

## ASETİLKOLİN VE PGF<sub>2α</sub> 'NIN KOBAY İNCE BAĞIRSAK TONUSU ÜZERİNE ETKİLERİ

Vedat SAĞMANLIGİL\*

Mehmet İRİADAM\*\*

Meltem ŞİRELİ\*

Bahri EMRE\*\*\*

### The effects of acetylcholine and PGF<sub>2α</sub> on the motility of guinea-pig small intestine.

**Summary:** In this study, 12 adult albino guinea-pigs (weight 300-350 gr) were used. The control group (fed) was allowed water and food at libitum. In the experimental group, water was given ad libitum but the food was removed for 72 hr before the animals were used. On the days of use, the guinea-pigs were killed by cervical dislocation and a mid line incision was made in the peritoneal cavity. The small intestinal segments (2 cm) were identified, removed and flushed with tyrode solution. These segments included-first, the mid jejunum 100 cm to the ileo-caecal junction and second, the mid ileum 40 cm to the ileo-caecal junction. After tying off both end of the segments with a ligature, they were placed in the isolated organ bath and their movements were recorded on a kymograph by means of a universal lever.

Acetylcholine was used as the muscarinic cholinergic secretagogue. Different concentrations of the acetylcholine were added to the bathing fluid (tyrode) at two and those of PGF<sub>2α</sub> at four minute intervals and the tissue was washed twice between two doses. In the fed and 72hr starved small intestinal segments, the means of the amplitudes of the contractions induced by different concentrations of acetylcholine and PGF<sub>2α</sub> were shown on the non-cumulative concentration response curves.

At the beginning, using acetylcholine at the dose of  $3 \times 10^{-5}$  M in both fed and starved mid jejunum and ileum showed that the amplitude of contraction obtained in the starved jejunum was significantly bigger than that in the fed one. In contrast to this, the contraction of the starved ileum was significantly lower than that of the fed (both  $p < 0.01$ ). These significant differences disappeared after using varies concentrations of PGF<sub>2α</sub> (except at 100 ng/ml) and acetylcholine.

The contractions caused by PGF<sub>2α</sub> in both small intestinal segments were not as big as those obtained by using acetylcholine. As it happened with acetylcholine ( $3 \times 10^{-5}$  M), PGF<sub>2α</sub> at the dose of 100 ng/ml caused significantly bigger contractions in the starved mid jejunum and fed ileum compared to the fed mid jejunum and starved ileum respectively (both  $p < 0.05$ ).

**Özet:** Bu çalışmada, 12 adet ergin beyaz kobay (300-350 gr) kullanıldı. Kontrol grubuna (tok) suları ve yemleri ad libitum verildi. Deney grubundakilere (aç), suları ad libitum verildi fakat hayvanlar denemeden önce 72 saat aç bırakıldılar. Kobaylar boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü ve karın bölgeleri açıldı. İnce bağırsak segmentleri tespit edildikten sonra çıkarılan 2

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

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

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

cm'lik parçaların lumenleri tyrode ile temizlendi. Bu segmentlerden birincisi, medial jejunum ileo-sekal noktaya 100 cm ve ikincisi, medial ileum ileo-sekal noktaya 40 cm uzaklıktaki parçalar olmak üzere iki tanedir. Bu parçaların her iki ucu dikiş ipliği ile bağlandıktan sonra izole organ banyosuna yerleştirildi ve bağırsak hareketleri üniversal kaldırmaç ile kimoğraf üzerine kaydedildi.

Asetilkolin, muskarinik kolinerjik uyarıcı olarak kullanıldı. Asetikolinin değişik konsantrasyonları tyrode içerisine ikişer dakika ara ile,  $PGF_{2\alpha}$ 'nunkiler ise dörder dakika ara ile katıldı ve iki doz arasında doku iki kez yıkandı. Tok ve 72 saat aç ince bağırsakta, asetilkolin ve  $PGF_{2\alpha}$ 'nın değişik konsantrasyonları ile oluşan kasılmaların ortalamaları kümülatif olmayan konsantrasyon cevap eğrileri şeklinde gösterildi.

Başlangıçta, asetilkolinin  $3 \times 10^{-5}$  M'lik konsantrasyonunun tok ve 72 saat aç medial jejunum ve ileumda kullanılması ile, aç jejunumda oluşan kasılmanın boyutu toktakinden (kontrol grubu) daha büyük iken tersine, tok medial ileumda açtakinden (deney grubu) daha büyük bir kasılma gözlemlendi. Her iki farklılık da istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.01$ ). Bu farklılıklar,  $PGF_{2\alpha}$  (100 ng/ml'lik doz hariç) ve asetilkolinin değişik konsantrasyonlarının kullanılmasından sonra ortadan kalktı.

Her iki ince bağırsak parçasında  $PGF_{2\alpha}$  tarafından oluşturulan kasılmalar, asetilkolinin doğurdukları kadar büyük değildi.  $PGF_{2\alpha}$ 'nın 100 ng'lık dozu, aç medial jejunum ve tok ileumda başlangıçta asetilkolinin oluşturduğu gibi, tok medial jejunum ve aç ileumdan daha büyük kasılmalar doğurdu. Bu farklılıklar da istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ).

