

PGF_{2α}'NİN FARE İNCE BAĞIRSAĞINA ETKİSİ

Vedat SAĞMANLIGİL*

Mehmet İRİADAM**

Bahri EMRE***

Meltem ŞİRELİ*

The effect of PGF_{2α} on mouse small intestine

Summary: *In this study, 13 adult albino mice (weight 30-35 gr) were used. The control group (fed) was allowed water and food ad libitum. In the experimental group, water was given and libitum but the food was removed for 48 hr before the animals were used. On the days of use, the mice were killed by cervical dislocation and a mid line incision was made in the peritoneal cavity. The small intestinal segments were identified, removed and flushed with tyrode. These segments included: i-the mid jejunum, a2 cm tissue 25-27 cm ileo-caecal junction, ii-the proximal ileum, taken 10-12 cm to the ileocaecal junction, iii-the distal ileum, located immediately proximal to the ileo-caecal junction. After tying off both end of the segment with a ligature, it was placed in the isolated organ bath.*

Different concentrations of the PGF_{2α} were added to the bathing fluid (tyrode) at 4 minutes intervals and the bathing fluid was changed twice in the middle of these periods. In the fed and 48 hr starved mid jejunum and proximal ileum, considerable contractions caused by PGF_{2α} were not seen although in the distal ileum PGF_{2α} made big contractions in both fed and 48 hr starved tissue. The means of the amplitudes of these contractions induced by different concentrations of PGF_{2α} were shown on the non-cumulative concentration response curve.

In the fed distal ileum, the amplitudes of the contractions induced by low concentrations (1 and 3 ng/ml) of PGF_{2α} were significantly bigger than those in the 48 hr starved group (p<0.05). These differences disappeared in higher concentrations of PGF_{2α}. It was observed that in the 48 hr starved segment the contraction induced by the highest concentration PGF_{2α} (300 ng/ml) used in this study was greater than that of the fed but this difference was not statistically significant.

The ED₅₀ s different among the fed and starved distal ileum suggesting that there was change in the affinity of receptors to PGF_{2α}. In the fed distal ileum, the ED₅₀ was even lower than the lowest concentration of PGF_{2α} (1 ng/ml).

Özet: *Bu çalışmada, 13 adet ergin beyaz fare (30-35 gr ağırlığında) kullanıldı. Kontrol grubuna (tok) suları ve yemleri ad libitum verildi. Deney grubundakilere, suları ad libitum verildi fakat hayvanlar 48 saat aç bırakıldılar. Fareler boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü ve karın bölgesi açıldı. İnce bağırsak segmentleri tespit edildikten sonra çıkarıldı ve lumenleri tyrode ile temizlendi. Bu segmentler; 1-medial jejunum, ileo-sekal noktanın 25-27 cm yukarısından, 2- proksimal ileum, ileo-sekal noktanın 10-12 cm yukarısından ve 3-distal ileum, ileo-sekal noktanın hemen yukarısından alınan 2'şer cm'lik parça-*

* Arş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

** Arş. Gör. H.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Şanlıurfa.

*** Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

lar olmak üzere üç tanedir. Bu parçaların her iki ucu dikiş ipliği ile bağlandıktan sonra izole organ banyosuna yerleştirildi.

PGF_{2α}'nın değişik konsantrasyonları, tyrode içerisine dörder dakika ara ile katıldı ve doku bu sürenin ortasında iki kez yıkandı. Tok ve 48 saat aç distal ileumda PGF_{2α} değişik konsantrasyonlarda kasılmalar oluştururken, tok ve 48 saat aç medial jejunum ve proksimal ileumda PGF_{2α}'nın neden olduğu kasılmalar oluştururken, tok ve 48 saat aç medial jejunum ve proksimal ileumda PGF_{2α}'nın neden olduğu kasılmalar değerlendirilebilecek şekilde görülmüdü. Tok ve 48 saat aç distal ileumda görülen ve değerlendirilebilen bu kasılmalar, kümülatif olmayan konsantrasyon cevap eğrisi hazırlanarak gösterildi.

