

## AAÇ VE TOK FARELERDE, MEDİAL JEJUNUM, PROKSİMAL VE DİSTAL İLEUMDA ASETİLKOLİNİN OLUŞTURDUĞU KASILMALAR İLE ELDE EDİLEN NON-KÜMÜLATİF CEVAP EĞRİLERİ

Vedat Sađmanlıgil<sup>1</sup>

Bahri Emre<sup>2</sup>

Fikret Çelebi<sup>3</sup>

Non-cumulative concentration-response curves for acetylcholine-induced contractions in mid jejunum, proximal and distal ileum from fed and starved mice.

**Summary:** *In this study, albino adult mice (weight 30-35 g) were used. The control group (fed) was allowed water and food ad libitum. In the experimental groups, water was given ad libitum but the food was removed for 24 and 48 hr before the animals were used. On the days of use, 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, a 2 cm tissue 25-27 cm ileo-caecal junction, ii-the proximal ileum, taken 10-12 cm to the ileo-caecal 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.*

*Acetylcholine was used as the muscarinic cholinergic secretagogue. Different concentrations of the acetylcholine were added to the bathing fluid (tyrode) at 2 minutes intervals. In the fed, 24 and 48 hr starved small intestinal segments, the means of the amplitudes of the contractions induced by different concentrations of acetylcholine were shown on the non-cumulative concentration response curves.*

*In 48 hr starvation, the amplitudes of the contractions induced by acetylcholine were bigger than those in the fed and 24 hr starved groups. This especially was observed in the distal ileum as the results of the 48 hr starved segment were significantly greater than those of the fed and 24 hr starved tissues.*

*The ED<sub>50</sub> s did not differ among the fed and starved proximal ileum suggesting that there was no change in the affinity of muscarinic receptor to acetylcholine. However, in the 48 hr starved mid jejunum and distal ileum, the ED<sub>50</sub> s were different from the fed and 24 hr starved segments.*

1. Arş. Grv. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
2. Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
3. Arş. Grv. Dr., K.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars.

*In conclusion, we have shown that the mouse small intestine responds to the 48hr starvation but not to the 24 hr and in the distal ileum, the increases of the amplitudes of the contractions after 48 hr starvation are greater than those in the mid jejunum and proximal ileum. Two possible explanations, i- distribution of the muscarinic receptors are different along the mouse small intestine and ii- affinity of the receptors changes after 48 hr starvation.*

**Özet:** *Bu çalışmada, beyaz ergin fareler (30-35 g ağırlığında ) kullanıldı. Kontrol grubuna (tok) suları ve yemleri tam olarak verildi. Deney grubundakilere, suları tam verildi fakat yemleri hayvanların kullanılmasından 24 saat ve 48 saat önce uzaklaştırıldı. Fareler kullanıldıkları gün, boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü ve karın bölgesi bir çizgi şeklinde açıldı. İnce bağırsak segmentleri tespit edildikten sonra çıkarıldı ve lumenleri tyrode ile temizlendi. Bu segmentler; i-medial jejunum, ileo-sekal noktanın 25-27 cm yukarisından alınan 2 cm'lik parça, ii-proksimal ileum, ileo-sekal noktanın 10-12 cm yukarisından alınan 2 cm'lik parça ve iii-distal ileum, ileo-sekal noktanın hemen yukarisından alınan 2 cm'lik parça olmak üzere üç tanedir. Bu parçaların her iki ucu dikiş ipliği ile bağlandıktan sonra izole organ banyosuna yerleştirildi.*

*Asetilkolin, muskarinik kolinerjik uyarıcı olarak kullanıldı. Asetilkolinin değişik konsantrasyonları, tyrode içerisine ikişer dakika ara ile katıldı. Tok, 24 ve 48 saat aç ince bağırsak segmentlerinde, değişik asetilkolin konsantrasyonlarının oluşturduğu kasılmaların boyutlarının ortalamaları, non-kümülatif cevap eğrilerinde gösterildi.*

*Asetilkolinin oluşturduğu kasılmaların boyutları, 48 saat açlıkta, tok ve 24 saat açlıkta oluşanlardan daha büyüktü. Bu durum özellikle, 48 saat açlıkta elde edilen sonuçların, tok ve 24 saat açlıkta elde edilenlerden önemli bir şekilde farklı olduğu distal ileumda gözlemlendi.*

*Proksimal ileumda, ED<sub>50</sub>'lerin tok ve aç gruplar arasında farklılık göstermemesi, muskarinik reseptörlerin asetilkoline karşı duyarlıklarının değişmediği şeklinde yorumlandı. Buna karşın, 48 saat aç medial jejunum ve distal ileumda, ED<sub>50</sub>'ler tok ve 24 saat aç olanlara göre farklıydılar.*