## Giriş

Açlığın ve yetersiz beslenmenin bağırsak salgısı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar, asetilkolin, siklik adenosin mono fosfat (cAMP) ve 5-hidroksitriptofan (5HT) gibi agonistlerin ve E. coli toksini gibi bakteri toksinlerinin denenmesi ile tokluğa göre ince (9, 10, 37, 38) ve siklik AMP hariç diğerleri ile kalın bağırsakta (23, 31, 32) salgının arttığını göstermektedir. Bu aşırı salgının tedavi edilemeyen ve çoğunlukla bakteriyel kaynaklı olmayan ishale ve ardından da ölüme neden olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (17). İshal konusunda araştırma yapan Chang ve Field (12) ishale artırılmış bağırsak tonusuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu değerlendirmeler aşırı salgı doğuran açlığın ve uzun süreli yetersiz beslenmenin tonus üzerine etkisinin olabileceği ihtimalini desteklemektedir. Bu amaçla açlıkta değişik hayvanlarda in vivo koşullarda yapılan çalışmalarda (4, 5, 11, 26, 27), bağırsak düz kaslarında yer değiştiren bir elektriksel aktivitenin oluştuğu gösterilmektedir.

Yukarıda belirttiğimiz agonistlerden asetilkolin, 5HT, E. coli toksini gibi etkenlerin yanında histamin ve prostaglandinin kobay, rat, fare ve tavşan ince bağırsağında kasılmalar oluşturup bağırsak tonusunu değiştirdikleri de-

ğişik çalışmalarda bildirilmektedir (18, 19, 21, 30, 34, 35). Bunlardan asetilkolin ile yapılan denemelerde (15, 37, 38) bağırsak hareketleri ve emilimi arasında pozitif bir ilişkiden söz eden hipotez de (15) çürütülmüştür. Kobay ileumunda yapılan çalışmalarda (8, 20, 22, 24), yüksek dozda asetilkolin tarafından oluşturulan kasılmaların izole organ banyosundaki  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  konsantrasyonu ile direk ilişkili olduğu fakat düşük dozdaki asetilkolinin yüksek konsantrasyondaki  $Ca^{++}$  tarafından baskılandığı bildirilmiştir. Sonuçta asetilkolinin hem emilimi azaltıp salgıyı artırdığı (37, 38) hem de bağırsak tonusunu değiştirdiği (29, 33, 35) bugün için bilinmektedir. Bunun yanında bağırsak içerisinde doğal olarak yüksek bir duyarlılık yaratan prostaglandinlerin de bağırsak hareketlerinin kontrolünde rol oynadığı kanıtlanmıştır (1, 2, 3, 4, 7).

Açlığın bağırsak tonusu üzerine etkilerini görmek amacıyla fare ince bağırsağında yapılan önceki denemelerde asetilkolin (29) ve  $PGF_{2\alpha}$ 'nın (30) etkileri gözlenmiş her iki agonistin de ince bağırsak boyunca farklı segmenter cevapları oluşturduğu özellikle asetilkolinin aç fare distal ileumunda toklardakine göre daha büyük kasılmalar gösterdiği tesbit edilmiştir.

Bu çalışmada, kobay ince bağırsağında açlık durumunda in vitro koşullarda asetilkolin ve PGF<sub>2α</sub>'nın bağırsak tonusuna etkileri ve segmenter farklılığın olup olmadığının tesbiti amaçlanmıştır. Bu tür çalışmaların son yıllarda özellikle geri kalmış ülkelerde açlığın ve uzun süreli besinsel yetersizliğin (malnutrition) ölümlere yol açan ishalle sonuçlanmasının nedenlerine ışık tutacağına inanmaktayız.