Tok distal ileumda PGF_{2α}'nın düşük konsantrasyonlarında (1 ve 3 ng/ml) oluşturduğu kasılmaların boyutlarının, 48 saat aç grupta elde edilenlerden istatistiksel olarak önemli bir şekilde büyük ($p < 0.05$) olduğu gözlemlendi. Bu farklılıklar PGF_{2α}'nın yüksek konsantrasyonlarında kayboldu. PGF_{2α}'nın bu çalışmada kullanılan en yüksek konsantrasyonunda (300 ng/ml) ise, 48 saat aç dokuda toklara göre daha büyük olan bir kasılma görüldüyse de bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildi.

ED₅₀'lerin tok ve aç gruplar arasında farklılık göstermesi, açlık durumunda PGF_{2α} reseptörlerinin duyarlılıklarının değişmesi şeklinde yorumlandı. Tok distal ileumda, ED₅₀ değeri bu çalışmada kullanılan en düşük konsantrasyondan (1 ng/ml) bile daha düşüktü.

Giriş

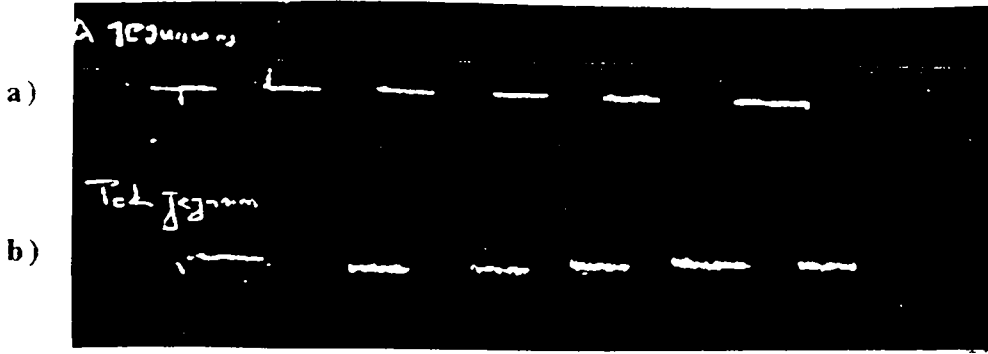
Başlangıçta yalnızca prostattan salındığı düşünülerek isim verilen prostaglandinlerin çoğunluğunun vezikula seminalislerden salındığı anlaşılmıştır (22, 29). Çoğunlukla insan ve koçların seminal sıvısında bulunan prostaglandinler, ayrıca timüs, uterus, beyin, deri, bağırsaklar, böbrekler, akciğerler, iris, damar çeperi, pankreas ve aybaşı (menstrasyon) sıvısı olmak üzere memelilerin her dokusunda görülür (15, 29).

Bağırsak içerisinde doğal olarak yüksek bir duyarlılık yaratan prostaglandinlerin, bağırsaktaki hareketlerin kontrolünde bir rol oynadığı düşünülmektedir (1, 2, 3, 6). Bennett ve Fleshler'in yaptığı çalışma (3) bunu özellikle E ve F tipleri için doğrulamaktadır. Buna karşın hayvanlar üzerinde *in vitro* koşullarda yapılan araştırmalarda E ve F tiplerini bağırsak üzerindeki etkilerinin kesin olmadığı bildirilmektedir (29). Kobay, rat, tavşan ve yarasaya ileumunda yapılan *in vitro* çalışmalarda (14, 16) PGE ve PGF'nin düşük konsantrasyonlarda (ng/ml) uzunlamasına (longitudinal) kaslarda PGF_{2α}'nın ise hem uzunlamasına hem de dairesel (sirküler) düz kaslarda kasılmalara neden olduğu belirtilmektedir (33). Bazı dokularda ise (örneğin rat duodenumunda) PGE'nin hem kasılma (13) ve hem

de gevşemeye (17) neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca mevcut kanıtlar (3, 11, 23) PG'lerin normal olarak bağırsak motilitesi ve sekresyonunu etkilediğini göstermektedir. Yeni Zelanda ırkı tavşanların distal ileumunda kolera toksini tarafından oluşturulan kasılmaların, prostaglandin sentezini önleyen "indomethacine" tarafından durdurulması, buradaki etkinin prostaglandin salınımı ile olduğunu kanıtlamıştır (18).

