

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TAM BARSAK İRRİGASYON SOLÜSYONLARININ KOBAY  
SAFRA KESESİ KONTRAKTİL YANITLARINA ETKİSİ VE  
KOLERETİK ETKİNİN KOLESİSTOKİNİN DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Feyza TÜRKMEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2010**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TAM BARSAK İRRİGASYON SOLÜSYONLARININ KOBAY  
SAFRA KESESİ KONTRAKTİL YANITLARINA ETKİSİ VE  
KOLERETİK ETKİNİN KOLESİSTOKİNİN DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Feyza TÜRKMEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER**

**KIRIKKALE**

**2010**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/10/2010

Prof. Dr. A. Murat ÇAKMAK  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi A.D. Başkanı  
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi A.D.  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mine F. ŞENYÜCEL  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi A.D.  
Üye

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince engin bilgi, deneyim ve yardımlarıyla teorik ve pratik açıdan en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilimsel açıdan yönlenmemde emek harcayan, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum ve daima onur duyacağım saygı değer hocam Prof. Dr. A. Murat ÇAKMAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla, güler yüzü ile ilerde iyi bir çocuk cerrahı olarak yetişmemde çok büyük emeği olan, bilimsel açıdan yönlenmemde katkılarını her zaman hissettiğim, her tökezlediğimde içtenlikle ve abi tavrı ile tutup kaldıran değerli hocam, abim Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın son yılında çalışma fırsatı bulduğum, bu süre zarfı boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal ASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Mine F. ŞENYÜCEL'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk iki yılında çalışma fırsatı bulduğum bu süre zarfı içinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çocuk cerrahı olarak yetişmemi sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Salih SOMUNCU'ya teşekkür ederim.

Tezimin farmakolojik değerlendirilmesini yapan değerli hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zühal AKTUNA'ya ve biyokimyasal değerlendirmesinde destek veren Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Üçler KISA'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Sevgi Ulusoy, Hülya Akman, Murat Kaya, K. Öymen Hançerlioğulları ve Özkan Cesur'a; hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize teşekkür ederim.

Bana ülkemi sevdiren, iyi insan olma yolunda yaşamlarının her anında bana emek verip örnek olan, merhametlerini her zaman üzerimde hissettiğim sevgili annem ve babama; iyi ki sahibim dediğim, daimi destekçim canım kardeşim Çağrıbey'e teşekkür ederim.

Ayrıca tıp fakültesinin ve asistanlığımın her anında dualarıyla yanımda olan, başarmam için güç veren anneannem, rahmetli dedem ve dayıma teşekkür ederim.

Son olarak sevgi, merhamet ve inancıyla koşulsuz her zaman yanımda olan değerli nişanlım Murat'a teşekkür ederim.

Dr. Feyza TÜRKMEN

## ÖZET

**Türkmen F. Tam Barsak İrrigasyon Solüsyonlarının Kobay Safra Kesesi Kontraktil Yanıtlarına Etkisi ve Koleretik Etkinin Kolesistokininin Düzeyleri ile Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.**

Tam barsak irrigasyonu (TBİ) için kullanılan solüsyonların kobay safra kesesi kontraktil yanıtlarına etkisi ve koleretik etkinin kolesistokinin (CCK) düzeyleri ile değerlendirilmesi amacıyla deneysel bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya alınan 30 adet kobay, kontrol ve TBİ grupları (Serum fizyolojik-SF, Ringer Laktat-RL, Polietilen glikol-PEG, dibazik sodyum fosfat-DNF) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. TBİ gruplarında orta hat laparotomi ile özofagus alt ucu bağlanıp mideye yerleştirilen katater yardımıyla 2ml/kg/dak. hızda SF, RL, PEG ve DNF infüzyonları rektumdan temiz sıvı gelene kadar yapılmıştır. Kontrol grubunda TBİ yapılmadan, TBİ gruplarında ise barsak temizliği sonrasında ileum ve safra kesesi örnekleri biyokimyasal ve *in vitro* incelemeler için çıkarılmıştır. Alınan dokular Tyrode solüsyonu içeren organ banyosunda Karbakol ve CCK'e ait kontraksiyon yanıtları elde edilmek üzere *in vitro* incelenmiştir. İleum ve safra kesesi örneklerinde biyokimyasal yöntemlerle doku CCK düzeyleri elde edilmiştir.

PEG yapılan grupta hem safra kesesi hem de ileum segmentlerinde doku CCK düzeyleri diğer gruplara oranla belirgin artmıştır ( $p<0.05$ ). DNF sonrası yalnız safra kesesinde kontrol grubuna oranla doku CCK düzeylerinde artış saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Safra kesesi yanıtları incelendiğinde PEG yapılan grupta düşük konsantrasyonlarda karbakol kontraksiyon yanıtlarında kontrole göre artış saptanmıştır ( $p<0.05$ ). İleumun karbakol yanıtlarında gruplar arası fark bulunmazken, PEG yapılan grupta ileumun CCK yanıtlarında kontrole göre azalma gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

PEG ile irrigasyon sonrası safra kesesi ve ileumda CCK düzeylerinde ve safra kesesi kontraksiyonlarında belirgin artış olmaktadır. Bu sonuçlar PEG'e bağlı ortaya çıkan koleretik etkinin CCK aracılı olabileceğini düşündürmektedir.

## ABSTRACT

**Turkmen F. The effect of whole gut irrigation solutions on contractile responses of guinea pig gallbladder and evaluation of choleric effect with cholecystokinin levels. Kırıkkale University, Medical Faculty, Kırıkkale, 2010.**

An experimental study was performed to evaluate the effect of whole gut irrigation (WGI) solutions on gallbladder contractile responses and to investigate the choleric effect with cholecystokinin (CCK) levels.

Thirty guinea pigs were enrolled into 5 groups including control and WGI groups (Saline-S, Ringer Lactated-RL, Polyethylene glycol-PEG, dibasic Na phosphate-DNP). In WGI groups, after median laparotomy, distal esophagus was ligated and S, PEG, RL and DNP infusions (2ml/kg/min) were performed via gastric catheter until rectal discharge becomes clear. In control group without irrigation, in WGI groups after irrigation, ileum and gall bladder samples were obtained for *in vitro* and biochemical studies. Tissues obtained from experiments were evaluated in an organ bath in Tyrode solution for contractile responses of carbachol and CCK. Tissue CCK levels were analyzed with biochemical studies in ileum and gallbladder samples.

In PEG group, tissue CCK levels were significantly increased in both gallbladder and ileum segments with respect to other groups ( $p < 0.05$ ). After DNP, CCK levels were increased when compared to control group only in gallbladder samples ( $p < 0.05$ ). Gallbladder responses showed increased contraction response to carbachol in PEG group according to control group in lower concentrations ( $p < 0.05$ ). Groups did not show any significant difference in carbachol responses in ileum segments. However, PEG group showed decreased ileal responses to CCK with respect to control group ( $p < 0.05$ ).

CCK levels of gallbladder and ileum and contractile responses of gallbladder were significantly increased after PEG irrigation. These results suggest that choleric effect of PEG may be CCK related.

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tam Barsak İrrigasyonu	3
2.1.1. Tam barsak irrigasyonunda kullanılan solüsyonlar	6
2.2. İnce Barsak	10
2.2.1. İnce barsağın anatomisi	10
2.2.2. İnce barsak duvar yapısı	12
2.2.3. İnce barsak fizyolojisi	13
2.3. Kolon	16
2.3.1. Kolon anatomisi	16
2.3.2. Kolon duvar yapısı	18
2.3.3. Kolonun fizyolojisi	19
2.4. Gastrointestinal Sistem Motilitesi	20
2.4.1. Gastrointestinal motilitenin hormonal kontrolü	20
2.4.2. Gastrointestinal motilitenin sinirsel kontrolü	21
2.4.3. Gastrointestinal refleksler	26
2.4.4. İleal motilite paternleri	27
2.4.5. Kolonik motilite paternleri	29
2.5. Safra Kesesi	30
2.5.1. Anatomi	30
2.5.2. Histoloji	32
2.5.3. Safranın safra kesesinde depolanması ve yoğunlaştırılması	33



2.5.4. Safra kesesinin boşalması-kolesistokininin uyarıcı rolü	34
2.6. Kolesistokinin	35
2.6.1. CCK'nin selüler dağılımı	35
2.6.1.1. Barsaktaki endokrin hücreler	36
2.6.1.2. Barsak dışı endokrin hücreler	36
2.6.1.3. GIS'deki CCK nöronları	37
2.6.1.4. GIS dışı CCK nöronları	37
2.6.2. CCK sekresyonu	37
2.6.2.1. CCK sekresyonunun diyetle regülasyonu	37
2.6.2.2 CCK sekresyonunun feedback regülasyonu	38
2.6.2.3. CCK sekresyonunun farmakolojik regülasyonu	40
2.6.3. CCK reseptörleri	41
2.6.4. CCK etkileri	42
GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Hayvanlar ve Yemleri	46
3.2. Çalışma Grupları	46
3.3. Organ Banyosu İnceleme Metodu	47
3.4. Biyokimyasal İnceleme Metodu	48
3.4.1. Doku ekstraksiyonu	48
3.4.2. ELİSA yöntemi ile doku düzeyinde CCK ölçümü	48
3.4.3. İstatistiksel çalışma metodu	48
3.5. Etik Kurul İzni	49
BULGULAR	50
TARTIŞMA	56
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>TBİ</b>	Tam barsak irrigasyonu
<b>SF</b>	Serum fizyolojik
<b>RL</b>	Ringer laktat
<b>DNF</b>	Dibazik sodyum fosfat
<b>PEG</b>	Polietilen glikol
<b>PEG-EİS</b>	Polietilen glikol içeren elektrolitli irrigasyon solüsyonu
<b>ADH</b>	Antidiüretik hormon
<b>Na</b>	Sodyum
<b>K</b>	Potasyum
<b>Cl</b>	Klorür
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>HCO<sub>3</sub></b>	Bikarbonat
<b>P</b>	Fosfor
<b>SO<sub>4</sub></b>	Sülfat
<b>mEq/L</b>	Miliekivalan/Litre
<b>mOsm/L</b>	Miliozmol/Litre
<b>GİP</b>	Gastrik inhibitör polipeptid
<b>VİP</b>	Vazoaktif intestinal polipeptid
<b>IgA</b>	İmmunoglobulin A
<b>SMA</b>	Süperior mezenterik arter
<b>İMA</b>	İnferior mezenterik arter
<b>SMV</b>	Süperior mezenterik ven
<b>İMV</b>	İnferior mezenterik ven
<b>EES</b>	Enterik endokrin sistem
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>ESS</b>	Enterik sinir sistemi
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>CCK</b>	Kolesistokinin
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi

<b>CCK-RF</b>	Kolesistokinin serbestleştirici faktör
<b>LCRF</b>	Luminal kolesistokinin serbestleştirici faktör
<b>DBİ</b>	Diazepam bağlayıcı inhibitör
<b>PSTI-1</b>	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü-1
<b>EİA</b>	Enzim immün assay
<b>SA-HRP</b>	Streptavidin-horseradish peroksidaz

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 2.1.</b>	Enterik sinir sistemi	22
<b>Şekil 2.2.</b>	İnce barsak motilitesi	27
<b>Şekil 2.3.</b>	Kolonik motilite	30
<b>Şekil 2.4.</b>	"I" hücreleri	36
<b>Şekil 2.5.</b>	CCK salınımının CCK-RF ile regülasyonu	40
<b>Şekil 2.6.</b>	Safra kesesi kontraksiyon mekanizması	42
<b>Şekil 4.1.</b>	Farklı TBİ solüsyonları ile yapılan barsak temizliği sonrası safra kesesi CCK düzeylerinin karşılaştırılması	51
<b>Şekil 4.2.</b>	Farklı TBİ solüsyonları ile yapılan barsak temizliği sonrası ileum CCK düzeylerinin karşılaştırılması	51
<b>Şekil 4.3.</b>	Safra kesesi segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile elde edilmiş kümülatif doz Karbakol doz yanıt eğrileri	52
<b>Şekil 4.4.</b>	Safra kesesi segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile elde edilmiş tekli doz CCK yanıt eğrileri	53
<b>Şekil 4.5.</b>	İleum segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile elde edilmiş tekli doz Karbakol doz yanıt eğrileri	54
<b>Şekil 4.6.</b>	İleum segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile elde edilmiş tekli doz CCK doz yanıt eğrileri	55

**TABLÖLAR**

<b>Tablo 2.1.</b>	Tam barsak irrigasyonu yönteminin kullanım alanları	5
<b>Tablo 2.2.</b>	Tam barsak irrigasyon solüsyonlarının elektrolit içerik ve osmolariteleri	6
<b>Tablo 2.3.</b>	CCK sekresyonunu düzenleyen faktörler	41
<b>Tablo 4.1.</b>	Gruplara göre ortalama TBİ süresi ve TBİ için gerekli solüsyon miktarı	50
<b>Tablo 4.2.</b>	Safra kesesi ve ileum örneklerinde CCK düzeylerinin ortancaları	50

## GİRİŞ

Tam barsak irrigasyonu (TBI); elektif kolorektal cerrahi ve kolonoskopi öncesi barsak temizliği amacıyla kullanılan hızlı, güvenilir ve etkin bir yöntemdir (1-5). Etkili barsak temizliği anastomoz ayrılması, postoperatif sepsis, yara yeri enfeksiyonu gibi enfeksiyöz komplikasyonları önlemede ve kolonoskopi sırasında luminal yüzeylerin yeterli biçimde görüntülenmesinde önemli etkinliğe sahiptir (2). TBI'nun enemalar, laksatif ve uzun süreli temiz sıvı alımı gibi standart rejimlere üstünlüğü hızlı, güvenilir, etkin olması ve iyi tolere edilmesidir (3-5).

TBI'da kullanılan solüsyonlar %0.9 serum fizyolojik (SF), ringer laktat (RL), sodyum fosfat solüsyonu (DNF), polietilen glikol (PEG) içeren elektrolitli irrigasyon solüsyonları (PEG-EİS) ve mannitolden oluşmaktadır (6).

Yapılan çalışmalar TBI'de kullanılan solüsyonların barsak temizliğindeki etkinlikleri ve gastrointestinal sistem florası ile histopatolojisinde yaptığı değişiklikleri ortaya koymaya yöneliktir (2,7). Büyükyavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBI'nun koleretik etkiye neden olduğu gösterilmiş ve bu etkisinin kolesistokinin (CCK) salınımını arttırmaya neden olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (8). Daha önce Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı irrigasyon solüsyonlarının gastrointestinal sistemde farklı kontraksiyon yanıtlarına neden olduğu gösterilmiştir (9). Ancak tüm bu etkilerin hangi mekanizmayla ortaya çıktığı bilinmemektedir.

CCK hem barsak endokrin hücreleri hem de santral ve intestinal nöronlarda bulunan bir barsak hormonu olup nöropeptid olan beyin-barsak peptidlerinin de prototipidir (10). CCK'in gastrointestinal sistemde safra kesesi kontraksiyonu ve pankreas enzim sekresyonu uyarılmasına ek olarak gastrik asit sekresyonunu inhibe eder ve intestinal motiliteyi ve tokluk sinyalini düzenler (11). GİS'de CCK'nın iki ana kaynağı bulunmaktadır. İlki intestinal mukozadaki apikal membranı intestinal lümenle doğrudan ilişkide olan ve bazal bölgesinde CCK içeren sekretuar granüllere sahip endokrin "I hücreleri" dir. İkincisi ise ileumda seyrek, kolonda daha yoğun bulunan CCK

nöronlarıdır (11). Periferde CCK-içeren nöronlar; myenterik pleksus, submukozal pleksus, intestin ve kolonun kas tabakalarında, çölyak pleksusta, vagus sinirinde bulunur (10).

TBİ solüsyonlarının kobay safra kesesi kontraktil yanıtlarına etkisi ve koleretik etkinin değerlendirilmesi amacıyla deneysel bir çalışma yapılmıştır. Farklı TBİ solüsyonları ile TBİ yapılan kobayların safra kesesinden elde edilen düz kas şeritlerinin kolinerjik karbakole ve CCK'e olan yanıtının in vitro değerlendirilmesi ve TBİ'nin koleretik etkisinde CCK'in rolünü değerlendirmek üzere safra kesesi ve intestinal dokularda CCK düzeyleri araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tam Barsak İrrigasyonu

Tam barsak irrigasyonu (TBI); elektif kolorektal cerrahi ve kolonoskopi öncesi barsak temizliği amacıyla kullanılan hızlı, güvenilir ve etkin bir yöntemdir (1-5). Etkili barsak temizliği anastomoz ayrılması, postoperatif sepsis, yara yeri enfeksiyonu gibi enfeksiyöz komplikasyonları önlemede ve kolonoskopi sırasında luminal yüzeylerin yeterli biçimde görüntülenmesinde önemli etkinliğe sahiptir (2). Barsak temizliği fekal materyal ile intraoperatif kontaminasyonu azaltarak postoperatif enfeksiyöz komplikasyon sıklığını azalttığı gibi aynı zamanda sert fekal materyal geçişine bağlı mekanik anastomoz ayrılmasını önler ve barsağın operasyon sırasında manüplasyonunu kolaylaştırır (12). Cerrahide elektrokoter kullanımı sırasında rezidüel fekal materyalin içeriğindeki yanıcı gazların ateşlenmesi riski taşınması sebebiyle de barsak temizliği yapılması önerilmektedir (13).

Yirminci yüzyıldan beri gastrointestinal sistem cerrahisi yapan cerrahlar barsağın mekanik yolla temizlenmesini luminal yüzeylerin görüntülenmesi, enfeksiyöz ve anastomotik komplikasyonların riski ve fekal bakteri yükünü azaltmak üzere kullanmaya başlamıştır (14-17). Barsak temizliğini sağlamak amaçlı önceleri aktif kömür, klor, naftalin, iodoform, salisilatlar kullanılmış, bu ajanlar enfeksiyöz komplikasyonları önleyememiş ve toksik komplikasyonların gelişmesine neden olmuşlardır. Daha sonraları uzun süreli partikülsüz diyet, purgatifler, laksatifler, lavmanlar ve barsaklardan emilmeyen antibiyotiklerle barsak temizliği yöntemleri yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak bunlarla koliform basillerin azaldığı diğer mikroorganizmaların ise etkilenmediği gösterilmiştir. Ayrıca hastaların girişim öncesi uzun süreli (3-4 gün), sıkıcı ve tekrarlayan işlemler için hastaneye yatırımları, dehidratasyona neden olmaları ve malnütrisyonu belirginleştirmeleri gibi sorunlar araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya itmiştir (18-20).



TBİ'nun enemalar, laksatif ve uzun süreli temiz sıvı alımı gibi standart rejimlere üstünlüğü hızlı, güvenilir, etkin olması ve iyi tolere edilmesidir (3-5). TBİ birtakım cerrahlar tarafından kusma, abdominal distansiyon, irrigasyon sonrası diare ve serum-elektrolit değişiklikleri gibi hafif-orta dereceli komplikasyonları nedeniyle tercih edilmese de TBİ'nun özellikle çocuk ve erişkinlerde olumlu sonuçlar ortaya koyması sebebiyle en sık kullanılan barsak temizliği metodudur (4,5,7,21).

TBİ metodu ilk kez 1973'te Hewitt ve arkadaşları tarafından daha önceleri kolera tedavisinde kullanılan bir yöntemin geliştirilmesiyle sonucu tanımlanmıştır (1). İşlem; üst sindirim kanalından verilen, kalın barsakların normalde günde 3000 mL olan emilim kapasitesini aşan hacimdeki sıvıların kalın barsaklara geçerek, barsak içeriğini süpürmesi esasına dayanır. Ayrıca barsaktan emilmeyen sıvılar, artmış intraluminal hacimle birlikte barsak peristaltizmini de artırarak temizleyici etkiyi artırır. Gastrokolik refleks; besin alımından 15-30 dakika sonra kolonda kontraksiyon sıklık ve amplitüdünde artış ile karakterizedir ve ortalama 40-120 dakika sürer. Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada gastrokolik refleksin beslenme sonrası sağ ve transvers kolonda hem sıklık ve hem de süresi artmış ancak sol kolonda neredeyse hiç kasılma görülmemiştir. TBİ yapılan maymunlarda ise gastrokolik refleks tüm kolonda belirgin olarak saptanmıştır. Diğer yandan kolon içeriğinin atılımı da gastrokolik refleksin süresini uzatmaktadır. Bunlar TBİ'nun etkinliğini artıran etmenlerdir (22).

TBİ ilk kez uygulandığında gerçek kullanım amacı mekanik barsak temizliğini sağlayarak kalın barsak operasyonlarından sonra gelişebilecek komplikasyonları önlemek iken; günümüzde TBİ'den ameliyat öncesi bir hazırlık yöntemi olmasının yanı sıra tanı ve tedavi için de yararlanılmaktadır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Tam barsak irrigasyonu yönteminin kullanım alanları**A. Girişimlere Hazırlık**

- a. Kolonoskopi
- b. Kolon ameliyatları
- c. Baryum lavmanlı kolon grafisi (23)

**B. Tanı Amaçlı**

- a. Çinko, kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi elementlerin emilimlerinin değerlendirilmesi (24-27)
- b. Kolorektal kanserlerle ilişkili mutasyonların saptanması (TBI sıvılarından alınan örneklerden DNA incelemeleri) (28,29)
- c. İntestinal immünite, inflamasyon ve inflamatuvar barsak hastalıklarının aktif ve inaktif dönemlerinin tanımlanması (30-35)

**C. Tedavi Amaçlı**

- a. Kistik Fibrozisli hastalarda görülen Distal Barsak Tıkanıklığı Sendromu (36)
- b. Demir, kurşun, civa, çinko sülfat gibi ağır metal zehirlenmeleri (37-43)
- c. Teofilin, karbamazepin, asetaminofen, aspirin gibi ilaçların aşırı alımı (44-47)
- d. Alkalın pil, paraquat, lityum ve kokain alımı (48,49)
- e. Akut pankreatit (50)
- f. Sepsis (51)
- g. İleoanal poş ileiti (52,53)
- h. Kronik kabızlık ve enkoprezis (54,55)
- i. Üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren sirozlu hastalarda ensefalopatinin önlenmesi (56)
- j. Aktif Crohn hastalığı endotoksemisi (5-aminosalisilik asitle birlikte) (57,58)

Tam barsak irrigasyonu;

- a. Gastrointestinal obstrüksiyon, perforasyon, ileus veya gastrik retansiyon
- b. Akut gastrik veya intestinal ülserasyon
- c. Akut inflamatuvar barsak hastalığı
- d. Toksik megakolon
- e. Gastrointestinal kanama
- f. Aspire etmeden yutmada yetersizlik
- g. Kontrol edilemeyen inatçı kusma
- h. Hemodinamik instabilite
- i. Bilinç bozukluğu
- j. Kullanılan solüsyonların içeriğine karşı hipersensitivite

durumlarında uygulanmamalıdır (59).