### Materyal ve Metot

Araştırmada, 300-350 gr ağırlığında 12 adet beyaz kobay kullanıldı. Hayvanlar tok ve 72 saat aç olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Başlangıçta 6'şar olarak ayrılan gruplardan aç bırakılan 2 hayvanın ince bağırsağı değerlendirilemedi, böylece 6 tok 4 aç hayvan denemeye alındı. Her iki gruptaki hayvanlara suları *ad libitum* verildi. Kontrol grubu olarak değerlendirilen ilk gruba (toklar) yemleri *ad libitum* verilirken, ikinci gruptakilere denemeden önce 72 saat yem verilmedi. Bu sürelerin sonunda kobaylar önce 0.2 cc ketalar verilerek sakinleştirildi ve boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü. Karın bölgesi makasla kesilerek açıldı ve ince bağırsak alınarak tyrode çözeltisi (NaCl 8 gr, KCl 0.2 gr, CaCl<sub>2</sub> 0.2 gr, MgCl<sub>2</sub> 0.1 gr, NaHCO<sub>3</sub> 1 gr, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.05 gr ve 1 litre distile su) içerisine konuldu. Bağırsak, çevresindeki mezenterik dokudan dikkatlice arındırıldı ve her biri ikişer cm olmak üzere iki parça alındı. Bunlar sekumla ileumun birleşme yerinin 100 cm yukarısından alınan medial jejunum ve yine bu birleşme yerinin 40 cm yukarısındaki alınan medial ileum olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Bu birleşme yerinin hemen yukarısından alınan distal ileum anatomik olarak eğri bir duruş gösterip izole organ banyosunda tesbiti de güç olduğundan değerlendirilemedi. Bu iki parçanın lumenleri tyrode çözeltisi ile yıkılarak temizlendi. Daha sonra tyrode solusyonu içerisinde 4 saat 4°C'da bekletildi. Buradaki amaç bağırsaktaki spontan peristaltizm olasılığını ortadan kaldırmaktı (33). Bekleme süresini takiben bağırsak parçalarının her iki ucu bağlanarak kapatıldı. 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 dak. beklendi ve ilk olarak asetilkolinin deneyimizde kullanılacak en yüksek konsantrasyonu (3x10<sup>-5</sup> M) verildi. Dokunun iki kez yıkanmasını takiben 20 dak. dokunun eski tonusunu kazanması için beklendi ve PGF<sub>2α</sub>'nın 1, 3, 10, 30, 100, 300 ng/ml'lik konsantrasyonları dörder ve ardından

20 dak. beklenerek asetilkolinin 10<sup>-7</sup>, 3x10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 3x10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> ve 3x10<sup>-5</sup> M'lık konsantrasyonları ikişer dakikalık aralarla solusyona katıldılar. Her doz için yıkama işlemi, prostaglandinin verilmesini takiben 2 dak., asetilkolinin ise verilmesini izleyen ve cevabın oluşması için yeterli görülen 30 saniyenin sonunda yapıldı. Organ banyosunun ısısı 37°C'da muhafaza edildi ve tüp içindeki tyrode eriyiği, deneyin başlangıcından sonuna kadar %95 O<sub>2</sub>-%5 CO<sub>2</sub> gaz karışımıyla havalandırıldı.

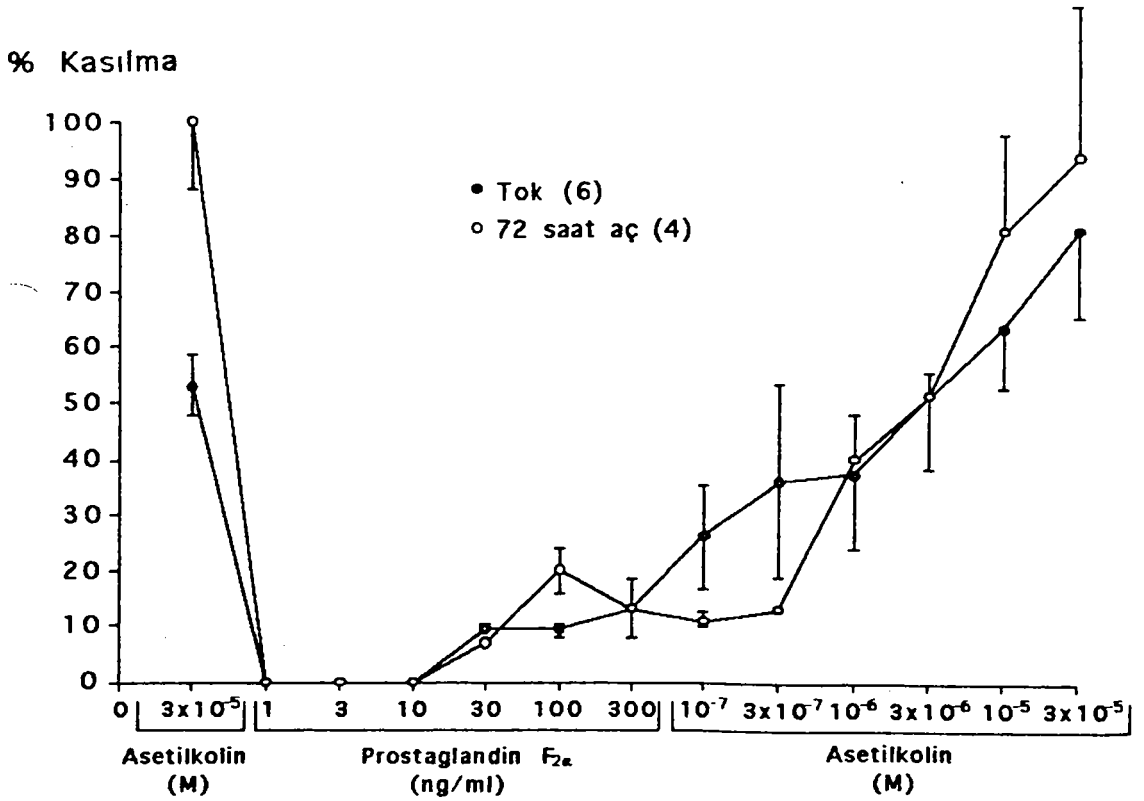
Kümülatif olmayan konsantrasyon-cevap eğrileri, asetilkolin ve PGF<sub>2α</sub>'nın değişik konsantrasyonlarında elde edilen kasılmalar milimetrik olarak ölçüldükten ve ortalamaları alındıktan sonra en yüksek kasılma ortalaması %100 olarak tanımlanarak ve diğer tüm kasılmaların ortalama değerleri bu yüzdeye göre hesaplandıktan sonra grafik üzerinde gösterildi.