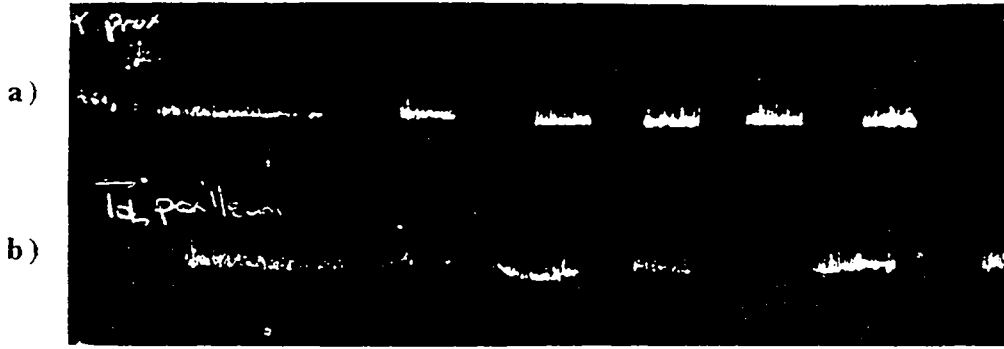
Besinlerin uzaklaştırılmasının bağırsak sekresyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar, birçok agonistin ve bakteri toksinlerinin ratlarda, sincaplarda ve domuz yavrularında ince bağırsakta (7, 8, 31, 32) ratlarda ve farelerde kalın bağırsakta (19, 25) salgıyı artırdığını göstermektedir. Yine fare ince bağırsağında daha önce yapılan çalışmada (24) asetilkolinin serosal olarak medial jejunum, proksimal ve distal ileumda hem tok ve hem de aç hayvanlarda (24 ve 48 saat) kasılmalara neden olduğunu, bunlarda 48 saat açlık sonucu distal ileumda elde edilen kasılmaların toklarda elde edilenlerden istatistiksel olarak önemli olacak şekilde büyük olduğu görülmüştü.

Bu çalışmada, fare ince bağırsağında, açlık durumunda bağırsak hareketlerinin, *in vitro* koşullarda, uyanım yaratan maddelerce tıpkı salgı ve emilim mekanizmalarında olduğu gibi bir



Şekil 1. Medial jejunumda, 48 saat aç (a) ve tok (b) farelerde, PGF_{2α}'nin serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

Figure 1. The contractions of the mid jejunum from 48 hr starved (a) and fed (b) mice to the serosal addition of PGF_{2α}



Şekil 2. Proksimal ileumda, 48 saat aç (a) ve tok (b) farelerde, PGF_{2α}'nin serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

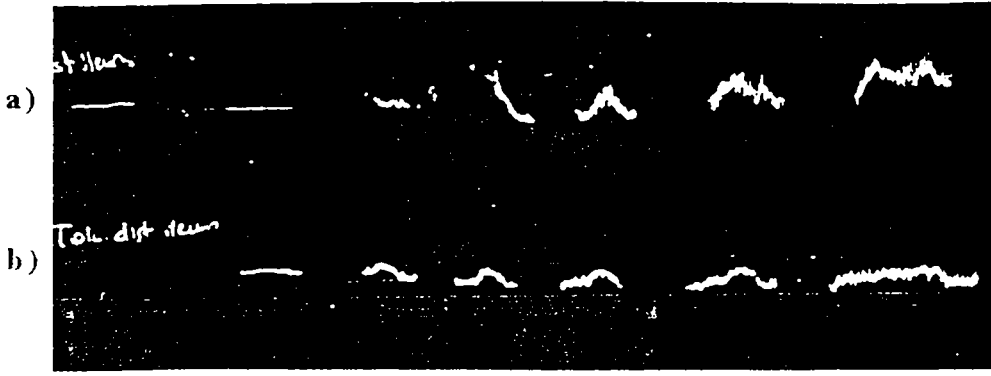
Figure 2. The contractions of the proximal ileum from 48 hr starved (a) and fed (b) mice to the serosal addition of PGF_{2α}

