.
- Rehfeld JR. Localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) to central and peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(9):3197-200.
- Richardson KC. Electron microscopic observations on Auerbach's plexus in the rabbit, with special reference to the problem of smooth muscle innervation. *Am J Anat.* 1958;103:99–136.
- Rivera LR, Thacker M, Furness JB. High- and medium-molecularweight neurofilament proteins define specific neuron types in the guinea-pig enteric nervous system. *Cell Tissue Res.* 2009;335:529–538.
- Rodriguez-Membrilla A, Martinez V, Jimenez M, Gonalons E, Vergara P. Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex cycle. *Am J Physiol.* 1995;268:G207–G214.
- Rodriguez-Membrilla A, Martinez V, Vergara P. Peripheral and central cholecystokinin receptors regulate postprandial intestinal motility in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:486–493.
- Rodriguez-Membrilla A, Vergara P. Endogenous CCK disrupts the MMC pattern via capsaicin-sensitive vagal afferent fibers in the rat. *Am J Physiol.* 1997;272:G100–G105
- Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides.* 2010;31: 676–682.
- Rushakoff RJ, Goldfine ID, Carter JD, Liddle RA. Physiological concentrations of cholecystokinin stimulate amino acid-induced insulin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:395–401.
- Russo A, Fraser R, Adachi K, Horowitz M, Boeckxstaens G. Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans. *Gut.* 1999;44: 72–76.
- Siadati M, Sarr MG. Role of extrinsic innervation in release of motilin and pattern of upper gut canine motility. *Gastrointest Surg.* 1998; 2(4):363-72.



- Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. *Neurosci Lett*. 2003;342:183–186.
- Sarna SK, Gonzalez A & Ryan R. Enteric locus of action of prokinetics: ABT-229, motilin, and erythromycin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 278, G744–752.
- Sanders KM, Hwang SJ, Ward SM. Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs. *J Physiol*. 2010;588:4621–4639.
- Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Organization and Electrophysiology of Interstitial Cells of Cajal and Smooth Muscle Cells in the Gastrointestinal Tract. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed., New York. Elsevier. 2012;511-556.
- Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Am J Physiol*. 1992;262:G379–G392.
- Sandvik AK, Dimaline R, Marvik R, Brenna E, Waldum HL. Gastrin regulates histidine decarboxylase activity and mRNA abundance in rat oxyntic mucosa. *Am J Physiol*. 1994;267:G254–258.
- Sandvik AK, Waldum HL. CCK-B (gastrin) receptor regulates gastric histamine release and acid secretion. *Am J Physiol*. 1991;260:G925–928
- Sang Q, Williamson S, Young HM. Projections of chemically identified myenteric neurons of the small and large intestine of the mouse. *J Anat*. 1997;190:209–222.
- Saria A, Beubler E. Neuropeptide Y (NPY) and peptide YY (PYY) inhibit prostaglandin E2-induced intestinal fluid and electrolyte secretion in the rat jejunum *in vivo*. *Eur J Pharmacol*. 1985;119:47–52.
- Sarna SK, Otterson MF, Ryan RP, Cowles VE. Nitric oxide regulates migrating motor complex cycling and its postprandial disruption. *Am J Physiol*. 1993;265:G749–G766.
- Sarna SK, Soergel KH, Harig JM, Loo FD, Wood CM, Donahue KM, Ryan RP, Arndorfer RC. Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions. *Am J Physiol*. 1989;257:G423–G432.
- Sarr MG, Kelly KA. Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunum. *Gastroenterology*. 1981;81:303–310.
- Schick RR, Zimmermann JP, Vorm Walde T, Schusdziarra V. Peptides that regulate food intake: glucagon-like peptide-1-(7-36) amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am J Physiol*. 2003;284:R1427–35.

