

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSKEMİ VE REPERFÜZYON UYGULANAN SIÇANLARIN
JEJUNUM GOBLET HÜCRELERİNİN HİSTOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MERAL DAĞ
EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Meltem KURUŞ SÖĞÜTLÜ

Bu tez, İnönü Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2006/12 proje
numarası ile desteklenmiştir.

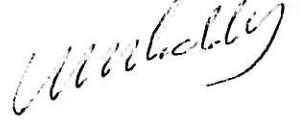
MALATYA – 2008

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Embriyoloji-Histoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof.Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU

İmza



Üye Doç.Dr. Feral ÖZTÜRK



Danışman Yrd.Doç.Dr.Meltem SÖĞÜTLÜ



ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2008 tarih ve 2008/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Tayfun GÜLDÜR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans yapma olanağını sağlayarak akademik yaşama adım attıran, bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof.Dr. Ali Otlu ve Prof.Dr. Mukaddes Eşrefoğlu hocalarıma, tüm çalışmalarımın her aşamasında yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini ve sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Meltem Kuruş Söğütü'ye, deneyin uygulama aşamasında büyük katkılarını esirgemeyen genel cerrahi bölümü öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Gökhan Söğütü'ye ve yine bu bölümde görev yapan Dr. Sertaç Usta'ya ve eğitimim sırasında bilgilerini benimle paylaşan Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri, Doç.Dr. Feral Öztürk, Doç.Dr. Nigar Vardı, Arş.Gör. Nilüfer Nalçacı, Arş.Gör. Aslı Çetin, laboratuvar çalışmalarında emeği geçen laboratuvar teknikeri Bengül Güneş'e ve İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarı personellerine ve manevi desteklerini esirgemeyen dostlarıma çok teşekkür ederim.

İstatiksel verilerin değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Doç.Dr. Saim Yoloğlu'na, aynı zamanda çalıştığım birim olan İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Kan Bankası'nda çalışmakta olan, desteklerini esirgemeyen mesai arkadaşlarıma, kardeşlerime, yetişmemde büyük emekleri geçen annem, babam ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, tez çalışmalarına olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bio. Meral Dağ

Aralık 2008, Malatya

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnce Barsağın Anatomisi.....	3
2.1.1. Duodenum.....	3
2.1.2. Jejunum.....	5
2.1.3. İleum.....	6
2.1.4. Mezenterium.....	8
2.1.5. İnce Barsağın Damar ve Sinirleri.....	8
2.2. İnce Barsağın Embriyolojisi.....	8
2.2.1. Barsak Kanalının Gelişiminin Moleküler Düzeni.....	9
2.2.2. Mezenterler.....	10
2.2.3. Duodenum Gelişmesi.....	10
2.2.4. Orta Barsak Gelişmesi.....	11
2.2.5. Orta Barsak Halkasının Rotasyonu.....	12
2.2.6. Orta Barsağın Karın Boşluğuna Dönmesi.....	12
2.3. İnce Barsağın Histolojisi.....	13
2.3.1. İnce Barsağın Yapısı.....	13
2.3.1.1. Mukoza Tabakası.....	13
2.3.1.2- Submukoza Tabakası.....	15
2.3.1.3- Muscularis Tabakası.....	16
2.3.1.4. Seroza Tabakası.....	16
2.3.2. İnce Barsakta Mikrodolaşım.....	17
2.3.3. İntestinal Epiteldeki Hücre Tipleri.....	18

2.3.3.1. Enterositler (Absorbif Hücreler).....	18
2.3.3.2. Goblet Hücreleri.....	19
2.3.3.3. Paneth Hücreleri.....	23
2.3.3.4. Enteroendokrin Hücreler.....	23
2.3.3.5. M Hücreleri (Microfold Hücreler).....	25
2.3.3.6. Stem Hücreleri.....	25
2.3.4. Duodenum, Jejunum ve İleumun Histolojik Farklılıkları.....	26
2.4. Barsak Yolunun Histogenesisi.....	26
2.4.1. Fetal Sindirim Sistemi.....	28
2.5. İnce Barsağın Fizyolojisi.....	29
2.5.1. Sinirsel Kontrol.....	31
2.5.2. Hormonal Kontrol.....	31
2.5.3. İnce Barsak Hareketleri.....	31
2.5.4. Sindirim ve Emilim.....	33
2.5.5. Barsakların Bakteriyel Florası.....	33
2.6. İskemi ve Reperfüzyon.....	34
2.6.1. Mezenterik İskeminin Fizyopatolojisi.....	37
2.6.2. İskemik Hasarların Patolojisi.....	38
2.6.3. Kollateral Dolaşımın Rolü.....	39
2.6.4. Akut Mezenterik İskemi (AMI).....	39
2.6.4.1. Fizyolojik Özellikleri.....	39
2.6.4.2. Akut Mezenterik İskeminin Klinik Özellikleri.....	40
2.6.5. İskemik Hasarların Mekanizmaları.....	42
2.7. Sıçan Hakkında Genel Bilgi.....	43
2.7.1. Sıçanın Sindirim Sistemi.....	43
3. MATERYAL VE METOD.....	45
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
7. ÖZET.....	89

8. İNGİLİZCE ÖZET.....	91
9. KAYNAKLAR.....	93
10. ÖZGEÇMİŞ.....	99

TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ

Tablo 1: Duodenum, Jejunum ve ileumun karşılaştırılması

Tablo 2: Jejunum Histolojisi

Tablo 3: İnce Barsakların Bezleri ve Enzimleri

Tablo 4: Standart Pellet Yem İçeriği

Tablo 5: %10'luk Formol Solusyonu ile Tespitten Sonra Yapılan İşlemler

Tablo 6: Jejunumda Villus Yüksekliği, Villusdaki ve Kriptteki Goblet Hücre Sayısı ve Goblet Hücresinin Eni ve Boyunun Sayısal Değerleri

Resim 1: Kontrol grubu. Aynı boyda parmak şeklinde villuslar izleniyor (ok). H-E X 4.

Resim 2: Kontrol grubu. Aynı boyda villuslar, alt kısımlarında Liberkühn kriptaları görülüyor. H-E X 10.

Resim 3: Kontrol grubu. Villus (V), Goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. H-E X 40.

Resim 4: Kontrol grubu. Aynı boyda parmaksız villuslar, epitelde yer alan maviyle boyalı goblet hücreleri (ok) ve Lamina propriada lakteal (I) görülüyor. ABX20.

Resim 5: Kontrol grubu. Villus epitelinde pembe boyalı goblet hücreleri (ok), çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor. PASX40.

Resim 6: Kontrol grubu. Villus epitelinde koyu mor boyalı goblet hücreleri (G) ve koyu mor renkte villus aralarını dolduran mukus görülüyor (m). Çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX20.

Resim 7: Kontrol grubu. Villus epitelinde koyu mor boyalı goblet hücreleri (G) görülüyor. Çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX40.

Resim 8: Kontrol grubu. Aynı boyda olan villus yapıları izleniyor. H-EX20.

Resim 9: Açma-Kapama grubu. Villus (V), Goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. H-E X 40.

Resim 10: Açma-Kapama grubu. Villus (V), mavi boyanmış goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. ABX40.

Resim 11: Açma-Kapama grubu. Villus (V), mavi boyanmış goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok), Lamina propria (L) ve mavi boyalı mukus (m) izleniyor. ABX40.

Resim 12: Açma-Kapama grubu. Epitelde yer alan maviyle boyalı goblet hücreleri (ok), mavi boyalı mukus (m) izleniyor. ABX100.

Resim 13: Açma-Kapama grubu. Villus epitelinde pembe boyalı goblet hücreleri (ok) ve çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor. PASX40.

Resim 14: Açma-Kapama grubu, Villus epitelinde koyu mavi mor boyalı goblet hücreleri (ok) ve çizgili kenar koyu pembe (ok başı) olarak izleniyor. AB/PASX40.

Resim 15: Açma-Kapama grubu. Villus epitelinde koyu mavi mor boyalı goblet hücreleri (G) ve çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX20.

Resim 16: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok) ve villus tepesinin soyulması belirgin olarak izleniyor. H-EX20.

Resim 17: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok başı), villus tepelerinin soyulması (oklar) ve mavi boyanan mukus (m) belirgin olarak izleniyor. ABX20.

Resim 18: İskemi grubu. Mavi boyalı goblet hücreleri (ok) ve mavi boyanan mukus (m) izleniyor. ABX100.

Resim 19: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok başı), villus tepelerinin soyulması (ok), yer yer pembe boyalı goblet hücreleri (G) ve lümeneye dökülen hücre artıkları (yıldız) izleniyor. PASX20.

Resim 20: İskemi grubu. Epitel devamlılığının kaybı (oklar), yer yer pembe boyalı goblet hücreleri (G) ve lümeneye dökülen hücre artıkları (yıldız) izleniyor. PASX20.

Resim 21: İskemi grubu. Epitel devamlılığının kaybı (oklar), yer yer koyu mavi-mor boyalı goblet hücreleri (G) ve lümeneye dökülen hücre artıkları (yıldız) görülüyor. AB/PASX10.

Resim 22: İskemi/Reperfüzyon grubu. Şeffaf sitoplazmalı goblet hücreleri (G) görülüyor. H-EX20.

Resim 23: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepesi soyulması (ok) ve şeffaf sitoplazmalı goblet hücreleri (G) izleniyor. H-EX40.

Resim 24: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde artmaya başlamış goblet hücreleri (ok) izleniyor. ABX20.

Resim 25: İskemi/Reperfüzyon grubu. Artmaya başlamış goblet hücreleri (ok) görülüyor. ABX20.

- Resim 26:** İskemi/Reperfüzyon grubu. Mavi boyalı goblet hücreleri (ok) ve mavi boyanan mukus (m) görülüyor. ABX100.
- Resim 27:** İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. PASX20.
- Resim 28:** İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. PASX40.
- Resim 29:** İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. AB/PASX20.
- Resim 30:** İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (G) ve çizgili kenarlı epitel (ok) görülüyor. AB/PASX40.

SİMGELER VE KISALTMALAR

a	: Arter
Aa	: Arteriol
aa	: Amino asit
AB	: Alsian Mavisi
AMİ	: Akut Mezenterik İskemi
AQP	: Aquaporins
art. sacroiliaca	: Sacroiliak Arte
CA-1	: Karbonik anhidraz
CCK	: Kolesistokinin
Cl ⁻	: Klor
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
GİP	: Gastrointestinal peptid
GİS	: Gastrointestinal Sistem
gr	: Gram
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat
HCl	: Hidroklorik Asit
H-E	: Hematöksilen Eosin
HOX	: Genetik Şifrede Başlama Kodu
IgA	: ImmunglobulinA
İ/R	: İskemi Reperfüzyon
K ⁺	: Potasyum
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
mM	: Milimolar
m.psoas	: Psoas Kası
Na ⁺	: Sodyum
PAS	: Periodic Acid-Schiff
rER	: Ribozomal Endoplazmik Retikulum
SHH	: Sonic Hedgehog
SMAE	: Süperior Mezenter Arter Embolisi
SMAT	: Süperiyor Mezenterik Arter Trombozu
TFF3	: Trefoil Faktör 3
TOMİ	: Tıkayıcı Olmayan Mezenterik İskemi
v	: Ven

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnce barsak midede başlayan kimyasal sindirimin devam ettiği, besin maddelerinin absorbe edildiği barsak bölümüdür (1, 2). İnce barsakların iç yüzünü döşeyen mukozanın lümeneye bakan yüzü tek katlı çizgili kenarlı prizmatik epitelle örtülüdür. Emilim yapan epitel hücreleri arasında mukus salgısı yapan goblet hücreleri bulunur (2, 3, 4, 5). Burada bulunan goblet hücreleri kadeh şeklindedir ve salgı granülleri ile doludur. Bu hücrelerin salgıladığı mukus ince barsakta koruyucu bir tabaka oluşturur (6).

Akut ve kronik barsak iskemisi önemli bir klinik problemdir (7). Bir organa gelen kan akımının çeşitli nedenlerle (özellikle vasküler cerrahi işlemlerde) yetersiz hale gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku oksijensiz kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar (8). Tüm yaş grubundaki insanlarda görülme riski vardır (9). İskemi, mukozada dökülmeye, bariyer disfonksiyonuna ve bakteriyel çoğalmaya neden olur. Endotelial hücrelerin şişmesiyle kapiller tıkanıklık gelişir ve sonuçta barsak kan akımı azalır (7).

Reperfüzyon ise dokunun kanlanmasının yeniden başlamasıdır (10). İskemik dokuyu kurtarmak amaçlı tekrar kan akımının sağlanması paradoksal bir şekilde ilave doku hasarına yol açan hücrel ve biyokimyasal olayları başlatır (7, 10, 11).

Bugüne kadar ince barsaklardaki goblet hücrelerinin bakteriyel, virutik ve parazitik enfeksiyonlardaki görevi açık olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, iskemi/reperfüzyon gibi ince barsak kan akımının kısmi ya da tamamen bozulduğu durumlardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (12). Bazı araştırmacılar, ince barsakların yüzeyel iskemi/reperfüzyon hasarında, onarım sürecinin tamamında goblet hücrelerinin görev aldığını ifade ederler (13). Birçok araştırmacı intestinal iskemi/reperfüzyonda ilk saatlerde goblet hücrelerinin arttığını, bunda hem iskemi hem de reperfüzyon hasarında mukozayı tamir etmek amaçlı olduğunu rapor etmişlerdir (7, 13, 14).

Bu çalışmada, sıçan jejunumunda iskemi ve reperfüzyon oluşturularak, goblet hücrelerinin bu hasar nedeniyle değişiminin ışık mikroskobik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmayla elde edilecek bulguların, goblet hücrelerinin intestinal iskemi/reperfüzyon hasarındaki durumunu ortaya koyarak klinik çalışmalara ışık tutabileceği düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnce Barsağın Anatomisi

İnce barsak, sindirim kanalının pilordan başlayıp *valva ileocaecalis*'e (valva ilealis) kadar uzanan kısmıdır (15, 16). Su, tuz ve besinlerin emiliminden sorumludur (3). Uzunluğu yenidoğanda 200 cm iken, yetişkinde 600-700 cm olup ölümden sonra tonus kaybına bağlı olarak boyu uzar (3, 15). Erkeklerdeki uzunluğu kadınlardan biraz daha fazladır ve kişinin boyu ile doğru orantılıdır. Ölümden hemen sonra yapılan ölçümlerde ince barsakların kadınlarda 3,35-7,16 m, erkeklerde 4,88-7,85 m ve ortalama uzunluğu kadınlarda 5,92 m, erkeklerde 6,37 m olduğu saptanmıştır. Kadavralarda ise formaldehit fiksasyonu sonucu ince bağırsağın boyu ½ oranında kısalır (15, 16, 17).