*Sonuç olarak, fare ince bağırsağının asetilkolinle kasılma durumunda, 48 saat açlığa, tok ve 24 saat açlıktan daha duyarlı olduğu ve distal ileumda, 48 saat açlıkta oluşan kasılmaların boyutlarındaki artışların, medial jejunum ve proksimal ileumda oluşanlardan daha büyük olduğu gösterildi. Bunların da, fare ince bağırsağında muskarinik reseptörlerin dağılımının farklı olması ve reseptörlerin duyarlılığının 48 saat açlıkta değişmesi nedenlerine bağlı olabileceği düşünülebilir.*

## Giriş

*Bağırsak hareketleri ile ilgili yapılan birçok çalışma, bağırsağı bölümlendirmede yetersiz kalsa da, düzenleyici maddelerin dağılımı, innervasyonu, deği-*

şik kasılma tipleri bölümlendirmemizde yardımcı olmaktadır. En belirgin farklar ince bağırsağın her iki ucu arasında görülmektedir. Bu iki kısım bağırsağın geri kalan kısımları ile birçok benzer özellik göstermeler de, hem duodenum hem de ileum değişik uyarıcılara karşı kendilerine has cevaplar vermektedirler. Duodenum, mideden boşalan içeriklere uyum sağlayarak kasılma aktivitesini değiştirip boşalmayı düzenlemeye yardım etmektedir (22). Diğer uçtan ileum, ince bağırsakta kalan içeriklerin kolona geçişini sağlamak zorundadır. Oluşan sıvı miktarı bağırsak boyunca farklılık gösterip, sindirim ve emilim olayları bağırsağın değişik alanlarında meydana geldiğinden (21), geri kalan bu bölgelerdeki hareketlerde de farklılık görülebilir.

Cummins ve Almy (6) bağırsak hareketleri ve emilim arasındaki ilişki üzerine yaptıkları çalışmalarda, pozitif bir ilişkiden söz etmektedirler. Bununla birlikte, insan ve rat ince bağırsağında *in vitro* yapılan çalışmalar (6, 24, 25), kolinerjik maddelerin emilimi azaltıp intestinal salgıyı artırdığını, antikolinerjik maddelerin ise bağırsak emilimini artırdığını göstermiştir.

Besinlerin uzaklaştırılmasının bağırsak sekresyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar, birçok agonistin ve bakteri toksinlerinin ratlarda, sincaplarda ve domuz yavrularında ince bağırsakta (3, 4, 24, 25), ratlarda ve farelerde kalın bağırsakta (12, 18) salgıyı artırdığını göstermektedir. Young ve Levin (23) daha ileri giderek açlığın ileumun emilim yapan özelliğini değiştirerek salgıyı doğurduğunu vurgulamaktadırlar.

Bu çalışmada, fare ince bağırsağında, açlık durumunda bağırsak hareketlerinin, *in vitro* koşullarda, salgı ve emilim mekanizmalarında olduğu gibi bir değişiklik gösterip göstermediğine ve bağırsak hareketlerinde segmenter farklılığın olup olmadığına bakılacaktır. Bu çerçevede bağırsak hareketlerini artırıcı kolinerjik bir madde olan asetilkolinin değişik konsantrasyonları, tok ve değişik saatler için aç bırakılan farelerde denenerek, segmentlerin konsantrasyon-cevap eğrilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Araştırmada, 30-35 g ağırlığındaki beyaz fareler kullanıldı. Hayvanlar tok, 24 ve 48 saat aç olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her üç gruptaki hayvanlara suları tam olarak verildi. Kontrol grubu olarak değerlendirilen ilk gruba yemleri tam verilirken (toklar), ikinci gruptakilere 24 saat, üçüncü gruptakilere ise 48 saat yem verilmedi. Aç bırakılan fareler, altlıkları ızgara olan kafeslerde muhafaza edilerek, dışkılarını yemeleri engellendi. Bu sürelerin sonunda fareler boyun eklemlerinden kırılarak öldürüldü. Karın bölgesi makasla kesilerek açıldı ve ince bağırsak alınarak tyrode çözeltisi (NaCl 8 g, KCl 0.2 g, CaCl<sub>2</sub> 0.2 g, MgCl<sub>2</sub> 0.1 g, NaHCO<sub>3</sub> 1 g, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.05 g 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 yukarisından 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 bağırsakta spontan peristaltizm olasılığını ortadan kaldırmaktı (20). 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 kaldırıca bağlandı. Kaldırıcının diğer tarafına 0.5 g ağırlık uygulandı. Bağırsak parçasının asılmasını takiben 60 dak. beklendi ve daha sonra asetilkolinin değişik konsantrasyonları ( $10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $3 \times 10^{-5}$  M) ikişer dakika ara ile solusyona katıldı. Her doz için yıkama işlemi, asetilkolinin verilmesini izleyen ve cevabın oluşması için yeterli görülen 30 saniyenin sonunda yapıldı. Organ banyosunun ısı 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.

Non-kümülatif konsantrasyon cevap eğrileri, asetilkolin ile belirli bir konsantrasyonda, aynı grafikte karşılaştırılacak gruplarda elde edilen ortalama maksimum kasılma %100 olarak tanımlanarak ve sonra diğer tüm kasılma cevapları bu maksimumun yüzdesi şeklinde ifade edilerek hazırlandı.