- Schjoldager B, Shaw MJ, Powers SP, Schmalz PF, Szurszewski J, Miller LJ. Bovine gallbladder muscularis: source of a myogenic receptor for cholecystokinin. *Am J Physiol.* 1988;254:G294–299.
- Schmidt PT, Bozkurt A, Hellstrom PM. Tachykinin-stimulated small bowel myoelectric pattern: sensitization by NO inhibition, reversal by neurokinin receptor blockade. *Regul Pept.* 2002;105:15–21.
- Schou JH, Pilgaard K, Vilsbøll T, Jensen CB, Deacon CF, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S, Vaag AA. Normal secretion and action of the gut incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in young men with low birth weight. *Clin Endocrinol Metab.* 2005(8):4912-9.
- Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A, Principles of Surgery. Geçim Eİ, Editör. 7. Baskı. Ankara. Antıp. 2004 (25); 1235-1282.
- Shahbazian A, Heinemann A, Schmidhammer H, Beubler E, Holzer-Petsche U, Holzer P. Involvement of mu- and kappa-, but not delta-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol.* 2002;135:741–750.
- Shahbazian A, Holzer P. Regulation of guinea pig intestinal peristalsis by endogenous endothelin acting at ETB receptors. *Gastroenterology.* 2000;119:80–88.
- Sheikh SP, Holst JJ, Skak-Nielsen T, Knigge U, Warberg J, Theodorsson-Norheim E, et al. Release of NPY in pig pancreas: dual parasympathetic and sympathetic regulation. *Am J Physiol.* 1988;255:G46–G54.
- Shi XZ, Sarna SK. Gene therapy of Cav1.2 channel with VIP and VIP receptor agonists and antagonists: a novel approach to designing promotility and antimotility agents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G187–G196.
- Shimizu Y, Matsuyama H, Shiina T, Takewaki T, Furness JB. Tachykinins and their functions in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:295–311.
- Siegle ML, Ehrlein HJ. Effects of various agents on ileal postprandial motor patterns and transit of chyme in dogs. *Am J Physiol.* 1989;257:G698–G703.
- Ślupecka M, Pierzynowski SG, Kuwahara A, Kato I, Woliński J. Age-dependent effect of obestatin on intestinal contractility in Wistar rats. *Gen Comp Endocrinol.* 2014; 208:109-15.
- Snell R.S. Clinical Anatomy. Yıldırım M. (çeviri editörü). Klinik Anatomi. 6.baskı. Ankara. Nobel Tıp kitapevi. 2004;191-283.
- Soffer EE, Adrian TE. Effect of meal composition and sham feeding on duodenojejunal motility in humans. *Dig Dis Sci.* 1992;37: 1009–1014.
- Soffer EE, Thongsawat S, Ellerbroek S. Prolonged ambulatory duodeno-jejunal manometry in humans: normal values and gender effect. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1318–1323.

- Song ZM, Brookes SJH, Costa M. Identification of myenteric neurons which project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci Lett*. 1991;129:294–298.
- Sonmez K, Zaveri NT, Kerman IA, et al. Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput Biol*. 2009;5:e1000258.
- Spencer NJ, Sanders KM, Smith TK. Migrating motor complexes do not require electrical slow waves in the mouse small intestine. *J Physiol*. 2003;553:881–893.
- Spengler D, Waeber C, Pantaloni C, Holsboer F, Bockaert J, Seeburg PH, et al. Differential signal transduction by five splice variants of the PACAP receptor. *Nature*. 1993;365: 170–175.
- Storr M, Sattler D, Hahn A, Schusdziarra V, Allescher HD. Endogenous CCK depresses contractile activity within the ascending myenteric reflex pathways of rat ileum. *Neuropharmacology*. 2003;44:524–532.
- Storr M, Thammer J, Dunkel R, Schusdziarra V, Allescher HD. Modulatory effect of adenosine receptors on the ascending and descending neural reflex responses of rat ileum. *BMC Neurosci*. 2002;3:21.
- Suzuki H, Takano H, Yamamoto Y, Komuro T, Saito M, Kato K, et al. Properties of gastric smooth muscles obtained from mice which lack inositol trisphosphate receptor. *J Physiol*. 2000;525:105–111.
- Szurszewski JH, Linden DR. Physiology of Prevertebral Sympathetic Ganglia. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed. New York. Elsevier. 2012;583-627.
- Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol*. 1969;217:1757–1763.
- Taggart MJ. Smooth muscle excitation-contraction coupling: a role for caveolae and caveolins. *News Physiol Sci*. 2001;16:61-5.
- Takahashi T, May D, Owyang C. Cholinergic dependence of gallbladder response to cholecystokinin in the guinea pig *in vivo*. *Am J Physiol*. 1991;261:G565–569.
- Takeuchi T, Tanaka K, Nakajima H, Matsui M, Azuma YT. M2 and M3 muscarinic receptors are involved in enteric nerve-mediated contraction of the mouse ileum: Findings obtained with muscarinic- receptor knockout mouse. *Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292: G154–G164.
- Telford GL, Szurszewski JH. Blockade of migrating myoelectric complexes by naloxone. *Gastroenterol Clin Biol*. 1983;7:717–723.
- Thielemans L, Depoortere I, Van Assche G, Bender E, Peeters TL. Demonstration of a functional motilin receptor in TE671 cells from human cerebellum. *Brain Res*. 2001;895:119–128.