İnce barsaklar karın boşluğunun alt orta kısmında ve kalın barsaklar arasında yer alır. Ön tarafta omentum majus ve karın ön duvarı ile komşudur. Pelvis boşluğuna giren küçük bir kısmı, rektumun ön tarafında yer alır. İnce bağırsaklar; duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç kısımda incelenir (15, 17).

Duodenum ve jejunum anatomik olarak *Treitz* ligamentiyle ayrılmıştır. Jejunum ile ileum arasında ise ayırımı sağlayan anatomik bir bölge yoktur. Jejunum ve ileum mezenterium denen 2 yapraktan yapılmış bir periton plikası aracılığıyla karın arka duvarına asılı durumdadır. İnce barsağın geri kalan kısmı mezenter ile posterior peritoneal duvara asılmıştır. Bu düzenleme karın boşluğunda ince barsağın serbest hareketlerine olanak sağlar. Hareketli olan ince barsağın proksimalinin %40'ı jejunum ve geri kalan %60'lık bölümü ileum olarak adlandırılır. Jejunum, orta üst ve sol üst kadranda, proksimal ileum orta abdominal bölgede ve distal ileum sağ alt kadranda lokalizedir (3).

2.1.1. Duodenum

Duodenum ince barsakların mideden sonra gelen ilk bölümüdür (18). Ortalama 25 cm uzunluğunda olan duodenum, ince bağırsağın en kısa, en geniş çaplı, en kalın

duvarlı ve en az hareketli olan kısımdır. Duodenumun ön yüzü kısmen periton ile örtülüdür ve mezenteriumu yoktur. Duodenum pankreasın caput kısmını üç yönden kuşatır ve umbilikus (göbek) çevresinde yer alır (15, 16, 17).

Duodenum 4 bölümden oluşmuştur bunlar: pars superior, pars descendens, pars horizontalis (inferior) ve pars ascendens (15, 16, 17, 19, 20, 21).

a- Pars superior: Duodenum kısımları içinde en hareketli olanıdır. Duodenum pilordan başlar. Vesica biliaris'in boyun bölümünde sona erer. Toplam uzunluğu 5 cm kadardır. Pars superior'un pilora yakın ve 2,5-3 cm uzunluğunda olan parçası daha geniştir. Duodenumun bu parçasına bulbus duodeni (ampulla) denir. Bu bölgenin pozisyonu midenin doluluk durumuna göre değişiklik gösterir. Bulbus duodeni her yandan periton ile örtülüdür. Pars superior'un bulbus'tan sonra gelen kısmında periton durumu değişir. Arkaya doğru giden bu kısımda periton yalnız barsağın üst ve ön yüzlerini örter. Bulbus duodeni'nin küçük bir parçası bursa omentalis'in ön duvarının oluşumuna katılır. Omentum minus'un sağ parçası üst kenarına, omentum majus'un üst yarımı alt kenarına yapışır. Pars superiorun; önde karaciğerin lobus quadratusu ve vesica biliaris, üstte; foramen epiploicum, arkada; v. portea, ductus choledochus ve a.gastroduodenalis; aşağıda; pankreas başı ile komşudur. Özellikle ön yüzü ölümden sonra safra ile boyanır. Duodenumda pars superior, flexura duodeni superior adı verilen keskin kıvrımı oluşturduktan sonra pars descendens olarak devam eder. Ön tarafı periton ile örtülüdür. Arka tarafı ampulla hariç peritonsuzdur. Pars superiorun özellikle ampulla parçası hareketli, diğer kısımları ise sabittir (15, 16, 17, 21, 22).

b – Pars descendens: Safra kesesi boynundan collum vesicae biliaris hizasında columna vertebralis'in sağ kenarı boyunca 3. bel omurunun alt kenarına kadar iner. 8-10 cm uzunluğundadır. Daha sonra flexura duodeni inferior adı verilen ikinci bir kıvrım oluşturarak orta hattın sol tarafına geçer ve pars horizontalis olarak devam eder. Pars descendensin ön yüzünü colon transversum çaprazlar. Colon transversumun arka yüzü duodenuma gevşek bağ dokusu ile bağlanmıştır. Colon transversumun alt ve üstünde kalan duodenum kısımları periton ile örtülüdür. Ampullanın daralan distal ucu pars descendens duodeninin posteromedialinde, papilla duodeni majora açılır. Her zaman bulunmayan ductus pankreatikus minor, papilla duodeni majorun 2 cm yukarısında bulunan papilla duodeni minora açılır (15, 16, 17, 19, 22).

c- Pars horizontalis: Duodenumun pars horizontalis kısmı 3. lumbal vertebranın alt kenarının sağ tarafında başlar. Vena cava inferiorun önünde, açıklığı yukarıya bakan hafif bir eğrilik yaparak sola geçer. Aortanın önünde 4. parçada sona erer. Yaklaşık 10 cm uzunluğundadır. Ön yüz orta çizgi üzerinde a.v.mezenterika superior ve radix mezenterii tarafından çaprazlanan bölümü dışında periton ile örtülüdür. Arka yüzün solda kalan küçük bir kısmı dışında, diğer kısımları peritonsuzdur. Üst yüzü pankreas ile, alt yüzü jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar (15, 16, 17, 20).

d- Pars ascendens: Duodenumun pars horizontalis kısmının bitiminden sonra başlar ve aorta abdominalisin hemen solunda, 2. lumbal vertebra'nın üst kenarı hizasına kadar uzanarak, flexura duodenujejunaliste jejunum ile birleşir. Bu birleşim yeri 2. lumbal vertebra hizasında, orta hattın solunda ve planum transpyloricumun 1 cm altında bulunur. Yaklaşık 4-5 cm uzunluğundadır. Pars ascendens ise aorta abdominalisin önünde ve sol tarafında aşağı doğru seyreder (15, 22). Pars ascendens arkasında sol psoas kası ve sol renal damarlar bulunur. Bu parça bazen hareketlidir. Duodenojejunal kavşak, musculus suspensorius duodeni veya Treitz ligamenti (m.suspensorius duodeni) denilen fibro-muskuler bir bant tarafından yerinde tutulur. Bu ligament a.coeliacus ve diafragma sağ krusundan gelen kas ve fibröz liflerden oluşmuştur (16, 17, 20).

Duodenumdan sonra gelen ince barsağın ilk 2/5'lik parçası jejunum, son 3/5'lik parçası ileumdur. Bu iki parça arasında kesin bir morfolojik çizgi yoktur. Fakat jejunumun başlangıcından, ileumun sonuna kadar yavaş yavaş değişiklikler ortaya çıkar. Bu iki bölüm arasında karakteristik farklar görülür (15, 17, 19, 21, 22). Jejunumun ilk kısımları ile ileumun son kısımları arasında önemli morfolojik farklar vardır (15, 16, 17, 20, 21, 22).

2.1.2. Jejunum

Jejunum, sindirim sistemi anatomisinde ince barsağın orta kısmıdır ve duodenum ile ileum arasında yer alır. Uzunluğu genellikle 2-3 metre arasında değişir. Ortalama 4 cm çapındadır. İleumdan daha kalın, daha kırmızı ve daha çok damarlıdır. Jejunum mukozasının dairesel kıvrımları (plika sirkularis) ileumdan daha geniş ve kalındır. Villusları ileumdaki villuslardan daha büyüktür. Jejunuma ait lenf follükülleri üst

bölümde bulunmazken, alt bölümde bulunanlar, ileumdaki lenf follüküllerinden daha az ve daha küçüktür (17, 21, 22).

Jejunumun büyük bir bölümü regio umbilicalisde uzanır. İlk jejunum kıvrımı sol böbreğin ön yüzü ile mesokolon transversumun sol parçası arasındaki bir çıkmazda yer alır. Jejunum ve ileum ortalama uzunluğu 6-7 metre olup, pelvik boşluğun tamamını ve abdominal boşluğun çoğunu kaplamaktadır (15, 16, 17, 20, 21, 22).

Jejunuma ait mezenteriumun iki yaprağı arasında bulunan yağ dokusu incedir ve mezenteriumun jejunuma tutunduğu yerde yağ dokusu tamamen kaybolduğundan mezenterium burada oldukça saydam görünür (15, 23).

2.1.3. İleum

İleumun büyük bir kısmı hypogastrium ve pelvis boşluğunda yer alır. İleumun son kısmı m.psoas major ile a.v. İliaca communislerin önünden geçer ve sağ fossa iliaca, caecum ile colon ascendens'in birleşim yerine ostium valva ilealis aracılığıyla açılır. Uzunluğu genellikle 3,5-4 m kadardır (15, 16).

İleum aşağıya doğru gittikçe incelir ve valva ileocaecalis yakınlarında 2-2,5 cm kadar daralır. İleum jejunuma göre kan damarlarından daha fakir, rengi daha mat ve soluk pembedir. Mezenteriumda bulunan arter kavislerinden çıkan, barsak çeperine giden düz arter dalları (arteriae recti), ileumda jejunuma göre daha kısa, sayıları daha az ve düzensizdir. İleumda bu arterler gittikçe kısalır ve son kısımlarında 1 cm veya daha kısadır. İleumda yağ tabakası, özellikle aşağı kısımlarda daha kalındır. Barsağın iç yüzünde de jejunum ile ileum arasında bazı ayrımlar vardır. Jejunumda plica circularis, ileuma göre daha sık ve daha yüksek, villuslar kısa fakat daha kalındır. İleumda plica circularisler, aşağıya doğru gittikçe seyrekleşirler ve çekuma yakın kısmında hiç bulunmazlar. Folliculi limphatici aggregatii, jejunumda küçük ve az miktarda bulunur, ileumda ise daha büyük ve sayıca da fazladır (16, 21, 22, 23).

Tablo 1: Duodenum, Jejunum ve ileumun karşılaştırılması (2, 22, 24).

Duodenum	Jejunum	İleum
Mideden sonraki ilk bölüm olup atnalı şeklinde pankreas başının etrafında yer alır.	Ansları karın boşluğunun yukarı sol kısmına bakar ve horizontale yakın pozisyonundadır.	Ansları karın boşluğunun aşağı sağ kısmına bakar ve vertikale yakın pozisyonundadır.
Çapı: 3,5-4 cm	Çapı: 3-3,5 cm	Çapı: 2-2,5 cm
Duvarı: Kalın	Duvarı: Kalın	Duvarı: İnce
Rengi: Soluk pembe	Rengi: Kırmızı (damarları fazla olduğundan)	Rengi: Soluk pembe
Aa. rectileri daha kısa, düzensiz, sayıları az	Aa. rectileri (terminal, düz arterleri) uzun, düzenli, sayıca daha fazla	Aa. rectileri daha kısa, düzensiz, sayıları az
Mezenteriyum arasındaki yağ doku kalındır.	Mezenteriyum arasındaki yağ doku incedir.	Mezenteriyum arasındaki yağ doku kalındır.
Lieberkühn kriptalarının alt kısımları Paneth hücrelerini içerebilir.	Plika sirkularisleri (Kerkring kıvrımları), daha yüksek ve daha sıktır. Paneth hücreleri bulunur.	Plika sirkularisleri (Kerkring kıvrımları), daha kısa ve daha seyrek. Paneth hücreleri bulunur.
Villuslar geniş ve kısadır (yaprak şeklinde)	Villüsler uzun parmaklı olup, uzun ve incedir. İç kısımda merkezi lakteal içerir (mukozaya kadifemsi görüntü verir)	Villuslar kısa ve parmaklı ve kalındır.
Brunner bezleri bulunur (tübuloasiner muköz bezlerdir).	Peyer plakları bulunabilir (küçük ve az sayıda).	Peyer plakları bulunur (daha büyük ve daha çok sayıda).

2.1.4. Mezenterium

Jejunum ve ileum, karın arka duvarına mezenter denilen periton yaprağı tarafından asılmıştır. Jejunum ve ileum kıvrımlarını karın arka duvarına asan mezenterium, barsak kıvrımlarının serbestçe hareket etmesini sağlar. Mezenterin şekli yelpazeye benzer. Radix mesenterii denilen arka duvara tutunma yeri 15 cm uzunluğundadır. 2.lumbar vertebranın sol tarafından sağ sakroiliak ekleme kadar uzanır. Duodenumun horizontal parçasını, aorta, vena cava inferior, sağ ureter ve sağ psoas kasını çaprazlar. Vertebra kısmı ile barsak kısmı arasındaki mesafe 20 cm dir. Ortası kenarına oranla daha geniştir. İki yaprağı arasında kan damarları, sinirler, laktealler, lenf nodları ve yağ dokusu bulunur (15, 20).

2.1.5. İnce Barsağın Damar ve Sinirleri

Duodenumun arterleri a.gastricadextra, a.gastroepiploica dextra, a.pancreaticoduodenalis superior ve inferiordan gelir. Venler, aynı isimli arterleri izleyerek v.portaya dökülürler. Duodenumun sinirleri ise plexus coeliacustan gelmektedir (3, 15, 23, 25).

Jejunum ve ileumun arterleri ise; a.mesenterica superiordan gelen a.jejunales ve a.ilei isimli dallardır. Venler ise aynı isimli arterleri izleyerek v.portaya dökülür. Jejunum ve ileumun sempatik sinirleri ganglion mesentericum superiordan organa gelen arterler çevresinden gelir. Parasempatikler ise n.vagustan ganglion coeliacum aracılığı ile gelmektedir. Bu sempatik ve parasempatik sinirler barsak duvarında kas ve submukoza tabakalarında iki tane sinir ağı oluştururlar. Kas tabakasındaki sinir ağına plexus myenterikus (Auerbach), submukozadaki sinir ağına da plexus submukozus (Meissner) denir. Bu sinir ağlarından çıkan lifler de jejunum ve ileumu innerve eder (3, 15, 23, 25).