İstatistiksel olarak, tok ve aç bağırsak parçasından elde edilen kasılma değerlerinin (mm) karşılaştırmaları asetilkolin ve PGF<sub>2α</sub>'nın her konsantrasyonu için ayrı olacak şekilde "Student-t test" ile yapıldı (33).

### Bulgular

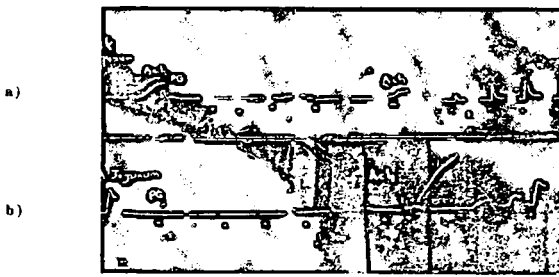
Medial jejunumda, ilk olarak kullanılan asetilkolinin en yüksek konsantrasyonu (3x10<sup>-5</sup> M) ile 72 saat aç dokularda elde edilen kasılmaların ortalaması tok olana göre %78 oranında daha büyük ve istatistiksel olarak önemli (p<0.01) bulundu. Aynı zamanda deney boyunca gerek PGF<sub>2α</sub> ile ve gerekse asetilkolin ile elde edilenlerin içerisinde en yüksek olan bu değer %100 kabul edilerek diğer kasılma ortalamalarının yüzdeleri buna göre hesap edildi (Şekil 1 ve 2).

Asetilkolinin bu büyük dozunu izleyen yıkama ve 20 dakikalık beklemeden sonra PGF<sub>2α</sub>'nın değişik konsantrasyonları denendi. PGF<sub>2α</sub> düşük konsantrasyonlarında (1, 3 ve 10 ng/ml) tok ve aç dokularda kasılma oluşturmazken, 30 ng/ml ile sırasıyla tok dokuda %9 ve aç dokuda %7 oranında küçük ve istatistiksel açıdan önem ifade etmeyen kasılmalar doğurdu. PGF<sub>2α</sub>'nın dozu arttırıldığında (100 ng/ml) tok medial jejunumda oluşan kasılmanın boyutu (%9) bir önceki doza göre değişmezken aç dokuda bu değer %20 idi ve tok olana göre farklılık önemli bulundu (p<0.05). PGF<sub>2α</sub>'nın denen en yüksek konsantrasyonu her iki dokuda da eşit boyutta (%13) kasılmalara neden oldu.



Şekil 2. Medial jejunumda, tok ve 72 saat aç kobaylarda,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ve asetilkolinin çeşitli konsantrasyonlarda serozal verilmesiyle elde edilen kümülatif olmayan konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalama standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 2. Non-cumulative concentration response curves of the medial jejunum from fed and 72hr starved guinea-pigs to the serosal addition of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  and acetylcholine at various concentration. Results are plotted as mean SE.



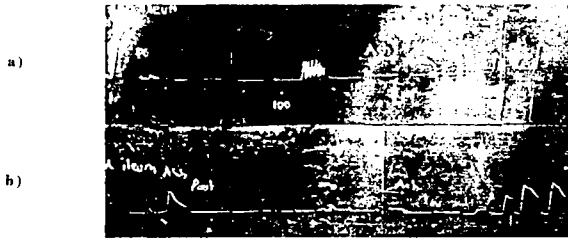
Şekil 1. Medial jejunumda, tok (a) ve 72 saat aç (b) kobaylarda,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ve asetilkolinin çeşitli konsantrasyonlarda serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

Figure 1. The contractions of the mid jejunum from fed (a) and 72 hr starved (b) guinea-pigs to the serosal addition of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  and acetylcholine at various concentration.

Tok ve 72 saat aç medial jejunumda,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın denenmesinden sonra asetilkolin yine yıkama ve belirli bir süre beklemeden (20 dak.) sonra düşük konsantrasyonlarından başla-

arak denendi. Asetilkolinin denenen en düşük iki konsantrasyonunda ( $10^{-7}$  ve  $3 \times 10^{-7}$  M) tok dokuda (%26 ve 36) aç olana göre (%11 ve 13) daha büyük fakat istatistiksel olarak önem ifade etmeyen kasılmalar gözlemlendi. Doz arttıkça beslenme bakımından farklı bu iki dokuda oluşan kasılma yüzdeleri birbirine daha yakın olarak tespit edildi. Bu değerler  $10^{-6}$  M için sırasıyla %37 ve 40 iken,  $3 \times 10^{-6}$  M'lık konsantrasyonda her iki dokuda elde edilen kasılma yüzdeleri aynı bulundu (%51). Asetilkolinin konsantrasyonu yükseldikçe tok dokuda elde edilen kasılma değerlerini yakalayan aç doku cevapları en yüksek iki konsantrasyonda ( $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M) %80 ve 90 iken tok dokuda bu değerler %63 ve 80 olarak tespit edildi fakat aralarındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Medial jejunumda  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ve asetilkolinin değişik konsantrasyonlarında oluşturulan kasılmalar ile hazırlanan kümülatif olmayan konsantrasyon-cevap eğrisi (Şekil 2) incelendiğinde, asetilkolin ile elde edilen kasılmalarda tok ve aç bağırsak arasında medyan efektif dozlar