İdeal barsak irrigasyon solüsyonu tolere edilebilir, güvenilir ve etkili olmalıdır. Tadı hasta tarafından kabul edilebilir olmalı ve kullanılacak solüsyon hacmi az olmalıdır. Sıvı-elektrolit dengesine etkisi minimal olmalı, etkili barsak temizliği sağlarken mukozada histolojik değişikliklere yol açmamalıdır.

### 2.1.1. Tam barsak irrigasyonunda kullanılan solüsyonlar

TBİ'da kullanılan solüsyonlar %0.9 serum fizyolojik (SF), ringer laktat (RL), dibazik sodyum fosfat solüsyonu (DNF), polietilen glikol (PEG) içeren elektrolitli irrigasyon solüsyonları (PEG-EİS) ve Mannitolden oluşmaktadır (6) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** TBİ solüsyonlarının elektrolit içerik ve osmolariteleri

	<b>SF</b>	<b>RL</b>	<b>DNF</b>	<b>PEG</b>
<b>Na (mEq/L)</b>	154	130	72.3 <sup>a</sup>	125
<b>K (mEq/L)</b>	-	4	-	10
<b>Cl (mEq/L)</b>	154	109	-	35
<b>Ca (mEq/L)</b>	-	3	-	-
<b>HC03 (mEq/L)</b>	-	28	-	20
<b>P (mEq/L)</b>	-	-	186.75 <sup>a</sup>	-
<b>S04 (mEq/L)</b>	-	-	-	80
<b>PEG3350 (mEq/L)</b>	-	-	-	18
<b>Osmolarite (mOsm/L)</b>	308	275	16.622	280

<sup>a</sup>15 ml içindeki konsantrasyonu

#### a) Serum fizyolojik (SF):

Litrede 154 mEq sodyum ve 154 mEq klorür içerir. Temizleyici etkisi solüsyon hacmi ve verilmiş hızına bağlıdır (60). Kolondaki aerob veya anaerob bakteri konsantrasyonunda belirgin değişikliğe ve fermentasyon sonucu yanıcı gazların ortaya çıkmasına yol açmaz (60). Etkinlik için büyük hacimlerin, hospitalizasyonun, nazogastrik sonda yerleştirilmesinin gerekliliği

ve sıvı-elektrolit instabilitesine yol açması SF'in TBI'da kullanım kısıtlılıklarıdır (17). Bingöl-Koloğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada izotonik serum fizyolojik ile yapılan TBI'da doku konjesyon, dem ve inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklerin ciddi düzeyde olduğu; ortalama irrigasyon süresi uzunluğu ve gerekli solüsyon miktarının yine bu solüsyonda belirgin olarak fazla olduğu görülmüştür (2).

#### **b) Ringer laktat:**

Litrede 130 mEq Sodyum, 4 mEq Potasyum, 3 mEq Kalsiyum, 109 mEq Klorür, 28 mEq Bikarbonat içerir. Fizyolojik limitlerde elektrolit içeriğine sahiptir. SF'e göre intestinal lümenden sodyum ve su absorpsiyonu daha azdır (61). Bir alışmada Lee ve arkadaşları infant ve ocuklarda TBI için RL solüsyonunu önermişler; potasyum içermesinden dolayı ekstraselüler sıvıya benzer özellikler taşıması sebebiyle RL solüsyonunu SF'e tercih etmişlerdir (62). Yine bir çalışmada RL ile irrigasyon sonrası barsakta safra ile boyalı intraluminal sıvı görülmüş ve SF'e göre konjesyon, dem, inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklerin orta derecede görüldüğü, RL'ın safra sekresyonu stimulasyonuna yol açmasının bu histopatolojik değişikliklerden sorumlu olduğu dşnlmştr (2).

#### **c) Mannitol:**

Mannitol vasküler kompartmandan ince barsak lümenine su çekerek ve kolonu irrite edip purgatif etki göstererek fonksiyon gören emilmeyen oligosakkarit ozmotik ajandır (29,60). şeker yapıda olması sebebiyle tadı açısından hastalar için rahatsız edici değildir (63). Barsak bakterileri ile mannitoln fermentasyonu sonucu metan ve hidrojen gibi yanıcı gazlar üretilmektedir (17). Kolonoskopide oksijen insuflasyonu sırasında veya elektrokoterizasyon kullanımı esnasında patlama riskinin olduğunun gösterilmesiyle TBI'da kullanımı kısıtlanmıştır (17).

**d) Dibazik sodyum fosfat solüsyonu:**

100 mL'sinde 48 gr monobazik sodyum fosfat ve 18 gr dibazik sodyum fosfat içerir. DNF preparatları intestinal lümen su ekskresyonunu sağlayarak, intestinal lümen ile plazma arası izotonisiteyi oluşturan konsantrasyonun ortalamasıdır (64). İçeriğindeki yüksek sodyum ve fosfat sebebiyle hiperozmolardır (65). Yaşlı hastalarda, barsak obstrüksiyonunda, barsak motilitesinin yavaş olduğu hastalarda, kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliklerinde TBI'da DNF kullanımı potansiyel olarak ölümcül sıvı-elektrolit bozukluklarına neden olabilir (66).

Hipernatremi, hipokalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi en sık görülen elektrolit değişiklikleridir. Renal fonksiyonu bozuk, dehidratasyon, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, konjestif kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü öyküsü, ciddi karaciğer hastalığı olan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü alan hipertansif hastalarda DNF ile TBI sonrası fosfat nefropatisi izlenmiştir (17,67). Yine DNF'in intestinal mukozanın hem mikroskopik hem makroskopik özelliklerini değiştirdiği; inflamatuvar barsak hastalıklarındakine benzer aftoid erozyonları indüklediği; dolayısı ile kolonoskopik görünümde karışıklığa yol açabildiği bildirilmiştir (68).

Elektrolit değişiklikleri çocuklarda daha sık görülür. Bu sebeple akut/kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ileus ve asiti olan ve beş yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (17,69). Erişkinde de DNF kullanımı akut/kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş myokard enfarktüsü, unstabil anjina, konjestif kalp yetmezliği, ileus, malabsorbsiyon ve asit durumlarında kontrendikedir (69).

**e) PEG içeren elektrolitli irrigasyon solüsyonu:**

Davis ve arkadaşları SF veya RL'daki sodyum klorür yerine emilmeyen sodyum sülfat ve ozmotik etkisinden dolayı PEG ekleyerek izoozmolar, emilmeyen PEG-EİS'ni bulmuşlardır (65). PEG-EİS; 4 litre distile suda çözülmek üzere 227.1 gr PEG3350, 21.5 gr Sodyum sülfat, 6.36 gr Sodyum bikarbonat, 5.53 gr Sodyum klorür, 2.52 gr potasyum klorür içerir (70). PEG-

EİS; ozmotik olarak dengeli, emilmeyen, fermente olmayan, büyük hacimde elektrolit solüsyonlarıdır. İnert yapısı, bakteriyel fermentasyonu engeller (13,71). Esas olarak fazla hacimde irrigasyon solüsyonunun mekanik etkisiyle barsak boşalmasını sağlayan ve minimal sıvı-elektrolit değişikliğine yol açarak barsak temizliğini gerçekleştiren solüsyonlardır (71). PEG-EİS barsak içinde en fazla sıvı rezidü bırakan solüsyonlardır (72). PEG-EİS'nun temizleme mekanizması, PEG'ün ozmotik özelliklerinden ve sodyum sülfatın oluşturduğu elektrokimyasal sıvı gradiyentinden etkilenmektedir (13). İçeriğindeki sülfat Na emilimini inhibe etmektedir (8).

İzozmolar yapıdaki PEG-EİS'nun vital bulgular, serum elektrolitleri, vücut ağırlığı ve kan sayımında belirgin değişikliğe yol açmaması; elektrolit imbalansı olan ya da belirgin sıvı yüklenmesini tolere edemeyecek böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi asiti olan hastalarda güvenle kullanılmaktadır (67,73,74). Yine PEG-EİS kolonik mukozanın histopatolojik özelliklerinde değişikliğe yol açmadığı için inflamatuvar barsak hastalığı şüphesi olan hastalarda tanıya engel olmaması sebebiyle kolonoskopi öncesi TBI'da güvenle kullanılabilir (68).

PEG-EİS ile yapılan TBI'da en sık yan etkiler abdominal distansiyon ve bulantı iken abdominal kramp, kusma ve anal irritasyon daha az görülmektedir. Sadece kısıtlı vakalarda Mallory-Weiss yırtığı, özofageal perforasyon, toksik kolit, ilaç malabsorbsiyonu, pulmoner aspirasyon, hipotermi, kardiyak disritmi, PEG ile indüklenmiş pankreatit, uygunsuz ADH sendromu gibi yan etkiler görülmektedir (67,69,71).

PEG-EİS kullanımı; içeriğindeki maddelere karşı hipersensitivite durumu, gastrik retansiyon, gastrik çıkım obstrüksiyonu, ileus, barsak perforasyonu, toksik kolit, toksik megakolon durumlarında kontrendikedir (17).

Arzu edilen katartik etkiye ulaşılabilmesi için fazla hacimlerde distile su içinde dilue edilme gereksinimi, tuzlu tadı ve içeriğindeki sülfata bağlı kötü koku hasta uyumunu azaltan kullanım kısıtlılıklarıdır (17,69,75).

## 2.2. İnce Barsak

### 2.2.1. İnce barsağın anatomisi

Sindirim kanalının en uzun bölümü olan ince barsaklar midenin son kısmı olan pilor ile ileoçekal valv arasında uzanır. İnce barsaklar karın boşluğunun alt ve orta bölümünde yer alır. Önde omentum majus ve karın duvarı ile komşuluk yapar. Bir parçası pelvis içerisine uzanır ve rektumun önünde yer alır. İnce barsaklar duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölümde incelenir.

**Duodenum:** İnce bağırsağın en kısa, en kalın, en geniş ve en az hareketli kısmıdır. İnce barsakların mideyle jejunum arasında kalan, yaklaşık 25 cm'lik ilk bölümüdür. İlk 2.5 cm'lik kısmı intraperitoneal, geri kalanı retroperitonealdir. Duodenum dört parçaya ayrılarak incelenir. Duodenumun birinci bölümü (pars superior) pilordan hemen sonra gelen yaklaşık 5 cm'lik bölümdür. İkinci bölüm (pars descendens) koledok ile pankreatik kanalların orifislerinin bulunduğu vertikal seyreden bölümdür. Koledok ve ana pankreatik kanal, ikinci bölümün yaklaşık orta hizasında papilla duodeni major'un tepesine açılan ampulla hepatopancreatica'yı (Vater ampullası) oluşturmak üzere birleşirler ve duodenuma açılırlar. Duodenumun üçüncü bölümü (pars horizontalis) yaklaşık 8 cm uzunluğundadır ve sağdan sola doğru bir seyir izler. Yaklaşık 5 cm uzunluğunda olan dördüncü bölümü (pars ascendens) yukarı ve sola doğru (fleksura duodenojejunalise) doğru seyreder. Treitz bağı bu fleksurayı sabitler. Duodenumun üst yarısının kanlanması arteria (a.) gastroduodenalis'in dalı olan a. pancreaticoduodenalis superior tarafından, alt yarısındaki ise a. mesenterica superior'un dalı olan a. pancreaticoduodenalis inferior tarafından sağlanır. Venöz drenaj ise vena (v.) pancreaticoduodenalis superior yolu ile v.porta'ya ve v. pancreaticoduodenalis inferior yoluyla v. mesenterica superior'a olur. Sinirsel innervasyon plexus coeliacus ve plexus mesentericus superiordan gelen otonomik liflerden kaynaklanır. Lenfatik drenajın yukarı doğru giden

kısmı pancreaticoduodenalis superior lenf nodu aracılığıyla gastroduodenal lenf noduna, oradan da çölyak lenf noduna olur. Aşağıya doğru giden lenf akımı ise inferior pancreaticoduodenal lenf nodu üzerinden superior mezenterik lenf noduna doğrudur (75).

**Jejunum:** İnce barsağın duodenum'dan sonra gelen kısmına jejunum adı verilir. İnce barsakların proksimal 2/5'ini oluşturur. Jejunum Treitz ligamanından (fleksura duodenojejunalis) başlar ve devamı olan ileum, ileoçekal valvde sonlanır. Çapı ileuma oranla daha geniş, yaklaşık 4 cm'dir. Duvarı daha kalın, daha fazla damarlı ve rengi daha koyudur. Noduli lymphoidei aggregati (Peyer plakları) denilen lenf nodları jejunumun üst bölümünde yoktur. Bu lenfatik nodüller jejunumun alt bölümünde ileumdan daha az ve daha küçüktür. Plicae circulares (Kerckring valvleri, valvula conniventes) leri daha kalın, birbirine yakın ve daha uzundur. Villusları ileumdan daha büyüktür. Jejunumu parmaklar arasında sıkıldığında plikaları hissedilir, ancak ileumun distal kısmında plikalar hissedilmez (75-77).

**İleum:** İnce barsakların distal 3/5 kısmını oluşturur. Jejunum'dan çapı daha azdır. Duvarı incedir ve daha az damarlıdır. Plicae circularesler daha az ve belirsizdir. Alt kısımda bunlar da kaybolurlar. Fakat Noduli lymphoidei aggregati (peyer plakları) denilen lenf nodları sayıca çok fazladır. Jejunum umbilikal ve sol iliak bölgeleri doldurur. İleum ise umbilikal, hipogastrik, sağ iliak ve pelvik bölgeleri işgal eder. İleum sağ fossa iliaca'da çekum'un medial kısmına açılarak sonlanır (ileoçekal valv).

Jejunum ve ileum karın arka duvarına mezenter denilen periton yaprağı tarafından asılmıştır. Barsaklar mezenterin serbest kenarına tutunduğu için rahatça hareket edebilir. Mezenterin şekli yelpazeye benzer. Karın arka duvarına tutunma yeri olan mezenterin radiks kısmı 2. lumbur vertebra korpusunun sol tarafından sağ sakroiliak ekleme kadar uzanır. Duodenumun horizontal parçasını, aortu, vena cava inferioru, sağ üreteri ve sağ psoas kasını çaprazlar. Ortası kenarlarına oranla daha geniştir. İki



yaprağı arasında arteria ve vena mesenterica superiorun dalları, lenfatikler ve sinirlerin giriş çıkışı bulunmaktadır.

Jejunum ve ileumun arteriyel beslenmesi a. mesenterica superiorundan çıkan ve mezenter içinden seyreden dallar (a. ileales ve a. jejunales) ile olur, ayrıca son bölümü ise ileokolik arter ile beslenir. Venöz drenaj, arterlere eşlik eden venlerle olur. Sonuç olarak bütün venleri süperior mezenterik vene dökülür. Mezenterin iki yaprağı arasında seyreden lenf damarları (Lacteal), yine mezenterin iki yaprağı arasında bulunan lenf düğümlerine, bu lenf düğümlerinin efferentleri de nodi mesenterici superiores'e açılır. Nodi mesenterici superiores'in efferentleri nodi coeliaci'ye boşalır.

İleum ve jejunumun parasempatikleri n. vagus'dan, sempatikleri torakal splanknik (T<sub>9-10</sub>) sinirlerden gelir. Bu sinirlere ait lifler önce plexus coeliacus'a gelir. Buradan çıkıp kas tabakaları arasında plexus myentericus'u (Auerbach pleksusu) oluşturur. Bu pleksusdan çıkan liflerde submukozada plexus submucosus'u (Meissner pleksusu) oluşturur. Sempatikler, peristaltik hareketleri inhibe eder, sfinkterleri kasar. Parasempatikler ise, peristaltik hareketleri ve bez salgılarını artırır, sfinkterleri gevşetir (75).

### 2.2.2. İnce barsak duvar yapısı

İnce barsak histolojik olarak 4 ana katmandan oluşur. İçten dışa doğru sıralandığında; Mucosa, Tunica Submucosa, Tunica Muscularis, Tunica Seroza olarak adlandırılır.

**a) Tunica mucosa:** Lümeden dışa doğru; epitel, lamina propria ve muscularis mucosa tabakalarından oluşmuştur. Lamina Propria, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusu olup; düz kas hücreleri, bezler ve lenfoid dokular içerir. Muscularis Mucosa, mukozayı submukozadan ayıran ince bir kas tabakasıdır (78).

T. Mucosa da makroskopik olarak da seçilebilen iki önemli yapı vardır:

**i) Plicae circulares/ Kerckring valvleri / Valvula conniventes:**

Barsak lümenini sirküler ya da spiral biçimde saran, genellikle t. mucosa ve submucosayı içine alan kıvrımlardır.

**ii) Villus:** Çıplak gözle tüm mukoza yüzünden seçilen küçük parmak ya da yaprak biçimindeki mukoza kabartıdır (79).

**b) Tunica submucosa:** Kan ve lenf damarlarının yanısıra bir de sinir pleksusu içeren (Meissner Pleksusu) gevşek bağ dokusudur (78). Barsak duvarının en sağlam tabakasıdır. Noduli lymphoidei solitarii ve Noduli lymphoidei aggregati denilen lenfatik kümeleri de burada bulunurlar. Ancak bunlar muskularis mukozaya hatta serbest yüze kadar uzanabilirler (77,80).

**c) Tunica muscularis:** İçte sirküler, dışta ise longitudinal olarak seyreden iki katmanlı bir kas dokusudur. Bu iki katman arasında Plexus Myentericus (Auerbach pleksusu) adı verilen sinir pleksusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur (78).

**d) Tunica seroza:** Kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengin ince ve gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Mezotelyum denilen tek katlı yassı epitelle örtülüdür (78).

Sindirim kanalı lümenini örten epitelin başlıca fonksiyonları; kanal içerikleri ile organizma arasında seçici geçirgen bir bariyer olmak, yiyeceklerin sindirim ve transportunu kolaylaştırmak, sindirim ürünlerinin absorpsiyonuna aracılık etmek, sindirim sistemin aktivitesinde rol oynayan bazı hormonları oluşturmaktır (78).

### 2.2.3. İnce barsak fizyolojisi

Mide ile kalın barsak kısmı arasında bulunan ince barsakların fonksiyonları kısaca kimusu distale doğru ilerletmek, sindirim ürünlerinin karışmasını ve emilmesini sağlamak, immün görevler üstlenmek ve endokrin

fonksiyonlar göstermek olarak sayılabilir. Bu fonksiyonların hepsi kısaca aşağıdaki gibi anlatılabilir (81,82).

**a) Peristaltizm ve segmentasyon:** Proksimal segmentin sirküler kaslarının kasılıp distal segmentin gevşek halde durması ve bu hareketin senkronize bir şekilde yapılmasıdır. Bu senkronize hareket sayesinde intestinal içerik proksimalden distale doğru ilerler.(82)

**b) Sindirim ve emilim fonksiyonu:** Alt sınıflara ayrılarak şöyle anlatılabilir;

i) Yağlar: Pankreatik lipaz yardımıyla hidrolize edilen trigliseritler, miçeller oluşturmak üzere safra tuzları ile birleşir (82). Sonra oluşan miçeller enterositlerin fırçamsı kenarına kadar ulaşır. Bu seviyede miçeller çözünür, safra tuzları tekrar lümene dönerken yağ asitleri ve monogliseridler pasif difüzyonla hücre içine girerler. Hücre içinde trigliseritler tekrar oluşup şilomikron yapısına katılırlar. Oluşan şilomikronların önemli bir kısmı lenfatiklere karışırken bir kısmı ise portal dolaşıma katılır. Yağ asitlerinin kısa zincirli olanları ise doğrudan portal dolaşıma geçebilir. Lümene tekrar gönderilen safra tuzları terminal ileum seviyesinde emilerek portal dolaşım ile karaciğere gider ve tekrardan duodenuma salınır bu dolaşıma "*enterohepatik dolaşım*" denir (14). Vücuttaki toplam safra tuzu miktarı 5 gramdır ve her gün bunun yaklaşık %10'u dışkı ile kaybedilir. Kaybedilen bu 0,5 gramlık safra tuzu karaciğer tarafından yeniden üretilerek sindirim işlemi için kullanılır.

ii) Karbonhidratlar: Karbonhidrat sindiriminde ana görevi gören pankreatik lipaz, duodenum düzeyinde önemli bir sindirim aşamasını gerçekleştirir. Jejunum düzeyine gelindiğinde karbonhidratların önemli bir kısmı disakkaritlere veya trisakkaritlere kadar indirgenmiş olur. Karbonhidratların kalan sindirimi ise ince barsak epitelinin fırçamsı kenarındaki özgün enzimler sayesinde gerçekleşir. Glikoz ve galaktoz enterosit içine aktif transport ile fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer.

iii) Proteinler: Protein sindirimi midede başlar ve en önemli kısmı ise duodenumda yapılır. Mide asidi sayesinde denatüre olan proteinler, pepsin

aktivitesiyle parçalanırlar. Tripsin pankreastan salgılanan tripsinojenin duodenumda enterokinaz ile aktifleşmesiyle oluşur ve diğer pankreatik proteazları aktifleştirir. Bu enzimler sayesinde proteinler daha küçük polipeptidlere ya da tek tek aminoasitlere kadar parçalanır. Oluşan yapılar peptid transport mekanizmaları ile enterosit içine taşınırlar.

iv) Su ve Elektrolitler: Oral yol ile alınan suya ek olarak mide, safra salgıları, pankreas ile ince barsak salgıları sayesinde günlük 8-10 lt su ince barsak lümenine girer. İnce barsak lümenine giren bu suyun 500 mL'si dışında kalan miktarı geri emilir. Na, K, Cl, Ca ve bikarbonat da ince barsaklardan emilir.