2.2. İnce Barsağın Embriyolojisi

Embriyonun sefalokaudal ve lateral yönde katlanmasıyla, endodermle döşeli boşluğun bir kısmı, primitif barsağı oluşturmak üzere embriyonun içine alınır. Primitif

barsak, embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında, sırasıyla önbarsak (foregut) ve sonbarsak (hindgut) adı verilen ve kör sonlanan bir tüp oluşturur. Bu tüpün orta kısmı, ortabarsak (midgut) ise, vitellin kanal veya yolk sapı yoluyla, yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder (26, 27 , 28, 29).

Primitif barsak ve türevlerinin gelişimi 4 başlık halinde tartışılır:

- a) Bukkofaringeal membrandan, trakeobronşial divertiküle kadar uzanan faringeal barsak veya farinks (bu parça, baş ve boyun gelişiminde özel bir öneme sahiptir)
- b) Faringeal tüpün kaudalinde yer alan ve karaciğer tomurcuğuna kadar uzanan önbarsak
- c) Karaciğer tomurcuğunun kaudalinden başlayan ve yetişkinde transvers kolonun 2/3 distal parçasının birleşim noktasına kadar devam eden ortabarsak
- d) Transvers kolonun sol üçte birinden kloakal membrana kadar uzanan sonbarsak (26, 29, 30).

Endoderm, gastrointestinal sistem (GIS) epitelyumunu, karaciğer ve pankreas gibi bezlerin parenkimini oluşturur. Barsak duvarının kas ve peritoneal elemanları ise, splanknik mezodermden gelişir (26).

İlkel barsak, 4. haftada, baş-kuyruk ve lateral kıvrılmalarla, embriyon içine, vitellus kesesi dorsal kısmının katılmasıyla meydana gelir. İlkel barsak endodermi, bezlerin ve sindirim kanalı epitelinin çoğunun kökenini oluşturur. Kanalın kranial ve kaudal uçtaki epitelleri sırasıyla, ilkel ağız (stomodeum) ve anal çukur (proctodeum) ektodermi kökenlidir. Sindirim kanalı duvarındaki kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar ilkel barsak kanalı endodermi çevresindeki splanknik mezodermden köken alırlar (26, 29, 30).

2.2.1. Barsak Kanalının Gelişiminin Moleküler Düzeni

Barsak kanalı ve türevlerinin değişik kesimlerinin diferansiyasyonu barsak endodermi ile çevresindeki splanknik mezoderm arasındaki karşılıklı etkileşim tarafından belirlenir. HOX kodu başlama sinyalinin barsak endoderminden salgılanan sonic hedgehog'dan (SHH) alır. Orta ve sonbarsak bölgelerindeki barsak

endoderminden salgılanan SHH, mezodermal dokuda HOX kodunun yayılmasına neden olur. Bu koda sahip olan mezodermal doku barsak endodermine orta ve sonbarsağın çeşitli bölümlerinden; ince barsak, çekum, kalın barsak ve kloaka oluşturması talimatını verir. Benzer olaylar önbarsak için de geçerlidir (26).

Gastrointestinal kanalda bulunan hücre adhezyon moleküllerinin geniş bir bölümünü kadherin ailesi oluşturur. Özellikle L1-kadherin, yapısal ve fonksiyonel özellikleriyle buradaki en önemli kadherindir. Fare ve insanlarda L1-kadherin ince ve kalın bağırsaktaki enterositlerin ve goblet hücrelerinin bazolateral yüzeyinden salınırlar (31).

2.2.2. Mezenterler

Mezenter terimi genel olarak ince barsakları saran periton için kullanılır. Barsak ve türevleri, dorsal ve ventral vücut duvarına, organları saran ve onları vücut duvarına bağlayan iki periton yaprağından oluşan mezenterler aracılığıyla asılı durumdadır. Mezenterin iki yaprağı arasında; a.sigmoidea, a.rectalis superior ve yandaş venleri, lenfatikler, otonom sinir pleksusları, bağ dokusu ve yağ dokusu bulunur (20, 26, 28).

Başlangıçta önbarsak, ortabarsak ve sonbarsak, karın arka duvarı mezenşimi ile geniş tabanlı bir ilişki içindedir. Ancak 5. haftada, bu ilişkiyi sağlayan doku köprüsü daralır ve önbarsağın kaudal parçası, ortabarsak ve sonbarsağın önemli bir parçası, karın arka duvarına dorsal mezenter ile asılı hale gelir. Dorsal mezenter, özefagusun alt ucundan sonbarsağın kloakal bölgesine kadar uzanır. Bu mezenter, mide bölgesinde dorsal mezogastrium veya omentum majör; duodenumda dorsal mezoduodenum ve kolonda da dorsal mezokolon adını alır. Jejunal ve ileal halkaların dorsal mezenterine mezenter proper denir (26, 29).

2.2.3. Duodenum Gelişmesi

Dördüncü haftanın başlarında duodenum, ön barsağın kaudal parçasından, orta barsağın kranial parçasından ve ilkel barsağın bu endoderm kısımları ilgili splanik mezenşiminden köken alarak gelişir. Duodenum iki parçasının bağlandığı yer, tam ana safra kanalı orjininin distalindedir. Ön ve orta barsağın bu parçaları hızlı büyürler ve

ventrale doğru çıkıntı yapan C şeklinde bir halka oluşturulur. Ön ve orta barsak bağlantısı ile safra kanalının yapıştığı yer tam bu embriyonal duodenum halkası apeksinde yer alır. Mide rotasyon yaparken gelişen duodenum halkası da sağa rotasyon yaparak, retroperitoneal olarak yer alır. Bu rotasyon pankreas başının hızla büyümesiyle birlikte duodenumun başlangıçtaki orta hat pozisyonundan karın boşluğunun sağına doğru kaymasına neden olur. Duodenum ve pankreasın başı karın arka duvarına doğru bastırılır ve dorsal mezoduodenumun sağ yüzü yanındaki peritonla kaynaşır. Daha sonra her iki tabaka da yok olur ve duodenumla pankreasın başı retroperitoneal pozisyonda sabitlenir. Böylece pankreasın tamamı retroperitoneal pozisyonda kalır. Dorsal mezoduodenum, duodenumun sadece küçük bir parçasında (duodenal kep) kalacak şekilde, midenin pilor bölgesi dışında tümüyle kaybolur ve duodenum periton boşluğu içinde kalır (26, 27, 28, 30).

5. ve 6. haftalarda, duodenum lümeni duvarındaki hücrelerin proliferasyonu ile geçici olarak tıkanır. Ancak, çok kısa bir süre içinde epitel hücrelerinin dejenerasyonu sonucu embriyonal dönem sonunda yeniden kanalize olur. Önbarsak çölyak arter ve ortabarsak da süperior mezenterik arter tarafından kanlandığından, duodenumun dolaşımı da bu iki arterin dalları tarafından sağlanır (26, 27, 30).

2.2.4. Orta Barsak Gelişmesi

Orta barsaktan meydana gelen yapılar şunlardır:

- 1- Duodenumun büyük bir kısmını içine alan ince barsaklar,
- 2- Çekum, appendiks vermiformis, çıkan kolon, transvers kolonun proksimal parçasının sağ yarısının 2/3'si (28, 29, 30).

Tüm bu yapılar, bir dorsal aorta dalı ve orta barsak arteri olan süperior mezenterik arteri tarafından beslenirler. Orta barsak halkaları, dorsal karın duvarına, uzun bir dorsal mezenterle asılıdır. Orta barsak uzarken, orta barsak halkası denilen U şeklinde, ventral bir barsak halkası yapar. Bu orta barsak halkası, göbek kordonunun (umbilical cord) proksimal parçasındaki ekstraembriyonik sölom (coelom) kalıntısı içine çıkıntı yapar. Bu olay, fizyolojik göbek fitiği olarak tanımlanır. 6. ayın başlarında olaylanır ve orta barsağın göbek kordonuna yaptığı normal bir göçtür. Orta barsak halkası, 12. haftaya kadar dar vitellüs kanalı yoluyla vitellüs kesesiyle ilişkidir (26, 28, 30).

Bu evrede, intra ve ekstraembriyonik sölömler, göbekte birbiriyle ilişkidirler. Hızla büyüyen orta barsak için karında yeterli yer olmadığından, göbek fitiği oluşur. Yeterli yerin olmaması, özellikle gelişme sırasında oldukça büyük karaciğerin ve bir çift böbreğin varlığından kaynaklanır. Orta barsak halkası, kranial ve kaudal uçlara sahiptir. Vitellüs sapı, iki uçların birleştiği yer olan orta barsak halkası apeksine yapışır. Kranial uç hızla büyüyerek, ince bağırsak halkalarını yapar, ancak kaudal uç, çekal divertikülünün gelişmesi dışında, çok az değişmeye uğrar. Bu da çekum ve appendiksin ilkel formudur (28, 30).

2.2.5. Orta Barsak Halkasının Rotasyonu

Orta barsak halkası göbek kordonu içindeyken, süperior mezenter arter etrafında, saat yelkovanının aksi yönünde (embriyoya önden bakıldığında ve tamamlandığında da yaklaşık 270 derecedir), 90 derece döner. Bu, kranial orta barsak bacağına sağa, sol bacağına ise sola gelmesine neden olur. Orta barsak, dönüşü sırasında uzar ve ince barsağı (jejunum ve ileum halkaları, çekum ve vermiform appendiks) yapar. Kalın barsak da boyca önemli ölçüde uzamasına rağmen, ince barsaklar gibi kıvrıntılı bir hal almaz. (26, 28, 29, 30, 32).

2.2.6. Orta Barsağın Karın Boşluğuna Dönmesi

Barsaklar, 10. haftada karın boşluğuna dönerler. Barsakların dönüşünün nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak karaciğer ve böbreklerin küçülmesi ve karın boşluğunun genişlemesi önemli faktörlerdir. Bu olgu "orta barsak fitiğinin küçülmesi" olarak tanımlanır. Kranial uçtan gelişen ince barsak, superior mezenter arterin posterioründen geçerek, ilk önce döner ve karının santral kısmını işgal eder. Kalın barsakların batına dönerken, 180 derece saat yelkovanı aksi yönünde rotasyona uğrarlar ve toplam 270 derece rotasyon yaparak karının sağ tarafını işgal eder. İnce barsağın geniş parçası çekum, karın boşluğuna en son döner ve karaciğer sağ lobunun tam kaudalinde yerleşir. Posterior karın duvarının giderek uzamasıyla, çıkan kolon tanınabilir duruma gelir (26, 28, 29, 30).

2.3. İnce Barsağın Histolojisi

2.3.1. İnce Barsağın Yapısı

Mideden sonra sindirimi ve emilimi tamamlayan organlar ince ve kalın barsaklardır. Alınan gıdaların cinslerine göre son parçalanmaları ve emilimi sindirim kanalı başından anüse kadar devam eder. Bu işlemlere, safra kesesi ve pankreasın salgılarının katkısı olur. Sonuçta artık gıdalar safra pigmentlerinin renklendirmesiyle ve mukusun karışmasıyla feçes denilen son atık olarak anüsten atılır (4, 5).

İnce barsak son besin sindirimini, metabolit emiliminin ve endokrin sekresyonun yapıldığı yerdir. İnce barsağın içten dışa doğru; tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza (periton) olmak üzere dört tabakası vardır (2, 4, 15).

2.3.1.1. Mukoza Tabakası

Organın başlıca fonksiyonunda rol alan elemanları içerir. Mukoza tabakası; epitel örtüsü, lamina propriya ve muskularis mukozadan oluşmuştur (5, 18). Mukozanın toplam yüzeyindeki artış, ince barsağın emilim işlevini yansıtmaktadır. Yüzey genişliğini sağlayan ve en belirgin izlenen yapılar:

1) Plika sirkularis (dairesel katlantılar); aynı zamanda Kerkring valvülleri diye de adlandırılan mukozanın barsak lümenini çevreleyen kalıcı katlantıdır. Bu yapılar pilorun 5-6 cm sonrasında başlar duodenumun son, jejunumun başlangıç kısmında en belirgin hale gelirler. İleumun yarısından itibaren de giderek yok olacak şekilde azalır. Yüzey alanını 3 kat arttırırlar.

2) Villuslar; yüzey alanını 10 kat arttırırlar.

3) Mikrovilluslar ise yüzey alanını 20 kat arttırırlar (2).

a- Epitel Örtüsü: Barsakların iç yüzünü döşeyen mukozanın lümeneye bakan yüzü tek katlı çizgili kenarlı prizmatik epitelle örtülüdür. Tek katlı epitelin çizgili kenarlı olarak adlandırılmasının nedeni buradaki mikrovillusların ışık mikroskopik olarak çizgili

kenar şeklinde izlenmesidir. Epitel, altındaki bağ dokusu yapısındaki lamina propria ile birlikte lümeneye doğru villus adı verilen parmaklı çıkıntıları oluşturur. Histolojik kesitlerde, barsağın emici yüzey epiteli ile örtülü olarak izlenirler. Villuslar 0,5-1 mm uzunluğunda (jejunumda uzun, ileumda daha kısa olmak üzere) intestinal lümeneye uzanan yapılardır. Villuslar primer olarak absorbtif hücrelerden oluşmuştur (3). Milimetrede 10-40 arası sayıda olabilirler. En sık duodenum ve jejunumun ilk parçasında bulunurlar. Lümeni döşeyen hücreler absorpsiyon için gerekli yüzey genişletmeyi apikal membranlarındaki özel farklılaşma ile gerçekleştirirler. Bu yapılar, ince barsaklarda mukoza tabakasında absorpsiyon, salgı, sindirim gibi fonksiyonları yerine getirecek geniş bir yüzeyi oluşturur. Epitelyum örtüsünde; Goblet ve Enterosit hücreleri bulunur (2, 3, 4, 5).