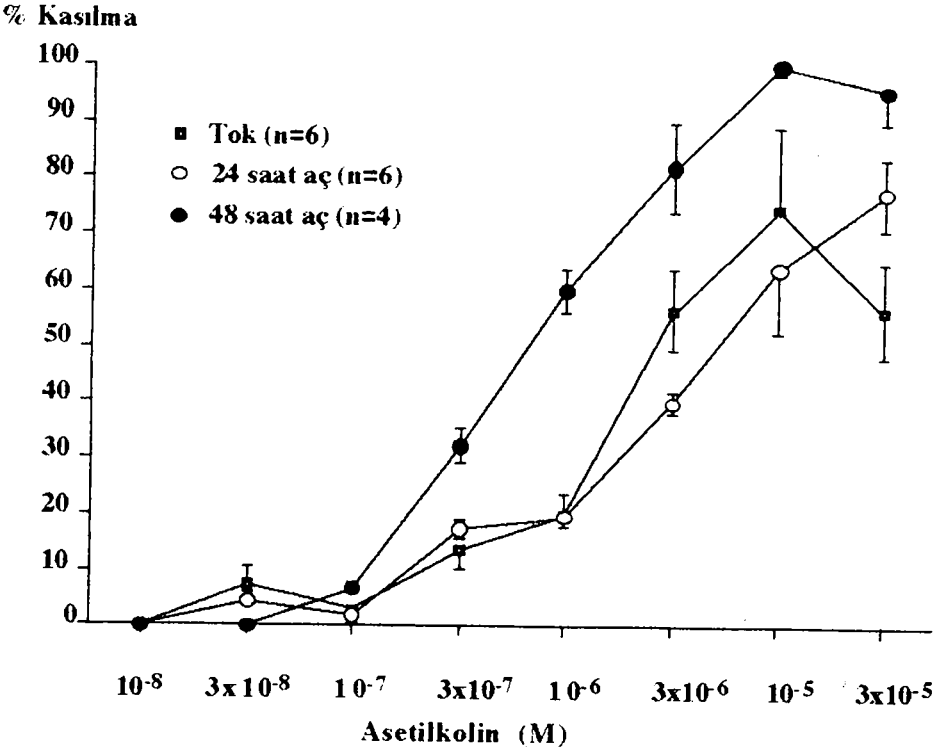
İstatistiksel yönden karşılaştırmalar "Student-t test" ile yapıldı. Karşılaştırmalarda üç değer kullanıldığı için, Bonferroni'nin düzeltme faktörü (7,8) kullanılarak önem ifade eden en büyük değer olan 0.05 yerine, bunun karşılaştırmada kullanılan sayı olan 3'e bölünmesi ile elde edilen (0.05/3=0.016) 0.016 değeri dikkate alındı.

### Bulgular

Medial jejunumda, asetil kolinin değişik konsantrasyonlarda 48 saat aç hayvanlarda oluşturduğu konsantrasyon-cevap eğrisinin (Şekil 1),  $3 \times 10^{-7}$  M'dan sonra diğerlerinden ayrılarak yükselmeye başladığı ve %32'lik kasılmanın, toklarda oluşan %14 ve 24 saat açlarda görülen %17'lik kasılmaya göre istatistiksel yönden aynı önemde farklı olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ). Öte yandan tok ve 24 saat aç medial jejunum arasındaki farkın önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Tok ve 24 saat aç bağırsak parçaları  $10^{-6}$  M konsantrasyonda aynı kasılmayı gösterirken (%20), 48 saat açlıkta kasılma onların 3 katı kadar olup (%60) farkların önemi büyük bulunmuştur ( $p < 0.001$ , her iki fark için).

Yine,  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonda %82'lik bir kasılma gösteren 48 saatlik aç ve %56'lık kasılma gösteren tok medial jejunumun aralarındaki fark önemsiz bulunurken, 24 saat aç parçada görülen kasılma (%40) ile aralarındaki fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Tok ve 24 saat aç medial jejunum arasındaki fark yine önemsiz bulundu.-