Şekil 3. Medial ileumda, tok (a) ve 72 saat aç (b) kobaylarda, PGF<sub>2α</sub> ve asetilkolinin çeşitli konsantrasyonlarda serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

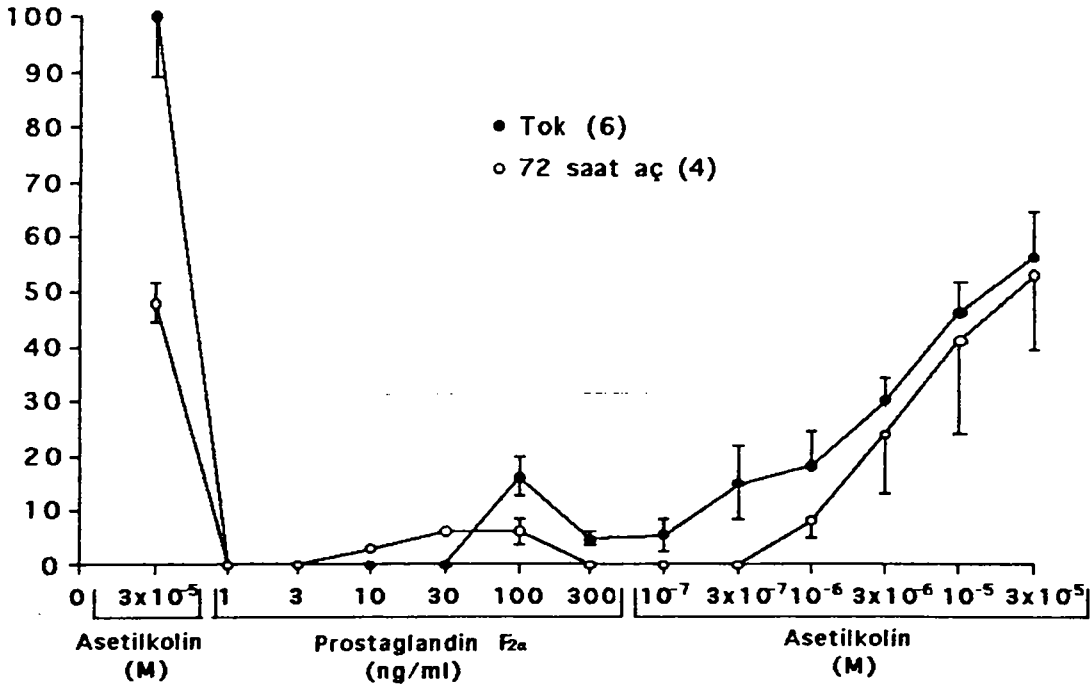
Figure 3. The contractions of the mid jejunum from fed (a) and 72 hr starved (b) guinea-pigs on the serosal addition of PGF<sub>2α</sub> and acetylcholine at various concentration.

(ED<sub>50</sub>) açısından çok büyük bir fark gözlenmedi. Aç medial jejunumdaki değer  $3 \times 10^{-6}$  M, tok olanda ise  $10^{-6}$  M olduğu tespit edildi.

Medial ileumda, medial jejunumun tersine asetilkolinin başlangıçta kullanılan en yüksek konsantrasyonu ( $3 \times 10^{-5}$  M) tok dokuda en yüksek kasılmayı oluşturdu (Şekil 3 ve 4). Tok ileumda başlangıçta oluşan ve deney boyunca elde edilen kasımlara göre en yüksek bulunan bu kasılma %100 olarak değerlendirildiğinde, aç dokuda elde edilen kasılma boyutu %48 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark da istatistiksel yönden önemli bulundu ( $p < 0.01$ ).

Asetilkolinin bu başlangıç dozundan sonra PGF<sub>2α</sub>'nin denenen en düşük konsantrasyonlarında (1 ve 3 ng/ml) tok ve aç dokuda kasılma görülmedi. PGF<sub>2α</sub>'nin 10 ve 30 ng/ml'lik konsantrasyonlarında tok medial ileumdan cevap alınamamasına karşın 72 saat aç dokuda düşük boyutta (%3 ve 6) kasılmalar gözlemlendi. PGF<sub>2α</sub>'nin dozunu arttırdığımızda (100 ng/ml) aç bağırsakta bir önceki cevabın (%6) aynısı elde edilirken, tok bağırsakta bu değer %16 idi ve aralarındaki farklılık istatistiksel yönden önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). PGF<sub>2α</sub>'nin denenen en yüksek konsantrasyonunda (300 ng/ml) her iki dokuda %5 dolayında kasılma görüldü.