Bir mikrovillusun uzunluğu 0.5-1.0 μm arasında değişir. Bir mikrovillusun en iç yapısı 20 ila 40 adet paralel aktin filamanı demeti içerir ve bunlar fimbrin ve villin ile çapraz bağlanmıştır. Aktin demeti iç yapısı plazma membranına miyosin-I ve kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmodulin ile sıkıca tutunur. Her bir aktin demeti, spektrin barsak izoformu aracılığı ile hemen yanındaki yapı ile çapraz bağ kuran bir yapı şeklinde hücrenin apikal kısmına doğru uzanır, bu yapının son kısmı sitokeratin içeren ara filamanlara tutunur. Spektrin ve sitokeratin, terminal ağı oluşturur. Terminal ağ mikrovillusun şeklini korumayı ve yukarı doğru durma pozisyonunun sürekliliğini sağlarken, aktin yapılarının sıkıca tutunmasını da sağlamaktadır (2).

b- Lamina Propriya: Lümen epitelinin altında onu destekleyen gevşek bağ dokusudur. Villuslar arasına lamina propriyada yer alan Lieberkühn kriptaları olarak da bilinen, barsak bezleri açılır. Bağ dokusu, villusların kıvrımlarını ve Lieberkühn kriptalarının arasını doldurur. Lieberkühn kriptaları ya da barsak bezleri basit tübüler bezlerdir. Kriptalar, birbirine komşu barsak villusları arasında mukozanın çöküntü oluşturması ile yapılır. Lümeneye yakın yarısı tipik yüzey epiteli ile döşelidir (Enterosit, Goblet, Paneth, Enteroendokrin ve kök hücreleri). Lamina propria tipik gevşek bağ dokusu hücreleri, elastik ve retikulum tipi lifler içerir. Zengin bir kapiller ağına sahiptir, villusların ortalarında ince düz kas lifleri ve bunların yanında lenf (lakteal) damarları yer alır. Bu damar yapısı epitelden absorbe edilen lipidlerin lenf sistemine geçiş yoludur. Bu tabakadaki hücreler sindirim kanalından gelen antijenik ajanlara ve

bakterilere karşı direnç gösteren ve immün cevap veren doku elemanlarıdır (1, 4, 33, 34).

Gastrointestinal kanalın geniş olan mukozal yüzeyi birçok potansiyel invaziv mikroorganizmayla karşılaşır. IgA sınıfı sekretuar immüoglobulinler savunmadaki ilk hattı oluşturur. Diğer bir koruyucu, hücreler arası sıkı bağlantılardır. Bu bağlantılarla epitel hücreleri mikroorganizma girişine karşı bir bariyer konumuna gelir. Bunlara ek olarak asıl koruyucu bariyeri muhtemelen gastrointestinal kanalda bulunan antikor salgılayan plazma hücreleri, makrofajlar ve çok sayıda lenfositler oluşturmaktadır. Makrofajlar, fagositoz yaparak ilk savunmayı yapar, lenfosit ve plazmosit antikor yapımında rol alırlar. Barsak mukozasında mast hücreleri, fibrosit, ince kollajen fibriller, eosinofil lökosit de bulunur. Lenfositler, immün cevap oluşturan ve en çok bulunan hücrelerdir. Bu hücrelerin hepsine birden sindirim sistemi ile ilişkili lenfatik doku denir (1, 4, 5, 34).

c- Muskularis Mukoza: Mukoza ve submukoza arasındaki sınırı oluşturur. Mukozanın ince kas tabakasıdır. Muskularis mukoza içte sirküler, dışta longitudinal seyirli ince düz kas tabakasıdır. Bu tabakadan ayrılan küçük kas fibril grupları villus içine uzanır. Kaslar arasında elastik fibriller de bulunur. Sirküler kas tabakasında tonus artınca, mukozada sirküler boğumlanmalar görülür (2, 4, 34).

2.3.1.2. Submukoza Tabakası

İnce barsakta submukoza tabakası düzensiz bağ doku niteliğindedir. Bağ dokusunun tipik kollajen lifleri yanısıra bol elastik lifler içerir. Bu tabakada yer alan bir diğer doku, yer yer yoğunluk gösteren yağ dokusudur. Submukoza tabakası zengin bir lenf ve damar ağı içerir ve ayrıca Meissner pleksusu bulunur. Submukoza ve muskularis eksternada yerleşik olan sinir hücrelerinden bazı peptidler salgılanır. Bu peptitler, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), bombesin ve enkefalin olarak tanımlanan endokrin hormonlar olarak adlandırılırlar (35). Duodenum, bu katta ekzokrin tübüloalveolar tipte bileşik bezler içerir. Bezler bütün submukoza katını kaplar. Duodenum lümenine ekzokrin salgı yapan bu bezler Brunner bezleri olarak adlandırılır (3, 4, 34).

Brunner bezleri az oranda pilorda submukozada görülebilir. Brunner bezlerinin salgısı glikoprotein yapıda mukoid bir salgıdır. Salgı akıcı ve alkali pH özelliği gösterir. Salgı kanalları Lieberkühn kriptalarının içine açılır. Müköz hücrelerin alkalin salgısı, midenin asit salgısına karşı duodenum mukozasını korur, duodenuma boşalan pankreas enzimleri için uygun bir pH ortamı hazırlar. Buradaki mukus da midedeki gibi bikarbonat iyonlarını bağlayarak aside karşı koruma sağlamaktadır (3, 4, 34).

2.3.1.3. Muskularis Tabakası

Barsak hareketlerini sağlayan esas kas tabakasıdır (18). Muskularis tabakası ince barsakta içte sirküler ve dışta longitudinal olarak düzenlenmiştir. Longitudinal kas tabakası ince barsağın her tarafını aynı kalınlıkta sarmıştır. İnce barsaklar, longitudinal kas tabakası ile kısalır ve genişler, sirküler kas tabakası ile de uzayıp daralır. Bu düz kas tabakasının özelliği barsak içeriğini lümen boyunca karıştıran ve ilerleten ritmik kasılmalar göstermesidir. Sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında otonom sisteme ait sinir pleksusu (Auerbach) bulunur. İnce barsağın son bölümünde kasların daha kalın bir yapı göstermesiyle oluşan bir sfinkter (ileoçekal sfinkter) bulunur. Sindirim kanalı buradan sonra kalın barsakla devam eder. Alınan gıdalar kasılma göstererek lümeni daraltan sfinkterin refleks yoluyla açılmasına neden olur. Belirli periyod ile gevşeyen kaslar barsak içeriğinin geri kaçmayacak biçimde kalın barsağa geçişini sağlar (4, 23).

2.3.1.4. Seroza Tabakası

Sindirim kanalında en dış duvarı oluşturur. Organı çevre dokulara bağlayan ve periton altında yer alan ince bağ dokusu bölümüdür (18). İnce barsakların dış yüzünü saran visseral peritondur. Peritoneumdan yapılmıştır. Seroz tabaka tek katlı yassı epitel (mezotel) ve altında ince bir bağ dokusundan oluşur. Sindirim kanalı ve karın boşluğundaki bazı organların dışını döşeyen bu tabaka periton olarak adlandırılır. Seroza tabakası, kan damarlarından sızan bir sıvıyla organlar arasında nemli ve kaygan bir ortam oluşturur. Bu tabakanın iltihabı (peritonit) vücut için tehlikeli sonuçlar doğurabilir (4, 15, 23).

Tablo 2: Jejunum Histolojisi (36)

Organ	Epitel	Epitel hücre tipi	Lamina propriya	Bezler	Muskularis mukoza	Submukoza	Tunika Muskularis	Seroza veya adventisya
Jejunum	Basit prizmatik (Goblet hücreleri)	Yüzey emilim, goblet ve DNES hücreleri	Lieberkühn kriptaları	Yüzey emilim, Goblet, Rejeneratif, Paneth ve DNES* hücreleri	İçte sirküler, diğer kısımlar longitudinal	Bez yapısı yok	İçte sirküler, dışta longitudinal	Seroza

*: Diffüz Nöroendokrin Sistem

İntestinal epitel yaşam için esas olan absorpsiyon ve sekresyon işlevini yapabilen özelleşmiş hücrelerden oluşmuştur. İntestinal lümen ve lamina propriya arasındaki en büyük bariyerdir, iki kompartman arasındaki geçişleri düzenler. Villus üzerindeki epitelyal hücreler vektorial olarak sindirim ürünlerinin lamina propriyaya geçişini sağlarlar. Ürünler buradan venüller ve lenfatik sistemle vücudun diğer bölümlerine taşınır (3).

2.3.2. İnce Barsakta Mikrodolaşım

İnce barsak mikrodolaşımında, barsak submukoza kan akımının ve lenfatik akımın başlıca dağıtım bölgesidir. Submukozal pleksuslar, barsak mukozası ve kas tabakasına kan kapillerini yollamaktadır. Submukozal pleksusdan kaynaklanan arteriyoller ince barsak mukozasına girerler ve iki adet kapiller ağın oluşmasına yol açarlar. Villuslara ait kapiller pleksus barsak villusunu ve Lieberkühn kriptalarının üst kısmını besler. Perikriptal kapiller pleksus ise Lieberkühn kriptalarının alt yarısını besler (2).

Kör olarak sonlanan merkezi tek bir lenfatik damar olan lakteal, villusun en iç kısmında yer alır. Lakteal, lenfatik bir damarın başlangıcı olup muskularis mukozanın hemen üzerinde, dalları mukoza-submukozada bir lenfoid nodülü çevreleyen bir lenfatik

pleksusu oluşturur. Lenfatik nodülün efferent lenfatik damarları lakteal ile anastomoz yapar ve sindirim kanalını mezenterden kan damarları ile birlikte terk eder (2).

2.3.3. İntestinal Epiteldeki Hücre Tipleri

1. Enterositler (Absorbif Hücreler)
2. Goblet Hücreleri
3. Paneth Hücreleri
4. Enteroendokrin Hücreler
5. M Hücreleri (Microfold Hücreler)
6. Stem Hücreleri

2.3.3.1. Enterositler (Absorbif Hücreler)

Enterositler barsak lümeninin örtü ve emilim fonksiyonlu yüzey hücreleridir. Bazal lamina üzerine dizili, prizmatik yapılı, bazale yakın yerleşimli oval çekirdeğe sahiptirler, apikal yüzeyleri absorpsiyon için özel farklılaşma gösterir. Bu yapı fırçamsı kenar veya çizgili kenar olarak isimlendirilir (2, 3, 4, 35). Işık mikroskopunda hücrelerin bu bölgesi PAS (Periyodik Asit Schiff) boyası ile reaksiyon vererek belirginleşir. Bu yapı elektron mikroskopta sitoplazma membranıyla çevrili, sitoplazmanın katılım gösterdiği apikal uzantılar olarak gözlenir. Mikrovillus yüzeyinde glikoprotein-polipeptid kompleksi, lümeneye doğru koruyucu bir yüzey tabakası oluşturur. Glikokaliks denilen bu yapı koruyucu fonksiyonu yanı sıra sindirimin son aşamasında absorpsiyonu sağlayan bazı enzimler içerir. Her bir enterosit hücrelerinin fırçamsı kenarı, lümen alanını 30 misli arttıran, yaklaşık olarak 3000 adet sıkıca yan yana dizilmiş mikrovillus içerir. Enterosit hücrelerinin organellerini terminal ağın altında izlemek mümkündür Hücrelerin sentez fonksiyonu için granülsüz endoplazma retikulumu iyi gelişmiştir. Granüllü endoplazma retikulumu hücre bazalinde boldur, golgi kompleksi yalnızca lipid absorpsiyonunda belirgin bir organel halini alır. Mitokondriyon belirgin bir organel olarak gözlenir. Bazal lamina üzerinde kesintisiz bir tabaka yapan epitel hücreleri apikal tarafta yan yüzlerinde sıkı bağlantı kompleksleri (zonula adherens) gösterir. Hücrelerin bazale yakın yan yüzlerinde hücreler arası aralık bulunur. Sindirim ürünleri çizgili kenar aracılığı ile hücreye girer ve hücrenin yan-alt yüzlerinden geçiş yaparak epitel altı kapillere ulaşırlar. Hücrenin apikal membranı protein, karbonhidrat

türü gıdaların taşınmasında rol oynayan enzim ve taşıyıcı proteinlerden zengindir. Hücre organelleri glikoprotein türü enzimler sentezler ve apikal sitoplazmada salgı vezikülleri absorpsiyonda rol almak üzere yer alırlar (1, 2, 4, 35).

Enterositler; goblet hücreleri, endokrin hücreler, paneth hücreleri ile enterositin öncül hücrelerinden türer. Enterositle öncüllerin tayininin akıbeti Hes 1 transkripsiyon faktörü tarafından belirlenmiştir. Endokrinin akıbeti veya gobletin öncüllerinin sekresyonunun farklılığı neurogenin 3 (ngn 3) ve Math 1 tarafından düzenlenir (33).

Enterositin apikal membranında çeşitli sindirim enzimleri bulunur. Enterosit apikal membran transport ve iyon kanalları bazolateral membrandakilerinden farklıdır. Hücrel farklılaşma enterositin kript üst kısımlarına ve villus tabanına göçü esnasında olur. Bu hücreler absorbtif enterositler haline gelirler. Bu hücrelerde sindirim ve absorpsiyonda rol oynayan disakkaridaz, peptidaz, alkale fosfataz, yağ asidi bağlayan protein, apoprotein gibi lipid absorpsiyonunda rol oynayan maddelerin genleri olmak üzere çeşitli genler bulunur. Enterosit genlerinin (disakkaridaz, apolipoprotein, yağ asidi bağlayan protein, Na bağımlı glukoz transporter) kriptlerde değil, hemen kript-villus bileşkesinde oldukları bildirilmiştir. Enterosit genlerinin proksimal ince barsakta belirgin, distal barsakta ise az olduğu bildirilmiştir (3).

Enterosit (absorbtif) hücre farklılanması villin ve karbonik anhidraz (CA-1) gibi spesifik olan markırlarla açıklanır. CA-1 özellikle kolonda yüksek seviyededir. Tekrar emilim için elektronöral sodyum klorid ve kısa yağ asidi zinciri içerir. Villin, çizgili kenar epitel hücresinin mikrovilluslarının sitoiskeletinin proteinidir. Başlıca kolon ve ince barsakta bulunur (37).

2.3.3.2. Goblet Hücreleri

Goblet hücreleri, barsak lümeninde mukus salgılayan hücreler olup yüzey epiteli hücreleri arasında aralıklı olarak bulunmaktadır. Bu hücreler duodenumda seyrek, ileum ve kalın barsaklara gidildikçe sayıları artar (1, 2, 4, 5, 18, 36).