**c) Endokrin fonksiyonlar:** İnce barsak mukozasında bulunan nöroendokrin hücrelerden salgılanan çeşitli peptid yapıdaki maddelerin fizyolojide önemli rolleri vardır.

i) Sekretin: Asidik yapıdaki mide içeriğinin duodenum mukozasına teması ile salgılanır. Pankreastan su ve bikarbonattan zengin salgı yapılmasını uyarırken, gastrin salgısını inhibe eder.

ii) Kolesistokinin: Bazı aminoasitlerin ve yağ asitlerinin barsak mukozasına temas etmesi ile salınır. Oddi sfinkter tonusunun azalması, safra kesesinin kasılması ve pankreastan enzim salgılanmasını uyarır. Ayrıca pankreastan insülin salgılanmasını ve barsak motilitesini uyarır. Barsak lümeni içinde safra salgılarının artması ve tripsin aktivitesinin artması ile salgısı inhibe olur.

iii) Diğer peptidler: Gastrik inhibitör polipeptid (GİP) lümen içi yağ ve glikoz artışı ile salgılanır ve insülin salgısını uyarır. Vazoaktif intestinal polipeptid (VİP) vazodilatasyona yol açar, pankreas ve barsak salgısını artırır. Somatostatin, motiliteyi ve tüm bu barsak peptidlerinin salgısını inhibe eder.

**d) İmmun işlevler:** İnce barsak savunma sisteminin en önemli parçası lamina propriadaki plazma hücrelerinden salgılanan salgısal immunglobulin A (IgA) dır. Bu IgA mukozal yüzeyde bulunarak barsak lümeni içerisine giren

birçok toksik etkeni ve bakteriyel ajanı etkisizleştirir. Bu mukozal IgA yı aşabilen ajanlar submukozal lenfatik ganglionların M hücreleri aracılığıyla lenfoblastlara iletilir ve bu hücrelerin salgıladığı IgA ile etkisiz hale getirilirler (81).

## 2.3. Kolon

### 2.3.1. Kolon anatomisi

Kolon; gastrointestinal sistemin ileoçekal valv ile anüs arasında kalan yaklaşık 150-200 cm'lik bölümüdür. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise son barsaktan (hindgut) köken alırlar (83).

Kolonun kas tabakalarından en dışta olanı longitudinal kas tabakasıdır. Bu lifler birbirlerinden eşit uzaklıkta üç bölgede yoğunlaşarak kolonun tenyalarını meydana getirirler. Teniae mesocolica, Teniae omentalis ve Teniae libera denilen üç tenya kolonu büzerek haustra coli denilen keselenmeleri oluşturur. Tenyaların eni 5-6 mm olup, rektosigmoid köşede şerit özelliklerini yitirerek rektumun longitudinal kas liflerine karışırlar.

Sağ kolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonunu başlangıcına kadar olan bölgeyi içerir. Sol kolon ise; transvers kolonun distali, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumu içerir. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa ileo-çekal valv denir. Bu valv incebarsağın kalın barsağın içine girmesiyle oluşur. Çekum içine ileumun yalnızca mukoza, submukoza ve sirküler kas tabakası girer. İleoçekal valv hem ileum kapsamının çekuma hızlı geçmesini önler, hem de kalın barsağa geçen içeriğin ileuma geri kaçmasını engeller (84).

**Çekum:** Kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Kolonun en geniş kısmıdır. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin 2 cm altına appendiks açılır. Tamamen peritonla örtülüdür ve bu yüzden hareketlidir.

**Çıkan kolon:** Çekumdan başlayıp karaciğerin alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı yapar. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülü olup retroperitoneal yerleşimlidir (84,85).

**Transvers kolon:** Hepatik fleksuradan başlar. Aşağıya doğru konveks bir kavis yapar. Dalağın alt ucu altında aşağı doğru bükülerek splenik fleksurayı yapar. Tüm yüzeylerde peritonla kaplıdır. Transvers kolon ön üst yüzüne yapışan omentum majus, ince barsakların önünde aşağıya pelvise doğru uzanır (84).

**İnen kolon:** Splenik fleksuradan başlayıp sol iliak fossaya kadar uzanır. İnen kolonun ön ve yan yüzleri peritonla kaplıdır.

**Sigmoid kolon:** Psoas major kasının iç kenarından, minör pelvis girişinden başlar, üçüncü sakral vertebra hizasında rektumla devam eder. Tamamı peritonla kaplıdır. Mezosu ile karın arka duvarına tutunur. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek azalır ve kolonun en dar kısmı olan sigmoid kolonu oluşturur.

Kolonun beslenmesi aortanın başlıca iki ana arterinden kaynaklanan dallarla sağlanır. Bunlar superior ve inferior mezenterik arterlerdir. Tüm incebarsağı ve kolonun sağ yarısını besleyen superior mezenterik arter (SMA) aortanın ön yüzünden 1. lumbar vertebra düzeyinde çıkar. A. ileocolica, a.colica dekstra ve a.colica media, olmak üzere üç ana dalı mevcuttur (83,86). İ inferior mezenterik arter (İMA); aortanın ön yüzünden üçüncü lumbar vertebra düzeyinde çıkar. Sol kolonun arteriyel beslenmesini sağlar. Sol kolik arter, sigmoid arter, superior rektal arter olmak üzere 3 adet ana dalı vardır.

Venöz drenaj arteriyel beslenmeye paralellik gösterir. Sağ kolonun venöz dönüşü superior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene ulaşır. Sol kolonun venöz dönüşü ise inferior mezenterik ven (İMV) yoluyla splenik vene, oradan da portal vene olmaktadır (86).

Çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun üçte iki sağ tarafı sempatiklerini çölyak ve superior mezenterik pleksusdan, parasempatiklerini nervus vagustan alırlar. Transvers kolonun üçte bir sol kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatiklerini sempatik trunkusun lumbar kısmından ve superior hipogastrik pleksustan, parasempatiklerini pelvik splanknik sinirlerden (nervi erigentes) inferior hipogastrik pleksus (pelvik pleksus) vasıtasıyla alırlar. Sempatik sinirler; GİS'de peristaltizmi inhibe ederken, parasempatik sinirler stimüle ederler (84).

### 2.3.2. Kolon duvar yapısı

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır.

**a) Tunika mucosa:** Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muscularis mucosadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur, çok sayıda goblet ve emici (absorbif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur (87).

**b) Tunica submucosa:** Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve Henle derin submukozal pleksustur. Submukoza arterielleri, venülleri ve lenfatikleri içerir (86).

**c) Tunica muscularis:** İçte sirküler, dışta longitüdinale kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitüdinale tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitüdinale bant halinde toplanmıştır.

**d) Tunica serosa:** Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Çıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal) (87).

### 2.3.3. Kolonun fizyolojisi

Kolon; sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmasının yanı sıra sodyum ve kloru emer, potasyum, bikarbonat ve mukus salgılar. Bu da karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir. Kolonun majör emici fonksiyonu barsakta su ve elektrolit dengesini düzenlemektir. Kolon; su ve elektrolitlerin %90'ından fazlasını emerek enterik içeriğin hacmini azaltır. Günde yaklaşık 8 L sıvının 6.5 L'si ince barsaklar tarafından 1.4 L kadar sıvı ve 200 mEq kadar sodyum ve klor kolon tarafından emilir. 100 mL kadar sıvı feçes ile dışarı atılır (88).

Kolon'un başlıca fonksiyonları; depo, emilim, ilerletme ve defekasyondur. Sağ kolon emilimde görev alırken, sol kolon gaitayı depolar ve rektuma doğru ilerletir. Tüm bu fonksiyonlar nöral, hümodal ve müsküler yapıların lokal ve santral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır (86).

Kolon; suyun, elektrolitlerin ve bazı besinlerin absorpsiyonu gibi önemli sindirim fonksiyonlarını yapar. Rektuma doğru da barsak kanalı içerisindeki atık, katı bir hal almaya başlar ve bu işlem bitince de rektumda bekletilir. Kolon barsaktaki fekal volümü azaltmada ve kolay defekasyon için gaitanın paketlenmesinde son geçiş yoludur. Kalın barsak, sindirim sırasında emilmeyen her şeyi emer. Sağlıklı bir insan barsağı, gelen içeriğin miktarına göre emilim kapasitesini artırabilir. Ancak diyare oluştuysa emilim azalır (89-91). Normal bir diyetle, sağlıklı kolon 1-2 L kadar su ve tuzu emebilir (91). Gerekli durumlarda kolon emilim oranını 5-6 L/güne kadar artırabilir (89). Kolera gibi ciddi ince barsak ishalleri yetersiz emilimden dolayı oluşur ve büyük oranda, sıvı alımını gerektirir. Kolon geçiş süresini etkiler. Safra tuzları



ya da yağ asitleri gibi karışımlar da kolondaki geçiş süresini etkileyebilir. Safra tuzları ya da yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonda olması, kolondaki epitelyal transportu bozabilir (91). Hızlanan geçiş, emilim ile beraber içeriklerin rektumdaki bekleme süresini de azaltabilir (92).

Kolon motilitesine ait çalışmalar, intraluminal içeriğin rektuma doğru akışı, kolon duvarının hareketleri ve kontrol eden sistemlere yönelik yapılmıştır (93,94). Kolondaki geçişle ilgili çalışmalarda, distal ileumdan gönderilen bir kapsülün ilerlemesi radyoaktif olarak incelendiğinde; çıkan kolonda 12 saat kadar kaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalara göre proksimal kolon (çekum, çıkan kolon ve transvers kolon) başlangıçtaki depolanmanın yapıldığı yerdir. Bu depolanma gaitanın katı hale gelmesine ve rektosigmoidde depolanmasına neden olur (92). Sağ hemikolektomiden sonra da transvers kolon depolama işlevini yürütebilir (95).

## 2.4. Gastrointestinal Sistem Motilitesi

### 2.4.1. Gastrointestinal motilitenin hormonal kontrolü

Sindirim fonksiyonlarının endokrin kontrolü, enterik endokrin sistem (EES) tarafından salınan hormonal mediatorler aracılığı ile sağlanır. Gastrointestinal sistem (GIS) vücuttaki en büyük endokrin organdır ve içindeki endokrin hücreler toplu halde *enterik endokrin sistem* olarak adlandırılır. Bu sistemin hormon üreten tüm hücreleri, hormon üreten diğer endokrin bezlerden farklı olarak, enterik endokrin sisteminde midenin ve ince barsakların diğer epitel hücre tipleri arasında dağılmıştır.

Enterik endokrin sisteminin hormonlarının birçoğu gastrointestinal kanalın bazı bölümlerinin motilitesini de aynı zamanda etkilerler. Hormonların motilite üzerine etkileri, salgılatıcı etkilerinden daha az önemlidir. Buna rağmen; motilite kontrolü için çok önemli olan bazıları şunlardır:

**Kolesistokinin:** Barsak içindeki yağ ve yağ asitlerinin yıkım ürünleri ile monogliseritlerin varlığına cevap olarak duodenum ve jejunum mukozasındaki 'I' hücrelerinden salgılanır. Safra kesesinin kontraksiyonunu

artırıcı etkisi ile safrayı ince barsağa boşaltır, böylece safra burada yağlı gıdaları emülsifiye ederek sindirilmeleri ve emilmelerinde önemli rol oynar. Ayrıca mide motilitesinde hafif bir azalma yapar. Böylece bu hormon aynı zamanda safra kesesini boşaltırken, midedeki gıdaların boşalmasını yavaşlatarak üst barsak sisteminde sindirilmeleri için yeteri kadar zaman kalmasını sağlar. Ayrıca pankreastan insülin salgılanmasını ve barsak motilitesini uyarır (96).

**Sekretin:** Mideden pilor yoluyla duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenumun "S" hücrelerinden salgılanır. GİS'in hemen hemen tamamında motilite üzerine inhibe edici etkisi vardır (96).

**Gastrik inhibitör peptid:** Temel olarak yağ asitleri ve aminoasitlere daha az olarak da karbonhidratlara cevap olarak üst ince barsak mukozası tarafından salgılanır. İnce barsağın üst kısımları gıda ile dolu olduğu zaman midenin motor aktivitesini inhibe ederek mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır (96).

**Motilin:** Açlık sırasında yukarı duodenumda salgılanır ve bu hormonun bilinen tek işlevi gastrointestinal motiliteyi artırmaktır. Döngüsel olarak salgılanan motilin insanda açlık sırasında her 90 dakikada bir mide ve ince barsaklar boyunca ilerleyen *sindirim arası miyoelektrik kompleksler* adı verilen gastrointestinal motilitenin dalgalarını uyarır. Besin alımından sonra, tam anlaşılabilen mekanizmalar aracılığı ile motilin salgısı baskılanmaktadır (96).

#### 2.4.2. Gastrointestinal motilitenin sinirsel kontrolü

GİS'in sinirsel kontrolü enterik (intrinsik) sinir sistemi ve otonomik (ekstrinsik) sinir sistemi olarak iki ayrı sisteme sahiptir.

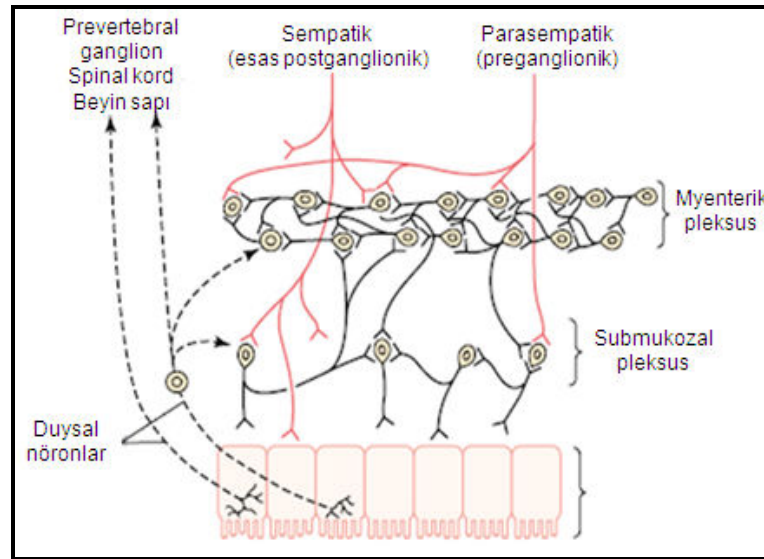
##### 1. Enterik sinir sistemi (intrinsik inervasyon)

Enterik Sinir Sistemi (ESS), özofagustan rektuma kadar uzanan gastrointestinal kanal duvarına lokalize olmuş, gastrointestinal kanal, pankreas ve safra kesesinin innervasyonu ile ilgili bir sistemdir. Bu sistem gastrointestinal kanalın motilitesini, ekzokrin, endokrin sekresyonu ve

mikrosirkülasyonu kontrol eder (97-100). Aynı zamanda immün ve inflamasyon işlemlerini düzenler. ESS esasen otonom sinir sisteminin bir parçasıdır. Ancak gerekli durumlarda merkezi sinir sisteminden bağımsız bir şekilde refleks olarak çalışarak fonksiyon yapabilmektedir. Bu nedenle "barsak beyni" olarak nitelendirilen ESS, sempatik ve parasempatik sinir sisteminden ayrı bir sistem olarak değerlendirilmektedir (101).

ESS içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyon olup bu rakam tüm medulla spinalisteki nöron sayısına hemen hemen eşittir (96). ESS, glial hücre morfolojisi bakımından da merkezi sinir sistemine, diğer periferik sinir elemanlarından daha fazla benzerlik göstermektedirler. Glia hücreleri enterik sinir sisteminin destekleyici oluşumları olup, sayıca enterik nöronlardan fazladırlar. ESS'de bulunan bir diğer hücre tipi de Cajal'ın interstisyel hücreleridir. Cajal'ın interstisyel hücreleri nöral veya glial hücreler olmayıp; yavaş dalgalar olarak belirtilen GIS düz kas hücrelerinin spontan, ritmik, elektriksel uyarıcı aktivitelerinden sorumludur (102).

ESS; Longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında seyreden *plexus myentericus (Auerbach pleksusu)* denilen dış pleksus ve submukozada yer alan *plexus submucosus (Meissner pleksusu)* denen iç pleksus olmak üzere ganglionlu iki büyük sinir pleksusundan oluşmuştur (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Enterik sinir sistemi (103)

*Plexus myentericus* temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, *Plexus submucosus* başlıca gastrointestinal sekresyonları ve lokal kan akımını kontrol eder.

Myenterik pleksus genel olarak gastrointestinal kanalın tümü boyunca uzanan, birbiri ile ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanması ile meydana gelir. Barsak duvarı boyunca yukarıdan aşağıya doğru uzandığı için ve yine barsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından temel olarak barsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir (104).

Uyarıldığında temel etkileri şunlardır:

- i) Artmış tonik kasılma veya barsak duvarının tonusunun artması
- ii) Ritmik kasılmaların yoğunluğunda artma
- iii) Kasılma ritminin hızında hafifçe artma
- iv) Peristaltik dalgaların hızlanmasına neden olan uyarıcı dalgaların ileti hızında artma.

Myenterik pleksus tamamen uyarıcı olarak ele alınmamalıdır. Çünkü bazı nöronlar inhibitördür, bu sinir lifleri terminal uçlardan Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP), Nitrik oksit (NO) veya Adenozin trifosfat (ATP) gibi inhibitör transmitterleri salgırlar. Sonuçta meydana gelen inhibitör sinyaller, pilor sfinkteri aracılığıyla midenin boşalmasını ve ileoçekal valv aracılığıyla ince barsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol ederler.

Submukozal pleksus, myenterik pleksusun tersine her bir küçük barsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Birçok duyuşal sinyal gastrointestinal epitelden kaynaklanır ve daha sonra submukozal pleksusta toplanarak lokal intestinal sekresyon, lokal absorpsiyon ve mide mukozasının çeşitli derecelerde katlanmasına neden olan submukozal kasın lokal kasılmasına neden olur (104).

Histokimyasal olarak ESS nöronları içerdikleri maddeler ve onların nörotransmitter olarak kullanımlarına bağılı olarak beş grup olarak tanımlanmıştır:

- a) Klasik kolinerjik (Asetilkolin)
- b) Klasik adrenerjik (Norepinefrin)

- c) Serotoninerjik (5-hidroksitriptamin)
- d) GABAerjik (gama-aminobutirik asit)
- e) Peptiderjik

Peptiderjik nöronlar ESS nöronları içinde en geniş grubu oluştururken; içerdikleri peptidler vazoaktif intestinal peptid (VIP), peptid histidin izolösin, substans P, substans K (nörokinin A), kolesistokinin, somatostatin, nörotensin, nöropeptid Y, enkefalinler, dinorfin, galanin, kalsitonin geni ilişkili peptid ve gastrin serbestleştirici peptitten oluşmaktadır (105).

Fonksiyonel özelliklerine göre ise ESS nöronları üç grupta toplanabilir:

**a) Sensorial (intrinsik afferent) nöronlar:** Pleksus myentricus ve submukozada yer alan, mukoza ve kaslardaki sensorik reseptörlerden bilgi alan nöronlardır. Mukozada mekanik, termal, ozmotik ve kimyasal uyarılarla ilgili sensorial reseptörler belirlenmiştir. Mekanoreseptörler gerilme ve tonik kontraksiyonlar tarafından aktive edilmektedir. Eğer gerilme devam ederse peristaltik aktivite başlatarak buna cevap verirler. Sensorial nöronlar topluca barsak içeriği ve barsak duvarının durumu ile ilgili bilgileri toplarlar (105-107).

**b) İnternöronlar (asosiyatif nöronlar):** Afferent nöronlar ile motor nöronlar arasına dağılmış olan internöronlar; proksimal veya distale doğru inen veya çıkan motor reflekslerin düzenlenmesi ile ilgilidir. İnternöronlar peristaltik dalgaların yayılmasını sağlar ve ince barsak boyunca genişlemeyi kontrol eden multisinaptik yolu oluştururlar (106).

**c) Motor nöronlar:** Motor nöronlar; eksitatör motor, inhibitör motor, sekretomotor, enterik vazodilatör nöronlardan oluşmaktadır. Gastrointestinal kanalın motilitesini, sekresyonunu ve absorpsiyonunu kontrol ederler. Motor nöronlar; düz kas hücreleri ve gastrointestinal endokrin hücreleri gibi birçok hücreye doğrudan etki ederek fonksiyonlarını yaparlar (105).