#### % Kasılma



Şekil 4. Medial ileumda, tok ve 72 saat aç kobaylarda, PGF<sub>2α</sub> ve asetilkolinin çeşitli konsantrasyonlarda serozal verilmesiyle elde edilen kümülatif olmayan konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalama standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 4. Non-cumulative concentration response curves of the medial ileum from fed and 72 hr starved guinea-pigs to the serosal addition of PGF<sub>2α</sub> and acetylcholine at various concentration. Results are plotted as mean SE.

Medial ileumda,  $PGF_{2\alpha}$ 'nın değişik konsantrasyonlarında denenmesinden sonra medial jejunumda olduğu gibi bu kez küçük konsantrasyonlarından başlayarak asetilkolin uygulaması yapıldı. Bu denemelerde başlangıçtaki dozun tekrarı da ( $3 \times 10^{-5}$  M) dahil olmak üzere asetilkolinin denenene bütün konsantrasyonlarında toklar lehine bir tablo gözlemlendi fakat aç dokuda elde edilen kasılmalar ile aralarında istatistiksel olarak herhangi bir fark görülemedi. Asetilkolinin denenene konsantrasyonlarında tok ileum parçasında elde edilen kasılma yüzdeleri %5, 15, 18, 30, 46 ve 56 iken aç dokuda bu değerler sırasıyla %0, 0, 0, 8, 24, 41 ve 53 olarak tespit edildi.

Medial ileumda  $PGF_{2\alpha}$  ve asetilkolinin değişik konsantrasyonlarında oluşturulan kasılmalar ile hazırlanan kümülatif olamayan konsantrasyon-cevap eğrisini (Şekil 4) incelediğimizde, asetilkolin ile elde edilen kasımlarda tok ve aç bağırsak arasında medyan efektif dozlar ( $ED_{50}$ ) açısından farklılık gözlemlendi. Aç medial ileumda bu değer  $3 \times 10^{-6}$  M iken, tok segmentde  $10^{-5}$  M olarak tespit edildi.

### Tartışma ve Sonuç

Aç köpeklerde Bueno ve ark. (5, 6) tarafından yapılan *in vivo* denemelerde gözlemlenen düzensiz ve bunu izleyen düzenli bağırsak hareketlerinin benzerinin Ruckebusch ve ark. (35) tarafından kobaylarda da görüldüğü rapor edilmiştir.

Mevcut kanıtlar (4, 16, 28) prostaglandinlerin normalde bağırsak tonusu ve salgısını etkilediğini göstermektedir. Açlık sonucu oluşabilecek tonus değişikliklerini gözlemleyebilmek amacıyla deneğimiz agonistlerden biri olan  $PGF_{2\alpha}$  ile fare ince bağırsağında olduğu gibi (30), kobay ince bağırsağında da asetilkolinin ile elde edilen boyutta kasılmalar oluşmadı. İki uyarıcının etki şekillerini karşılaştırdığımızda, etkisini direkt olarak muskarinik reseptörlere bağlanarak gösteren asetilkolinin, hücre içi siklik AMP düzeyini artırarak indirek veya diğer bir görüşe göre (13) adrenerjik reseptörlere bağlanarak etkisini gösteren  $PGF_{2\alpha}$ 'ya göre ince bağırsak düz kası üzerine daha etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Daha önce fare ve rat ile yapılan ve ince bağırsakta açlık durumunda salgılama fonksiyonunun incelendiği çalışmalarda da (32, 37, 38) hücre içi siklik AMP düzeyini arttıran maddelerin tokluğa göre daha fazla salgı oluşturmadıkları, buna karşın kolinerjik uyarıcıların önemli oranda farklılık gösteren salgı doğurdıkları tespit edilmiştir. Öte yandan

$PGF_{2\alpha}$ 'nın 100 ng/ml'lik konsantrasyonu dışındakilerin aç veya tok medial jejunumda ve ileumda istatistiksel farklılık gösterecek kasılmalar oluşturmadıkları gözlemlendi.  $PGF_{2\alpha}$ 'nın medial jejunumda aç doku, medial ileumda ise tok doku lehine farklılık gösteren bu etkisi, yine aynı dokularda başlangıçta asetilkolin ile elde edilen kasılmalar ile boyut açısından olmasa da nitelik olarak benzerlik göstermekte ve anlam ifade etmektedir.  $PGF_{2\alpha}$  küçük de olsa kobay medial jejunumda kasılmalar oluştururken, farede medial jejunumda açlık ve tokluk durumunda herhangi bir etki göstermediği Sağmanlıgil ve ark. (30) tarafından vurgulanmaktadır.  $PGF_{2\alpha}$ 'nın fare ileumunda da etkisini gösteren aynı çalışmada proksimal kısımlarda prostaglandinin etkisi görülmezken distal bölgede benzer konsantrasyon artışı ile bağlantılı olarak düzenli olmayan kasılmalar tespit edildiği belirtilmiştir. O çalışmada farklı olarak fare distal ileumunda  $PGF_{2\alpha}$  düşük konsantrasyonlarında daha etkili bulunmuştu. Bu çalışmada anatomik özelliği nedeniyle kobay distal ileumunu kullanmadığı için ileum açısından karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır. Yine değişik *in vitro* çalışmalarda (19, 21, 36)  $PGF_{2\alpha}$ 'nın düşük konsantrasyonlarında rat, tavşan, yarasa ve kobay ileumunda uzunlamasına,  $PGF_{2\alpha}$ 'nın ise hem uzunlamasına hem de dairesel düz kaslarda kasılmalar oluşturduğu bildirilmiştir.