Işık mikroskopik olarak goblet hücreleri, epitel yüzeyine açılan geniş mukus granülleri içeren kadeh şeklinde apikal bir alana ve dar bir bazal alana sahiptir (2, 4, 18). Salgı ürünü hücrenin büyük bir bölümünü doldurarak çekirdeği ve organelleri hücrenin bazal ve yan kısmına iter. Salgı ürünü olan musinojen rutin boyalarla (H-E) boyanma esnasında suda eridiğinden ışık mikroskopunda salgı granülleri boş görülür (1,4, 34, 35). Ancak PAS gibi özel boya yöntemleriyle parlak kırmızı; alsian mavisi, toluidin mavisi ile mavi renkte boyanır (1, 34). Alcian blue-PAS tekniği, asit müsünleri nötral müsünlerden ayıran en uygun yöntemlerden biridir. Bu yöntemle asit müsünler mavi, nötral müsünler kırmızı ve mikst olanlar mor renkte boyanır (1,4, 18, 35).

Goblet hücreleri elektron mikroskopda incelendiğinde; apikal yüzeyde az sayıda mikrovillus olduğu gözlenir (2, 4, 35, 38). Olgunlaşmamış goblet hücrelerinde mikrovilluslar daha belirgindir (1, 35). Yan yüzlerinde komşu hücreler arasında bağlantıyı sağlayan komplekslere sahiptir. Hücrede bol bulunan granüllü endoplazma retikulumu çekirdeğin bazal ve yan yüzlerindeki sitoplazmada yer alır. İyi gelişmiş olan Golgi kompleksi çekirdek ve salgı granülleri arasında bulunur. Hücre aralıksız sentez ve salgı fonksiyonunu sürdürür. Salgı materyali genellikle ekzositoz (% 80 karbonhidrat ve % 20 protein) yoluyla lümene verilir. Bazen yoğun salgılama gerektiğinde granül membranları arasında birleşme görülür (2, 4, 26).

Goblet hücreleri kriptlerin bazalinde bulunan kök hücrelerden farkedildiği iddia edilmektedir (40, 41). Olgunlaştıktan sonra bu hücrelerin kript bazalinden villusların tepelerine göç ettikleri (42), yaşam sürelerini dolduran hücrelerin ise lümene döküldükleri ve bu sürecinde 2-3 gün sürdüğü düşünülmektedir (40). Goblet hücreleri kısa ömürlüdür ve çabuk yenilenebilen hücrelerdir (43). Son çalışmalara göre intestinal epitel hücrelerinin farklılaşmasının Notch sinyal sistemiyle düzenlendiği gösterilmiştir. Ayrıca kök hücrelerin goblet hücrelerine mi yoksa endokrin hücreye mi dönüşeceğini neurogenin 3 (ngn 3) ve Math 1 tarafından düzenlendiğini de saptanmıştır (33).

Hücrenin salgıladığı mukus kıvamlı bir sıvıdır ve kimyasal içeriği glikoprotein yapıdadır. Musinin protein komponenti rER tarafından sentezlenir ve Golgi aparatına geçer burada karbonhidrat ile birleşir, musinojen içerikli sekretuar vakuoller membranla sarılarak paketlenir (1, 2, 4, 26). Salgının daha volümlü ve su içeriği fazla özellikte olması dokuyu bakterilerin etkisinden korur (2, 4). Mukusun içerdiği diğer

komponentler ise su, elektrolitler, dökülen epitel hücreleri ve immunoglobulinlerdir (26, 44). Bu sayede ince barsak epiteli, barsağın içerdiği kimyasal maddelerden ve bunların fiziksel hasarlarından ve bakteriyel invazyondan korunurlar (5, 45, 46, 47, 48, 49). Bunların yanı sıra luminal içerikle çizgili kenar arasında taşımacılıkta mukus tarafından sağlanır (40). Goblet hücresi granülleri güçlü hidrofilik proteinler içerir (50). Bu proteinler, hidrasyonla büyüyerek şişer, viskoz, jel benzeri, koruyucu, yağlayıcı müsin oluşur (36, 51). Oluşan mukus, çoğunlukla peptid yapıdaki oligosakkaritlerden oluşur. Primer müsin oligosakkaritleri; N-asetilglukozamin, N-asetilgalaktozamin, fukoz ve galaktozdur (40). Monosakkaritler golgi aparatında ve endoplazmik retikulumda lokalize olan glikotransferaz enzimleriyle proteinin yapısına katılırlar (50).

Goblet hücrelerinin müsin salgısı; asit veya nötr olması bakımından (18), sülfatlanmış ve sülfatlanmamış olarak (52) ve oligosakkaritlerinin asetilasyonuna göre çok fazla farklılık göstermektedir (40). Yerleşim yerine göre mukus kalınlığı mideden kalın barsağa kadar çok farklılık gösterir (12). Bu hücrelerin kriptadan viluslara göçü müsinin kimyasal düzenlemesine ve hücre içindeki değişikliklere de bağlıdır. İnce barsak kriptalarının derinlerinde olgunlaşmamış goblet hücreleri, nötral müsinleri ve az olarak da sialik asit ürünlerini içerirken, olgunlaşmış villusların tepesine göç ettiklerinde müsinlerin asit özelliğinin arttığı gözlenmiştir. Sialik asit ürünleri sadece molekülün asitlik derecesinin artması için gereklidir (41). Asidik müsin yaygın inanışa göre bakterial çoğalmalara karşı mukozayı korur ve bu yüzden de intestinal mukozanın baskın müsinidir. İçindeki sülfatlı müsin partikülleri bakterial glikozidazı azaltır. Floraya ait bakterilerin goblet hücrelerinde mukus sentez ve sekresyonunu düzenlediği bilinen bir gerçektir. Yapılan son çalışmalarla goblet hücrelerinin mikrobiyal ürünlere son derece hassas olduğu saptanmış, hatta goblet hücrelerinin mukusun sentez ve salgısını bu ürünlere göre düzenlediği gösterilmiştir (12). Miler ve arkadaşları 1981 de parazitik (53), Cohen ve arkadaşları 1983 de bakteriyel enfeksiyonların (54), Roomi ve arkadaşları 1984 de toksinlerin (55) ve son olarak da Mantle ve arkadaşları 1989 da doğal barsak florasının (56) goblet hücrelerinden mukus salınmasını uyardığını bulmuşlardır (41). Diğer taraftan diyet ve immün faktörler de mukus salgısını etkilerler (3).

Negatif yüklü müsinin yoğunluğunun korunmasında kalsiyumun katyonik kalkan olarak önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kalsiyumun, goblet

hücrelerindeki mukus granüllerinin sıkıca paketlenmesinde rol aldığı öne sürülmektedir. Vitamin D de nükleer vitamin D (NVD) reseptörü yoluyla mineral iyon homeostazisi ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu kontrol etmektedir. Bu reseptörün çıkarıldığı sıçanlarda hipokalsemi gözlenmiştir. Ve sonuç olarak kalsiyum goblet hücrelerinin fizyolojik olarak mukusun paketlenmesi için gerekli olduğunu saptamışlardır (57).

Rogler ve arkadaşları 1998'de yaptıkları çalışmada uzun süreli insan ince barsak primer kültürlerinde goblet hücrelerinin yapısal olarak iki tipi olduğunu göstermişlerdir. Ancak tipler arasındaki farklılıkları saptayamamışlardır (6).

İnsanda ve sıçandaki goblet hücreleri belli markırlarla birbirinden ayırtedilebilir. Bunlar MUC2 (37), MUC5AC ve MUC5B gibi peptidlerdir. İnce barsaktaki goblet hücrelerinin asıl peptidi MUC2 dir (48). Salgılanan MUC2 intestinal mukus tabakasının en önemli yapısal elemanı olmasının yanı sıra sadece ince barsak goblet hücrelerinde bulunup, bolca salınmasıyla da ilgi çeker. Mukusun ince barsak mukozasında koruyucu görev yapmasındaki en önemli faktör MUC2 içermesidir (58). Bir diğer sekretuar protein olan İntestinal trefoil faktör 3'ün (TFF3) goblet hücrelerinden salgılandığı 1991'de saptanmıştır. Bir büyüme faktörü olan TFF3, sadece goblet hücre migrasyonu ve proliferasyonunda değil aynı zamanda epitelyal hücre tamirinde de görevlidir (37, 58, 59). Diğer taraftan intestinal müsinin artırılmasına ve yoğunlaştırılmasına da yardım eder (59).

İnsanda plasma membranında su ve küçük maddeleri taşıma reseptörü olarak bilinen aquaporins'in AQP(s) goblet hücrelerine özel olduğunu ve intestinal yüzeyi korumak için üretilen mukusun sentez ve/veya salgılanmasında etkili olduğunu rapor etmişlerdir ve şimdiye kadar bu reseptörün 11 tipi tanımlanmıştır (60).

2.3.3.3. Paneth Hücreleri

Paneth hücreleri barsak bezlerinin dip kısımlarında yer alırlar. Paneth hücrelerinde eozinofilik apikal salgılayıcı serbest granüllerin varlığı açıkça ayırtedilebilmektedir (33, 36). Bu hücreler bazofilik bazal bir sitoplazmaya, nükleus üzerinde yer alan bir golgi aparatına ve büyükçe yoğun asidofilik refraktil salgı granüllerine sahiptir (35, 36). Bu granüller rutin histolojik kısımlarda bu hücrelerin kolaylıkla tanınmasını sağlarlar (35). Apikal eozinofilik sekretuar granülleri, lümene verilen growth faktörler, sindirim enzimleri, antimikrobiyal peptidler (defensinler), arjinince zengin protein ve çinko elementi içerir (3, 4, 34, 35). Paneth hücreleri antibakteriyal etkili lizozim enzimini salgılayarak, barsakların normal bakteri florasını düzenler (18). Paneth hücreleri, ince barsağın normal bakterial florasının düzenlenmesinde de rol oynarlar (5, 35). İnsan paneth hücrelerinde iki çeşit defensin geni vardır. Bu genler α -defensin 5 ve α -defensin 6'dır. Bu peptidler 30-35 aa uzunluğundadırlar. İn vitro mikrobisidal etki gösterirler. Oysa fare defensin ailesi daha geniştir. Ez az 17 farklı defensin izoformu bulunur (3, 39).

Paneth hücreleri, enterositlerden daha uzun süre yaşarlar, yarılanma ömrü farede yaklaşık 20 gündür. Konak defansı ve mukozal bariyerdeki rolleri, lizozim ve diğer antibiyotik proteinlerinin yapımıdır (3, 5).

2.3.3.4. Enteroendokrin Hücreler

İnce barsakların yüzey epiteli hücreleri arasında yer alan endokrin ve parakrin fonksiyonlu hücrelerdir (4). İnce barsaklarının enteroendokrin hücreleri peptid hormonlarının neredeyse tümünü yaparlar (2, 35).

Enteroendokrin hücreler sindirim sistemi mukozasında yaygın olarak bulunan hücrelerdir. Bugüne kadar enteroendokrin hücrelerin 17'den fazla değişik tipi saptanmış ve immunohistokimyasal yöntemlerle bu hücrelerin 17'den fazla çeşit salgı üreten türü tarif edilmiştir. Hematoksilin Eosin (H-E) boyama yöntemi ile belirlenemezler. İçerdikleri granüllerin gösterilebilmesi için spesifik yöntemler gerekir (3, 4, 18). Elektron mikroskop ile geniş tabanlı ve dar apeksli, irregular mikrovilluslu hücreler

şeklinde görülürler. Sekretuar granüller hücrenin tabanında bulunur. Bazal membranındaki reseptörler yoluyla enterositlerin fonksiyonlarını etkilerler (3).

İnce barsaktaki enteroendokrin hücreler, midede bulunan hücrelere benzemektedirler. Barsak salgı bezlerinin çok az bir kısmında yoğunlaşmışlardır. Fakat yavaş bir şekilde göç ederler ve her bir villusun tüm seviyelerinde bulunabilirler. Kolesistokinin (CCK), sekretin, gastrointestinal peptid (GİP) ve motilin, barsağın bu kısmında salgılanan, gastrointestinal sistem fizyolojisinin en aktif regülatörleridir. CCK ve sekretin, pankreas ve safra kesesi aktivitesini artırır. Gastrik sekresyonunu ve hareketini inhibe eder. GİP, pankreasta insülin salgılatır, motilin gastrik ve intestinal hareketi başlatır. Hormon olarak düşünülmezler ve bu yüzden *candidate* hormonlar olarak adlandırılırlar. Enteroendokrin hücreler aynı zamanda, en az iki hormon üretirler. Somatostatin ve histamin, parakrin hormonlar olarak rol oynarlar. Bu hücrelerin özelliği bazal sitoplazmada membranla çevrili, değişen büyüklük ve sıklıkta granüller içermesidir. Granülden salgı materyali, bazal lamina yoluyla epitel altındaki bağ dokusuna geçer. Salgılanan madde yakın etkili olabilir, etkileyeceği hücreye bu ortamda ulaşır (parakrin salgı) veya kan dolaşımı yoluyla hedef hücreye ulaşır (endokrin salgı). Bu hücrelerin bazı salgı maddeleri sinir sisteminden nörosekresyon şeklinde salgılanarak benzer etki gösterir (nörokrin salgı) (4, 35).

Kompleks enteroendokrin hücre popülasyonu vardır. Bu hücreler gümüş boyama ile verdikleri reaksiyona bağlı olarak argentaaffin ve argyrophil hücreler olarak ayrılırlar. Elektron mikroskop ile elektron-yoğun granülleri vardır. Kromaffin tuzları ve gümüş tuzları ile içerdikleri granüllerin belirgin boyanması, enterokromaffin veya arjantafin hücreler denmesine neden olmuştur. Enteroendokrin hücrelerde iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu, golgi kompleksi ve çok sayıda mitokondriyon bulunur. Sindirim kanalı boyunca değişik tipte madde salgılayan bu hücreler salgı granüllerinin detaylı görünümüyle ayırt edilirler. Enterokromaffin (EC) hücreler serotonin yaparlar. Serotonin salgılayan hücreler, gastrointestinal yol boyunca bol ve yaygın iken, sekretin ve CCK salgılayan hücreler, duodenum ve proksimal jejunumda belirgindir. Farelerde sekretinin, villuslar üzerinde ve substant P içeren hücrelerin kriptlerinde predominant olduğu görülmüştür (3, 4).