değişiklik gösterip göstermediğine ve bağırsak hareketlerinde segmentler farklılığının olup olmadığına bakılacaktır. Bu çerçevede bağırsak hareketlerini artırıcı olarak PGF_{2α}'nin değişik konsantrasyonları, tok ve 48 saat süreyle aç bırakılan farelerde denenerek, segmentlerin konsantrasyon-cevab eğrilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada, 30-35 gr ağırlığında 13 adet beyaz fare kullanıldı. Hayvanlar tok (7 adet) ve 48 saat aç (6 adet) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hayvanlara suları ad libitum verildi. Kontrol grubu olarak değerlendirilen ilk gruba yemleri tam verilirken (toklar), ikinci gruptakilere 48 saat yem verilmedi. Aç bırakılan fareler, altlıkları ızgara olan kafeslerde muhafaza edilerek, dışıklarını yemeleri engellendi. Bu sürelerin sonunda fareler boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü. Kann bölgesi makasla kesilerek açıldı ve ince bağırsak alınarak tyrode çözeltisi (NaCl 8 gr, KCl 0.2 gr, CaCl₂ 0.2 gr, MgCl₂ 0.1 gr, NaHCO₃ 1 gr, NaH₂PO₄ 0.05 gr,

glukoz 1 gr ve 1 litre distile su) içerisine konuldu. Bağırsak, çevresindeki mezenterik dokudan dikkatlice arındırıldı ve her biri ikişer cm olmak üzere üç parça alındı. Bunlar, ilki sekumla ileumun birleşme yerinin 25-27 cm yukarısından alınan medial jejunum, ikincisi yine bu birleşme yerinin 10-12 cm yukarısından alınan proksimal ileum ve birleşme yerinin hemen üstündeki distal ileum olmak üzere üç parçadan oluşmaktadır. Bu üç parçanın lumenleri tyrode çözeltisi ile yıkanarak temizlendi. Daha sonra tyrode solusyonu içerisinde 4 saat 4°C'da bekletildi. Buradaki amaç bağırsaktaki spontan peristaltizm olasılığını ortadan kaldırmaktır (28). Bekleme süresini takiben bağırsak parçalarının her iki ucu tam kapatılmadan bağlanarak alt uç, izole organ banyosunda (C.F. Palmer, 416/6110) bulunan dokunun konacağı 30 ml'lik cam tüp içine sarkıtılmış havalandırma borusunun ucundaki çengele, üst uç ise universal kaldıraca bağlandı. Kaldıracın diğer tarafına 0.5 gr ağırlık uygulandı. Bağırsak parçasının asılmasını takiben 60 dk. beklendi ve daha sonra PGF_{2α}'nin (Dinolytic-dinoprost, Upjohn) değişik konsantrasyonları (1, 3, 10, 100 ve 300 ng/



Şekil 3. Distal ileumda, 48 saat aç (a) ve tok (b) farelerde, $PGF_{2\alpha}$ 'nın serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

Figure 3. The contractions of the distal ileum from 48 hr starved (a) and fed (b) mice to the serosal addition of $PGF_{2\alpha}$.

ml) dörder dakika ara ile solusyona katıldı. Her doz için yıkama işlemi, $PGF_{2\alpha}$ verilmesini izleyen ve cevabın oluşması için yeterli görülen iki dakikanın sonunda yapıldı. Organ banyosunun ısı 37°C'da muhafaza edildi ve tüp içindeki tyrode eriyiği, deneyin başlangıcından sonuna kadar %95 O_2 -%5 CO_2 gaz karışımıyla havalandırıldı.

Belirli bir bağırsak parçasında $PGF_{2\alpha}$ 'nın denenen değişik konsantrasyonlarında, aç ve tok gruplardan elde edilen kasılmaların boyutları milimetrik olarak ölçüldü ve ortalamaları hesaplandı. Bu ortalama değerler içerisinde en yüksek olanı %100 olarak kabul edilip diğer tüm kasılmalar yüzde cinsinden hesaplandı ve kümülatif olmayan konsantrasyon-cevab eğrileri çizildi.

İstatistiksel olarak, tok ve aç bağırsak parçasından elde edilen kasılma değerlerinin (mm) karşılaştırmaları $PGF_{2\alpha}$ 'nın her konsantrasyonu için ayrı olacak şekilde "Student-t test" ile yapıldı ve $p < 0.05$ gösteren farklılıklar önemli olarak değerlendirildi.