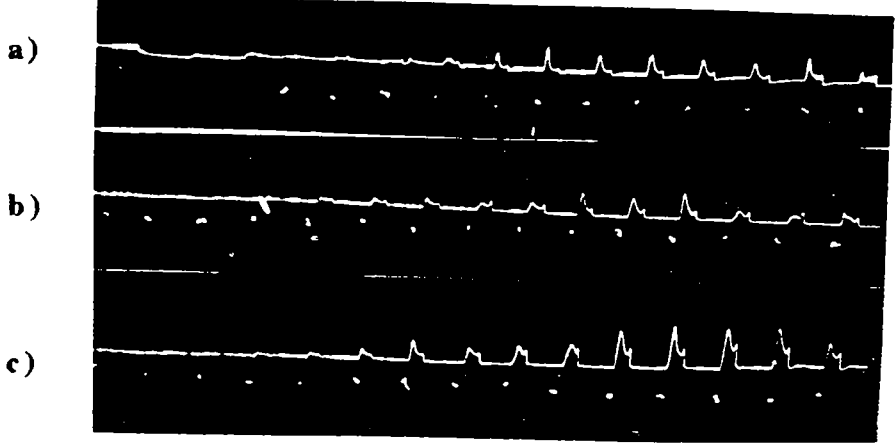
Şekil 1: Medial jejunumda, tok, 24 ve 48 saat aç farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle elde edilen non-kümülatif konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalama standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 1. Non-cumulative concentration response curves of the mid jejunum from fed, 24 and 48 hr starved mice to the serosal addition of acetylcholine. Results are plotted as mean  $\pm$  SE.

Tok ve 48 saat aç medial jejunumda maksimum kasılmayı oluşturan asetilkolinin  $10^{-5}$  M konsantrasyonunda tok, 24 saat aç ve 48 saat aç parçalarda sırasıyla % 75, % 64 ve % 100 oranında görülen kasılmalar arasındaki farklar standart hataların büyüklüğünden dolayı istatistiksel yönden önemsiz bulunmuştur.

Tok ve 48 saat aç parçalarda  $3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda görülen kasılmalar (sırasıyla %56 ve %95) bir öncekine kıyasla düşüş göstermesine karşın, bu konsantrasyonda 24 saat aç medial jejunum maksimum kasılmasını oluşturdu (%77) fakat yine gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel yönden önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Tok, 24 ve 48 saat aç farelerden elde edilen medial jejunumda asetilkolinin değişik konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılmalar Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. Medial jejunumda, tok (a), 24 (b) ve 48 saat aç (c) farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

Figure 2. The contractions of the mid jejunum from fed (a), 24 (b) and 48 hr starved (c) mice to the serosal addition of acetylcholine.

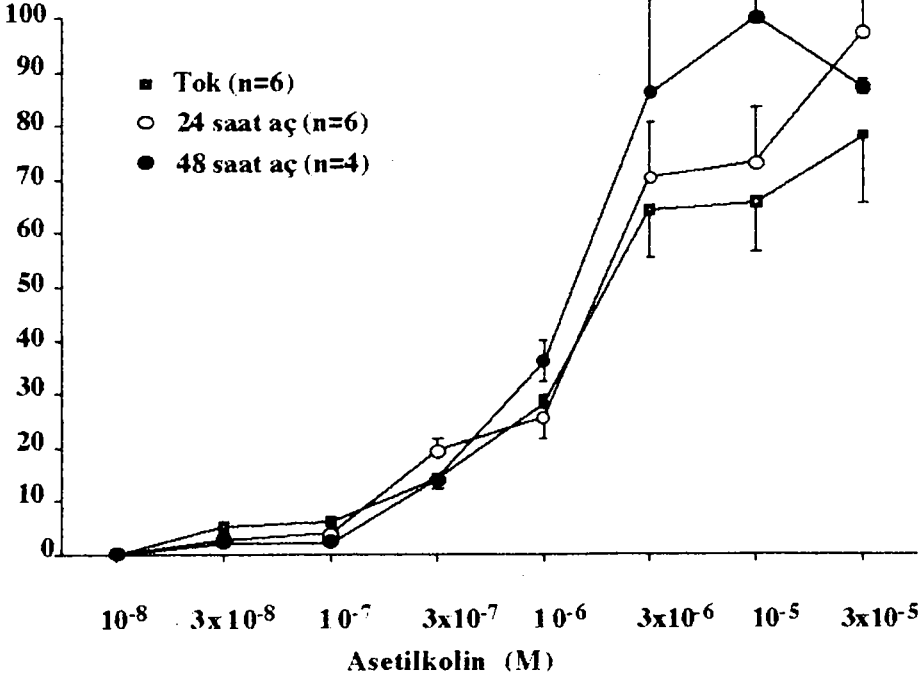
Proksimal ileumda, 48 saat açlıkta asetilkolinin oluşturduğu konsantrasyon-cevap eğrisinin (Şekil 3),  $10^{-6}$  M'dan sonra diğerlerinden (tok ve 24 saat aç) ayrılmaya başladığı ve bu üstünlüğün asetilkolin ile maksimum kasılmanın elde edildiği  $10^{-5}$  M'a kadar sürdüğü gözlenmiştir. Bu konsantrasyonda proksimal ileumda, 48 saat açlıkta asetilkoline karşı oluşan maksimum kasılmaya (%100) karşın kontrol grubunda %65 ve 24 saat açlıkta %73'lük kasılmalar görülmüştür. Farklar istatistiksel yönden önemsiz bulunmuştur.