2.3.3.5. M Hücreleri (Microfold Hücreler)

M hücrelerinin, yüzey epitel hücreleri arasında bulunduğunu söyleyenlere rağmen, olmadığını belirten kaynaklar da var. M hücreleri yassı görünümlü, barsak lümeninde ve hücre yüzeyinde yassı katlantıları (mikrofold: Mikrokatlantı; M hücresi adı buradan gelmektedir) olan hücrelerdir (2, 35, 36). Genellikle bağ dokusu içinde yer alan lenf dokusunun üstünde bulunurlar. M hücresi, sitoplazma uzantılarını epitelin sıkı bağlantıları boyunca uzatarak antijenlere bağlanan dendritik hücrelerdir. Barsak lümeninden antijenler, transitozis ile komşu hücrelerarası alanlara taşınırlar ve immünolojik açıdan yeterli olan T hücrelerine sunulurlar. Makromolekülleri endositoz yoluyla hücre içine alıp, veziküllerle hücrenin yan yüzündeki aralığa taşırlar. Antijenik özellikteki materyel buradaki lenfositlerle karşılaşır ve immün reaksiyonlar başlar. M hücrelerinin mononükleer fagositik sistem hücrelerinden olduğuna inanılmaktadır (2, 4, 35, 36).

M hücreleri apikal yüzeylerinde mikrovilluslara sahiptirler. Bu mikrovilluslar ile mikroorganizmaları, endositotik veziküllerde lümeninde bulunan makromolekülleri tutarlar. Veziküller, CD4+ T lenfositlerinin çevresindeki intersellüler boşluk içine içeriklerini boşaltarak bazolateral membrana taşırlar. Böylece, M hücreleri aracılığıyla bağırsak lümeninden vücuda giriş imkanı kazanan substans madde, bazolateral yüzey boyunca uzanırken immün sistem hücreleriyle temasa geçerler (2, 5, 35).

2.3.3.6. Stem Hücreleri

Farklı hücelere dönüşebilen, prolifer olabilen hücrelerdir. Kript içinde diğer undiferensiyel hücrelerden ayrılamaz (3). Lieberkühn kriptalarının özellikle alt yarısında bulunurlar. Villuslardaki ve kriptalardaki epitelyal hücre kayıpları bu hücrelerin mitozuyla onarılır (18). Bu hücreler barsakta Enterosit, Goblet, Enteroendokrin ve Paneth hücresi olan epitelin dört ana tipini üretme yeteneğine sahiptir (61).

2.3.4. Duodenum, Jejunum ve İleumun Histolojik Farklılıkları

İnce barsağın belli başlı 3 temel anatomik kısmının her birisi duodenum, jejunum ve ileum ışık mikroskop altında tanınmaya yönelik olarak ayırt edici özelliklere sahiptir (2). Duodenum, ince barsakların mideden sonra gelen ilk bölümüdür (18) ve midenin pilor bölgesinden jejunum ile olan bileşke kısmına dek uzar. Barsaklardan sadece duodenumda submukozanın bağ dokusu içinde bez bulunur. Brunner bezleri denen bu bezler, insanda alkali (pH 8.8 ila 9.3) özellikte olan mukoid salgı yapar (18). Bunlar dışında duodenum şu belirgin özelliklere sahiptir: 1) Villuslar geniş ve kısadır (yaprak şeklinde). 2) Duodenum yoğun bir adventisya ile çevrelenmiştir. 3) Duodenum, pankreatik kanal ve ortak safra kanalı aracılığı ile taşınan pankreas salgularını ve safrayı toplar. Oddi sifinkteri, birleşen iki kanalın terminal ampulla kısmında yer alır. 4) Lieberkühn kriptalarının alt kısmında Paneth hücrelerini içerir (2, 29, 32, 35).

Jejunum şu belirgin özelliklere sahiptir: 1) Uzun, parmaksı villusları olup, villusların en iç kısmında iyi gelişmiş bir merkezi lakteal içerir. 2) Jejunum submukoza tabakasında bez yoktur. 3) Lamina propriyada lenf follikülleri bulunabilir; ancak bu yapılar jejunumda ağırlıklı olarak yer almaz. 4) Paneth hücreleri Lieberkühn kriptalarının alt kısımlarında bulunmaktadır (2).

İleumun tanıya yönelik belirgin bir özelliği vardır: Peyer plakları. Submukozada bezlerin yer almaması ve jejunum ile kıyaslandığında, villusların azalması ve boylarının kısalması ileumun tanımlayıcı artı özellikleridir. Jejunumda da olduğu üzere, Paneth hücreleri, Lieberkühn kriptalarının alt kısımlarında bulunmaktadır (2, 34).

2.4. Barsak Yolunun Histogenezisi

Barsak yolunun başlangıcından kısa süre sonra, temelde kolumnar endodermal epitel tabakasının splanchnopleuvral mezodermiyle çevrelenirler. Barsak epitelinin histogenezisinde 3 majör evre bulunur. 1) Epitel tabakasının erken safhada morfogenezisi ve proliferasyonu. 2) Hücreler arası ayırt edici periyod aralığında barsak epitelinin ayırt edici karakteristik hücre tiplerinin görülmesi ve son safha 3) Biyokimyasal ve epitel hücrelerinin farklı tiplerinin olgunlaşmasıdır. Barsağın

mezenşimal duvarında bağlayıcı dokularda ve düz kas içinde birkaç farklılık vardır. Barsağın gelişimi sırasında kraniokaudalın bir uçtan diğer uca eğimi ayırt edicidir (27, 28).

İnce barsağın epitelinde 2. ayın başlarında hızlı bir proliferasyon safhası başlar ve gebeliğin 6.-7. aylarına gelindiğinde epitel geçici olarak kapanır. İki hafta içinde, barsak lümeninin kanalı tekrar meydana gelir. Bu dönemlerde küçük, yarık benzeri ikinci bir lümen görülür. Alt (aşağı) yüzeyde çok katlı epitel tabakası epitel içine itilerek mezoderm oluşur. Epitel altta hızlı büyüyen mezenşimal doku ile devam ederek ikinci lümenin birleşmesini sağlar. Sonuçta pek çok parmak benzeri barsak villusu oluşur. Bu da barsak yüzeyinin emilim alanını artırır. Bu zamanlarda epitel basit kolumnar tipin içine katmanlı olarak nakledilir (27, 28). Villusların oluşmasıyla, barsak kriptaları da villusların bazalinde oluşmaya başlar. Kriptalar, yüksek mitozla sahip olan epitel kök hücreleri içerirler ve tüm barsak yüzeyi için epitel hücrelerinin kaynağı gibi iş görürler. Deneysel deliller kriptaların epitel hücrelerinin tümünün yalnızca monoklonal kökenli olduğunu ileri sürmektedir (Örneğin; hepsi yalnızca öncül embriyo hücrelerinden türerler) (27, 28, 32).

Çalışmalar, barsak mezoderminin barsak epitelinin farklılaşmasında bölgesel bir etki ettiğini göstermektedir (Örneğin; duodenal ya da kolon epitel farklılaşmasında olduğu gibi) (27).

Doğum sonrası bireysel otoradyografik çalışmalarda 3.-4. günler arasında kripta orjinli epitel hücrelerinin villusların ucuna göç ettiği ve nihayetinde villusların tepelerine dağıldığı görülür. Barsak epiteli, bu mekanizma tarafından yenilenerek devam ettirilir. Kriptaların oluşumundan kısa süre sonra barsak epiteli boyunca yalnızca epitel kök hücrelerinin içinde olgun epitel hücrelerinin 4 tipinin her birinin başlangıcı görülür. Gebeliğin 2. trimesterinin sonunda yetişkinlerde görülen bütün hücrelerin temeli atılmış olur. Fakat bu hücrelerin çoğu yetişkinlerde fonksiyonel modeller değildir. Genellikle anne sütünde var olan fetal periyod döneminin postnatal periyodun başlarında sindirim sistemi enzimleri sentezlenir. Gebelikte, fetal periyod boyunca ve gebeliğin 12. hafta başlangıcında özgün biyokimyasal farklılık görülür (Örneğin; laktazın, laktoza (süt şekeri) parçalanması) (27, 28).

Bölgesel tanımlama yapıldıktan sonra epiteldeki biyokimyasal farklılıkların oluşumu bu bölgenin tabiatında mevcuttur. İndüksiyonla epitelyal reaksiyonun oluşumu gelişmekte olan deride dermal-epidermal etkileşimin oluşumuyla benzerdir (27, 28).

Fetal periyod boyunca intestinal sistem birçok fonksiyonel işlev geliştirmesine rağmen doğumdan sonra beslenme başlayıncaya kadar majör sindirim fonksiyonu gerçekleşmez. Fetusun intestinal sistemi mekonyum diye tanımlanan yeşilimsi bir metaryal içerir. Mekonyum, yeni doğanın ilk dışkısına verilen addır. Yapışkan kıvamda, koyu yeşil renktedir ve barsak epitel hücreleri, lanugo, mukus ve barsak sekresyonlarından (ör. safra) oluşur. % 90'ı sudan ibarettir (27, 28).

2.4.1. Fetal Sindirim Sistemi

Özefagus ve midede (her ikisinde de) mukozal epitel farklılaşması aşağı yukarı 4. ay civarında başlar. Pariyetal hücreler (hidroklorik asit salgılar) ve esas hücreler (pepsinojen salgırlar) ilk olarak sırasıyla 11. ve 12. haftalarda görülmüş olmasına rağmen bunların fetal hayat boyunca sekresyon yaptıklarına dair çok az kanıt vardır. İnce barsakta villus yapımı üst duodenumda 2. ayın sonunda başlar. Kriptalar 1-2 hafta sonra görülmektedir. Villus ve kriptalar gittikçe ince barsak boyunca yayılmaktadır. Yaklaşık olarak villuslar ince barsak uzunluğu boyunca 16. haftada yer alırken, kriptalar da 19. haftada alt ileumda görülür. Kolonda villus ilk olarak 3. ve 4. ayda görülmeye başlar ve sonra bunlar 7. ve 8. ayda gerileyerek kaybolurlar. İnce barsaklar 2. trimestirin erken dönemlerinde görülür. Mekonyum 4. ayın sonunda terminal ileum ve kolonu doldurmaya başlar (27, 28).

Sindirim kanalının nöromüsküler kompleksinin farklılaşması 6. haftada özefagusda sirküler düz kas tabakasının düzenlenmesini takip eder. Myenterik pleksus (parasempatik sinirler) şekillenmesi içteki sirküler kas tabakasının oluşumundan sonra olur, ama dıştaki longitudinal kas tabakasının oluşumundan 2 hafta önce oluşur. Özefagusta 6. haftada başlayan myenterik pleksus oluşumu tüm sindirim kanalı boyunca 12. haftada tamamlanır. İnce barsaktaki ilk spontan ritmik aktivite 7. haftada görülür. Bu da yaklaşık olarak iç sirküler kas tabakasının oluşum zamanına rastlar. Ayırt edilebilir belirgin peristaltik hareketler 4. aya kadar başlamaz. Fetus 34. haftadan sonra mekonyumun barsaklardan geçmesini sağlayabilir (27, 28).

Intrauterin sindirim hazırlıklarından biri de yutma ve emme reflekslerinin gelişimidir. Yutma ilk olarak 11. haftada oluşur ve bundan sonra yavaş yavaş insidansı artar. Fetal yutma işlevinin fonksiyonu tam olarak net değildir. Tat tomurcuklarının olgunlaşması 12. haftada görülür. Emme hareketleri fetal gelişimin geç dönemlerinde görülür. 32. haftadan önce emme hareketi yoktur. 32. haftadan 36. haftaya kadar fetus kısa emme hareketlerine başlar ama bunlar etkili yutmaya ilişkili değildir. Olgun emme yeteneği 36. haftadan sonra ortaya çıkar (27, 28).

2.5. İnce Barsağın Fizyolojisi

İnce barsakta barsak içeriği, hücrelerin salgıları, pankreas sıvısı ve safra ile karışım halindedir. Ağız ve midede başlayan sindirim, ince barsağın lümeninde ve mukoza hücrelerinde tamamlanır ve sindirim ürünleri ile beraber vitamin ve sıvıların büyük çoğunluğu burada emilir. İnce barsağın önemli görevi; 1) Midede başlamış olan sindirim işlemine duodenumda devam etmek, 2) Barsak mukozasında ve pankreasta üretilen enzimlerle monomerlerine indirgenmiş olan besin maddelerinin büyük bir bölümünün ince barsak hücreleri tarafından emilmesidir (2, 62, 63).

İnce barsaklarda mukoza tabakası içinde bulunan salgı bezleri tarafından 2 tip sekresyon yapılır. Birinci tipte, duodenumun mideye yakın olan kısmında bulunan *Brunner bezleri* bol miktarda müköz sekresyon yaparlar. Duodenumun duvarını asidik mide sıvısının zararlı etkisinden koruyan bu sekresyondur. Müköz sekresyon aynı zamanda tüm barsak mukozası boyunca yerleşmiş bulunan goblet hücrelerinden de salgınır. İkinci tip sekresyon ise içinde sindirim enzimlerinin bulunduğu ve bütün ince barsak yüzeyi boyunca yerleşmiş bulunan Lieberkühn bezleri tarafından yapılan salgıdır. Bu salgının pH'sı 7.6 dolayındadır. İnce barsak salgısı içinde bulunan sindirim enzimleri şunlardır; enterokinaz, peptidazlar, sükröz, intestinal lipaz, intestinal amilaz, nükleazlar (62, 63).

Tablo 3: İnce Barsakların Bezleri ve Enzimleri (62)

BRUNNER BEZLERİ → Duodenumda bulunurlar. Müköz salgı yaparlar.

LİBERKÜHN BEZLERİ → Bütün ince barsaklar yüzeyinde bulunurlar. Barsak enzimlerini salarlar.

1) ENTEROKİNAZ → Tripsinojeni tripsine çevirir.

2) PEPTİDAZLAR → Polipeptitleri amino asitlerine yıkarlar.

3) SÜKROZ

MALTAZ

Disakkaritleri monosakkaritlere yıkarlar.