Bulgular

Medial jejunum ve proksimal ileumda, $PGF_{2\alpha}$ 'nın değişik konsantrasyonlarında tok ve 48 saat aç hayvanlarında önemli olarak değerlendirilebilecek kasılmalar görülemedi (Şekil 1, 2) ve bunun üzerine çalışmalar kasılmaların görüldüğü distal ileum üzerine yoğunlaştırıldı. Dolayısıyla bu segmentlerde $PGF_{2\alpha}$ 'nın kümülatif olmayan konsantrasyon-cevab eğrileri hazırlanamadı.

Distal ileumda ise medial jejunum ve proksimal ileumdan farklı olarak $PGF_{2\alpha}$ hem tok ve hem de 48 saat aç hayvanlarda kasılmalara neden oldu (Şekil 3).

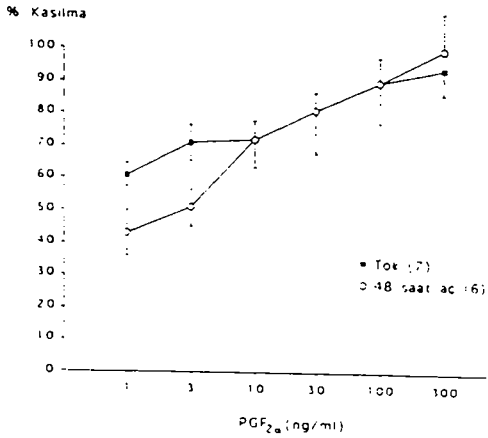
$PGF_{2\alpha}$ tarafından oluşturulan kasılmaların ölçülerek değerlendirilmesi sonucu hazırlanan ve kümülatif olmayan konsantrasyon-cevab eğrisinde (Şekil 4), 1 ng/ml konsantrasyonundaki $PGF_{2\alpha}$ 'nın tok distal ileumda oluşturduğu kasılmanın (%61) 48 saat aç segmente oluşmadan (%43) fazla olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p < 0.05$) gözlemlendi.

$PGF_{2\alpha}$ 'nın bir sonraki konsantrasyonu olan 3 ng/ml de, yine tok bağırsak parçasında elde edilen kasılmanın maksimum kasılmaya göre ifade edilen %71'lik değerinin aç olanda elde edilenden (%51) daha fazla olduğu ve kasılmalarda açlık sonucu oluşan %28'lik düşüşün istatistiksel olarak önemli olduğu ($p < 0.05$) saptandı.

Bu iki düşük konsantrasyondan sonra $PGF_{2\alpha}$ 'nın 10, 30 ve 100 ng/ml'lik konsantrasyonlarında tok ve aç segmentlerde ilginç bir şekilde yüzde olarak aynı kasılmalar (sırasıyla, %72, %81 ve %90) gözlemlendi.

Bu çalışmada son olarak kullandığımız ve en büyük konsantrasyon olan 300 ng/ml'de, $PGF_{2\alpha}$ aç distal ileumda diğerleri ile kıyaslandığında maksimum kasılmayı (%100) oluşturdu ve bu toklarda oluşan %94'lük kasılmadan %6 gibi bir oranda fazla olmasına karşın istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Distal ileumda, $PGF_{2\alpha}$ 'nın değişik konsantrasyonlarında oluşturulan kasılmalar ile hazırlanan kümülatif olmayan konsantrasyon-cevab eğrisini (Şekil 4) incelediğimizde, tok ve aç bağırsak arasında medyan efektif dozlar (ED_{50}) açısından farklılık olduğu gözlemlendi. Aç distal ileumda bu değer 3 ng/ml iken toklarda bu değer in eğride görülmediği yani en düşük



Şekil 4. Distal ileumda, tok ve 48 saat aç farelerde, PGF_{2α}'nın serozal verilmesiyle elde edilen kümülatif olmayan konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalamaya \pm standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 4. Non-cumulative concentration response curves of the distal ileum from fed and 48hr starved mice to the serosal addition of PGF_{2α}.

Results are plotted as mean \pm SE.

konsantrasyon olan 1 ng/ml'den de küçük olduğu tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç

Aç köpeklerde *in vivo* yapılan ve bağırsak hareketlerinin karakterize edildiği çalışmalardan (4, 5, 9, 20, 22) başka açlığın bağırsak üzerine etkilerini *in vitro* koşullarda inceleyen gerek izometrik ve gerekse izotonik olarak yapılan değerlendirmelere pek rastlanılmamıştır.