## 2) Ekstrinsik innervasyon

ESS her ne kadar kendi kendine fonksiyon görse de, normal sindirim fonksiyonu intrinsik sinir sistemi ile santral sinir sistemi arasında iletişimi gerektirir. Gerekli iletişim santral sinir sistemini ESS'ne ve de santral sinir sistemini doğrudan sindirim kanalına bağlayan parasempatik ve sempatik

sinir lifleri tarafından sağlanır. Böylelikle GİS santral sinir sistemine duyuşal bilgiler sağlarken, santral sinir sistemi de gastrointestinal fonksiyonu etkiler. Genel olarak sempatik stimulasyon; gastrointestinal sekresyon ve motor aktiviteyi inhibe eder, sfinkterlerin ve kan damarlarının kontraksiyonuna yol açar. Parasempatik stimulasyon ise gastrointestinal sekresyon ve motor aktiviteyi eksite eder (108).

#### **a) Parasempatik innervasyon**

Splenik fleksuraya kadar mide ve barsakların parasempatik innervasyonu vagus siniri tarafından sağlanır. Preganglionik parasempatik sinir lifleri Myenterik ve submukozal pleksusta sonlanırlar. Postganglionik lifler düz kasları ve salgı bezlerini innerve eder, peristaltizmi ve sekresyonu uyarırken, sfinkterleri gevşetir böylece GİS' in motilitesini artırır. Sol kolon, sigmoid ve rektumun parasempatik innervasyonu ise, spinal kordun 2-3 ve 4. sakral segmentinden köken alan parasempatik lifler tarafından sağlanır. Preganglionik lifleri visseral sinirler ve inferior mezenterik arter dalları etrafındaki pleksuslar boyunca ilerler, submukozal ve Myenterik pleksuslarda sonlanırlar. Postganglionik lifler düz kas ve salgı bezlerini innerve ederler (108).

#### **b) Sempatik innervasyon**

Spinal kordun 5-12. torasik segmentlerinden köken alan preganglionik sempatik sinir lifleri sempatik trunkusun torasik kısmından geçerek visseral sinirlere katılırlar, ardından çölyak ve süperior mezenterik ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik lifler çölyak ve süperior mezenter arterin dalları çevresindeki pleksuslar yoluyla mideyi ve barsakları innerve eder. Sempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonu inhibe eder ve sfinkterlerin kasılmasına yol açar. Spinal kordun 1. ve 2. lumbar segmentlerinden köken alan preganglionik sempatik sinir lifleri ise sempatik trunkusun lumbar kısmından geçer ve ardından inferior mezenterik ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik lifler inferior mezenterik arterin dalları çevresindeki pleksuslar yoluyla barsakları innerve eder. Böylece sindirim aktivitesini azaltır (108).

GİS barsak duvarı ve mukozasındaki reseptörler aracılığı ile algılanan uyarıları santral sinir sistemine ileten vagal ve visseral afferent sinirler ile zengin bir şekilde innerve edilmiştir.

Afferent sinirler üç gruba ayrılabilir:

i) Hücre gövdeleri ESS içinde olanlar ve yine ESS içinde sonlananlar: Bunlar mukozanın irritasyonu, GİS'in distansiyonuyla, lümen içindeki spesifik kimyasal maddelerin varlığı ile uyarılırlar. Bu lifler aracılığı ile iletilen sinyaller intestinal motilitenin ve sekresyonun uyarılmasına ve inhibe edilmesine neden olurlar.

ii) Hücre gövdeleri ESS içinde olup aksonları ekstrinsik sinirler yoluyla prevertebral parasempatik ganglionlarda (çöliyak, hipogastrik, mezenterik) sonlananlar.

iii) Hücre gövdeleri spinal kordun dorsal kök ganglionlarında ya da kranial sinirlerin ganglionlarında bulunanlar: Bu lifler sempatik veya parasempatik sinir trunkusları ile beraber ilerleyerek sinyallerini doğrudan spinal korda ya da beyin sapına iletirler. Bu lifler medullaya afferent sinyaller iletirler ve bu sinyaller GİS'e geri dönen ve fonksiyonlarını kontrol eden birçok efferent motor sinyaller oluşturur

#### **2.4.3. Gastrointestinal refleksler**

ESS'nin anatomik düzeni ve sempatik ve parasempatik sistem ile olan bağlantıları, gastrointestinal kontrol için gerekli olan üç tip gastrointestinal refleksin meydana gelmesini sağlar.

a) ESS'nin tamamen içinde oluşan refleksler. Bunlar gastrointestinal salgıların yapımını, peristaltizmi, karıştırıcı kontraksiyonları, lokal inhibitör etkileri kontrol eden refleksleri içerir.

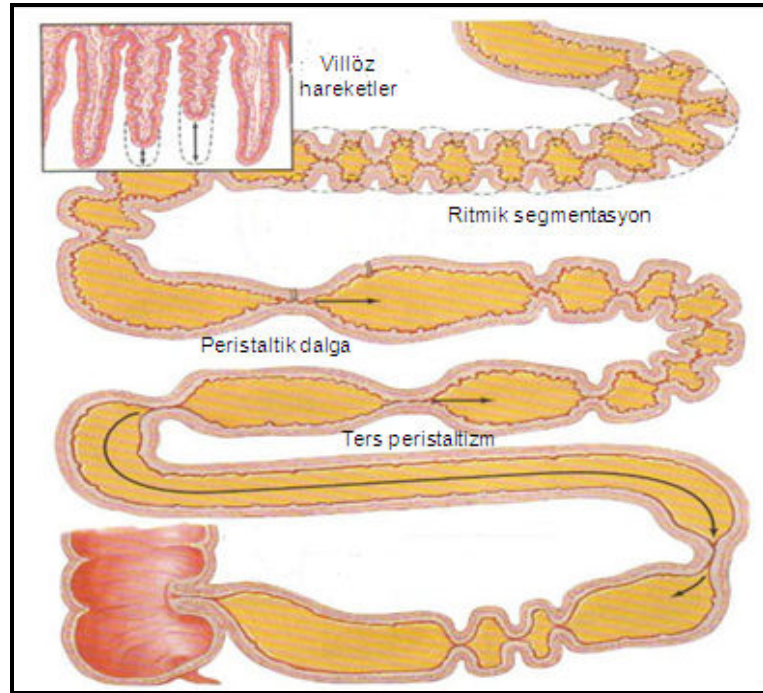
b) Barsaklardan başlayıp prevertebral sempatik gangliyonlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler. Gastrointestinal kanalda bu refleksler uzun mesafeler boyunca iletilebilirler. Kolonun boşalmasını sağlayan mideden çıkan sinyaller (*gastrokolik refleks*), mide motilitesi ve sekresyonunu inhibe eden ince barsak ve

kolondan kaynaklanan sinyaller (*enterogastrik refleks*) ve ileum içeriğinin kolona boşalmasını inhibe eden kolondan kaynaklanan sinyaller (*kolonoileal refleks*)'dir.

- c) Medulla spinalise ve beyin sapına barsaklardan giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler. Bunlar özellikle mide ve duodenumdan kaynaklanan, midenin motor hareketlerini ve salgısını kontrol eden refleksler, tüm gastrointestinal kanalda genel bir inhibisyon yaratan ağrı refleksleri, kuvvetli kolonik rektal ve abdominal kontraksiyonları oluşturan defekasyon refleksleridir.(108)

#### 2.4.4. İleal motilite paternleri

İnce barsakta görülen hareket şekilleri segmentasyon, peristaltizm ve migrasyon olarak sınıflanabilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İnce barsak motilitesi (109)



**Segmentasyon:** İnce barsağın en sık görülen hareket tarzıdır. Yaklaşık 1-2 cmlik bir barsak segmentinde kasılma meydana gelmesi ile kimus hem ileri hem de geriye doğru hareket eder. Kasılma sonlandığında kimus yine eski yerine döner, bu hareket sayesinde kimus pankreas sıvıları ve safra ile karışır ve emilim yüzeyi ile temas etmiş olur. Segmentasyon hareketi duodenumda yaklaşık 12 dakikada bir, ileumda ise yaklaşık 8 dakikada bir meydana gelir. Kasılmanın süresi 5-6 saniyedir. Segmentasyon hareketi incebarsağın karıştırıcı hareketi olarak düşünülebilir (110,111).

**Peristaltik kasılmalar:** Peristaltizm tüm ince barsakta görülen bir harekettir ancak kısa segmentlerde meydana gelen bu hareketin kimusun taşınmasındaki rolü kısıtlıdır. Peristaltik hareketlerin meydana gelmesi ince barsak lümeninin gerilmesine bağlıdır, ince barsağa gelen besin maddeleri barsak duvarının gerilmesine ve myenterik pleksusun uyarılmasına neden olur (110,111).

**Migrasyon:** Migratuar motor kompleks (MMK) emilimin olmadığı interdigestif periodda meydana gelir. Bağırsağın emilimden geriye kalan kimustan temizlenmesini sağlayan, 84-112 dakikada bir meydana gelen ve 10 dakika kadar sürebilen bir harekettir. Bu hareket mideden başlayarak kolona kadar devam ederek artıkların temizlenmesini sağlar ve incebağırsakta bakteri çoğalmasını da kısmen engellemiş olur.

Migratuar motor kompleks 3 değişik fazdan oluşur, 1. faz durağan ve en uzun süren fazdır. 2. faz aralıklı rastgele kasılmaların meydana geldiği dönemdir. 3. faz ise kuvvetli ritmik kasılmaların olduğu 10-20 cm'lik barsak segmentlerinin kasıldığı, yukarıda ifade edilen ince barsak temizliğinin meydana geldiği fazdır. Faz 3'ün motilin tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. İnce barsakta bakteri çoğalması olan kişilerde bu hareket defektif ya da nokсандır (110-111).

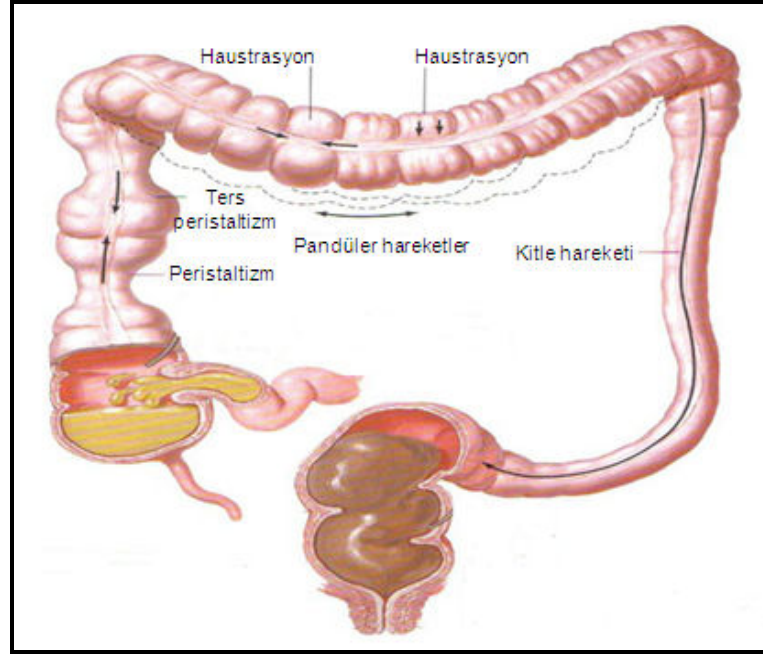
#### 2.4.5. Kolonik motilite paternleri

Kolondaki kasılmalar üç tiptedir (Şekil 2.3):

**Geriye doğru hareket:** Transvers kolondan kaynaklanan ve çekuma doğru ilerleyen kontraktıl dalgalarıdır. Bu kasılmalar, barsak içeriğinin sağ kolondan geçişini yavaşlatarak mukozayla temasını uzatır. Böylece transit zamanı uzar, sıvı ve elektrolit emilimi artar.

**Segmental kasılma:** En sık gözlenen kasılma tipidir. Longitudinal ve sirküler kasların, izole bir kolon segmentinde eş zamanlı kasılması ile karakterizedir. Tüm kolonda oluşmakla birlikte daha çok sağ kolonda gözlenir. Kolon içeriğini yoğurup, kalan su ve tuz emilimini sağlar. Sigmoid kolonda ortaya çıkışlarının divertikül oluşumunda rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu kontraktıl aktivite; yiyeceklerle ve kolinerjik ilaçlarla artar (113).

**Kitle hareketi:** En az görülen kolon aktivitesidir. Uzun bir kolon segmentinde ilerletici kontraktıl dalga ile karakterizedir. Koordine bir hareket ile kitle uyarısının oluştuğu noktanın proksimalinde sirküler bir kasılma ve distalinde de gevşeme ile karakterizedir. Kolonik içeriğin 0.5-1 cm/sn'lik hızla ileri doğru itilmesini sağlar. 20-30 sn kadar sürer ve lümeninde 100-200 mmHg'lık bir basınç artışı oluşturur. Sıklıkla kahvaltı sonrası olmak üzere günde 3-4 kez ortaya çıkar. Kolonun yemek yemeye cevabı; sağ, sol ve rektosigmoid kolonlardaki, tonik, manometrik ve myoelektrik aktivitelerindeki ani artışla kendini gösterir (114-117). Wiley ve çalışmaları, mideyi suyla ya da bir balonla şişirmişler, rektosigmoid motiliteyi doza bağlı olarak indükleyip, incelemişlerdir. Beslenmenin erken fazında, ekstrinsik sinirlerin daha etkili olduğunu düşünmüşlerdir. Çiğnenen besin kolona erişmeden; kolonik motilite ve kasılma hızlanır ve buna gastrokolik refleks adı verilir.



**Şekil 2.3.** Kolonik motilite (112)

## 2.5. Safra Kesesi

### 2.5.1. Anatomi

Safra kesesi karaciğerin alt yüzünde, lobus quadratus'un hemen sağ tarafında bulunan sistik çukurlukta yerleşmiş olup, yaklaşık 8-12 cm uzunluğunda, en geniş yeri yaklaşık 3-4.5 cm, ortalama kapasitesi 30-50 mL olan armut şeklinde ince duvarlı bir kesedir. Fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört anatomik kısma ayrılır (118-120).

**1. Fundus:** Karaciğer sağ lobunun altında serbest olarak bulunan, 0.5-1.5 cm uzunluğunda yuvarlak ve safra kesesinin en yoğun düz kas içeren bölgesidir. Fundusun izdüşümü sağ midklavikular çizgi ile 9. kosta'nın kesişiminde (Murphy noktası) bulunur. Safra kesesi distansiyonunda fundus bu noktada palpe edilebilir.

**2. Korpus:** Safra kesesinin en büyük ve daha çok elastik doku içeren depolama bölgesidir.

**3. İfundibulum:** Korpus ve kollum arasında gittikçe incelen bir geçiş bölgesidir. İfundibulum alt yüzeyinde kolluma yakın olarak uzanan asimetric şişkinliğe Hartman kesesi adı verilir.

**4. Kollum:** İfundibulumdan sonra gelen en dar kısımdır. Uzunluğu 5-7 mm olup, sistik çukurluğun en derin kısmına oturur. Kollum, porta hepatitis'te sistik kanal ile devam eder (121-125).

Safra kesesinin kollumunda yer alan Heister plikaları sistik kanal içinde de devam eder. Beş-12 adet yarım ay şeklindeki mukozal kıvrımlardan oluşan bu plikalar kanalın sürekli açık kalmasını, dolayısıyla safranın rahatça keseye dolmasını ve boşalmasını sağlar. Ayrıca bu plikalar safra taşlarının koledok kanalına geçmesini engelleyen bir oluşumdur.

Sistik kanal, porta hepatitis'te yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda, 3 mm (3-13 mm arasında değişebilir) çapında bir kanal olup safra kesesini hepatik kanala bağlar. Birleşik hepatik kanal ile birleşir ve koledok kanalını oluşturur (5-12). Koledok kanalı 7-10 cm uzunluğunda ve 4-6 mm çapındadır. Hepatoduodenal ligament içerisinde aşağıya doğru seyrine devam eder. Çoğu kez pankreas ve koledok kanalları birleşerek bir genişleme yapar (ampulla hepatopankreatika, ampulla Vater) ve tek bir delik halinde duodenuma açılır. Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar kaynaşarak Oddi sfinkterini meydana getirir. Duodenum boş iken Oddi sfinkteri kasılı durumdadır ve bu şekilde kanal kapalıdır. Karaciğerden salgılanan safra, koledok kanalını doldurarak safra kesesine geçer. Burada biriktirilen safra, suyu emilerek konsantre edilir ve eklenen salgılarla da koyu yapışkan bir sıvı haline gelir. Kimus duodenuma geçtiği zaman kolesistokininin etkisi ile safra kesesi ve kanalları kasılır ve safra salgısı bu şekilde duodenuma boşaltılır.

Safra kesesi kollumu karaciğere gevşek bağ dokusu ile yapışmıştır. Bağ dokusu içerisinde sistik arter bulunmaktadır (119). Normalde sağ hepatik arterin dalıdır ve sistik kanalın yukarısında ona paralel olarak keseye girer.

Sistik arter safra kesesi ve sistik kanalın beslenmesini sağlar. Safra yollarının üst kısımları sistik arter, orta kısımları asendan hepatik arterin sağ

dalı, alt kısımları ise posteriorsuperior pankreatikoduodenal arter tarafından beslenir.

Safra kesesinin venöz drenajı birçok küçük ven tarafından sağlanır. Venöz kanın bir kısmını toplayan sistik ven, sistik arteri takip ederek posterior süperior pankreatikoduodenal vene veya portal vene açılır. Fundus ve korpusun venöz drenajını sağlayan küçük venler ise doğrudan karaciğere açılır (119).

Safra kesesinin lenfatik drenajı iki şekilde sağlanır;

1. Birçok küçük lenf damarı doğrudan karaciğerin safra kesesi çukurluğuna (sistik fossa) açılır. Safra kesesinin inflamatuvar hastalıkları bu yol ile lokalize hepatite neden olabilir.

2. Safra kesesinin lenf sıvısı sırasıyla kollumda bulunan sistik lenf noduna, buradan epiploik foramen etrafındaki foraminal lenf nodlarına ve hepatic arter çevresindeki hepatic lenf nodlarına ve sonuçta çölyak lenf nodlarına drene olur (122,123,126,127).

Safra kesesi ve sistik kanal otonom sinir sistemi tarafından innerve olur. Sempatikleri splenik sinirler, parasempatikleri ise vagustan gelir. Önce çölyak plexusunu oluşturan bu lifler daha sonra asendan hepatic arter etrafında hepatic plexus aracılığı ile safra kesesine ulaşır. Sempatik lifler Oddi sfinkterinin kasılmasını sağlayarak safranın biriktirilmesini sağlar. Parasempatik lifler ise safra kesesi ve kanallarda kontraksiyon meydana getirir. Böylece safranın duodenuma boşaltılmasını sağlarlar. Ayrıca parasempatik etki safra salgısını artırırken, sempatik etki ise azaltır. Safra kesesi ve ekstra hepatic safra yollarının ağrısı epigastrik veya sağ hipokondriyak bölgede hissedilir. Ağrının iletimi sempatik lifler tarafından sağlanır.

### **2.5.2. Histoloji**

Safra kesesi içten dışa doğru dört tabakadan meydana gelmiştir:

**1. Mukoza tabakası (Tunica mucosa):** Silindirik epitelden oluşur ve kese içerisinde kabartılar (plica mucosae) meydana getirir. Bu plikalar sayesinde safra kesesi genişleyebilir. Yine mukozal hücreler, sodyum ve pasif olarak klor ile suyu safradan emerek, safranın yoğunlaştırılmasına ve koyu, yapışkan olmasına yardım eder. Sekretuar bezler daha çok infundibulum ve boyun bölgesinde bulunurlar.

**2. Müsküler tabaka (Tunica muscularis):** İki katlı düz kas yapısından oluşmuştur.

**3. Perimüsküler bağ dokusu tabakası:** Müsküler tabakayı sarar. Özellikle karaciğer ile birleşen yüzde gelişmiştir.

**4. Seröz tabaka (Tunica serosa):** Organın ön yüzünde paryetal periton ile sarılmış tabakasıdır (122,123,128,129).

### 2.5.3. Safranın safra kesesinde depolanması ve yoğunlaştırılması

Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar Oddi sfinkteri kapalı olduğundan safra kesesinde depolanır. Safra akımını düzenleyen etmenler; karaciğerden safra salgılanma hızı, safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkter direncine bağlıdır. Açlıkta, koledok içerisindeki basınç 5-15 cm H<sub>2</sub>O'dur ve karaciğer safrası keseye doğru akar. Gıda alındığında ise kese kasılır ve sfinkter gevşer, safra duodenuma fışkırır tarzda akar (130-132).

Safranın bağırsağa akışı aslında Oddi sfinkteri tarafından kontrol edilir. Safra kesesinin maksimum hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna karşın, 12 saatlik safra salgısı (ortalama 450 mL) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü su, sodyum, klor ve diğer eser elementlerin birçoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubin gibi safra içeriği yoğunlaştırılmış olur. Safra kesesi mukozası vücuttaki birim alan başına en güçlü absorpsiyonu yapan mukozadır. Absorpsiyonun büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelden aktif transportu ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin

sekonder absorpsiyonu izler. Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kez (maksimum 20 kez) yoğunlaştırılır (131,133,134).

#### 2.5.4. Safra kesesinin boşalması-kolesistokininin uyarıcı rolü

Safra kesesinin boşalması birçok etkileşimin bir arada olduğu nöral ve hormonal faktörler tarafından kontrol edilir. Safra kesesi ve safra yolları vagus (parasempatik) ve splanknik (sempatik) sinirler tarafından innerve edilir. Sinirlerin intramural ağı safra kesesi üzerine doğrudan etki eder ve ayrıca lokal uyarıcılara da (parakrin sistem) etki eder. Safra kesesi hormonal uyarıya (kolesistokinin), vagal uyarıya, intramural sinir liflerinin uyarısına ve lokal uyarıcılara karşı cevap verir. Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında, özellikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın ana nedeni safra kesesi duvarının ritmik kontraksiyonlarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan Oddi sfinkterinin de gevşemesi gerekir. Oddi sfinkterinin gevşemesi kolesistokinin uyarısı ile olur (134). Safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarı da kolesistokinin hormonudur (130). Aynı zamanda pankreasta asiner hücrelerden enzim sekresyonunu da artırır. Kolesistokininin duodenum mukozasından kana salgılanması için başlıca uyarı duodenuma giren yağ asitleridir. Aminoasitler, asit ve kalsiyum da kolesistokinin salgılanmasını uyarır. Kolesistokinin yanı sıra, safra kesesi daha az güçlü olarak vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde motilite ve sekresyonu artıran sinirlerle aynıdır.