Son konsantrasyon olan  $3 \times 10^{-5}$  M'da, tok ve 24 saat aç parçalar kendi maksimum kasılmalarını göstermişlerdir (sırasıyla %78 ve %97). Bu farklar da standart hataların büyüklüğünden dolayı istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. İlginç bir durum 24 ve 48 saatlik açlık sonucu proksimal ileumda elde edilen maksimum kasılmaların, toklardakinin tersine jejunumdakilerle aynı konsantrasyonlarda oluşmasıdır.

Tok, 24 ve 48 saat aç farelerden elde edilen proksimal ileumda, asetilkolinin değişik konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılmalar şekil 4'de gösterilmektedir.

Distal ileumda da, medial jejunum ve proksimal ileumda olduğu gibi 48 saat açlıkta elde edilen konsantrasyon-cevap eğrisinin, toklukta ve 24 saatlik açlıkta elde edilenlerden daha üstte olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5). Bu farklılığın istatistiksel yönden diğerlerinden daha büyük olduğu ve eğrinin tok ve 24 saat açlarda elde edilenlerden daha erken ( $10^{-7}$  M) ayrılmaya başladığı göze

% Kasılma



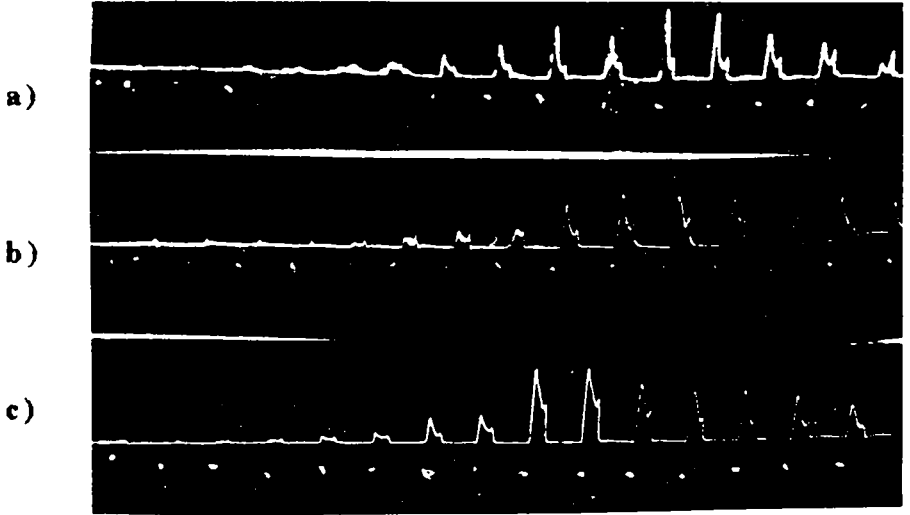
Şekil 3. Proksimal ileumda, tok, 24 ve 48 saat aç farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle elde edilen non-kümülatif konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalama standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 3. Non-cumulative concentration response curves of the proximal ileum from fed, 24 and 48 hr starved mice to the serosal addition of acetylcholine. Results are plotted as mean SE.

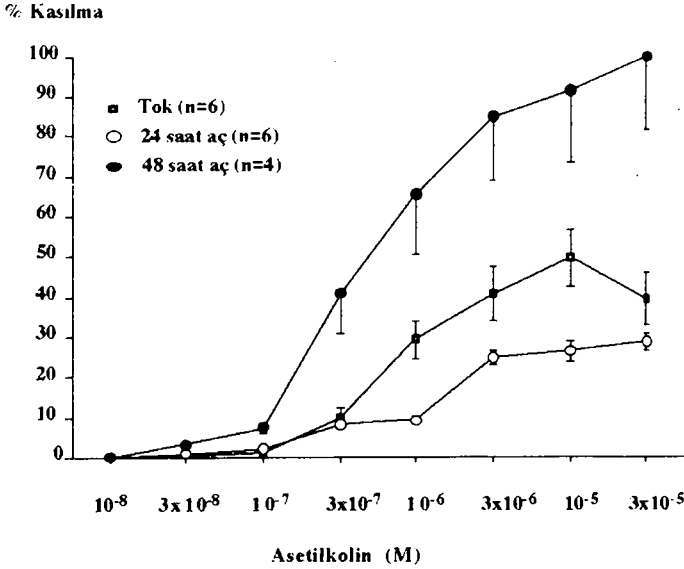
çarpmaktadır. Ayrılmanın başladığı bu konsantrasyonda, tok ve 24 saat aç distal ileumların kasılmaları sırasıyla %1 ve %2 iken, bu rakam 48 saat aç doku için %7 bulunmuş ve bunun önceki her iki kasılmadan farkının istatistiksel olarak aynı dönemde olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ).