Aç köpeklerde Bueno ve arkadaşları (5) tarafından *in vivo* yapılan deneylerde ise bağırsak hareketleri karakterize edilmiş ve düzensiz hareketleri izleyen düzenli hareketler görülmüştür. Buna karşın insanlarda ve ratlarda açlık durumunda, düz kaslarda düzenli bir elektriksel dalganın ince bağırsak boyunca yayıldığı tespit edilmiş ve bu hareketli kasal elektriksel kompleks (migrating myoelectric complex) olarak isimlendirilmiştir (20, 22). Gıdanın bağırsağa ulaşması bu aktivitenin düzenliliğini bozmaktadır. Bu elektriksel aktivitenin ince bağırsak boyunca transmural elektriksel pd'yi (potential difference) geçici olarak artırdığı ve elektrojenik Cl⁻ salgılanması sonucunu doğurduğu tespit edilmiştir (20, 21). Yine üç günlük açlık sonucu glukoz verilmesini takiben ince bağırsakta aşırı salgılanma olduğu fakat kolonda herhangi bir değişim olmadığı bildirilmiştir (30, 33). Yukarıda sözü edilen açlık durumundaki düzenli hareketlerin salınması olayında olduğu gibi, bağırsağın asetilkolin gibi uyarıcı maddelerle etkilenmesi durumunda da rol oynayacağı ve tokluk durumuna göre daha fazla kasılmaların oluşabileceği tahmin edilmekteydi. Nitekim Sağmanlıgil

ve ark. (24), 48 saat aç fare distal ileumunda asetilkolinin değişik konsantrasyonlarda kullanılması durumunda toklardakine oranla büyük olan ve istatistiksel olarak önem gösteren kasılmaların oluşturduğunu belirttiktedirler. Yine aynı çalışmada distal ileumda 48 saat açlık sonucu oluşan bu farklılığın medial jejunumda ve proksimal ileumda görülmediği vurgulanmaktadır. Açlık sonucu fare ince bağırsağında oluşan histolojik değişikliklerle (12, 27) fonksiyonel farklılıklar arasında bir ilişki kurulamamıştır.

PGF_{2α}'nın mide bağırsak sisteminde hem uzunlamasına ve hem de dairesel düz kasları kastığı bilinmektedir (29). Yine PGF_{2α}'nın da içinde olduğu prostaglandin tiplerinin ince bağırsak mukozasında suyun emilimini azalttıkları, örnek olarak da kolera olaylarında oluşan çok sulu ishalin prostaglandin üretimi ve salgımasına bağlı olduğu belirtilmiştir (29). Prostaglandinlerin bu etkisini bağırsak mukozasında adenilat siklaz ve siklik AMP miktarını artırarak gösterdiği bildirilmektedir (29). Ancak farelerin ince (26) ve kalın bağırsağında (25, 26) hücre içi siklik AMP miktarını artıran maddelerin, açlık durumunda tokluğa göre daha fazla sekresyon doğurmadığı buna karşılık hücre içi Ca⁺⁺ miktarını artıran bethanechol (asetilkolin türevi) gibi agonistlerin daha sekresyona neden olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde hücre içi Ca⁺⁺ miktarını artıran asetilkolinin açlıkta fare distal ileumunda daha fazla kasılma oluşturduğu tesbit edilmiştir (24).

PGF_{2α}'nın aç distal ileumda maksimum kasılmanın %50'si kasılmayı oluşturan medyan efektif dozu (ED₅₀) 3 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Buna karşın toklarda bu değer PGF_{2α} için kullanılan konsantrasyonların en düşüğü olan 1 ng/ml'den de düşük olduğu görülmüştür. Buna göre distal ileumda her 2 grubun PGF_{2α}'ya karşı reseptör affinitelerinin aynı olduğu bir gerçek olarak görülebilir. Fakat, bilinen diğer bir gerçek de reseptör affinitelerinin karşılaştırılması ancak aktif olarak kullanılan reseptörlerin "receptor reserve" az olması ile mümkündür (25). Fare ince bağırsağında, aktif olmayan reseptör miktarı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak, fare ince bağırsak hareketleri, 48 saat açlıkta PGF_{2α}'nın kullanılması durumunda distal ileumda toklardakine göre belirgin olarak artmamaktadır. Hatta düşük konsantrasyonlarda tok bağırsakta elde edilen kasılmaların aç olandan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İnce bağırsağın incelenen diğer kısımlarında