Safra kesesinin kasılmasına neden olan maddelere **kolagoglar** denir (131). *Kolesistokinin (CCK), gastrin, sekretin, motilin, nöropeptid Y, substans P, gastrin salgılatıcı peptid* safra kesesi motilitesini artırırken, *vazoaktif intestinal peptid, somatostatin, pankreatik polipeptid, peptid YY, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, nörotensin* motilite üzerinde inhibitör etkilidir (133).

## 2.6. Kolesistokinin

CCK hem nöropeptid hem de barsak hormonu olarak fonksiyon gösteren "beyin-barsak" peptid ailesinin bir üyesidir (10).

CCK; 1928'te Ivy ve Oldberg tarafından köpeklere infüze edildiğinde safra kesesi kontraksiyonunu stimüle eden intestinal ekstrelerin bu özellikleri ilk görülerek keşfedildi. 1943'te Harper ve Raper ince barsaktan salgılanıp, pankreas enzim sekresyonunu uyaran bir hormonu "pankrezozimin" olarak adlandırmışlardır. Aktif madde purifiye edildikten ve aminoasit sekansı belirlendikten sonra pankrezozimin ve CCK'in aynı hormon olduğu görülmüş; ilk belirtilen etkisi safra kesesi üzerine olduğundan bu hormona CCK denmiştir (135).

Başlangıçta 33 aminoasit'li bir peptid olarak pürifiye edilen CCK'nın 115 aminoasitli prekürsör preproCCK'dan derive olan birçok biyolojik aktif formu bulunmaktadır (CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22, CCK-8) (10). Fizyolojik etkilerinde biyolojik aktif ucu olan amide karboksi-terminal pentapeptidi (-Gly-Trp-Asp-Met-Phe-NH<sub>2</sub>) gastrin hormonu ile aynıdır. Bu sekans benzerliğine sekonder CCK bazı gastrin benzeri biyolojik aktiviteye sahipken; gastrin de zayıf CCK benzeri aktiviteye sahiptir (135,136). CCK oktapeptidi (CCK-8) izole edilen biyolojik olarak en güçlü küçük CCK peptididir (135). Geçmiş çalışmalarda CCK-33 ve CCK-8'in insan doku ve kanında dominant formlar olduğu gösterilmiştir (136).

CCK GİS'de gastrik boşalma, gastrik asit sekresyonu, safra kesesi kontraksiyonu, oddi sfinkter gevşemesi, pankreatik sekresyon, pankreatik gelişim, intestinal motilite; SSS'de öğrenme ve hafıza, anksiyogenez, nosisepsiyon ve tokluk ile ilişkilidir (137).

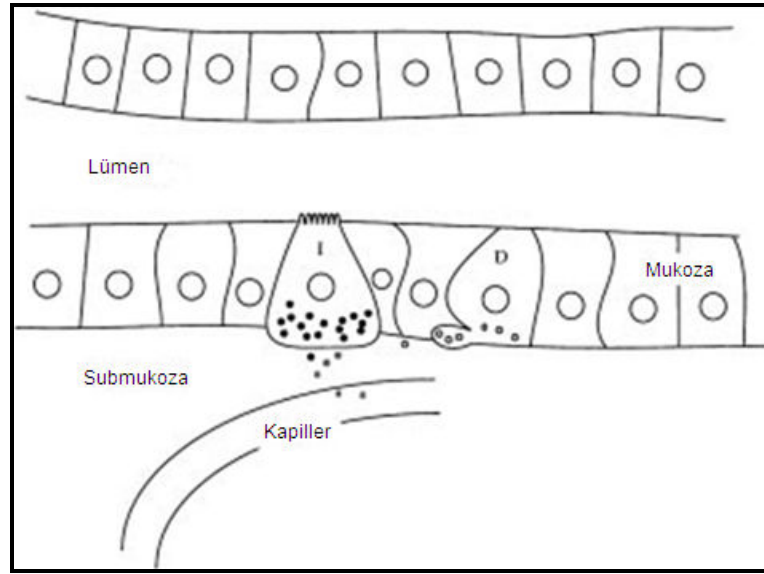
### 2.6.1. CCK'nin selüler dağılımı

CCK'in iki ana kaynağı bulunmaktadır. İki GIS'deki özelleşmiş endokrin hücreler iken ikincisi hem enterik hem de santral sinir sisteminde (S.S.S.) bulunan peptiderjik nöronlardır (135).



### 2.6.1.1. Barsaktaki endokrin hücreler

Barsakta CCK peptidi apikal membranı intestinal lümen ile direkt ilişkide ve bu yüzde mikrovillus benzeri proseslere sahip, bazolateral bölgesinde yoğun CCK içeren sekretuar granüller bulunan enteroendokrin "I hücreleri"nden salınır (11,135,136) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** "I" hücreleri (135)

CCK hücreleri anatomisi nedeniyle besin, sindirim ürünleri ve CCK serbestleştirici faktörler (CCK-RF) ile doğrudan ilişkiye girebilir (136). Bazolateral yüzeyde yoğun granüller CCK hücre stimülasyonu halinde bazolateral yüzeyden paraselüler aralığa kan akımına ulaşacak şekilde sekrete olur (136). I hücreleri özellikle duodenum ve jejunumda yoğun olmak üzere proksimal ince barsakta en fazla konsantrasyonda bulunmaktadır.

### 2.6.1.2. Barsak dışı endokrin hücreler

CCK aynı zamanda pitüiter kortikotropik, melanotropik hücreler ve adrenal medüller hücrelerde de az miktarda sentezlenmektedir (11).

### 2.6.1.3. GIS'deki CCK nöronları

Periferik sinir sisteminde CCK içeren nöronlar; myenterik pleksus, submukozal pleksus, kolonda daha fazla ileumda seyrek olmak üzere sirküler kas tabakasında, çölyak pleksusta, pankreas Langerhans adacıkları çevresinde ve vagus sinirinde bulunmaktadır (135,136). Barsakta CCK postganglionik nöronlardan asetilkolin salınımına yol açarak düz kas kontraksiyonuna yol açar. Hem endokrin hem de ekzokrin pankreasta CCK etkileri asiner ve endokrin bölümleri innerve eden nöronlar aracılığıyla gözlenir (136).

### 2.6.1.4. GIS dışı CCK nöronları

Başta serebral korteks olmak üzere striatum, amygdala, hipotalamus, hipokampus ve beyin sapında bulunur. Yoğun olarak bulunduğu kortekste ağırlıklı olarak 2 ve 3. olmak üzere 2-6. Kortikal tabakalarda lokalizedir. CCK'nin tokluk üzerine olan etkileri ventromedial hipotalamustaki CCK nöronları tarafından gerçekleştirilmektedir (11,136).

## 2.6.2. CCK sekresyonu

### 2.6.2.1. CCK sekresyonunun diyetle regülasyonu

CCK'in birçok kan ölçümüne göre ortalama bazal değeri yaklaşık 1 pM iken karışık bir öğün sonrası düzeyinde 5-10 pM artış görülmektedir.

CCK'in primer diyetel stimulanı protein ve yağ sindirim ürünleri iken; glukoz plazma CCK seviyesinde kısa süreli bir artışa yol açmaktadır. CCK sekresyonu için gerekli yağ asitlerinin özellikleri detaylandırıldığında; gönüllülerde yapılan çalışmalarda 12 karbonlu (12C) ve daha uzun zincirli yağ asitlerinin proksimal barsağa verildiklerinde plazma CCK düzeylerinde belirgin artışa yol açtığı, daha kısa zincirli yağ asitlerinin ise düzey değişikliğine yol açmadığı görülmüştür. Aminoasit bazında triptofan ve

fenilalanin en güçlü CCK sekresyon stimülatörüdür. Besinle alınan aminoasitlerin plazma CCK seviyelerini belirgin artırdığı görülmüş; aynı zamanda aminoasitlerin intravenöz infüzyonunun da CCK sekresyonunu stimule edip safra kesesi kontraksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (136).

Hormon sekresyonu stimülasyonu için besinlerin giriş yeri de önemlidir. Örneğin besinin mideye girişi intrajejunal beslenmeye göre daha fazla CCK salınımına neden olurken; proksimal ince barsağa giren besinler, distal ince barsağa verilenlerden daha etkili sekretagogdur. Tüm bu bulgular CCK hücrelerinin proksimalden distale yoğunluk gradiyenti ile uyumludur. CCK sekresyonunun büyüklüğü, CCK hücrelerinin besinlere total maruziyeti ile orantılıdır (136).

#### 2.6.2.2. CCK sekresyonunun feedback regülasyonu

İntestinal mukozadaki CCK hücrelerinin apikal yüzeylerinin barsak lümenine bakması besin ve diğer faktörlerin hücre ile doğrudan ilişkiye girip hormon sekresyonunu stimule etmesi açısından avantajlıdır. Ancak besinin doğrudan CCK hücreleri ile ilişkiye girip sekresyon stimülasyonu yapıp yapmadığı bilinmemektedir. Ancak geçmiş çalışmalarda uygun koşullar altında endojen üretilip intestinal lümenine sekrete edilen serbestleştirici faktörlerin CCK sekresyonunu stimule ettiği görülmüştür (135).

CCK serbestleştirici faktörlerin (CCK-RF) varlığı ve ayrıntılarına bakıldığında erken çalışmalarda sıçanda tripsin inhibitörlerinin proksimal ince barsağa verilmesi veya safra-pankreatik sıvının diversiyonu yoluyla proksimal ince barsakta proteolitik aktivitenin inaktivasyonu veya yok edilmesinin pankreatik ekzokrin sekresyonda belirgin artışa yol açtığı görülmüştür. Pankreatik sekresyonda ince barsak lümeninde proteaz aktivitesi varlığı veya yokluğu ile kontrolün sağlandığı bir negatif feedback mekanizmanın varlığının deneysel olarak gösterilmesi CCK salınımında da bir negatif feedback regülasyonun etkili olduğunu düşündürmüştür (135,136). Bu prensip ince barsakta tripsin duyarlı CCK-RF'ün varolduğu; pankreatik sıvı diversiyonu, tripsin inhibitörü varlığı, diyetsel protein gibi kompetitif tripsin substratı varlığı

yoluyla pankreatik proteazların olmadığı durumlarda endojen üretilen CCK-RF'ün CCK hücresi ile iletişime geçerek CCK salınımını stimule ettiği hipotezine dayanak oluşturmuştur (136). Pankreatik proteazların varlığı veya açlıkta CCK-RF proteolitik inaktivasyona uğrar ve CCK salınımı düşük düzeydedir (136). Bu genel gözlem diğer canlı türlerde de yapılmış, insanda da CCK salınımında negatif feedback regülasyonun olduğu görülmüştür (138) (Şekil 2.5).

CCK salınımını stimule eden ve barsak lümeni ile ilişkide, ikisi barsak (*Luminal CCK-RF*, *Diazepam bağlayıcı inhibitör*) biri pankreatik (*Monitör peptid*) orjinli üç CCK-RF tanımlanmıştır (Şekil 2.5).

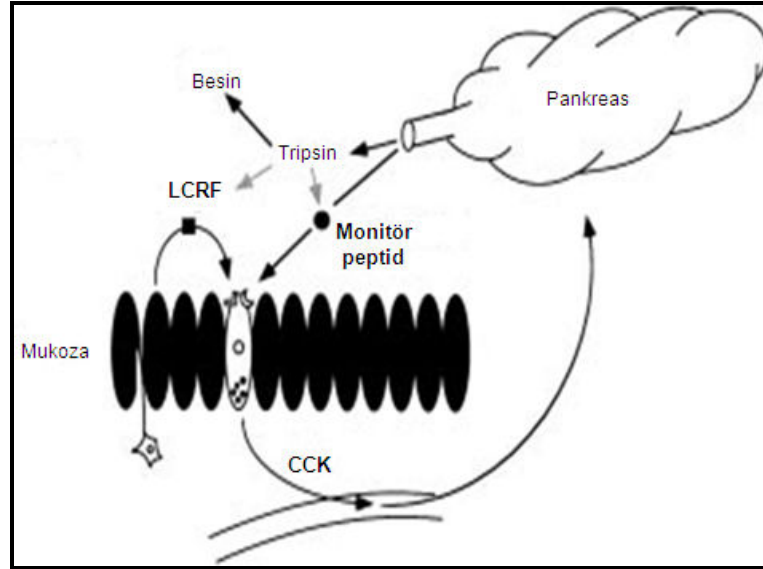
**a) Luminal CCK-RF (LCRF):** İlk olarak sıçan intestinal yıkama sıvısında tanımlanan tripsin sensitif bu faktör yapı olarak 70-75 aminoasit rezidüsüne sahip 8136 Da ağırlığındadır (139). Besin alımı sırasında besin, tripsin substratı olarak LCRF ile kompetisyona girer. Böylece LCRF intakt kalarak CCK hücresi ile ilişkiye girip CCK sekresyonunu stimule eder (140). LCRF ile stimule olan hormon salınımının L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişine bağlı olarak gerçekleştiği görülmüştür (138).

**b) Diazepam bağlayıcı inhibitör (DBİ):** İlk olarak domuz barsağından ekstrakte edilen, peptid sekans ve spektrofotometrik analizlerde domuz diazepam bağlayıcı inhibitör ile aynı olduğu görülen bu peptid; protein ve lipid stimülasyonuna cevap olarak CCK salınımı ve pankreatik sekresyonun feedback regülasyonuna aracılık eder (141).

**c) Monitör peptid:** 1986'da sıçan pankreas sıvısından, pankreatik hücreler tarafından sentez edilip pankreatik kanal yoluyla duodenuma sekrete olan ve barsak lümenine girdiğinde CCK sekresyonunu stimule eden 61 aminoasitli, 6500 Da ağırlığında bir protein olarak pürifiye edilmiştir (140,142). Monitör ismi protein sindiriminde intraduodenal çevreyi monitörize etme yeteneğine bağlıdır. Diğer pankreatik tripsin inhibitörlerine benzerliğinden dolayı aynı zamanda pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü 1 (PSTI-1) olarak bilinir (135). Monitör peptidin CCK hücresini stimule edebilmesi için pankreatik sekresyonun belli bir düzeyde varlığı gereklidir.

Pankreatik sekresyon başladığı zaman pankreatik sıvıdaki monitör peptid CCK salınımı yoluyla pankreas sekresyonunu daha da güçlendirir (135,139).

İnsanda CCK-RF'in sekresyonu spontan değildir. Aminoasit ve yağ asitleri gibi intraluminal besinlerin stimülasyonu gereklidir (136).



Şekil 2.5. CCK salınımının CCK-RF ile regülasyonu (135)

### 2.6.2.3. CCK sekresyonunun farmakolojik regülasyonu

Safra asitleri CCK sekresyonu regülasyonunda santral öneme sahiptir. Ekzojen safra asitlerinin postprandial CCK cevaplarını belirgin düşürdüğü; eksternal safra drenajı yapılan yani üst ince barsakta safranın olmadığı hastalarda bazal plazma CCK seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Safra barsağa geri döndüğünde, yüksek CCK düzeyleri de normale dönmektedir. Tüm bu sonuçlar endojen safranın CCK sekresyonunda tonik inhibisyona yol açtığı görüşünü desteklemektedir. Bundan dolayı *kolestiramin* gibi safra asidi bağlayıcı reçineler kronik olarak safra asit havuzunu boşaltır. Kolestiramin karışık bir öğünü takiben sadece plazma CCK cevaplarını artırmaz aynı zamanda safra kesesi kontraksiyonunu da artırır.

*Etanol* deneysel hayvanlar ve insanda CCK sekresyonunu stimule eder.

Periferel etkili opiat reseptör antagonisti olan *Loperamid* postprandial CCK sekresyonunu artırır ve aminoasitler ile stimule olan safra kesesi kontraksiyonunu inhibe eder (136).

**Tablo 2.3.** CCK sekresyonunu düzenleyen faktörler (136)

Stimulan	Güçlendiren	İnhibitör
Protein	Safra asiti bağlayan reçine, kolestiramin	Safra asitleri
Trigliserit/ yağ asitleri > 12 karbon	Etanol	Pankreas enzimleri
Aminoasitler	Loperamid	
Karbonhidrat		

### 2.6.3. CCK reseptörleri

CCK'in biyolojik etkileri, hedef organlarda yerleşmiş G-birleşik ve anatomik lokalizasyonu, bağlanma özelliklerine göre isimlendirilen CCK-A (alimenter, periferel, sülfat bağımlı bağlanan) ve CCK-B (beyin, santral, nonspesifik bağlanan) olmak üzere iki farklı reseptör aracılığı ile olmaktadır (10,137,143). Sonradan anatomik lokalizasyonlarda reseptör çakışmalarının gösterilmesiyle Uluslararası Farmakoloji Birliği Reseptör Adlandırılması ve İlaç Sınıflandırılması Komitesi tarafından CCK-A ve CCK-B reseptörleri, CCK-1 ve CCK-2 olarak yeniden adlandırılmıştır (10,144).

CCK-1 reseptörleri baslıca gastrointestinal kanalda, gastrointestinal düz kas, myenterik pleksus ve vagal afferentlerde bulunur. Postprandial safra kesesi kontraksiyonu, pankreasın ekzokrin sekresyonu, gastrointestinal motilitenin stimülasyonu ve tokluktan sorumludur (137,145).

CCK-2 reseptörleri GİS'de esas olarak gastrik oksintik mukozada, ince ve kalın barsak boyunca ve en fazla konsantrasyonda striatum, serebral korteks ve limbik sistemde olmak üzere geniş ölçüde beyinde bulunmaktadır. Mide parietal hücrelerden asit sekresyon stimülasyonu ve enterokromaffin

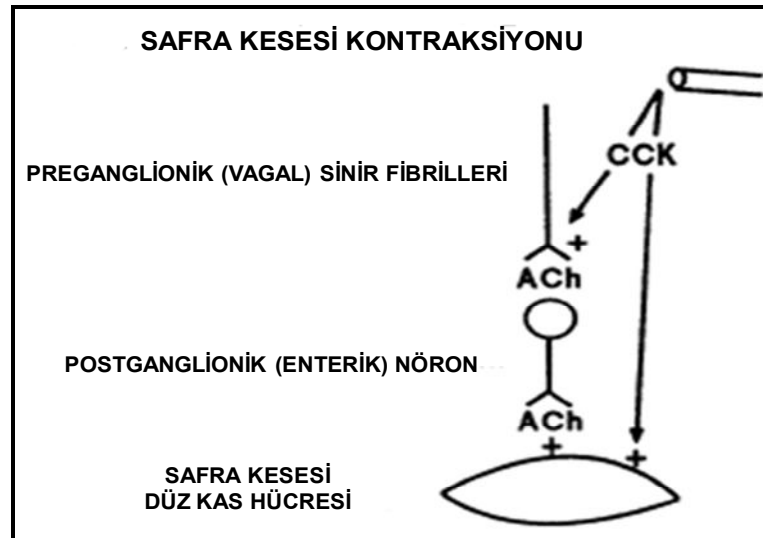
benzeri hücrelerden histamin salınımına ek olarak bu reseptörler anksiyete ve nosisepsiyonda rol oynar (145,146).

CCK-1 reseptörleri, sülfatlanmış CCK'e sülfatlanmamışa göre 1000 kat daha güçlü cevap verirken, CCK-2 reseptörlerinde bu fark gözlenmez (10,137).

#### 2.6.4. CCK etkileri

##### Safra kesesi boşalması ve safra salınımı:

Karaciğer ve safra kesesinden duodenuma safra akışı CCK aracılı ritmik kontraksiyon ve ana safra kanalı ve Oddi sfinkter kasının relaksasyonu ile gerçekleşir (11). CCK safra kesesi kontraksiyonunu safra kesesi düz kasında yerleşik CCK-1 reseptörü üzerinden direkt myojenik etkiyle ve vagal yolaktaki CCK-1 reseptörü aktivasyonu sonucu endojen asetilkolin salınımı ile gerçekleştirir (147) (Şekil 2.6). İmmünohistokimyasal yöntemlerle safra kesesi Cajal interstisyel hücrelerinde CCK-1 reseptörlerinin bulunduğu; Cajal hücrelerinin sadece yavaş dalga pacemaker aktivitesini başlatmakla kalmayıp, enterik nörotransmitter etkilerine ve dolaşımdaki hormonların düz kas üzerindeki etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (148).



Şekil 2.6. Safra kesesi kontraksiyon mekanizması (149)

### **Pankreatik sekresyon ve büyüme:**

CCK hem pankreatik enzim sekresyonunu stimule eder hem de sekretinle stimule edilen pankreatik bikarbonat sekresyonunu güçlendirir (150). Alkalen fosfataz, disakkaridaz ve enterokinaz gibi birçok intestinal enzim salınımına yol açarken aynı zamanda pankreatik amilaz, kimotripsinojen ve tripsinojen gibi sindirim enzimlerinin sentezini de stimule eder (11). Pankreatik enzim sekresyonundaki etkisi pankreatik asiner hücrelerdeki reseptörlerden daha çok indirekt vagal yolak aracılığı ile olur (150). Sekretin tek başına pankreasta trofik etkili olmasa da sekretin ve CCK kombinasyonu duktuler hücrelerde trofik etkiye sahiptir (11). CCK infüzyonu ya da proteaz inhibitör tedavisi veya pankreatikobiliyer diversiyon yoluyla CCK plazma seviyesindeki yükseklik pankreatik hiperplazi ve hipertrofi ile sonuçlanmaktadır (150). Pankreasın endokrin sekresyonunda insanda CCK-33 ve CCK-8 formları zayıf insülin ve glukagon sekretagogu iken CCK-5 daha güçlüdür (11).