Kobay ince bağırsağında muskarinik ve kolinerjik bir madde olan asetilkolinin etkili bir konsantrasyonda başlangıçta denenmesi durumunda medial jejunumda açlıkta, medial ileumda ise tokluk durumunda maksimum kasılmaları oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçtan kobay ileumunun 72 saat açlıktan jejunuma göre daha fazla etkilendiği sonucu çıkabilir. Medial jejunumda prostaglandin ve ardından asetilkolinin kullanımı sonucunda tok dokuda asetilkolinin etkisi artarken aç olanda büyük bir değişiklik görülmemiştir. Medial ileumda ise tok dokuda asetilkolin ile başlangıçta elde edilen yüksek kasılmanın, deneyin sonlarında aynı konsantrasyon ile yarısı boyutunda oluşmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Dokuda yorgunluk nedeniyle olduğu düşünülen böyle bir farklılığın, diğer segmentlerde görülmemesi bu düşüncüyü bir parçada olsa zayıflatmaktadır. Kobay ileumunda asetilkolin ile yapılan çalışmalar (22, 24) ince bağırsağın bu kısmında asetilkolinin etkisinin direk olarak kolinerjik reseptörlere olduğunu, fakat inhibisyonun  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörleri tarafından sağlandığını bildirmektedir. Öte yandan, uyarılmış kobay ileumundan bırakılan asetilkolin etkisinin morfin ve benzeri

anesteziklerle azaltıldığına ilişkin görüş (14) hayvanların öldürülmesinden önce sakinleştirilmeleri amacıyla verilen anesteziklerin in vitro koşullarda dışarıdan verilen asetilkolin için de etkili olup olamayacağı sorusunu akla getirmektedir.

Tok ve 72 saat aç kobay medial jejunum ve ileumunda asetilkolinin oluşturduğu kasılmalar arasında ED<sub>50</sub> değerleri açısından karşılaştırma yaptığımızda, başlangıçta kullanılan dozu ( $3 \times 10^{-5}$  M) ile aç medial jejunumda maksimal kasılma oluşturan asetilkoline karşı reseptör affinitesi açısından büyük bir fark gözlemedi. Bu değer tok jejunumda  $10^{-6}$  M iken aç doku için  $3 \times 10^{-6}$  M olarak tespit edildi. Deneğin sonlarında aynı doz ile her iki doku arasında kasılma boyutu açısından fark görülmemesi de bu karşılaştırmayı desteklemektedir. Medial jejunumda olduğu gibi medial ileumda da aç dokunun asetilkolin için tespit edilen ED<sub>50</sub> değeri  $3 \times 10^{-6}$  idi, fakat tok ileumda daha büyük bir konsantrasyon olan  $10^{-5}$  M ile maksimal kasılmanın %50'si boyutundaki kasılma elde edildi. Reseptör affiniteleri açısından yaptığımız bu karşılaştırmaların daha anlamlı olabilmesi için kobay ince bağırsağındaki muskarinik reseptörlerin dağılımını bilmemiz gerekmektedir. Öte yandan bu tür bir karşılaştırmanın sağlıklı olabilmesi için "reseptör reserve" veya diğer bir ifadeyle aktif olmayan reseptörlerin az olması gerekmektedir (25). Kobay ince bağırsağında aktif olmayan reseptörlerle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak, kobay ince bağırsağında asetilkolin ve PGF<sub>2α</sub>'ın oluşturduğu kasılmalar açısından medial jejunum ve ileum arasında farklılık tespit edildi. Daha önce fare ince bağırsağında yapılan denemelerde gerek asetilkolin ile ve gerekse PGF<sub>2α</sub> ile medial jejunumda aç doku lehine bir farklılık görülmezken, kobayda 72 saat açlıkta daha büyük kasılmalar gözlemlendi. Farede proksimal ve distal kısımları incelenen ileumun, kobayda medial bölümü denendi ve aç dokudan daha büyük olduğu tespit edilen tok dokudaki kasılmalar ile faredeki proksimal ve distal ileuma göre farklılık gösterdi. Farede en büyük kasılmaların gözlemlendiği distal ileum, kobayda anatomik olarak kıvrımlı olduğundan ötürü denenemedi.