İZOMALTAZ

LAKTAZ

4) İNTESTİNAL LİPAZ → Nötral yağları gliserol ve yağ asitlerine yıkar.

5) İNTESTİNAL AMİLAZ → Nişastayı maltoza çevirir.

6) NÜKLEAZLAR → Nükleik asitleri yıkarlar.

İNCE BARSAKLARIN SALGI SALMALARARI;

a) Lokal olarak içeriğin barsak yüzeyine basınç yapması ile Auerbach pleksusu uyarılır ve salgıyı başlatır.

b) Parasempatik uyarı. Etkisi azdır.

2.5.1. Sinirsel Kontrol

Gastrointestinal fonksiyonların sinirsel kontrolleri enterik sinir sisteminin içerdiği duyuşal ve otomatik olarak birlikte uyarılmasıyla sağlanmaktadır. Barsak motilitesi ve sekresyonu uzun sürede gerçekleştirilse de yüksek oranda enterik sinir sisteminin aktivasyonuna bağılıdır (7).

Sindirim kanalında, intrinsik olarak iki büyük sinir ağı bulunmaktadır; myenterik pleksus (Auerback pleksusu) ve submukozal pleksus (Meissner pleksusu) ise sirküler kas tabakası ile mukoza arasındadır. Bu nöronlar, beraberce enterik sinir sistemini oluşturur. Enterik sinir sistem, insanda 100 milyon kadar duysal nöron, ara nöron ve motor nöron içerir. Bu sistem, MSS'ne, parasempatik ve sempatik liflerle bağılı ise de, bu bağlantılar olmaksızın, otokontrol şeklinde de işlev görebilir. Myenterik pleksus, sirküler düz kas katmanlarını innerve eder ve esas olarak motor nöronların denetim ile ilgilidir. Submukozal pleksus ise glandüler epitel, intestinal endokrin hücreler ve submukozal kan damarlarını innerve eder ve esas olarak, barsak salgılanmasının denetimine katılır (63).

2.5.2. Hormonal Kontrol

İntestinal faz: Yağ sindirim ürünleri duodenum mukozasını uyarır. Duodenumdan CCK sekrete edilir. CCK duodenumdan genel dolaşıma geçer ve safra kesesinin kasılmasını sağlar. CCK insanda safra kesesinin kasılmasının kontrolünde en önemli faktördür. Safra kesesi duvarında VIP içeren sinir lifleri kasılmayı inhibe eder. Gastrinde, CCK gibi safra kesesi kasılmasına neden olur. Ancak gastrin CCK kadar kuvvetli değildir (15).

2.5.3. İnce Barsak Hareketleri

Mide sıvısı ile karışmış ve sindirime uğramış besin maddesi kütesine kimus (chymus) adı verilir. İnce barsak hareketlerinin esas fonksiyonu sindirim salgıları ile kimusu karıştırmak, içeriğin ince barsak emilim yüzeyi olan, mikrovilluslarla temasa geçmesini ve kimusun kolona doğru hareket etmesini sağlamaktır. İnce barsaklarda üç

belirgin hareket tipi tespit edilmiştir. Bunlar: 1. Segmentasyon, 2. Pendüler, 3. Peristaltik hareketlerdir (15, 62, 64).

İnce barsaklarda en sık görülen hareket tipi segmentasyondur. Segmentasyon hareketi dairesel düz kasların kasılması ile olur. Kasılma segmentleri arasında kasılmanın olmadığı boşluklar vardır. Segmentasyon hareketi ritmik bir tarzda birbirini izler. Kasılan segment hemen sonra gevşer, kasılma sonraki ince barsak bölümüne geçer. Segmentasyon hareketi ince barsak içeriğinin ileri geri hareketini sağlar. Pendüler hareketler, sarkaç hareketi olarak da bilinir. Bu harekette dairesel düz kaslarla birlikte uzunlamasına kaslar da kasılabilir. Ancak bu hareketler barsağın birbirini izleyen bölgelerinde sıralı oluşmadığı için barsakta sallanmalar şeklinde gözlenmektedir. Kısa peristaltik dalgalar ince barsaklarda olur, ancak çok kısa bir bölümü içerir. Bu hareketler solucanvari hareketler olarak da tanımlanabilir. Hem dairesel hemde uzunlamasına seyreden kas tabakasının ritmik bir şekilde kasılması ile oluşur. Peristaltik dalgaların ince barsakların büyük bir bölümüne yayılması nadirdir. Tipik olarak bir peristaltik dalga yaklaşık 10 cm ilerledikten sonra söner. İnce barsakların böylece düşük oranlarda kimusu ileriye doğru hareket ettirmeleri, besin maddelerinin ince barsaklarda sindirim ve emilim için yeteri kadar zaman kazandırır. Peristaltik hareketler esas olarak besin maddelerinin ileriye doğru hareketini sağlarlar. Bazen barsakta antiperistaltik denilen hareketler de meydana gelebilmekte ve içeriğin ters yönde hareketine neden olarak, barsakta daha uzun süre tutulmasını sağlamaktadır (62, 64, 65).

İnce barsak hareketlerinin uyarılması sadece sinirsel olarak olmaz. Dış sinirleri kesilmiş olan barsakta da segmentasyon ve peristaltik hareketler oluşabilir. İnce barsak duvarındaki düz kasların kasılma gücü, oluşan aksiyon potansiyeli sıklığına bağlıdır. Aksiyon potansiyeli sıklığı ise sinirsel uyarım ve hormonlar ile değişir. Düz kasların uyarılması pregangliyonik parasempatik sinirlerin aktivasyonu ile artar. Postgangliyonik sempatik sinirlerin aktivasyonu ile azalır. İnce barsak hareketleri beslenme ile artarken, kimusun ileriye doğru net hareketi azalmaktadır (64, 65).

2.5.4. Sindirim ve Emilim

Barsak lümenindeki besin maddelerinin absorbe edilebilmesi için, moleküler düzeye indirgenmesi gerekmektedir. Bu işlem başlıca, karaciğer ve pankreas gibi sindirim kanalına açılan büyük organların ve barsak duvarında bulunan bezlerin salgıladığı maddelerle gerçekleşir (18, 62, 65). Sindirim; vücut için gerekli besinlerin, karbonhidratların, yağların ve proteinlerin, sindirim salgılarındaki enzimlerle ince barsaktan emilebilecek kadar küçük yapıtaşlarına parçalanmasıdır. Emilim; çeşitli sindirim ürünleri, vitaminler, su ve iyonların barsak mukozasını geçerek kana veya lenfe karışması, yani vücuda kazandırılmasıdır (62, 64, 65).

Tükürük bezlerinden salgılanan enzimler karbonhidrat ve yağların sindirimini başlatır. Mideden salgılanan enzimler proteinlerin sindirimini başlatır. Pankreasın ekzokrin bölümünden salgılanan enzimler karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirimini devam ettirirken, en son ince barsağın lümene bakan hücrelerinin zarları ve sitoplazmalarındaki enzimlerle sindirim işlevi tamamlanır. Enzimlerin etkileri mideden salgılanan HCl ve karaciğerden salgılanan safra tarafından kuvvetlendirilir (62, 64, 65).

Barsaklarda emilim şu şekildedir:

Jejunumda; şekerler (glukoz, galaktoz, fruktoz), nötral aminoasitler ile beraber büyük oranda aktif Na^+ emilimi, su emilimi, su emiliminden dolayı lümeninde K^+ konsantrasyonu yükseldiği için pasif K^+ emilimi, Cl^- ve HCO_3^- emilimi olur (65).

İleumda; aktif Na^+ emilimi, pasif K^+ emilimi, HCO_3^- ile değişerek Cl^- emilimi, kısmen HCO_3^- sekresyonu olur (65).

2.5.5. Barsakların Bakteriyel Florası

Yeni doğan çocuğun barsakları bakteri taşımaz (sterildir). Bebeğin ilk dışkısına mekonyum adı verilir. Doğumdan sonra birkaç gün barsaklar steril kalır. Daha sonra ağız yoluyla alınan bakteriler barsak florasını oluşturmaya başlar. Kalın barsaklarda bir hayli bakteri bulunduğu bilinir. İnce barsaklarda da bakteriyel floranın bulunduğu ve bu bakteriyel floranın yararlı bir simbiyotik (ortak yaşam) olduğu bilinmektedir. İnce

barsaklardaki mikroorganizmaların biyokimyasal aktiviteleri, buldukları barsak ortamına uygundur. İnce barsakların üst bölgesinde daha çok streptokoklar, stafilokoklar, laktobasiller ve bazı mantarlar bulunur. İnce barsakların aşağı bölgelerinin florası kolonların florasına benzer ve anaerob bakteriler daha çoktur. İntestinal bakterilerin çoğu vücut için yararlı maddeler sentezlerler. Bakteri metabolizması ürünleri absorbe edilirler ve idrarla çıkarılırlar. Bu ürünlerden birisi indoldür ve idrarla çıkarılan miktarı, barsaktaki bakteriyel aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilir (62).

2.6. İskemi ve Reperfüzyon

GIS in kanlanması, superior mezenterik ve inferior mezenterik arterler sağlar. Bu sistemin altta ve üstte diğer arteriyel sistemlerle kollateral bağlantıları vardır. İnce barsağın venöz kanı, portal vene direne olur (66).

Bir organa gelen kan akımının çeşitli nedenlerle (özellikle vasküler cerrahi işlemler ve organ transplantasyonu esnasında) yetersiz hale gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskemiye bağlı olarak hücrelerin bütünlüğü kaybolur hatta hücre ölüm meydana gelir (67). Akut veya kronik iskemi veya kanama oluşturan lezyonlar bizzat damarın kendisindeki hastalıktan, sistemik hastalıktan, farmakolojik ajanlardan ve cerrahi girişimden kaynaklanabilir (66). Bunların patogeneğinde hipovolemi, şok, kalp yetmezliği, mezenterik vazokonstriksiyon, vaskülit veya emboli, tromboz nedeniyle visseral kan akımının azalması ve/veya barsak duvarında dağılımının bozulması söz konusudur (67).

Büyük damar tıkanmasının sonuçları, tıkanan damara, tıkanma seviyesine, diğer visseral damarların durumuna, kollateraller gelişmesine ve diğer faktörlere bağlıdır. Esas etki, iskemiye en hassas tabaka olan mukozada hemorajik nekroz gelişmesidir. Mukoza ülser olur, dökülür ve kanar. İskemik kısımda bakteri proliferasyonu olur ve gelişen enfeksiyon, küçük damarların trombozuna katkıda bulunur. Ölüm için bakteriel çoğalma şart değildir. Fakat tedavi edilmemiş hastalarda toksik ürünlerin absorpsiyonu ölümü kolaylaştıran bir etkendir (66, 67, 68)

Arteriyel tıkanmadan sonra, iskemi ilerleyerek 6 saatten birkaç güne kadar değişen süreler içinde barsak duvarında enfarktüs oluşturur. Makroperforasyon olmasa bile, lümen içine kanama, periton boşluğunda kanlı sıvı toplanması, yaygın peritonit ve kardiovasküler kollaps gelişir (66).

Daralma, tıkanma, embolizm ile akımın yavaşlaması arasında ayırıcı tanı, ameliyat öncesinde arteriografi ile yapılır. İskemi kronik ise, kollateral artışı vardır. Bunun aksine, iskemi embolizm gibi akut bir şekilde ortaya çıkmışsa, tıkanmanın yeri net bir şekilde ortaya konurken, kollateral yokluğu dikkati çeker. Akım yavaşlamasında ise damar yatağının yetersiz olduğu gözlenir. İntestinal iskeminin sınıflanması değişik bakış açıları ile yapılabilir; akut-kronik, arteriyel-venöz, yaygın-segmenter, doku hipoperfüzyonu (tıkayıcı olmayan mezenter iskemisi). İntestinal iskeminin patolojik anatomik bulgusu nedeni ne olursa olsun, sonuçta hemorajik enfarktüs gelişmiş olmasıdır. İntestinal iskeminin nedenleri; % 50 arteriyel, % 45 venöz, % 5 oranda ise arteriyel ve venöz yetersizliğin birlikteliğidir (66, 67, 68).

Akut mezenterik iskemide su ve elektrolitlerin lümeden kana, kandan lümene iki yönlü dengeli geçişi bozulur. Ancak daha çok etkilenen lümeden kana geçiştir. Bu nedenle barsak lümeninde bol miktarda plasma, su ve elektrolit birikir. Akut mezenterik iskemisinin nedeni akut tromboz veya embolizmdir. AMİ emboli arteriyel embolilerin yaklaşık % 5-7 sini oluşturur ve % 75 vakada valvüler kalp hastalığı zemininde gelişir. Çölyak arterden çıkan superior mezenterik ve inferior mezenterik arter arasındaki geniş kollateral ağı nedeniyle birinin tıkanması durumunda barsağın genellikle yeterli kanı alması beklenir, ancak özellikle superior mezenterik arterin çıkışından birkaç cm sonra tıkanması, kendini akut ince barsak ve bazen beraberinde sağ kolon iskemisi ile gösterir. Embolizm ve akut trombozun superior mezenterik arteri tıkanması durumunda emboli sonucu ortaya çıkan iskemi, proksimal jejunum ve sağ kolonu etkilemez. Trombozda ise duodenum, tüm jejunum ve ileum, sağ kolonun beslenmesi bozulmuştur. Superior mezenterik arterin akut tıkanması yapılan selektif anjiografi ile arterin başlangıç yerinden genellikle 3-8 cm kadar distalinde tıkanıldığını gösterir (66, 67, 68).

Reperfüzyon ise dokunun kanlanması yeniden başlamasıdır. Kısa süreli iskemiden sonra reperfüzyon olursa doku yaralanmasının çoğu, reperfüzyon sırasında gerçekleşir (3). İskemik bir dokunun oksijenlenmiş kanla reperfüzyonu sırasında reaktif oksijen molekülleri oluşmaktadır. Moleküler oksijenden zincirleme bir indirgenme tepkimesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşur. Bu oksijen radikalleri, aralarında nükleik asit, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler, bu derecede geniş spektrumlu bir hasar, hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir (3). Ayrıca dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikalleri (SR) dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Tüm bu olaylar sonucu reperfüzyona bağlı doku hasarı oluşur (8).