### **Gastrik boşalmanın ve asit sekresyonunun inhibisyonu:**

CCK gastrik boşalmayı hem doğrudan pilordaki CCK-1 reseptörleri yoluyla hem de dolaylı olarak vagal afferent fibrillerdeki CCK-1 reseptörlerini uyarıp gastrik motiliteyi azaltan vagovagal refleksi başlatarak inhibe eder (150). CCK-2 reseptörleri üzerinden midedeki enterokromaffin benzeri hücrelerden histamin salınımı ve paryetal hücrelerden asit sekresyonu stimülasyonuna yolaçar (151).

### **İntestinal motilite:**

İntestinal motilitede CCK etkisi türe, barsak bölgesine göre değişkenlik göstermektedir (146). Barsağın lokalizasyonuna göre CCK etkisi direkt/nöral aracılı veya her iki yolla olabilir (149). Genel olarak CCK'in düz kas üzerindeki direkt myojenik etkisi kontraktil yönde iken; nöral aracılı etki salınan nörotransmitterin yapısına bağlı olarak kontraktil veya relaksan olabilir (146,149).

Alt özofagus sfinkterinde olduğu gibi aynı anatomik lokalizasyonda iki tip reseptör aynı anda bulunabilir ve reseptörlerin spesifik stimülasyonları birbirlerinin motor etkilerinin tersi etki oluşturabilir (152).



İzole kobay ileumlarında yapılan çalışmada ince barsakta CCK'in myenterik nöronlardaki CCK-1 reseptörleri üzerinden longitudinal düz kas kontraksiyonunu indüklediği görülmüştür. Sonradan sıçan ileumlarında yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ince barsak motor aktivitesinin hem nöronal hem de müsküler seviyede regüle edildiğini destekleyici şekilde CCK-1 reseptörleri hem myenterik plexus hem de düz kas hücrelerinde bulunmuştur (153). Başka bir çalışmada ise CCK'in myenterik plexusda inhibitör motor nöronları; submukozal plexusda intrinsik sekretomotor ve sensoriyal nöronları aktive ettiği gösterilmiştir (154). Storr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enterik sinir sisteminden salınan CCK'in sıçan ince barsak peristaltik refleks cevabını depresan yönde etkilediği bulunmuştur.(155) Yine CCK, besin alımını takiben, vagal afferent fibrillerdeki CCK-2 reseptör stimülasyonu ile intestinal MMK'ini durdurmaktadır (156).

Kolonik motor aktivite; kolonik içeriğin yapısı, distansiyon derecesi, nöral mekanizmalar, hormon veya nörotransmitter gibi davranan regülatuar peptidler ile kontrol edilir (152). CCK kolonik motiliteyi myenterik plexus nöronları ve direkt düz kas hücreleri üzerinden iki farklı yolak aracılığı ile düzenler (10). Kolonik longitudinal düz kas hücresinde bulunan CCK-1 reseptörleri direkt eksitatör etkiye sahiptir. İn vitro çalışmalarda insan kolon kasında CCK analogu verilmesini takiben fazik kontraksiyonlar izlenirken CCK-1 reseptör antagonisti blokajına hassas olduğu görülmüştür (10). İn vivo insan çalışmalarında CCK'in veya CCK analogu Cerulein'in intravenöz infüzyonunun kolonik motor aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (152). Yine radyografik olarak kolonik myenterik plexus nöronlarında CCK-1 reseptörü yoğun olarak gözlenmiştir (10). Tüm bu veriler ışığında insanda CCK'in hem myenterik plexus hem de düz kas hücrelerindeki CCK-1 reseptörlerini aktive ederek kolonik motiliteyi stimüle ettiği söylenebilir (10). Fornai ve arkadaşları kobaylarda yaptıkları çalışmada CCK'in CCK-2 reseptörü aktivasyonu ile myenterik sinirlerden nitrik oksit (NO) salınımına yol açarak izole kobay kolon motilitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (153). Yine Fornai ve arkadaşlarının insan distal kolonunda yaptıkları çalışmada CCK-2 reseptörlerinin motor fonksiyonda inhibitör etkiye aracılık ettiği, CCK 'in kolonik motilite

kontrolündeki inhibitör etkisinin esas olarak enterik nöronlardaki CCK-2 reseptör aktivasyonu ile salınan NO yoluyla olduğu görülmüştür (146).

**İntestinal kan akımı:**

CCK nöron uçlarının intestinal sistemin tüm parçalarında submukozal ve lamina propriadaki kan damarlarının çevresinde bulunmasıyla uyumlu olarak CCK peptidleri intestinal kan akımını stimule eder (11).

**Tokluk:**

CCK yeme kontrolünde önemli bir feedback sinyaldir. Hayvan deneylerinde ekzojen olarak verilen CCK'in yiyecek alımını azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda da intravenöz CCK infüzyonu ile besin alımının azaldığı gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde tokluk merkezi ventromedial hipotalamustadır. Buranın CCK tarafından uyarılması sonucu besin alınması inhibe olur, katabolik fonksiyonlar (glikojenoliz, glukagon salgısı) artar (154). CCK'in tokluk üzerindeki periferik etkisi vagal afferent fibrilleri ve pilorik sirküler kasdaki CCK-1 reseptörleri üzerinden etkili olup direkt ve indirekt yolla beslenmeyi inhibe ederek olmaktadır (143).

## GEREÇ – YÖNTEM

### 3.1. Hayvanlar ve Yemleri

Deneyisel çalışma için Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı Laboratuvarı'ndan elde edilen, ağırlıkları 350-600 gr arasında değişen, yetişkin, albino tip, sağlıklı 30 erkek kobay kullanıldı. Deneylerden en az bir hafta önce laboratuara getirilen kobaylar uygun kafeslerde ve  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde takip edildi. Özel olarak üretilmiş pelet yem ile beslenen kobayların istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Deneyisel çalışmalar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### 3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen 30 adet yetişkin kobay; 1. Grup Kontrol; 2. Grup SF ile TBİ; 3. Grup RL ile TBİ; 4. Grup PEG ile TBİ; 5. Grup DNF ile TBİ olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Kobaylar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı. Operasyonlar steril olmayan ancak temiz ve lokal asepsi-antisepsi koşullarının sağlandığı bir ortamda gerçekleştirildi. Tüm denekler işlem öncesi tartılıp, ağırlıkları kaydedildi. Kobaylara uygulanacak işlemler öncesinde 5 mg/kg Xylazine (Rompun<sup>®</sup>, Bayer Vital, Leverkusen, Almanya) ve 35 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar<sup>®</sup>, Eczacıbaşı Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) karışımı %2'lik solüsyon halinde intramusküler enjeksiyonla verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sonrası yapılan median laparotomi sonrası distal özofagial segment aspirasyon ve reflüyü önlemek amacıyla bağlandıktan sonra midenin önyüzüne yerleştirilen 6F kateter ile SF, RL, PEG, DNF solüsyonları 2 ml/dak hızında infüze edildi. Rektal yoldan temiz gelene kadar işleme devam edildi; barsak temizliğinin tamamlanmasından yaklaşık 2 saat sonrasında ileum ve safra kesesinden organ banyosundan asılmak üzere doku çıkartıldı. Kontrol grubunda ise ileum ve safra kesesi segmentleri laparotomiden hemen sonra çıkarıldı. Tyrode solüsyonu içinde ileum

segmentleri 1 gr, safra kesesi segmentleri 0.750 gr gerimle organ banyosunda asıldıktan sonra Karbakol ve Kolesistokinine ile kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Doku CCK düzeyinin saptanması için kontrol ve deney gruplarının herbirinden ileum segmenti ve safra kesesi örneği biyokimyasal analizde kullanılmak üzere ependorf içinde  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Doku örnekleri elde edildikten sonra kobaylar abdominal aortadan kanatılarak sakrifiye edildi.

### 3.3. Organ Banyosu İnceleme Metodu

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen dokular; %95  $\text{O}_2$ , %5  $\text{CO}_2$  ile gazlandırılan ve sıcaklığı  $37^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutulan 10 mL Tyrode solüsyonu içeren izole organ banyosuna konularak izometrik transdusere asıldı. Kullanılan Tyrode çözeltisinin bileşimi şu şekildedir: NaCl (137 mmol/L), KCl (2.68 mmol/L),  $\text{CaCl}_2$  (1.4 mmol/L),  $\text{NaHCO}_3$  (11.9 mmol/L),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0.42 mmol/L),  $\text{MgCl}_2$  (0.5 mmol/L) ve glukoz (5.5 mmol/L). İleum segmentlerine 1 gr, safra kesesi segmentlerine 0.750 gr öngerim uygulandı. 30 dakikalık dengelenme süresi boyunca 10 dakikada bir Tyrode solüsyonuyla yıkandı.

Farklı irrigasyon solüsyonları ile TBİ sonrası ileum segmentlerinin karbakol ( $10^{-9}$ - $3 \times 10^{-4}$  mol/L, Sigma) ve kolesistokinine ( $10^{-11}$ -  $3 \times 10^{-5}$  mol/L, Sigma) tekli doz kontraktıl yanıtları elde edildi. Safra kesesi segmentlerinin karbakol ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  mol/L, Sigma) kümülatif doz, kolesistokinine ( $10^{-9}$ - $3 \times 10^{-5}$  mol/L, Sigma) tekli doz kontraktıl yanıtları elde edildi. Elde edilen yanıtlar Powerlab force displacement transducers (TRI 202P/0-25 G) (LSI Lectica, Scientific Instruments, Pan Lab, SL, Cornella, Spain) ve Powerlab Data Acquisition Sistemi aracılığı ile kaydedildi. Karbakol ve kolesistokinine kontraktıl yanıtları mg olarak ifade edildi.

### **3.4. Biyokimyasal İnceleme Metodu**

#### **3.4.1. Doku ekstraksiyonu**

Terminal ileum ve safra kesesinden elde edilen doku örneklerinden 1 mg doku 1 mL distile su içine kondu. 5 dakika kaynar suda bekletildikten sonra örnekler 3 dakika buz içerisinde alınıp homojenize edildi. Tekrar 3 dakika buz içerisinde alınıp 5 dakika kaynar su banyosunda bekletilen örnekler buz içerisinde alınıp soğutulduktan sonra 4000 rpm'de 15 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüp dibine çöken doku pelleti alınıp 0.5 M asetik asit çözeltisi içerisinde 1mg/1mL olacak şekilde vortekslendi. On dakika kaynar su banyosuna alınıp 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatanı alınıp numuneler elde edilerek CCK (26-33, non-sulfated, Phoenix Pharmaceuticals Inc.) EIA kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile doku düzeyinde CCK düzeyi ölçümüne yönelik çalışma başlatıldı.

#### **3.4.2. ELİSA yöntemi ile doku düzeyinde CCK ölçümü**

Örneklerin her 50 µL'si için 25 µL primer antikor ve 25 µL biyotinli peptid ilave edildi. Bu şekilde hazırlanan örnekler 300-400 rpm'de 2 saat inkübe edildi. 350 µL'lik test tamponu ile 4 kez yıkandı. Her bir örneğe 100 µL SA-HRP (streptavidin-horseradish peroxidase) solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında (20-23°C) 1 saat inkübe edilen örnekler; 350 µL'lik test tamponu ile 4 kez daha yıkandı. Her bir örneğe 100 µL TMB solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında (20-23°C) 1 saat inkübe edilen örneklere son olarak 2N HCl 100 µl ilave edildi ve 450 nm'de absorbansları okunarak sonuçlar hesaplandı.

#### **3.4.3. İstatiksel çalışma metodu**

TBİ yapılan gruplarda ortalama TBİ süresi ve TBİ için gerekli solüsyon miktarının istatistiksel değerlendirilmesinde nonparametrik Kruskal-Wallis

varyans analizi kullanıldı. Analizde 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Biyokimyasal sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası dağılım değerlendirildikten sonra Mann Whitney U testi ile gruplar arası doku düzeyinde CCK düzeyleri karşılaştırıldı. CCK'nin ileum ve safra kesesi dokusundaki düzeyleri Spearman testi ile korele edildi. Analizde 0.05'den küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

İn vitro incelemelerde safra kesesi ve ileum kesitlerinin karbakol ve CCK'e kontraktıl yanıtlarının istatistiksel değerlendirmesinde Graph Pad Prism\_5 programı kullanıldı. Farklı TBİ solüsyonları ile kasılma yanıtlarını değerlendirirken nonparametrik Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılığın olduğu durumlarda ise Kruskal-Wallis varyans analizinin ardından post hoc Dunn testi uygulandı. Analizde 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.5. Etik Kurul İzni**

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.01.2009 tarih ve 09/01 sayılı toplantı kararıyla hayvan deneyi yerel etik kurul onayını almıştır.

## BULGULAR

TBİ tüm gruplarda rektal temiz gelene kadar yapılmıştır. TBİ yapılan gruplarda TBİ süreleri ve TBİ için gerekli solüsyon miktarı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Gruplara göre ortalama TBİ süresi ve TBİ için gerekli solüsyon miktarı

Gruplar	Süre (dak.)	Miktar (mL)
	Ort. ± SH	Ort. ± SH
<b>SF</b>	93.33 ± 39.58	246.67± 97.29
<b>RL</b>	70 ± 18.71	133.33 ± 36.68
<b>DNF</b>	60.83 ± 18.62	121.67 ± 37.24
<b>PEG</b>	90 ± 14.1	156.67 ± 68.605

Gruplar arasında ortalama TBİ süresi ve TBİ için gerekli solüsyon miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p>0.05$ )

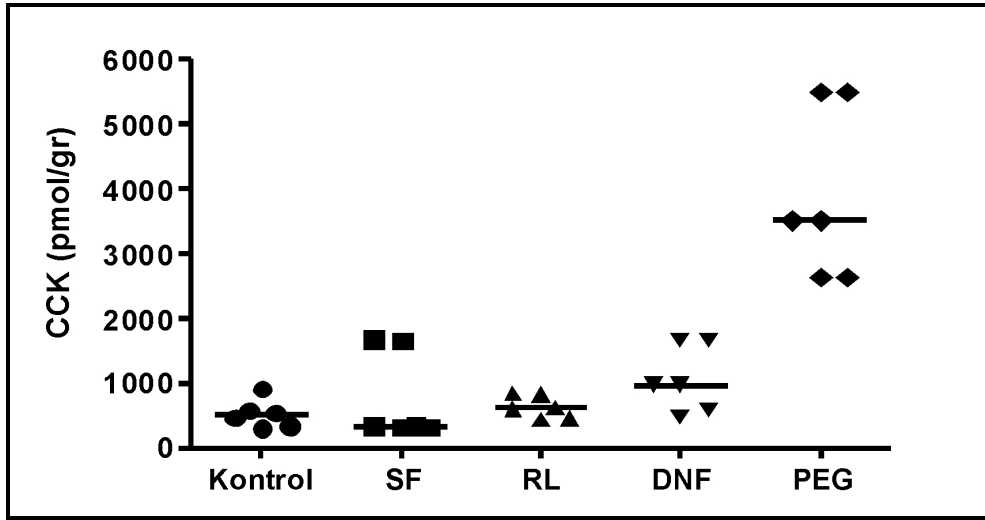
Farklı irrigasyon solüsyonları ile TBİ sonrası ileum ve safra kesesi segmentlerinde EİA yoluyla doku düzeyinde CCK düzeyleri elde edilmiştir. Elde edilen doku örneklerindeki CCK düzeylerinin ortancaları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Safra kesesi ve ileum örneklerinde CCK düzeylerinin ortancaları

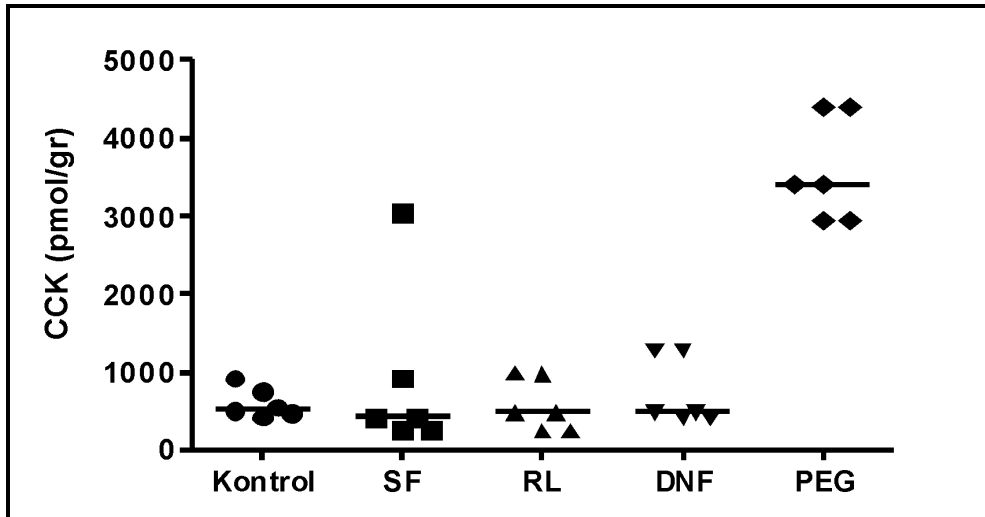
Gruplar	Safra kesesi	İleum
<b>Kontrol</b>	509 (336,25-673,0)	526,5 (460,75-790,75)
<b>SF</b>	337,5 (327,0-1668,25)	411,5 (253,7-1452,75)
<b>RL</b>	610 (447,25-833,5)	472,5 (245,5-973,5)
<b>DNF</b>	968 (554,25-1660,75)	476,0 (392-1259,50)
<b>PEG</b>	3501 (2629,5-5478,75)	3393 (2924,25-4400,5)

<sup>a</sup>CCK düzeyleri pmol/gr olarak verilmiştir.

Farklı TBİ solüsyonları ile yapılan barsak temizliği sonrası safra kesesi ve ileum segmentlerinin CCK düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Gruplar arası doku CCK düzeyleri karşılaştırıldığında PEG ile TBİ yapılan grupta hem safra kesesi hem de ileum segmentlerinde doku CCK düzeylerinin diğer gruplara göre belirgin artış gösterdiği görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



**Şekil 4.1.** Farklı TBİ solüsyonları ile yapılan barsak temizliği sonrası safra kesesi CCK düzeylerinin karşılaştırılması.

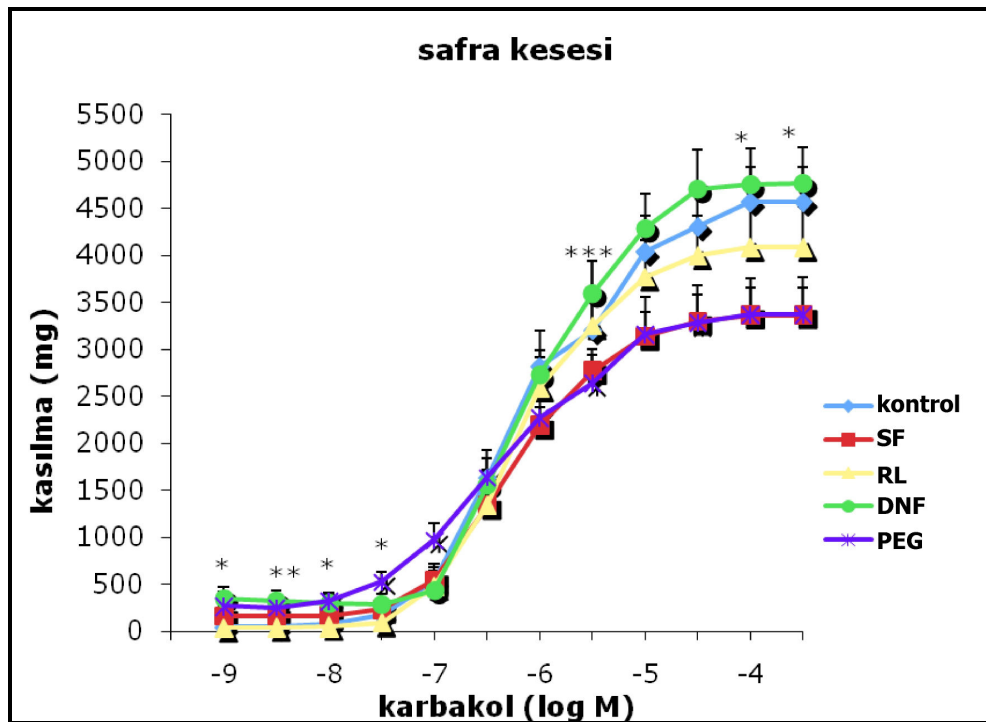


**Şekil 4.2.** Farklı TBİ solüsyonları ile yapılan barsak temizliği sonrası ileum CCK düzeylerinin karşılaştırılması.



DNF sonrası yalnız safra kesesinde kontrol grubuna oranla doku CCK düzeylerinde artış saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.1). Safra kesesi ve ileum CCK düzeyleri arasında doğru orantılı bir korelasyon saptanmıştır ( $r_s=0.764$ ,  $p=0.001$ , Spearman korelasyonu). Bu sonuçlar ileum CCK düzeyleri arttıkça safra kesesi CCK düzeylerinin de arttığını göstermektedir.