Bu değerler  $3 \times 10^{-7}$  M'da, tok, 24 ve 48 saat aç segmentler için sırasıyla %10, %8 ve %41'dir ve son değerın öncekilerden farkı yine aynı önemlilikte bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Asetilkolinin bir sonraki konsantrasyonunda ( $10^{-6}$  M) kasılma yüzdeleri sırasıyla %29, %9 ve %66 olarak tespit edilmiş olup tok ve 48 saat aç seg-



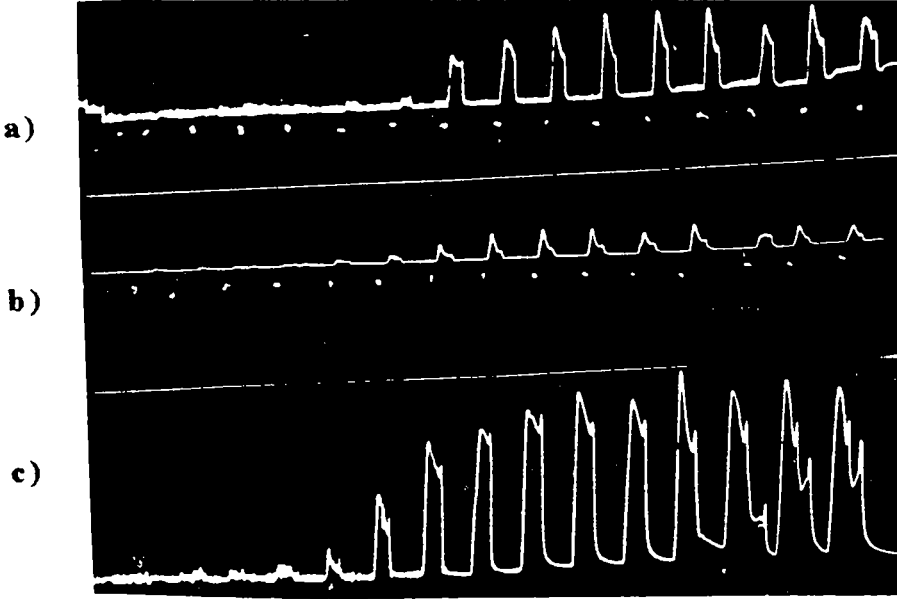
Şekil 4: Proksimal ileumda, tok (a), 24 (b) ve 48 saat aç (c) farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle ilgili elde edilen kasılmalar.  
 Figure 4. The contractions of the proximal ileum from fed (a), 24 (b) and 48 hr starved (c) mice to the serosal addition of acetylcholine.



Şekil 5. Distal ileumda, tok, 24 ve 48 saat aç farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle elde edilen non-kümülatif konsantrasyon cevap eğrileri. Sonuçlar aritmetik ortalama standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 5. Non-cumulative concentration response curves of the distal ileum from fed, 24 and 48 hr starved mice to the serosal addition of acetylcholine. Results are plotted as mean  $\pm$  SE.





Şekil 6. Distal ileumda, tok (a), 24 (b) ve 48 saat aç (c) farelerde, asetilkolinin serozal verilmesiyle elde edilen kasılmalar.

Figure 6. The contractions of the distal ileum from fed (a), 24 (b) and 48 hr starved (c) mice to the serosal addition of acetylcholine.

mentlerin kasılmaları arasındaki fark önemli olmamasına karşın, her ikisinin 24 saat aç segmentle aynı önemde farklı olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ).

Kasılma yüzdeleri asetilkolinin  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonunda tok, 24 ve 48 saat aç parçalar için sırasıyla, %41, %25 ve %85 olarak tespit edilirken aralarındaki farklardan sadece iki aç grup arasında olanı önemli bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Tok distal ileum için maksimum kasılmanın elde edildiği (%50) konsantrasyon olan  $10^{-5}$  M'da bu oranlar, 24 saat açlıkta, %26 iken, 48 saat açlıkta %92 olduğu ve farklılıkların önemli olanının sadece tok ve 24 saat aç parçalar arasında görüldüğü tespit edilmiştir ( $p < 0.016$ ).

Distal ileumda medial jejunum ve proksimal ileumdan farklı olarak, 48 saat açlıkta asetilkolin ile maksimum kasılma (%100)  $3 \times 10^{-5}$  M'da gerçekleşti ve %39'luk kasılma gösteren tok ile %29'luk kasılma gösteren 24 saat aç dokularda görülen kasılmalardan farkı istatistiksel olarak aynı önemde görüldü ( $p < 0.01$ ).

Tok, 24 ve 48 saat aç farelerden elde edilen distal ileumda, asetilkolinin değişik konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılmalar Şekil 6'da gösterilmektedir.