- Thollander M, Svensson TH, Hellström PM: Beta-adrenoceptors regulate myoelectric activity in the small intestine of rats: stimulation by beta 2 and inhibition by beta 3 subtypes. *Neurogastroenterol Motil.* 1996;8:143-151.
- Thomson HJ, Geoghegan JG, Farouk M, Saperstein LA, Chung K, Meyers WC, Pappas TN. Exogenous neuropeptide Y blocks myoelectric activity in the upper gastrointestinal tract of starved dogs. Brain neuropeptide Y converts a fasting pattern of myoelectric activity to a fed pattern. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(6):469-74.
- Thor K, Rosell S, Rokaeus A, Kager L. (Gln4)-neurotensin changes the motility pattern of the duodenum and proximal jejunum from a fasting-type to a fed-type. *Gastroenterology.* 1982;83:569–574.
- Thor P, Laskiewicz J, Konturek JW, Konturek SJ, Creutzfeldt W. Role of GIP and insulin in glucose-induced changes in intestinal motility patterns. *Am J Physiol.* 1987;G8-12.
- Timmermans JP, Barbiere M, Scheuermann DW, Stach W, Adriaensen D, Mayer B, et al. Distribution pattern, neurochemical features and projections of nitrergic neurons in the pig small intestine. *Ann Anat.* 1994;176:515–525.
- Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, Efendic S, Hellstrom PM. Inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 on small bowel motility. Fasting but not fed motility inhibited via nitric oxide independently of insulin and somatostatin. *J Clin Invest.* 1998;102:764–774.
- Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, Ozawa A, Lindberg I, McLaughlin JP, Eans SO, Shahien AA, Kapusta DR. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J.* 2012 (2);947-54.
- Tonini M, Spelta V, De Ponti F, De Giorgio R, D'Agostino G, Stanghellini V, Corinaldesi R, Sternini C, Crema F. Tachykinin dependent and -independent components of peristalsis in the guinea pig isolated distal colon. *Gastroenterology.* 2001;120:938–945.
- Trendelenburg P. Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol.* 1917;81:55–129.
- Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, et al. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol: Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:G948–52.
- Tsai CC1, Huang SC, Liu JK, Wang HC, Tsai TR, Tsai PJ, Liu CW, Chang LC. *Salvia miltiorrhiza* causes tonic contraction in rat ileum through Ca<sup>2+</sup>-calmodulin pathway. *J Ethnopharmacol.* 2012;142(3):694-9.

- Tuladhar BR, Costall B, Naylor RJ. 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor mediated facilitation of the emptying phase of the peristaltic reflex in the marmoset isolated ileum. *Br J Pharmacol.* 1996;117:1679–1684.
- Tuladhar BR, Ge L, Naylor RL. 5-HT<sub>7</sub> receptors mediate the inhibitory effect of 5-HT on peristalsis in the isolated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol.* 2003;138:1210–1214.
- Tuladhar BR1, Kaiser M, Naylor RJ. Evidence for a 5-HT<sub>3</sub> receptor involvement in the facilitation of peristalsis on mucosal application of 5-HT in the guinea pig isolated ileum. *Br J Pharmacol.* 1997; 122(6):1174-8.
- Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology.* 1994;135:2662–2680.
- Vanner S, MacNaughton WK. Submucosal secretomotor and vasodilator reflexes. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;161:39–43
- Verkijk M, Vecht J, Gielkens HA, Lamers CB, Masclee AA. Effects of medium-chain and long-chain triglycerides on antroduodenal motility and small bowel transit time in man. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1933–1939.
- Von Schonfeld J, Evans DF, Renzing K, Castillo FD, Wingate DL. Human small bowel motor activity in response to liquid meals of different caloric value and different chemical composition. *Dig Dis Sci.* 1998;43:265–269.
- Walewski JL, Ge F, Lobdell H 4th, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, Pomp A, Dakin G, Berk PD. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity.* 2014; 22(7):1643-52.
- Walsh JH. Gastrin. In: Walsh JH, Dockray GJ, eds. *Gut Peptides.* New York: Raven Press. 1994;75–121.
- Wang S, Ghibaudi L, Hashemi T, He C, Strader C, Bayne M, Davis H, Hwa JJ. The GalR2 galanin receptor mediates galanin-induced jejunal contraction, but not feeding behavior, in the rat: differentiation of central and peripheral effects of receptor subtype activation. *FEBS letters* 1998;434(3):277-82.
- Wang TC, Brand SJ. Islet cell-specific regulatory domain in the gastrin promoter contains adjacent positive and negative DNA elements. *J Biol Chem.* 1990;265:8908–8914.
- Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol.* 1994;480:91–97.
- Wattchow DA, Furness JB, Costa M. Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1988;95:32–41.