(medial jejunum, proksimal ileum) ise $PGF_{2\alpha}$ ne tokluk ne de açlık durumunda ölçülebilecek kasılmalar oluşturmamıştır. Buna neden olarak, fare ince bağırsağı boyunca prostaglandine ait reseptörlerin dağılımının farklı olabileceği ama muskarinik reseptörlerin aksine 48 saat açlıkta distal ileumda bulunan bu reseptörlerin daha duyarlı hale gelmediği düşünülebilir. Öte yandan hücre içi sıklık AMP düzeyini artırarak etkisini gösteren maddelerin fare ince (26) ve kalın bağırsağında (25, 26) açlık sonucu farklı bir sekresyon oluşturmamalarındaki neden, burada prostaglandinin açlık durumunda toklara göre daha büyük bir kasılma oluşturmamasına cevap olabilir. Prostaglandinlerin etkilerini adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluşturduklarına ilişkin görüşler de (10) bulunmaktadır. Prostaglandinlerin adrenerjik reseptörleri daha duyarlı hale getirdiğine inanılan bu çalışmalar göz önüne alındığında açlık durumunda bu reseptörlerin muskarinik reseptörlerde olduğu gibi bir değişime uğramaması da ihtimal dahilindedir.

Fare ince bağırsağında hem asetilkolin ve hem de $PGF_{2\alpha}$ 'ya karşı görülen segmenter farklılığın, kalın bağırsakta da görülüp görülmeyeceğinin araştırılması düşünülmektedir. Ayrıca her iki bağırsakta bu uyancıların dışında E. coli toksini gibi toksinlerin veya değişik yollarla kasılma oluşturan uyancıların etkilerinin incelenmesinin de konuya açıklık getireceğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