## Tartışma ve Sonuç

Açlığın, bağırsak hareketlerini *in vitro* koşullarda gerek izometrik ve gerekse izotonik olarak nasıl etkilediği konusunda elimizde yeterli bilgi olmamasına karşın, bu konuda *in vivo* çalışmaların yapıldığı ve kaslardaki elektriksel aktivite ile ortaya çıkan hareketlerin yazdırılıp değerlendirildiği literatürlere rastlanılmaktadır (1, 2, 5, 15, 17). Aç köpeklerde Bueno ve arkadaşları (2) tarafından *in vivo* yapılan deneylerde, 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 kassal elektriksel kompleks (migrating myoelectric complex) olarak isimlendirilmiştir (15,17). Gıdanın bağırsağa ulaşması bu aktivitenin düzenliliğini bozmaktadır. Bu elektriksel aktivitenin ince bağırsak boyunca transmural elektriksel pd'yi geçici olarak artırdığı ve elektrojenik Cl<sup>-</sup> salgılanması sonucunu doğurduğu tespit edilmiştir (15,16). Yine üç günlük açlık sonucu glukoz verilmesini takiben ince bağırsakta aşırı salgılanma olduğu fakat kolonda herhangi bir değişim olmadığı bildirilmiştir (26,27). Yukarıda sözü edilen açlık durumundaki düzenli hareketlerin salgı olayında olduğu gibi, bağırsağın asetilkolin gibi uyarıcı maddelerle etkilenmesi durumunda da rol oynayacağı ve tokluk durumuna göre daha fazla kasılmaların oluşabileceği tahmin edilmektedir.

Farelerde medial jejunum ve distal ileumda, muskarinik, kolinerjik bir madde olan asetilkolinin, bağırsak hareketleri üzerine etkisinin, 48 saat açlık durumunda genelde toklardan ve 24 saat açlardan, istatistiksel olarak önemli bir şekilde farklı olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık distal ileumda belirgin şekilde görülmektedir. Proksimal ileumda ise 48 saat açlığın diğerlerinden çok belirgin olmayan ve istatistiksel olarak farklılık yaratmayan bir üstünlüğü görülmektedir. İlginç olarak, 24 saatlik açlık durumunda elde edilen kasılmalar medial jejunumda bir kısım konsantrasyonlarda, distal ileumda ise kasılma oluşturan konsantrasyonların hepsinde (bunlardan sadece  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M'da olanları istatistiksel olarak önemlidir) toklarda elde edilenlerden daha düşük olarak tespit edilmiştir. Diğer ilginç bir nokta ise, 24 saat aç bağırsak parçalarının hepsinde de maksimum kasılmanın asetilkolinin kullandığımız en büyük konsantrasyonunda ( $3 \times 10^{-5}$  M) gerçekleşmesiydi. Daha önce yapılan iyon transferi çalışmalarında da muskarinik reseptörlere etki eden kolinerjik maddelerin 24 saatlik açlık durumunda ince bağırsağın salgı fonksiyonunu değiştirmediği, ancak 48 saat ve 72 saatlik açlıkta uyarım durumunda toklardan daha fazla salgı yaptığı bildirilmiştir (24, 25). Muskarinik, kolinerjik maddelerin açlık durumunda ince bağırsakta hem salgıyı hem de bağırsak hareketlerini artırmaları, bu iki fonksiyonun karşılaştırılmalarına olanak sağlamaktadır.

Medial jejunumda en yüksek iki konsantrasyonda gruplar arası farklar önemsiz bulunurken, proksimal ileumda grupların konsantrasyon-cevap eğrileri istatistiksel yönden önemsiz olacak şekilde yakın bulunmuştur. İki günlük açlığın diğer gruplardan istatistiksel olarak önemli görülen farklılığı distal ileum-

da tespit edilmiştir. Açlığın ratlarda distal ileumun emilim gösteren özelliğini değiştirip, salgı doğurduğu da bilinmektedir (23). Açlık durumunda oluşan aşırı salgı olayı ve bağırsak hareketlerinin artışı ile distal ileumdaki farklılık açıklanabilir. İnce bağırsakta açlık sonucu meydana gelen yapısal değişiklikler önceki çalışmalarda özetlenmiştir (9, 10, 19). Buna göre kassal yapının incelendiği ve ağırlığının azaldığı görülmektedir. Buradaki yapısal değişikliğin serozal yönden verilen asetilkolinin reseptörlere ulaşmasını kolaylaştırdığı ihtimali de gözönünde tutulabilir.