- Wattchow DA, Porter AJ, Brookes SJH, Costa M. The polarity of neurochemically defined myenteric neurons in the human colon. *Gastroenterology*. 1997;113:497–506.
- Weidmann S, Schrödl F, Neuhuber W, Brehmer A. Quantitative estimation of putative primary afferent neurons in the myenteric plexus of human small intestine. *Histochem Cell Biol*. 2007;128:399–407.
- Wiklund CU, Wiklund NP, Gustafsson LE. Modulation of neuroeffector transmission by endogenous nitric oxide: a role for acetylcholine receptor-activated nitric oxide formation, as indicated by measurements of nitric oxide/nitrite release. *Eur J Pharmacol*. 1993;240:235–42.
- Wilen T, Gustavsson S, Jung B. Effects of neurotensin on small bowel propulsion in intact and vagotomized rats. *Regul Pept*. 1982;4:191–201.
- Wiley JW, O'Dorisio TM, Owyang C. Vasoactive intestinal polypeptide mediates cholecystokinin-induced relaxation of the sphincter of Oddi. *J Clin Invest*. 1988;81:1920–1924.
- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 40th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2008; 224-245.
- Wilson P, Perdakis G, Hinder RA, Redmond EJ, Anselmino M, Quigley EM. Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1489–1495.
- Wingate DL, Pearce EA, Hutton M, Dand A, Thompson HH, Wunsch E. Quantitative comparison of the effects of cholecystokinin, secretin, and pentagastrin on gastrointestinal myoelectric activity in the conscious dog. *Gut*. 1978;19:593–601.
- Wingate DL, Ruppin H, Thompson HH, Green WE, Domschke W, Wunsch E, et al. 13-norleucine motilin versus pentagastrin: contrasting and competitive effects on gastrointestinal myoelectrical activity in the conscious dog. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*. 1975;22:409–410.
- Wong MK, Sze KH, Chen T, Cho CK, Law HC, Chu IK, Wong AO. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 305(3):348-66.
- Wood JD. Integrative Functions of the Enteric Nervous System. In: Johnson LR. Editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 5rd Ed. New York. Elsevier. 2012;671-688.
- Wood JD. Neurogastroenterology and Motility. In: Rhoades RA, Bell DR, editors. *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*, 4rd Ed. Philadelphia. Wolters Kluwer. 2013;471- 504.
- Wood JG, Hoang HD, Bussjaeger LJ, Solomon TE. Neurotensin stimulates growth of small intestine in rats. *Am J Physiol*. 1988;255:G813–G817.

- Wouters MM1, Farrugia G, Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19:5-12.
- Xu L, Depoortere I, Thielemans L, Huang Z, Tang M, Peeters TL. Sequence, distribution and quantification of the motilin precursor in the cat. *Peptides.* 2003;24:1387–1395.
- Yamano M, Ito H, Miyata K. Species Differences in the 5- Hydroxytryptamine-Induced Contraction in the Isolated Distal Ileum. *Jpn J Pharmacol.* 1997;74(3): 267-74.
- Young HM, Furness JB. Ultrastructural examination of the targets of serotonin-immunoreactive descending interneurons in the guinea pig small intestine. *J Comp Neurol.* 1995; 356: 101–14.
- Yuan J1, Zhou J, Hu Z, Ji G, Xie J, Wu D. The effects of jatrorrhizine on contractile responses of rat ileum. *Eur J Pharmacol.* 2011; 663(1-3):74.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6- week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002; 359: 824-30.
- Zhu JX, Wu XY, Owyang C, Li Y. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat. *J Physiol (Lond).* 2001; 530: 431–42.
- <http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/Small+intestines>

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Özge DARAKCI

Doğum Yeri: Çarşamba/SAMSUN

Doğum Tarihi: 22/12/1990

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Çarşamba Lisesi 2004-2007
- Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 2007-2011
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans Bilimsel Hazırlık Programı 2012-2013
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans 2013 –Halen

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı- Araştırma Görevlisi- 2014 (Ocak)

E-posta: ozge.darakci@omu.edu.tr