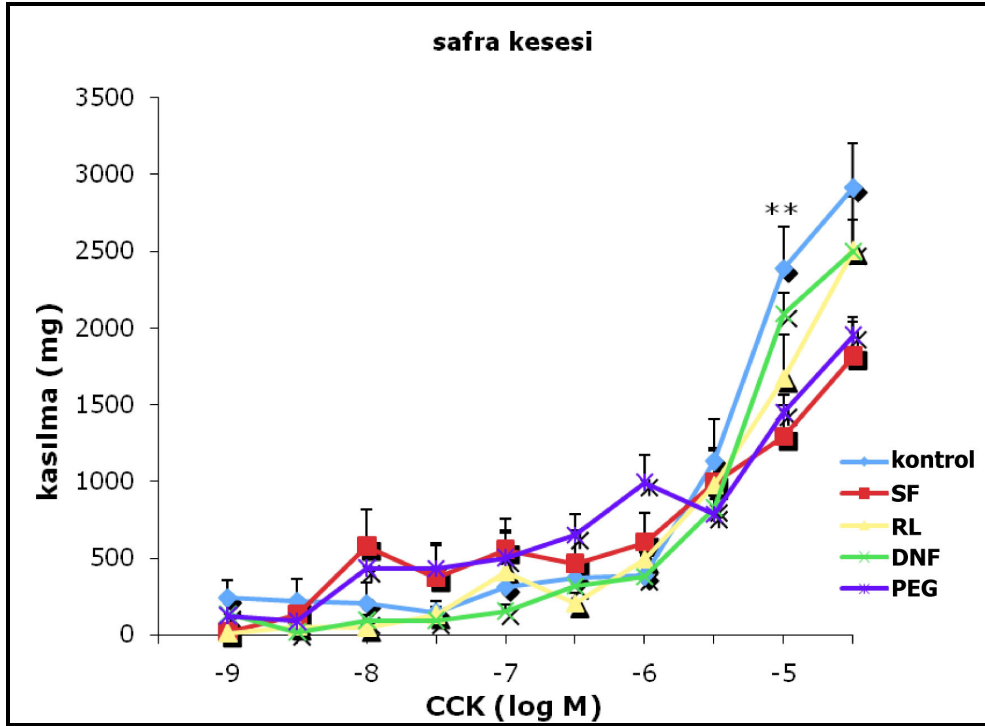
Safra kesesi segmentlerinin karbakol ve CCK'e karşı olan kontraktıl yanıtları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de görülmektedir.



**Şekil 4.3.** Safra kesesi segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile yıkanmasının ardından kümülatif olarak elde edilmiş Karbakol ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar mg kasılma olarak ve her konsantrasyon için ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir (\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$ ).

Karbakolün düşük konsantrasyonlarında ortamda PEG varlığında elde edilen kontraktıl yanıtlar kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir ( $p<0.05$ ). Karbakolün yüksek konsantrasyonlarında DNF ile yıkanmış dokulardan elde edilen safra kesesi yanıtlarının arttığı ve aynı

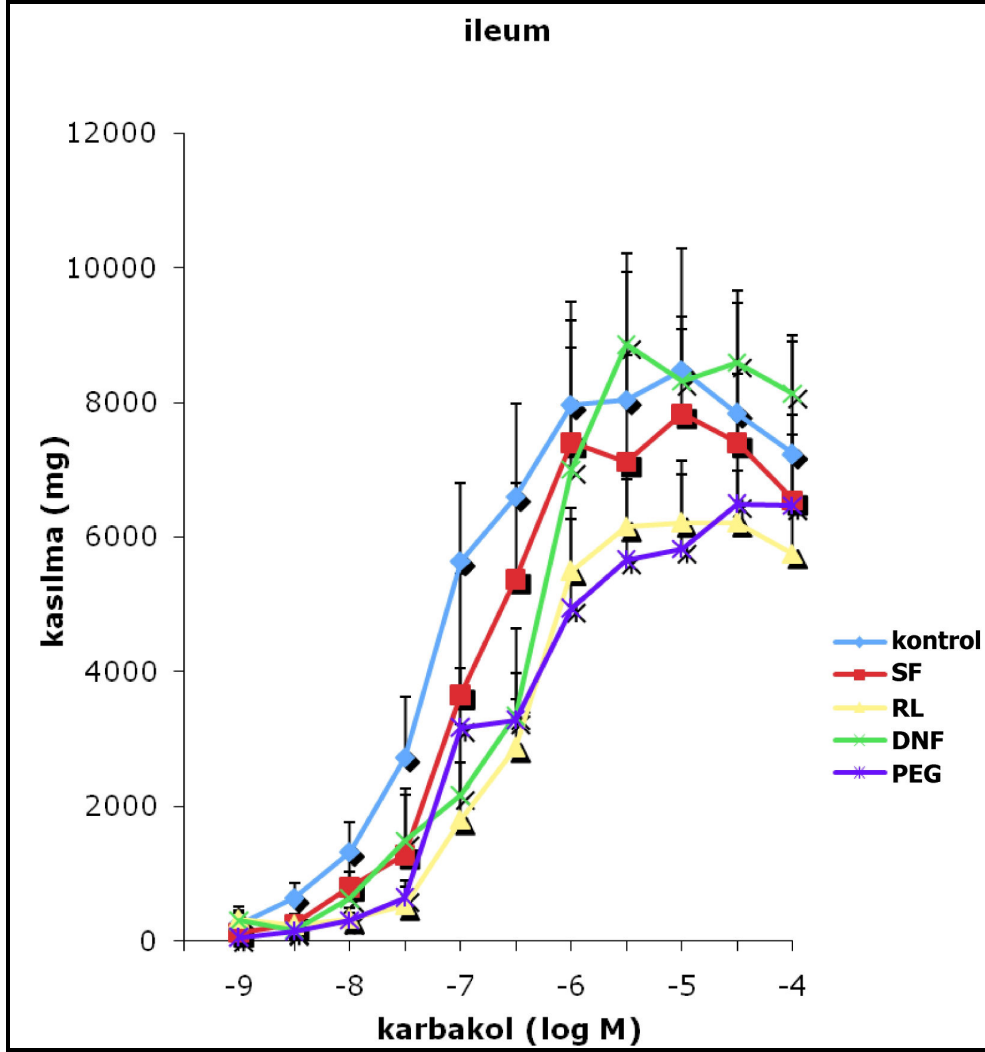
konsantrasyonlarda PEG, SF gruplarından elde edilen yanıtların ise düşük olarak seyrettiği gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).



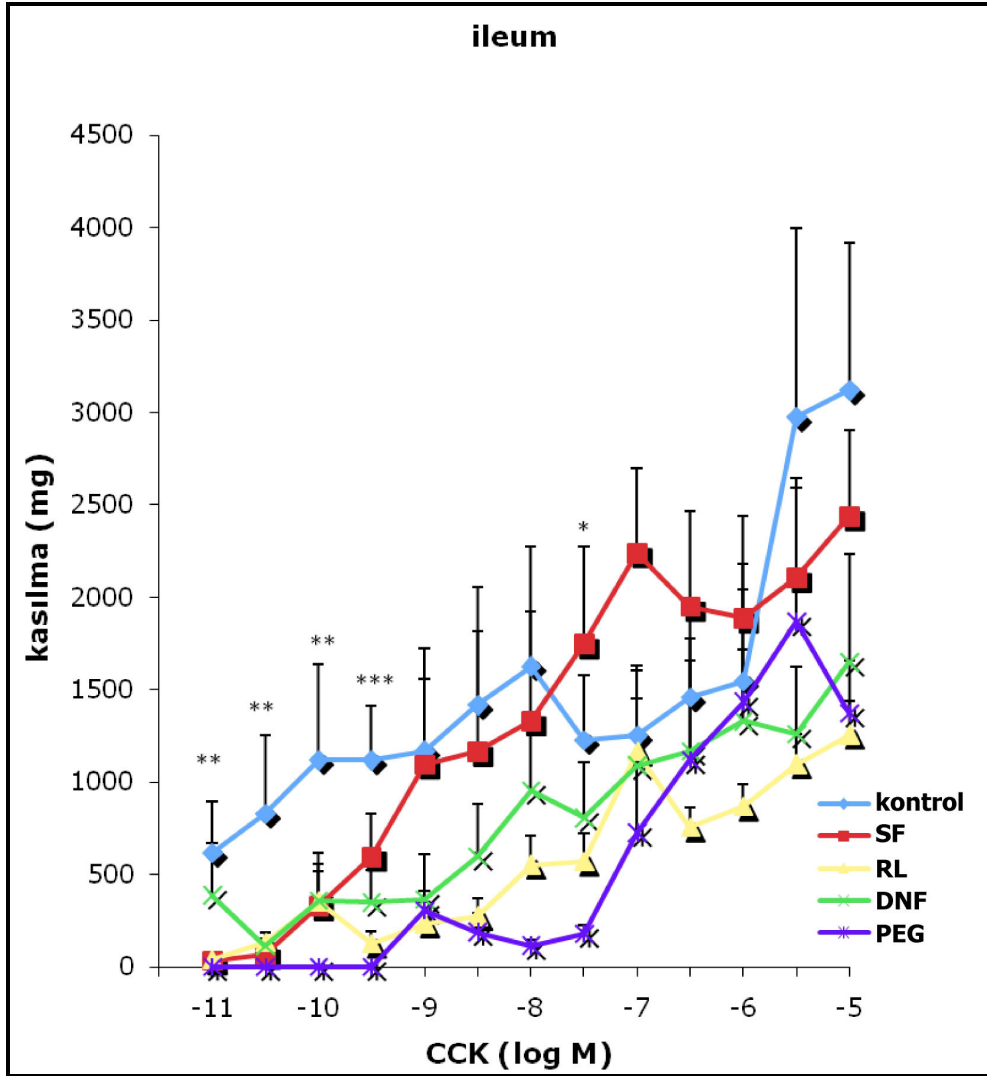
**Şekil 4.4.** Safra kesesi segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile yıkamanın ardından elde edilmiş CCK ( $10^{-9}$ - $3 \times 10^{-5}$  M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar mg kasılma olarak ve her konsantrasyon için ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir (\*\* $p<0.01$ ).

Farklı irrigasyon solüsyonları ile yıkamanın ardından safra kesesi segmentinin CCK yanıtları incelendiğinde, CCK'in  $10^{-5}$  konsantrasyonunda kontraktıl yanıtların anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Bu konsantrasyonda en düşük kontraktıl yanıt ortamda SF varlığında elde edilirken; kontrol yanıtlarının en yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

İleum segmentlerinin karbakol ve CCK'e kontraktıl yanıtları sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da görülmektedir. İleumun karbakol yanıtlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; CCK yanıtlarında PEG ile TBİ yapılan grupta kontrole göre azalma gözlenmektedir ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.5.** Terminal ileum segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile yıkanmasının ardından elde edilmiş Karbakol ( $10^{-9}$ - $3 \times 10^{-4}$  M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar mg kasılma olarak ve her konsantrasyon için ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.



**Şekil 4.6.** Terminal ileum segmentinin farklı irrigasyon solüsyonları ile yıkanmasının ardından elde edilmiş CCK ( $10^{-11}$ - $3 \times 10^{-5}$  M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar mg kasılma olarak ve her konsantrasyon için ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

Tam barsak irrigasyonu elektif kolorektal cerrahi ve kolonoskopi öncesi barsak temizliği amacıyla kullanılan hızlı, güvenilir ve etkin bir yöntemdir (1-5). TBİ amacıyla en sık Ringer Laktat (RL), Serum fizyolojik (SF), dengeli elektrolit solüsyonları, Polietilen glikol (PEG), dibazik sodyum fosfat (DNF) ve mannitol kullanılmaktadır (6). Yetersiz barsak temizliği yara infeksiyonu, postoperatif sepsis ve anastomoz ayrılmasına neden olmaktadır (2). Bu nedenle en etkin ve en güvenli TBİ solüsyonunun hangisi olduğunu bulmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bingöl-Koloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RL ve PEG'ün barsakta en az histopatolojik hasara neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada en ciddi histopatolojik değişikliklere SF'in sebep olduğu ve SF ile irrigasyona bağlı ortaya çıkan inflamasyonun safra akımında artışa bağlı olduğu düşünölmüştür. Barsaktan en az emilen solüsyonların en az histopatolojik değişikliğe neden olduğu ileri sürölmektedir (2). Soyer ve arkadaşları ise TBİ sonrası farklı solüsyonların ince barsak ve kolon kontraksiyon yanıtlarına olan etkilerini inceledikleri çalışmada RL ile yapılan barsak temizliğinin ince barsak kontraksiyon yanıtlarını artırdığı; DNF'in ise azalttığını göstermişlerdir (9). Bu çalışmada da TBİ solüsyonlarının içeriğinin TBİ sonrası motiliteye olan etkisine dikkat çekilmeye çalışılmıştır.

TBİ'nin safra akımına olan etkisi ile ilk kez Bingöl-Koloğlu ve arkadaşları tarafından histopatolojik değişikliklerinin nedeni olarak gösterilmiş ancak bunun tam anlamıyla ortaya koyulması Büyükyavuz ve arkadaşlarının çalışması ile gerçekteşmiştir (8). Bu çalışmada kontrol grubuna göre tüm TBİ solüsyonları safra akımını arttırmakta ancak solüsyonlar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. TBİ'nun koleretik özelliğinin kanıtlandığı ve bu özelliğin mekanizmasının ilk kez irdelendiği bu çalışmada ortaya çıkan bu etkinin CCK bağımlı olabileceği ileri sürölmüştür. TBİ sonrası ortaya çıkan safra drenajının CCK'nin safra kesesini kontrakte ederek ince barsağa safra akımını arttırarak sağladığı düşünölmektedir. Bu nedenle farklı solüsyonlarla yapılan TBİ sonrası safra kesesi ve ileum örneklerinde CCK düzeyleri

araştırılmış ve elde edilen kas şeritlerinin kolinerjik agonist olan karbakol ve CCK'e kontraktıl yanıtları incelenmiştir. Bu çalışmada sıçanlarda safra kesesi bulunmaması nedeniyle denek olarak kobaylar kullanılmıştır.

Doku CCK yanıtları incelendiğinde PEG ve DNF grubunda kontrol ve diğer gruplara oranla safra kesesi CCK düzeylerinde belirgin artış izlenmiştir. İleum CCK düzeylerine bakıldığında ise PEG grubunda DNF'da dahil olmak üzere tüm gruplara oranla ileum CCK düzeylerinde artma vardır. İleum ve safra kesesinde elde edilen dokulardaki CCK düzeyleri korele edildiğinde her iki dokuda CCK düzeyleri arasında olumlu korelasyon saptanmıştır ( $r_s=0.764$ ,  $p=0.001$ , Spearman korelasyonu). Bu sonuç, ileumda CCK seviyesi arttıkça safra kesesindeki CCK seviyelerinde de artma olduğunu doğrulamaktadır. CCK'in primer diyetel stimulanı protein ve yağ sindirim ürünleri iken; glukoz plazma CCK seviyesinde kısa süreli bir artışa yol açmaktadır. Bu maddeleri içeren besinlerin alınması CCK hücrelerinin proksimalden distale yoğunluk gradiyenti ile uyumlu olarak proksimalden daha fazla olmak üzere tüm ince barsak mukozasından CCK salınmasını sağlamaktadır. PEG ve DNF'in diğer solüsyonlara oranla artmış CCK salıverilmesini hangi mekanizma ile oluşturduğu bilinmemektedir. Ancak bu etki CCK salınımını artırarak rol oynayan etanol gibi alkol türü maddelerden olan glikolün PEG-EİS içeriğinde oluşu ile açıklanabilir (136). Yüksek osmolariteye sahip olan DNF'in CCK salınımını artırması ise duodenal ozmoreseptörlerce hiperozmolar olarak algılanıp duodenal motor aktiviteyi uyarıp proksimal barsakta yoğun olarak bulunan I hücrelerinden CCK salınımına yol açması ile açıklanabilir (158).

CCK, safra kesesi düz kasında kontraksiyona, ince barsak düz kaslarında ise türe ve ince barsağın yerine göre gevşeme veya kasılmaya neden olur. CCK, ince barsağa gelen yağ asitlerinin safra ile sindirimine katkıda bulunurken bu işlemin yeterli yapılabilmesi içinde barsak pasajını yavaşlatmaktadır. Safra kesesinde elde edilen düz kas şeritlerinin kolinerjik agonist olan karbakole verdiği kontraktıl yanıtları incelendiğinde diğer gruplardan farklı olarak PEG grubunda kontraktıl yanıtlar düşük konsantrasyonlarda belirgin artmıştır. Buna karşın safra kesesi CCK kontraktıl yanıtlarında PEG grubunda Karbakole benzer kontraktıl yanıt

izlenmemiştir. PEG ile TBİ yapılan grupta CCK'e kontrol grubundan farklı yanıt alınmaması; doku düzeyinde CCK seviyesinde olan artışın safra kesesi CCK reseptörlerinde doygunluğa yol açması ile açıklanabilir. Bu sonuçlar doku CCK düzeyleri ile desteklendiğinde, PEG ile yapılan TBİ'nin safra kesesinde kontraksiyonu arttırarak safra akımını arttırdığı yani belirgin koleretik etkiye neden olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ayrıca PEG bileşiminde diğer solüsyonlardan daha fazla K bulunması, PEG sonrası K düzeylerinin düz kaslarda hücre içine Ca girişini arttırmak yoluyla düz kasın depolarizasyonuna neden olabileceği, bunda düz kasta kasılmayla sonuçlanabileceğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalar ile ortaya konan sonuçlar bizim çalışmamız ile elde edilen bilgiler ile çelişmektedir. Hem Bingöl-Koloğlu hem de Büyükyavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda SF'in ciddi histopatolojik değişikliklere neden olduğu görülmüş ve bu durum safra akımında artışa bağlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda gösterilmiştir ki, koleretik etki en fazla PEG ile yapılan TBİ sonrası beklenmektedir. Oysaki önceki çalışmalar PEG sonrası olan histopatolojik değişiklikleri orta ciddiyette değişiklikler olarak değerlendirmişlerdir. Bu durumda TBİ'ye bağlı histopatolojik değişikliklerde safra akımını arttırıcı etki yanı sıra başka nedenlerin, özellikle TBİ solüsyonlarının elektrolit içeriklerinin etkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Safra kesesi CCK yanıtları incelendiğinde kontrol grubunda kontraksiyonların tüm gruplara göre yüksek olduğu izlenmektedir. TBİ yapılan gruplarda ortama CCK eklenmesini takiben oluşan kontraktıl yanıtların tüm gruplarda kontrol grubuna göre azalmış olması TBİ'nin dokuda CCK düzeylerini arttırması ve reseptör doygunluğunun oluşması ile açıklanabilir.

İnce barsaktan elde edilen düz kasların kontraktıl yanıtları *in vitro* değerlendirildiğinde, PEG grubunda diğer gruplara oranla kontraktıl yanıtlar anlamlı olarak azalmıştır. Bu etki yalnız CCK yanıtlarında gözlenmiş, karbokole bağlı yanıtlarda gözlenmemiştir. Bu çalışmada özellikle terminal ince barsak seviyesinden örneklenme yapıldığından CCK'in kobaylarda ince barsağın bu bölgesinde nöronal mekanizmayla motiliteyi azalttığı

bilinmektedir (154-156). Tüm bu sonuçlar PEG'ün CCK düzeylerinin arttırmak yoluyla ince barsak motilitesinde hafif bir yavaşlamaya neden olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, TBI solüsyonları arasında en etkin koleretik etkinliğe sahip solüsyon PEG'dir. PEG'ün bu etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ince barsaktan CCK salınımı arttırmak yoluyla olmaktadır.



## SONUÇLAR

1. TBI yapılan kobaylarda safra akımında artmasının nedeni TBI'nun ince barsaktan CCK salınımına neden olması ve safra kesesinin kontraksiyonuna bağlıdır.
2. TBI solüsyonları içinde en fazla doku CCK düzeylerinde artmaya neden olan solüsyon PEG ve DNF'dir.
3. İleum CCK düzeylerinde artış olması safra kesesi CCK düzeylerinde artış olması ile koreledir.
4. PEG ile barsak temizliği sonrası safra kesesinde karbakole kontraktıl yanıtlarında artma olmaktadır. Bu artış safra kesesinin PEG sonrası kontrakte olduğunu ve safra akımında artışa neden olduğunu düşündürmektedir.
5. Safra kesesinde PEG sonrası ortaya çıkan azalmış CCK kontraktıl yanıtları, PEG'ün doku düzeyinde neden olduğu yüksek CCK'a bağlı safra kesesinde olan CCK reseptör doygunluğu ile açıklanabilir.
6. PEG ile yapılan TBI sonrası CCK düzeyleri arttığından ince barsak CCK kontraktıl yanıtlarında azalma olmaktadır. Bu CCK'in ince barsakta oluşturduğu fizyolojik bir yanıt olarak kabul edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Hewitt J, Rigby J, Reeve J, et al. Whole-gut irrigation in preparation for large bowel surgery. *Lancet* 1973; 2: 337-340.
2. Bingöl-Koloğlu M, Şenocak ME, Talim B, et al. A comparative histopathologic evaluation of the effects of three different solutions used for whole bowel irrigation: An experimental study. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 564-568.
3. Chambers CE, Carter HG. Saline lavage: A rapid, safe, effective method of whole-gut irrigation for preparation of the bowel. *South Med J* 1978; 71: 1065-1066.
4. Villa JJ, Gutierrez C, Garsia-Sala C, Ruiz S. Whole bowel irrigation: Experience in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1987; 22(5): 447-450.
5. Şenocak ME, Büyükpamukcu N, Hiçsönmez A. Whole bowel irrigation in children: Prolonged post irrigation diarrhea due to isotonic saline. *Turk J Pediatr* 1990; 32: 197-200.
6. Sinha SK, Kanojia RP, Rawat JD, Wakhlu A, Kureel SN, Tandon RK, Verma A. Comparison of three solutions for total gut irrigation in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(6): 581-584.
7. Postuma R. Whole bowel irrigation in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 350-352.
8. Büyükyavuz İ, Talim B, Ciftci AO, et al. An experimental study of choleric effect and histopathologic alterations in the gastrointestinal system after whole-bowel irrigation. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 582-586.
9. Soyer T, Aydos TR, Hançerlioğullari O, Korkut O, Aktuna Z, Cakmak M. Effect of whole gut irrigation solutions on gastrointestinal smooth muscle activity. *J Pediatr Surg* 2009 Sep; 44(9): 1719-1724.
10. Varga G, Balint A, Burghardt B, D'Amato M. Involvement of endogenous CCK and CCK1 receptors in colonic motor function. *British J Pharmacol* 2004; 141: 1275-1284.
11. Rehfeld Jens F. Cholecystokinin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18(4): 569-586.