- Bennett, K., Eley, G. and Scholes, G.B. (1968). *Effect of prostaglandins E₁ and E₂ on human, guinea-pig and rat isolated small intestine*. Br J Pharm, 34, 630-638.
- Bennett, K., Eley, G. and Scholes, G.B. (1968). *Effect of prostaglandins E₁ and E₂ on intestinal motility in the guinea-pig and rat*. Br J Pharm, 34, 639-647.
- Bennett, K., and Fleshler, B. (1970). *Prostaglandins and the gastrointestinal tract*. Gastroenterol, 59, 790-800.
- Bueno, L., Fioramonti, J. and Ruckebusch, Y. (1975). *Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep*. J Physiol, 249: 69-85.
- Bueno, L. and Ruckebusch, Y. (1977). *Migrating myoelectric complexes: Disruption enhancement and disorganization*. In: Gastrointestinal Motility in Health and Disease, ed. Duthie, H.L. MTP Press Ltd, Lancaster.
- Burakoff, R., Nastos, E. and Won, S. (1990). *Effects of F_{2\alpha} and of indomethacin on rabbit small and large intestinal motility in vivo*. Am J Physiol, 258, G231-G237.
- Carey, H. V. (1992). *Effects of fasting and hibernation on ion secretion in ground squirrel intestine*. Am J Physiol, 263, R1203-1208.
- Carey, H.V. and Tucker, K.E. (1991). *Intestinal secretion is altered by the absence of luminal contents in piglets*. Gastroenterol, 100, A681.
- Carlson, G.M., Bedi, B.S. and Code, C.F. (1972). *Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex*. Am J Physiol, 222, 1027-1030.
- Clegg, P.C. (1966). *Antagonism by prostaglandins of the responses of various smooth muscle preparations to sympathomimetics*. Nature, 5028, 1137-1139.
- Fried, J., Santhanakrishnan, T.S., Himizu, J., Lin, C.H., Ford, S. H., Rubin, B. and Grigas, E. O. (1969). *Prostaglandin antagonists: Synthesis and smooth muscle activity*. Nature, 223, 208-210.
- Goodlad, R.A. and Wright, N.A. (1984). *The effects of starvation and refeeding on intestinal cell proliferation in the mouse*. Virchows Arch [Cell Pathol], 45, 63-73.
- Horton, E.W. (1963). *Action of prostaglandin E₁ on tissues which respond to bradykinin*. Nature (London), 200, 892-893.
- Horton, E. W. and Main, I.H.M. (1963). *A comparison of the biological activities of four prostaglandins*. Brit J Pharmacol, 21, 182-189.
- Horton, E.W. and Main, I.H.M. (1965). *A comparison of the actions of prostaglandins F_{2\alpha} and E₁ on smooth muscle*. Brit J Pharmacol, 24, 470-476.
- Karim, S.M. M. and Hillier, K. (1968). *A sensitive method for the assay of prostaglandins E₁, E₂, F_{1\alpha} and F_{2\alpha}*. Europ J Pharmacol 169, 328-341.
- Khairallah, P.A., Page, I.H. and Turker, R.K. (1967). *Some properties of prostaglandins E₁ action on muscle*. Arch Int Pharmacodyn, 169, 328-341.
- Mathias, J.R., Carlson, G.M., Bertiger, G., Martin, J.L. and Cohen, S. (1977). *Migrating action potential complex of cholera: a possible prostaglandin-induced response*. Am J Physiol, 1, E529-E534.
- Nzegwu, H.C., Young, A. and Levin, R.J. (1987). *Effect of starvation and refeeding on electrogenic ion transport in the rat colon: a model for famine diarrhoea*. Gut, 28, A1395-A1396.
- Read, N.W. (1980). *The migrating motor complex and spontaneous fluctuation of transmural potential difference in the human small intestine*. In: Gastrointestinal motility, ed Christensen, J. New York: Raven Press.
- Read, N.W., Smallwood, R.H., Levin, R.J., Holdsworth, C.D. and Brown, B.H. (1977). *The relationship between changes in intraluminal pressure and transmural potential difference in the human and canine jejunum in vivo*. Gut, 18, 141-151.
- Ruckebusch, M. and Fioramonti, J. (1975). *Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats*. Gastroenterol, 68, 1500-1508.
- Sanner, J.H. (1969). *Antagonism of Prostaglandin E₁ by 1-Acetyl-2-(8-Chloro-10, 11-Dihydrodibenz, [b, f] [1,4] Oxazepine-10-Carbonyl) Hydrazine (SC-19220)*. Arch Int Pharmacodyn, 180, 46-50.
- Sağmanlıgil, V., Emre, B. and Çelebi, F. (1994). *Aç ve tok farelerde medial jejunum, proksimal ve distal ileumda asetilkolinin oluşturduğu kasılmalar ile elde edilen non-kümülatif cevap eğrileri*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 41, 456-468.
- Sağmanlıgil, V. and Levin, R.J. (1993). *Electrogenic ion secretion in proximal, mid and distal colon from fed and starved mice*. Comp Biochem Physiol, 106C, 449-456.
- Sağmanlıgil, V. and Levin, R.J. (1995). *Effects of dietary deprivation on small and large intestinal ion transport in the mouse*. AÜ Vet. Fak. Derg., 42 (3) (Baskıda).

27. Sun, T.P. (1927). *Histophysiological study of the epithelial changes in the small intestine of the albino mouse after starvation and refeeding*. The Anatomical Record, 34, 341-349.
28. Üstünes, L. (1993). *İzole kobay ileumu preparatı. İzole Organ Preparatları I. Düz Kas Preparatları*, Türk Farmakoloji Demeği Eğitim Sempozyumları Dizisi II, 65-127, Ankara.
29. Yılmaz, B. (1992). *Prostaglandinler*. A.Ü. Vet Fak. Derg. 37, 516-537.
30. Young, A. and Levin, R.J. (1987). *The effects of glucose feeding during starvation on rat jejunal secretion*. Proc Nutr Soc, 46, 24A.
31. Young A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea famine and malnutrition: Investigations using a rat model: I. Jejunal hypersecretion induced by starvation*. Gut, 31, 43-53.
32. Young, A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea famine and malnutrition: Investigations using a rat model: I. Ileal hypersecretion induced by starvation*. Gut, 31, 162-169.
33. Young, A., Nzegwu, H. and Levin, R.J. (1988). *Glucose feeding during starvation and its effects on secretion on the rat ileum and colon*. Proc Nutr Soc, 47, 144A.