Asetilkolinin  $10^{-8}$  M ile  $3 \times 10^{-5}$  M arasındaki dozlarda, medial jejunum, proksimal ve distal ileumda oluşturduğu kasılmalara göre elde edilen grafikleri incelediğimizde, medyan efektif dozların ( $ED_{50}$ ), medial jejunumda 48 saat aç grupta  $3 \times 10^{-7}$  ile  $10^{-6}$  M arasında iken, toklarda  $10^{-6}$  M ile  $3 \times 10^{-6}$  M arasında ve 24 saat aç grupta  $3 \times 10^{-6}$  M olduğu, proksimal ileumda ise her üç grup için bu değerlerin birbirine çok yakın olduğu ( $10^{-6}$ - $3 \times 10^{-6}$  M arasında) tespit edildi. Distal ileumda, 48 saat aç segmentde  $ED_{50}$ 'nin  $3 \times 10^{-7}$  M ile  $10^{-6}$  M arasında, toklarda ise  $10^{-6}$  M olduğu gözlemlendi. Ayrıca 24 saat aç segmentde, bu değerlerin diğerlerinden biraz daha yüksek ( $10^{-6}$  M ile  $3 \times 10^{-6}$  M arasında) olduğu da tespit edildi. Bu tablo incelendiğinde, proksimal ileumda her 3 grubun asetilkoline karşı reseptör affinitelerinin aynı olduğu, medial jejunum ve distal ileumda 48 saat açlık durumunda,  $ED_{50}$ 'nin diğerlerinden daha düşük olduğu tespit edildi. Fakat, reseptör affinitelerinin karşılaştırılması ancak aktif olarak kullanılan reseptörlerin "receptor reserve" az olması ile mümkündür (18). Fare ince bağırsağında, aktif olmayan reseptör miktarı ile ilgili herhangi bir çalışmaya ne yazık ki rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak, fare ince bağırsak hareketleri, 48 saat açlıkta muskarinik uyarıcı olan asetilkolinin kullanılması durumunda, özellikle distal ileumda jejunum ve proksimal ileuma göre daha belirgin olarak artmaktadır. Buna neden olarak, bağırsak boyunca muskarinik reseptörlerin dağılımının farklı olabileceği ve 48 saat açlıkta distal ileumda bulunan reseptörlerin daha duyarlı hale gelebileceği düşünülebilir. Açlık durumunda oluşan bu segmenter farklılığın muskarinik reseptörler dışında da olup olmadığının anlaşılabilmesi için değişik uyarıcı maddelerle çalışmanın devam ettirilmesi gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. **Bueno, L. and Ruckebusch, Y.** (1977). *Migrating myoelectric complexes: Disruption, enhancement and disorganization*. In: *Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, ed. Duthie, H.L., pp.83-91. MTP Press Ltd., Lancaster.
2. **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.
3. **Carey, H.V.** (1992). *Effects of fasting and hibernation on ion secretion in ground squirrel intestine*. *Am. J. Physiol.*, 263, R1203-1208.

4. **Carey, H.V. and Tucker, K.E.** (1991). *Intestinal secretion is altered by the absence of luminal contents in piglets.* Gastroenterology, 100(2): A681.
5. **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.
6. **Cummins, A.J. and Almy, T.P.** (1953). *Studies on the relationship between motility and absorption in the human small intestine.* Gastroenterology, 49: 58-66.
7. **Elashoff, J.D.** (1981). *Down with multiple t-tests.* Gastroenterology, 90: 615-620.
8. **Glantz, S.A.** (1980). *Biostatistics: How to detect, correct and prevent errors in the medical literature.* Circulation, 61: 1-5.
9. **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.
10. **Levin, R.J.** (1984). *Intestinal adaptation to dietary change as exemplified by dietary restriction studies.* In: Function and Dysfunction of the Small Intestine, eds. Batt, R.M. Q. and Lawrance, T.J., pp. 77-93. Liverpool, University Press.
11. **Nowak, T.V. and Harrington, B.** (1985). *Effect of cholinergic agonists on muscle from rodent proximal and distal small intestine.* Gastroenterology, 88: 1118-1125.
12. **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.
13. **Quigley, E.M.M., Borody, T.J., Phillips, S.F., Wienbeck, M., Tucker, R.L. and Haddad, A.** (1984). *Motility of the terminal ileum and ileocecal sphincter in healthy humans.* Gastroenterology, 87: 857-866.
14. **Quigley, E.M.M., Phillips, S.F. and Dent, J.** (1984). *Distinctive patterns of interdigestive motility at the canine ileocolonic junction.* Gastroenterology, 87: 836-844.
15. **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., 299-306. New York: Raven Press.
16. **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.
17. **Ruckebusch, M. and Fioramonti, J.** (1975). *Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats.* Gastroenterology, 68: 1500-1508.
18. **Sağmanligil, V. and Levin, R.J.** (1993). *Electrogenic ion secretion in proximal, mid and distal colon from fed and starved mice.* Comp. Biochem. Physiol., 106C (2): 449-456.
19. **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.
20. **Üstünes, L.** (1993). *İzole kobay ileumu preparatı. İzole Organ Preparatları I. Düz Kas Preparatları, Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi II, 65-127, Ankara.*

21. **Weisbrodt, N.W.** (1987). *Motility of the small intestine*. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract, 2nd edn, ed. Johnson L.R. pp.631-663. Raven Press, New York.
22. **Weisbrodt, N.W., Overholt, B.F., Willey, J.N. and Bass, P.** (1969). *A relation between gastrointestinal muscle contractions and gastric emptying*. Gut, 10: 543-548.
23. **Young, A. and Levin, R.J.** (1989). *The rat distal ileum has a reduced absorptive and secretory capacity compared with proximal ileum-is it to facilitate its chemosensing function*. Q.J. Exp. Physiol., 74: 561-563.
24. **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.
25. **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.
26. **Young, A. and Levin, R.J.** (1987). *The effects of glucose feeding during starvation on rat jejunal secretion*. Proc. Nutr. Soc., 46, 24A.
27. **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.