12. McCoubrey AS. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. *Ulster Med J* 2007; 76(3): 127-130.
13. Toledo TK, DiPalma JA. Review article: colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 May; 15(5): 605-611.
14. Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 323-327.
15. Ruijjs JG, Waaj vander D. Experimental whole gut irrigation in the rat. *Scan J Infect Dis* 1986; 18: 469-475.
16. Barker K, Graham NG, Mason MC. The relative significance of preoperative oral antibiotics, mechanical bowel preparation and preoperative peritoneal contamination in the avoidance of sepsis after radical surgery for ulcerative colitis and Crohn's disease of the large bowel. *Br J Surg* 1971; 58: 270.
17. Duncan JE, Quietmeyer CM. Bowel preparation: current status. *Clin Colon Rectal Surg* 2009 Feb; 22(1): 14-20.
18. Nichols RL, Sherwood MD, Gorbach L. Alteration of intestinal microflora following preoperative mechanical preparation. *Dis Colon Rectum* 1971; 14: 123.
19. Rosenberg IL, Graham NG, de Dombal FT. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of escherichia coli in health and disease. *Br J Surg* 1971; 58: 266.
20. Solla JA, Rothenberger DA. Preoperative bowel preparation: A survey of colon and rectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 1990; 3: 154-159.
21. Adler M, Quenon M, Evein-Adin D, et al. Whole gut lavage for colonoscopy. A comparison between two solutions. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 65-67.
22. Condon RE, Cowles V, Schule WJ. The effect of whole gut lavage on colon motility and gastrocolic response in a monkey. *Surgery* 1986; 99: 531-536.
23. Skucas J, Cutcliff W, Fischer HW. Whole-gut irrigation as a means of cleaning the colon. *Radiology* 1976; 121: 303-305.

24. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986 Nov; 30(5): 753-759.
25. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest* 1991; 88(2): 396-402.
26. Bo-Linn GW, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Starch blockers--their effect on calorie absorption from a high-starch meal. *N Engl J Med* 1982 Dec 2; 307(23): 1413-1416.
27. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984; 73(3): 640-647.
28. Lang SM, Stratakis DF, Schiffl H. Detection of mutations associated with colorectal cancer in DNA from whole-gut lavage fluid. *J Natl Cancer Inst* 1999 Jan 6; 91(1): 89-90.
29. Potter MA, Morris RG, Ferguson A, Wyllie AH. Detection of mutations associated with colorectal cancer in DNA from whole-gut lavage fluid. *J Natl Cancer Inst* 1998 Apr 15; 90(8): 623-626.
30. Arnott ID, Drummond HE, Ghosh S. Gut mucosal secretion of interleukin 1beta and interleukin-8 predicts relapse in clinically inactive Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2001 Feb; 46(2): 402-409.
31. Hommes DW, Meenan J, de Haas M, ten Kate FJ, von dem Borne AE, Tytgat GN, van Deventer SJ. Soluble Fc gamma receptor III (CD 16) and eicosanoid concentrations in gut lavage fluid from patients with inflammatory bowel disease: reflection of mucosal inflammation. *Gut* 1996; 38(4): 564-567.
32. Hodges M, Kingstone K, Brydon WG, Sallam J, Ferguson A. Use of whole-gut lavage to measure intestinal immunity in healthy Sierra Leonean children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994 Jul; 19(1): 65-70.
33. Choudari CP, O'Mahony S, Brydon G, Mwantembe O, Ferguson A. Gut lavage fluid protein concentrations: objective measures of disease

- activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 1064-1071.
34. Currie CG, McCallum K, Poxton IR. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O157 in health and disease. *J Med Microbiol* 2001 Apr; 50(4): 345-354.
  35. Troncone R, Caputo N, Esposito V, Campanozzi A, Campanozzi F, Auricchio R, Greco L, Cucchiara S. Increased concentrations of eosinophilic cationic protein in whole-gut lavage fluid from children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(2): 164-168.
  36. Croft NM, Marshall TG, Ferguson A. Gut inflammation in children with cystic fibrosis on high-dose enzyme supplements. *Lancet* 1995 11; 346(8985): 1265-1267.
  37. Tenenbein M. Whole bowel irrigation for toxic ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985; 23(2-3): 177-184.
  38. Gordon RA, Roberts G, Amin Z, Williams RH, Paloucek FP. Aggressive approach in the treatment of acute lead encephalopathy with an extraordinarily high concentration of lead. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(11): 1100-1104.
  39. Mowad E, Haddad I, Gemmel DJ. Management of lead poisoning from ingested fishing sinkers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(5): 485-488.
  40. Phillips S, Gomez H, Brent J. Pediatric gastrointestinal decontamination in acute toxin ingestion. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(6): 497-507.
  41. Tenenbein M. Whole bowel irrigation in iron poisoning. *J Pediatr* 1987; 111(1): 142-145.
  42. Van Ameyde KJ, Tenenbein M. Whole bowel irrigation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3): 646-647.
  43. Burkhart KK, Kulig KW, Rumack B. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. *Ann Emerg Med* 1990; 19(10): 1167-1170.
  44. Lapatto-Reiniluoto O, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Activated charcoal alone and followed by whole-bowel irrigation in preventing the

- absorption of sustained-release drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(3): 255-260.
45. Juurlink DN, McGuigan MA. Gastrointestinal decontamination for enteric-coated aspirin overdose: what to do depends on who you ask. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(5): 465-470.
  46. Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. Use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust* 1993 Feb 1; 158(3): 202-204.
  47. Stanek EJ, Nelson CE, DeNofrio D. Amlodipine overdose. *Ann Pharmacother* 1997 Jul-Aug; 31(7-8): 853-856.
  48. Okonek S, Hofmann A, Henningsen B. Efficacy of gut lavage, hemodialysis, and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch Toxicol* 1976 Sep 15; 36(1): 43-51
  49. Makosiej FJ, Hoffman RS, Howland MA, Goldfrank LR. An in vitro evaluation of cocaine hydrochloride adsorption by activated charcoal and desorption upon addition of polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31(3): 381-395.
  50. Yol S, Ozer S, Aksoy F, Vatansev C. Whole gut washout ameliorates the progression of acute experimental pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 180(2): 121-125
  51. Alverdy J, Piano G. Whole gut washout for severe sepsis: review of technique and preliminary results. *Surgery* 1997; 121(1): 89-94.
  52. Evgenikos NL, Bartolo DC, Hamer-Hodges DW, Ghosh S. Luminal neutrophil migration in ileoanal pouches studied by whole gut lavage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(5): 553-557.
  53. Evgenikos N, Bartolo DC, Hamer-Hodges DW, Ghosh S. Immunoglobulin G and albumin levels in whole gut lavage fluid provide an objective measure of pouch ileitis. *Br J Surg* 2000; 87(6): 808-813.
  54. Chambers CE, Carter HG. Saline lavage: a rapid, safe, effective method of whole-gut irrigation for bowel preparation. *South Med J* 1978; 71(9): 1065-1066.

55. Sarahan T, Weintraub WH, Coran AG, Wesley JR. The successful management of chronic constipation in infants and children. *J Pediatr Surg* 1982; 17(2): 171-174.
56. Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H, Hüppe D, Schwegler U, Micklefield GH, May B. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(32): 473-477.
57. Wellman W, Fink PC, Schmidt FW. Whole gut irrigation as antiendotoxaemic therapy in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1984; 31: 91-93.
58. Wellman W, Fink PC, Benner F. Endotoxaemia in active crohn's disease. Treatment with whole gut irrigation and 5-aminosalicylic acid. *Gut* 1986; 27: 814-820.
59. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(6): 843-854.
60. Ambrose NS, Keighley MR. Physiological consequences of orthograde lavage bowel preparation for elective colorectal surgery: a review. *J R Soc Med* 1983; 76(9): 767-771.
61. Panton NMO, Atkinson KG, Crichton EP. Mechanical preparation of the large bowel for elective surgery: A comparison of whole gut lavage with the conventional enema and purgative technique. *Am J Surg* 1985; 149: 615-619.
62. Lee JMH, Tam PKH, Saing H. Whole gut irrigation in infants and young children. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 252-254.
63. Agarwal N, Begani MM, Nariani MG. Bowel preparation. *Bombay Hospital Journal* 2008; 50(3): 386-389.
64. DiPalma JA, Brady CE. Colon cleansing for diagnostic and surgical procedures: polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(9): 1008-1016.

65. Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1494-1503.
66. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: A review of its use as a colonic cleanser. *Drugs* 2004; 64(15): 1697-1714.
67. Lichtenstein GR, Cohen LB, Uribarri J. Bowel Preparation for Colonoscopy - The Importance of Adequate Hydration. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 26(5): 633-641.
68. Barkun A, Chiba N, Enns R, Marcon M, Natsheh S, Pham C, Sadowski D, Vanner S. Commonly used preparations for colonoscopy: efficacy, tolerability, and safety. A Canadian Association of Gastroenterology position paper 2006; 20(11): 699-710.
69. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(7): 894-909.
70. Golytely. (Online) 2007 [cited 5 May 2007]; erişim URL: [www.ilacrehberi.com](http://www.ilacrehberi.com).
71. Mamula P, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kantsevov SV, Kaul V, Kethu SR, Kwon RS, Rodriguez SA, Tierney WM. Colonoscopy preparation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69(7): 1201-1209.
72. Consensus guidelines for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents. (Online) Publication Date: 01 Sep 2009; erişim URL: [www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/Oral\\_Bowel\\_Cleansing\\_Guidelines.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/Oral_Bowel_Cleansing_Guidelines.pdf)
73. McCoubrey AS. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. *Ulster Med J* 2007; 76(3): 127-130.



74. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(11): 2037-2044.
75. Snell RS. *Clinical Anatomy*, Yıldırım M. (çeviri editörü), Klinik Anatomi 2004, Nobel Tıp kitapevi, 6.Baskı, Bölüm 5: 191-283.
76. Moore KL, Dalley AF. *Clinical Anatomy*, Şahinoğlu K. (çeviri editörü), Nobel Tıp Kitabevleri, 2007, Bölüm 2: 174-330 (244).
77. Dere F. Abdomino-Pelvik Organlar. In: *Anatomi*. 2<sup>th</sup> ed. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi; 1990: 615-630.
78. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley OR. *Basic Histology*, Aytekin Y. (çeviri editörü), 1993, Barış Kitabevi, 15: 336-370.
79. Özkuş K, Demirci S, Barlas B. İnce Barsak Anatomisi, *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2005; 1(8): 1-2.
80. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. *Principles of Surgery, Seventh Edition*, Geçim Eİ. (çeviri editörü), 2004, Antıp, 25: 1235-1282.
81. Kalaycı G. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi 2002, Bölüm 123: 1299-1377.
82. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. *Manual of Principles of Surgery*, Özçelik MF. (çeviri editörü), 2002, Nobel Tıp Kitabevi, Prof. Dr. Ersan Y. 25: 619-631.
83. Ira J, Kodner D, Fry, James W. Fleshman. *Kolon, Rektum, Anüs*. Çev. Ed: Geçim Eİ. *Principles of Surgery*, Böl: 26. 1999; 1283-1289.
84. İlgi S. *Gastrointestinal Sistem Anatomisi*, Ed: Sayek İ. Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara 1996, Bölüm 8; 901-906.
85. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon, *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Ed: George D. Zuideman 1996; (4): 3-16.
86. Menteş B, İrkörücü O. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, Ed: Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. *Kolon Fizyolojisi*. İstanbul. Bölüm 2. 2004, 31-37.

87. Rosai J. Large Bowel, Chapter 11 in Ackerman's Surgical Pathology, Ed: Rosai J. St. Louis. Mosby New York 1996; (1)8 th: 729-799.
88. Guyton AC. Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji). Çeviren Çavuşoğlu HA. Cilt 2, 8 Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul 1998; 981-1108.
89. Phillips SF, Giller J. The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. J Lab Clin Med 1973; 19(4): 169-171.
90. Basilisco G, Phillips SF. Colonic salvage in health and disease. Eur J Gastro Hepatol 1993; 5: 777-783.
91. Phillips SF. Large Intestine. In Schuster MM (ed): Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993; 215-228.
92. Hammer J, Phillips SF. Fluid loading of the human colon: Effects of segmental transit and stool composition. Gastroenterology 1993; 105(4): 988-998.
93. Christensen J. Motility of the intestine. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): Gastrointestinal Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1983; 822-836.
94. Huizinga JD, Daniel EE. Motor function of the colon. In Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG (eds): The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology and Disease. New York, Raven Press, 1991; 93-114.
95. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Brown ML, Haddad AC, Thomforde GM. Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. Gastroenterology 1992; 103: 794-799.
96. Guyton AC Gastrointestinal işlevin genel ilkeleri-motilite, sinirsel kontrol ve kan dolaşımı. In: Tıbbi fizyoloji 11<sup>th</sup> ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 776
97. Costa M, Brookes SJ. The enteric nervous system. Am J Gastroenterol 1994; 89(Suppl): 129-137.
98. Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. Ann NY Acad Sci 2000; 915: 77-80.

99. Surprenat A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 117-140.
100. Hansen MB, Dresner LS, Wait RB. Profile of neurohumoral agents on mesenteric and intestinal blood flow in health and disease. *Physiol Res* 1998; 47: 307-327.
101. Gershon MD, Kirschgessner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994: 381-422.
102. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347-349.
103. Guyton AC. General Principles of Gastrointestinal Function-Motility, Nervous Control, and Blood Circulation In: *Textbook of Medical physiology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Elsevier Saunders Company; 2006 pp: 774.
104. Guyton AC. *Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren Çavuşoğlu HA., 11. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul 2007; 774.
105. Gordon HP. Physiology. In: *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*, 3<sup>rd</sup> ed., Informa Healthcare; 2007; pp: 36.
106. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96.
107. Kirkup AJ, Brunnsden AM, Grundy D. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents. *Amer J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 787-794.
108. Guyton AC. *Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren Çavuşoğlu HA., 11. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul 2007; 775.
109. Small Intestine Motility, Gastrointestinal Physiology. In: *Netter's Atlas of Human Physiology*, 1<sup>st</sup> ed.; 2002 pp: 159.
110. Michel J, Giannella. Physiology of the small intestine. In: Ganong WF. Regulation of gastrointestinal function. In: Ganong WF, ed. *Review of medical physiology*, edn 21. McGraw-Hill, 2003: 483-517.

111. Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, edn 4. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 220-248.
112. Colonic Motility, Gastrointestinal Physiology. In: Netter's Atlas of Human Physiology, 1<sup>st</sup> ed.; 2002 pp: 162.
113. Wittmann DH, Walker AP, Condon RE. Peritonitis and Intraabdominal Infection. In: Schwartz SI, editors: Principles of surgery, 6<sup>th</sup> ed. New York, Mc Graw Hill 1994; 58: 1449-1483.
114. Bueno L, Fioamonti J, Frexinos J, Ruckebusch Y. Colonic myoelectrical activity in diarrhea and constipation. Hepatogastroenterology 1980; 27(5): 381-389.
115. Dapoigny M, Trolese JF, Bommelaer G, Tournut R. Myoelectric spiking activity of right colon, left colon, and rectosigmoid of healthy humans. Dig Dis Sci 1988; 33(8): 1007-1012.
116. Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S. Motor responses to food of the ileum, proximal colon, and distal colon of healthy humans. Gastroenterology 1983; 84(4): 762-770.
117. Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Haddad AC, Hanson RB. Variation of muscle tone in the human colon. Gastroenterology 1991; 101(2): 373-381.
118. Gadacz TR. Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology of the Gallbladder and Biliary Ducts. In: Turcotte J ed. 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia; W.B. Saunders Company. Vol 3, 1996; 11: 143-155.
119. Schwartz SI. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In: Schwartz ed. 7th edition, USA; McGraw-Hill Companies. Vol 2, 1999; 29: 1437-1466.
120. Sanaç Y. Safra Kesesi Hastalıkları. Sayek İ. ed. Temel Cerrahi. I. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1993; 11: 943-955.
121. Van De Graaff K. Human Anatomy. 6. Baskı, The McGraw-Hill, 2001.
122. Moore KL, Dalley FD. Clinically Oriented Anatomy. 4. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.

123. Borley NR. Hepatobiliary system. In: William PL (Ed.), Gray's Anatomy, 39. Baskı, Churchill-Livingstone, London, 2005: 1227-1230.
124. Frierson HF Jr. The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla. Am J Surg Pathol 1989; 13(2): 146-162.
125. Snell RS. Klinik Anatomi. 6. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 2004.
126. Arıncı K, Elhan A. Anatomi (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
127. Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve iç Organlar). METU Press, Ankara, 2002.
128. Klat EC. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. WB Saunders, 2006.
129. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI (Eds). Histology (A Text and Atlas) 3. Baskı, Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
130. Müslümanoğlu M. Safra Kesesinin Hastalıkları. Kalaycı G ed. Genel Cerrahi, I. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt II, 2002; 109: 1177-1192.
131. Erdal S. Gastrointestinal Fonksiyonun Düzenlenmesi. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 19. Türkçe Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 2002; 26: 524-558.
132. Shaffer EA. Control of Gallbladder Motor Function. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 2-8.
133. Schwartz SI. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In: Schwartz ed. 7<sup>th</sup> edition, USA; McGraw-Hill Companies. Vol 2, 1999; 29: 1437-1466.
134. Gadacz TR. Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology of the Gallbladder and Biliary Ducts. In Turcotte J ed. 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia; W.B. Saunders Company. Vol 3, 1996; 11: 143-155.
135. Liddle RA. Cholecystokinin cells. Annu Rev Physiol 1997; 59: 221-242.
136. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion in humans. J Gastroenterol 2000; 35: 181-187.
137. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14(1): 63-67.

138. Wang Y, Prpic V, Green GM, Reeve JR Jr, Liddle RA. Luminal CCK-releasing factor stimulates CCK release from human intestinal endocrine and STC-1 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282(1): 16-22.
139. Otsuki M. Pathophysiological role of cholecystokinin in humans. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl): D71-83.
140. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr* 1994; 124(8 Suppl): 1308-1314.
141. Owyang C. Discovery of a cholecystokinin-releasing peptide: biochemical characterization and physiological implications. *Chin J Physiol* 1999; 42(3): 113-120.
142. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. *Am J Physiol* 1995; 269(3Pt 1): 319-327.
143. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(2): G183-188.
144. Miyasaka K, Funakoshi A. Cholecystokinin and cholecystokinin receptors. *J Gastroenterol* 2003; 38(1): 1-13.
145. Miller LJ, Gao F. Structural basis of cholecystokinin receptor binding and regulation. *Pharmacol Ther* 2008; 119(1): 83-95.
146. Fornai M, Colucci R, Antonioli L, Crema F, Buccianti P, Chiarugi M, Baschiera F, Ghisu N, Tuccori M, Blandizzi C, Del Tacca M. Cholecystokinin CCK2 receptors mediate the peptide's inhibitory actions on the contractile activity of human distal colon via the nitric oxide pathway. *Br J Pharmacol* 2007; 151(8): 1246-1253.
147. Dufresne M, Seva C, Fourmy D. Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiol Rev* 2006; 86(3): 805-847.
148. Xu D, Yu BP, Luo HS, Chen LD. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors on gallbladder interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol* 2008; 14(18): 2882-2887.

149. Grider JR. Role of cholecystinin in the regulation of gastrointestinal motility. *J Nutr* 1994; 124(8 Suppl): 1334-1339.
150. Shulkes A, Baldwin GS. Biology of gut cholecystinin and gastrin receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24(3-4): 209-216.
151. Zhu J, Chen L, Xia H, Luo HS. Mechanisms mediating CCK-8S-induced contraction of proximal colon in guinea pigs. *World J Gastroenterol* 2010; 16(9): 1076-1085.
152. Coffin B, Fossati S, Flourié B, Lémann M, Jouet P, Franchisseur C, Jian R, Rambaud JC. Regional effects of cholecystinin octapeptide on colonic phasic and tonic motility in healthy humans. *Am J Physiol* 1999; 276: 767-772.
153. Fornai M, Colucci R, Antonioli L, Baschiera F, Ghisu N, Tuccori M, Gori G, Blandizzi C, Del Tacca M. CCK2 receptors mediate inhibitory effects of cholecystinin on the motor activity of guinea-pig distal colon. *Eur J Pharmacol* 2007; 557: 212-220.
154. Sayegh AI, Ritter RC. Cholecystinin activates specific enteric neurons in the rat small intestine. *Peptides* 2003; 24(2): 237-244.
155. Storr M, Sattler D, Hahn A, Schusdziarra V, Allescher HD. Endogenous CCK depresses contractile activity within the ascending myenteric reflex pathway of rat ileum. *Neuropharmacology* 2003; 44(4): 524-532.
156. Rodríguez-Membrilla A, Vergara P. Endogenous CCK disrupts the MMC pattern via capsaicin-sensitive vagal afferent fibers in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272(1 Pt 1): 100-105.
157. Bektaş A, Beyler AR, Goren A. Kolesistokinin Etkisinde Yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1993; 13: 131-134.
158. Thompson DG, Wingate DL. Effects of osmoreceptor stimulation on human duodenal motor activity. *Gut* 1988; 29(2): 173-180.