#### Kaynaklar

- Bennett, K., Eley, G. and Scholes, G.B. (1968). *Effect of prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on human, guinea-pig and rat isolated small intestine*. Br J Pharmacol, 34, 630-638.
- Bennett, K., Eley, G. and Scholes, G.B. (1968). *Effect of prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on intestinal motility in the guinea-pig and rat*. Br J Pharmacol, 34, 639-647.
- Bennett, K., Eley, K. G. and Stockley, H.L. (1976). *Inhibition of peristalsis in guinea-pig isolated ileum and colon by drugs that block prostaglandin synthesis*. Br J Pharmacol, 57, 335-340.
- 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<sub>2α</sub> and of indomethacin on rabbit small and large intestinal motility in vivo*. Am J Physiol, 258, G231-G237.
- Burgen, A.S.V. and Spero, L. (1970). *The effects of calcium and magnesium on the response of intestinal smooth muscle to drugs*. Br J Pharmacol, 40, 492-500.
- 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.F. (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.
- Chang, E.B. and Field, M. (1966). *Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease*. Gastroenterol, 1, 148-180.
- Clegg, P.C. (1966). *Antagonism by prostaglandins of the responses of various smooth muscle preparations to sympathomimetics*. Nature, 5028, 1137-1139.
- Cox, B.M. and Weinstock, M. (1983). *The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum*. Br J Pharma Chemother, 27, 81-92.
- Cummins, A.J. and Almy, T.P. (1953). *Studies on the relationship between motility and absorption in the human small intestine*. Gastroenterol, 49, 58, 66.
- 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.
- Helweg-Jarsen, P., Hoffmayer, H., Kieler, J., Thaysen, E.H., Thaysen, P. and Thygesen, P. (1952). *Famine disease in German concentration camps: complications and sequels*. Acta Med Scand, 274, 1-460.
- Hitotsubashi, S., Akagi, M., Saitou, A., Yamanka, H., Fujii, Y. and Okamoto, K. (1992). *Action of Escherichia coli heat-stable enterotoxin II on isolated sections of mouse ileum*. FEMS Microbiology Letters, 90, 249-252.
- Horton, F. W. and Main, I.H.M. (1963). *A comparison of the biological activities of four prostaglandins*. Brit J Pharmacol, 21, 182-189.
- Harwitz, L., Von Hagen, S. and Joiner, P.D. (1967). *Acetylcholine and calcium on membrane permeability and contraction of intestinal smooth muscle*. J General Physiol, 50, 1157-1172.

21. Karim, S.M.M. and Hillier, K. (1968). *A sensitive method for the assay of prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1</sub>α and F<sub>2</sub>α*. *Europ J Pharmacol*, 4, 205-210.
22. Kosterlitz, H.W., Lydon, R.J. and Watt, A.J. (1970). *The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α- and β-adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum*. *Europ J Pharmacol*, 39, 398-413.
23. 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.
24. Paton, W.D.M. and Vizi, E.S. (1969). *The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip*. *Br J Pharmacol*, 35, 10-28.
25. Przyborski, S.A. and Levin, R.J. (1993). *Enterocytes on rat jejunal villi but not in the crypts possess m3 mRNA for the M3 muscarinic receptor localized by in situ hybridization*. *Ex Physiol*, 78, 109-112.
26. 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. New York: Raven Press.
27. Ruckebusch, M. and Fioramonti, J. (1975). *Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats*. *Gastroenterol*, 68, 1500-1508.
28. Sanner, J.H. (1969). *Antagonism of Prostaglandin E<sub>2</sub> 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.
29. 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*. *AÜ. Vet Fak. Derg.*, 41, 456-468.
30. Sağmanlıgil, V., İriadam, M., Emre, B. and Şireli, M. (1995). *PgF<sub>2</sub>α'nın fare ince bağırsağına etkisi*. *AÜ Vet Fak Derg.* 43(2) (Baskıda).
31. Sağmanlıgil, V. and Levin, R.J. (1995). *Electrogenic ion secretion in proximal, mid and distal colon from fed and starved mice*. *Comp Biochem Physiol*, 106C, 449-456.
32. 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.* 43(2) (Baskıda).
33. Üstünes, I. (1993). *İzole kobay ileumu preparatı. İzole Organ Preparatları I. Düz Kas Preparatları, Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi II*, 65-127. Ankara.
34. Von Der Ohe, M.R., Camilleri, M. and Kvols, L.K. (1994). *A 5HT<sub>3</sub> antagonist corrects the postprandial colonic hypertonic response in carcinoid diarrhea*. *Gastroenterol*, 106, 1184-1189.
35. Weisbrodt, N.W. (1987). *Motility of the small intestine*. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd edn, ed. Johnson, L.R. Raven Press, New York.
36. Yılmaz, B. (1992). *Prostaglandinler*. *AÜ Vet Fak. Derg.* 37, 516-537.
37. Young, A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea famine and malnutrition: Investigations using a rat model: 1. Jejunal hypersecretion induced by starvation*. *Gut*, 31, 43-53.
38. Young, A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea famine and malnutrition: Investigations using a rat model: 1. Ileal hypersecretion induced by starvation*. *Gut*, 31, 162-169.