İskemik reperfüzyon harabiyeti iskeminin süresi ile orantılı olarak artar. Tekrar kanlanma ile oksijen taşımayan atıklar serbest radikaller meydana gelip, nötrofillerin aktivasyonuna ve arakşidonik asit metabolitlerinin meydana gelmesine sebep olarak iskemik reperfüzyon sendromu oluştururlar. Özellikle akut mezenterik tıkanmalarda ya da yaralanmalarında barsak mukozası ksantin oksidaz üreterek tabloyu ilerletir. Ayrıca bakteriyel translokasyonlar sonucu, sitokinlerin salgılanmasına sebep olarak multiorgan yetersizliği sonucu ölümlere sebep olabilir. Gelişen iskemik reperfüzyon sendromu bakteri kontaminasyonu ve infeksiyon ile daha da ciddileşir, gram pozitif ve gram negatif koklar ve basiller sinerjik etki yaparak selülit, fosilit ile sekonder kanamalara sebep olurlar. İskemik dokular anaerobik ortam yaratacakları için klostridial sporeler ürer ve gazlı gangrene sebep olurlar (67, 68, 69).

İskemik olayın nedeni ne olursa olsun intestinal iskemide, geri dönebilen hafif değişikliklerden, total nekroz ve gangrene kadar ilerleyebilen geniş bir klinik ve patolojik spektrum sergileyebilir. Mezenterik damarların anatomik dağılımı, aralarındaki anastomozlar ve kollateral gelişim potansiyelleri klinik gidişi önemli derecede belirlemektedir. Vasküler görüntüleme yöntemlerinde ve vasküler cerrahide sağlanan son yıllardaki gelişmelere ek olarak yoğun bakım ünitelerinin etkinleştirilmesi ile, iskemik barsak hastalıklarının prognozunda belirgin düzelmeler kaydedilmiştir (3).

2.6.1. Mezenterik İskeminin Fizyopatolojisi

Splanik alanda kanlanmanın bozulmasına bağlı ince barsaklarda enfarktüs gelişmesi bilinen bir patolojidir. Splanik kan akımı, alınan gıdaların miktarı, zamanı ve içeriğine bağlı olarak kalp debisinin %10-35'i arasında değişim gösterir. Splanik yatağın kapasitesi intrinsek ve ekstrinsek sistemler tarafından kontrol edilir (3, 68).

Mezenter damarlarda kan akımını azaltan veya yok eden neden ne olursa olsun, histolojik değişiklikler; tıkanmanın derecesi ve gelişme sürati, kollateral dolaşımın varlığı, tıkanma sırasındaki metabolik aktivite ve tıkanmanın düzeyine bağlıdır. Mezenter kan akımının intrinsek regülasyonu metabolik ve miyojenik süreçlerle belirlenir. Yemek sonrası artan oksijen gereksinimini karşılamak için oluşan splanik vazodilatasyona fonksiyonel hiperemi adı verilir, arteriyel tıkanıklık sonrasında görülen vazodilatasyona ise reaktif hiperemi denir. Her iki durumda da intrinsek kontrol mekanizmaları rol oynar. Mukozal iskemi sırasında oluşan adenozin, nitrik oksit gibi moleküller, hiperpotasemi, asidoz, hiperozmolarite, hipoksemi gibi etkenler, arteriyollerin düz kaslarını gevşetmek yoluyla tüm organın ve özellikle de mukozanın kan akımını artırırlar. Bu otheregülasyon sonucunda hipoperfüzyon süreci sırasında mukozanın maksimum derecede oksijenden yararlanması sağlanır (3, 68).

İntestinal kan akımının ekstrinsek regülasyonunda nöral ve hormonal mekanizmalar devreye girer. Sempatik sinir sistemi, alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu yoluyla arteriyel vazokonstriksiyona yol açarak mezenter kan akımını azaltır. Bununla birlikte sempatik stimülasyonun sürekliliği halinde, otheregülatuar kaçış adı verilen bir mekanizmayla kan akımı tümüyle normale döndürülür. Bunda vazokonstriksiyonun oluşturduğu iskemi sonucu üretimi tetiklenen intrinsek faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (3). Anjiotensin II de mezenter arterlerde vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Bu etki ince barsağa kıyasla kolonda daha belirgin gözlenmekte ve yine barsakların muskularis tabakasında mukozaya göre daha yoğun olarak izlenmektedir. Ayrıca prostaglandin F₂, dijital gibi maddelerin mezenterik arteriyoller direnci arttırdığı, beta adrenerjik agonistler, prostaglandin E₁ ve CCK, gastrin, glukagon gibi gastrointestinal hormonların vazodilatasyon yaparak mezenterik kan akımını arttırdığı bilinmektedir. Volüm eksikliği durumlarında vazopressin, sistemik dolaşıma göre splanik dolaşım üzerinde daha büyük bir vazokonstriktör etki

oluşturmaktadır. Sistemik hipotansiyon varlığında otonom sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemin stimülasyonu sonucunda mezenter arteriyel vazokonstriksiyon gelişir ve böylece splanknik kan akımı azalır. Buna ek olarak, splanknik vasküler sistem içindeki venöz kapasitans damarların tonus artışı sağlanır ve böylece sistemik venöz dönüş artırılır. Net sonuç, kan akımının gastrointestinal traktustan beyin, kalp, böbrekler ve kaslara tekrar dağılımıdır. Tıkaçıcı olmayan mezenter iskemisi (TOMİ) ve iskemik kolitin patogeneğinde bu mekanizmalar yatmaktadır (3, 68).

Mukoza metabolizmanın en aktif olduğu yer olduğu için en ağır hasar burada oluşur, ülserasyon ve submukozada ödem ve konjesyon görülür. Yapılan araştırmalarda, splanknik alanda vazokonstriksiyon sırasında mukoza kan akımının azaldığı, buna karşılık kas ve seroza katında akımın arttığı belirlenmiştir. Bu nedenle kas ve seroza katlarının nekrozu ancak geç dönemlerde görülür (68).

2.6.2. İskemik Hasarların Patolojisi

İntestinal sistemde arteriyel perfüzyon basıncında akut bir azalma, rezistans arteriyollerin kompensatuar dilatasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu otoregülasyon, akut mezenter arter tıkanmasında yeterli doku perfüzyonunun sürdürülmesine yardımcı olur. İlginç olarak, barsaklar mezenterik kan akımında %75 oranında azalmaya 12 saat süreyle ışık mikroskopunda saptanabilecek bir değişikliğe yol açmaksızın direnebilirler, çünkü normal koşullarda oksijen mevcut mezenter kapillerinin beşte biri tarafından karşılanmaktadır. Adaptif mekanizmalara rağmen, iskemisi devam ederse, epitel disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artar, kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde, kılcal damarlardan dokuya maksimum oksijen geçişine rağmen lümeninden dışa doğru yönelim gösteren hücre ölümü süreci başlar, önce villus tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür, oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemisi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis propriyanın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada barsak artık canlılığını yitirmiştir. Eğer iskemik olay, erken aşamada geriye döndürülebilirse, epitel rejenerasyon olur ve barsak yapısal ve işlevsel olarak normale döner. İnce barsak duvarında su ve elektrolitlerin lümeninden kana ve kandan lümeneye doğru iki yönlü dengeli geçişi iskemisi nedeniyle bozulur, ancak olumsuz yönde etkilenen daha çok lümeninden kana geçiştir ve bunun sonucunda barsak lümeninde bol miktarda plazma, su

ve elektrolit toplanır. Bu nedenle de barsaklarda dilatasyon, genel sistemik dolaşımında hipovolemi ve kardiovasküler kollaps gelişir (3, 68).

2.6.3. Kollateral Dolaşımın Rolü

Kollateral dolaşım, mezenter damarların tıkanması durumunda intestinal iskemiyeye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Bir mezenterik arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteriyel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Örneğin deneysel süperior mezenter arter (SMA) tıkanıklığının sonucunda inferiyor mezenter arter (İMA) ve çölyak arter (ÇA) kan akımlarında artış olduğu gözlemlenmiştir. Splanchnik damarlarda büyük anastomozlardan başka mezenterik arter dallarının tıkanıklığı sırasında barsak segmentlerinin canlılığını sürdürebilen submukozal bir vasküler ağ bulunmaktadır. Kronik tıkaçıcı arter hastalıklarında vasküler rekonstrüksiyon başarılı olabilir (3, 66, 67).

İnce barsağın ana arterlerinin veya venlerinin aniden tıkanması ciddi bir olaydır. Genellikle yaşlıların bir hastalığıdır ve ölüm oranı yüksektir. Mezenterik arter embolisi, en sık olarak enfarktüslü bir sol ventrikülde oluşan mural trombüsten veya mitral stenozlu hastalarda, fibrilasyonlu sol atriumda gelişen pıhtıdan kaynaklanır. Mezenterik arter trombozu aterosklerotik stenoz sonucu gelişir. Bu hastalar akut tromboz oluşmadan önce intestinal anjin hikayesi verirler. Dissekan aort anevrizması veya fusiform aort anevrizması gibi diğer akut arteriyel tıkanma nedenleri nadirdir. Daha küçük mezenterik arterlerin tıkanıklığı sıklıkla bağ dokusu hastalıklarına veya diğer sistemik hastalıklara bağlıdır (66).

2.6.4. Akut Mezenterik İskemi (AMI)

2.6.4.1. Fizyolojik Özellikleri

Akut mezenterik iskemiyeye (AMI), zamanında tanı konulmazsa kısa barsak sendromu veya ölümle sonuçlanabilecek, multidisipliner yaklaşım gerektiren akut medikal ve cerrahi bir olaydır. İntestinal iskemiyeye epizotlarının üçte birinden sorumludur. AMI, süperior mezenterik arterin akut trombozu veya embolisi sonucu gelişir. Emboli,

arteriyel embolilerin yaklaşık % 5-7 sini oluşturur ve % 75 vakada valvüler kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, atriyel fibrilasyon zemininde gelişen pıhtının arterin başlangıcına oturması şeklinde ortaya çıkar. Akut şeklinde barsağın canlılığı tehdit altındadır. Kronik şekilde böyle bir tehdit ön planda olmayıp, mevcut kan akımının barsağın fonksiyonel gereksinimlerini karşılamaında yetersizlik söz konusudur. Arterlerde spazm, trombus ve emboli, venlerde ise trombus ile tıkanıklık durumu ortaya çıkar. Nedeni ne olursa olsun iskemi barsak fonksiyonunda geçici bir değişiklikten, transmural hemorajik nekroza dek uzanan olaylarla sonuçlanabilir. Tıkanmanın distalindeki barsağın kanlanması 1-6 saatlik bir kritik süre de lokal ve humoral faktörlerle sürdürülebilir. Tıkanma devam edip bu kritik süre aşıldığında barsakların perfüzyon basıncı düşer. Tıkanıklık kaldırılrsa bile refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak ilerleyici bir iskemi gelişir. İntestinal mukozanın iskemiye yanıtı, ödem, hemoraji ve nekrozdur. Hipoksiye en erken yanıt, barsakların muskuler tabakasındaki spazmdir. İskemi devam ettikçe bir kaç saat içinde yerini ileusa bırakır. Lezyonun şiddetine paralel olarak transmural nekroz, gangren, perforasyon, peritonit ve ölüme dek varan süreç yaşanır. Akut iskemilerde gangren gelişmeden önce iskemi evresinde tanı konulup tedavi edilmezse, %70-80 oranında mortalite söz konusudur (27, 68)

Büyük bir merkezde hastaneye yatışların %0.1'inin AMİ'ye bağlı olduğu bildirilmiştir. Son 25 yılda; hastalığın daha çok tanınır olması, yaşlı popülasyonun artması ve yoğun bakım ünitelerinin gelişmesiyle prevalansı artmıştır. Daha önceleri AMİ'nin başlıca nedeninin akut mezenterik ven trombozu (AMVT) olduğu düşünülürken, şimdi bu olguların çoğunun TOMİ olduğu, bu tabloya kompensatuar olarak eşlik eden mezenterik venöz spazmın bu yanılığdan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda kalsiyum kanal blokerlerinin ve diğer vazodilatatörlerin kullanımıyla TOMİ'nin insidansı azalma göstermiştir. Bugün için AMİ'nin en yaygın nedeni süperior mezenter arter embolisi (SMAE)'dir (3, 68).

2.6.4.2. Akut Mezenterik İskeminin Klinik Özellikleri

Elli yaşın üstünde, uzun süredir konjestif kalp yetersizliği bulunan (özellikle de diüretik veya dijitalle rağmen kötü regüle ise), kardiyak aritmileri (örneğin atrial fibrilasyon), yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü (mural trombusları olan) veya hipotansiyonu bulunan hastalarda akut bir karın ağrısı geliştiğinde öncelikle AMİ

düşünülmelidir. Akut ve ciddi başlayan bir karın ağrısının haftalar veya aylar öncesinde postprandial ağrı öyküsünün varlığı yalnızca süperiyor mezenterik arter trombozu (SMAT) ile birlikte olabilir. TOMİ'deki karın ağrısı, hipotansiyon, akut konjestif kalp yetmezliği, akut hipovolemi veya kardiyak aritmiler gibi yol açıcı faktörlerle gölgelenebilir. Bu olguların %25'e dek varan bölümünde ağrı bulunmayabilir. AMİ'li hastaların yaklaşık %75-98'inde akut abdominal ağrı bulunabilir. Erken dönemde klasik olarak hissedilen ağrının şiddetli ile objektif fizik muayene bulguları arasında belirgin bir orantısızlık vardır. Şiddetli ağrı olmasına karşın, fizik muayenede karın genellikle düz, yumuşak ve sıklıkla hassasiyet yoktur. Ağrı başlangıçta kolik tarzda olup karında yaygın olarak hissedilir, daha sonra sabit ve sürekli bir nitelik kazanır. Özellikle emboliye bağlı akut tıkanıklıklarda, barsakların müköler tabakasının akut iskekiye olan yanıtının göstergesi olarak, kusma bol ve zorlayıcı nitelikte defekasyon eşlik eder. Başlangıçta barsak sesleri artmışken iskeminin uzaması ile distansiyon gelişmeye başlar, barsak sesleri seyrekleşir. Daha ağrısız ve daha az göze çarpıcı bir başlangıç mezenterik ven trombozu (MVT) için daha tipiktir. Ağrı yokluğunda açıklanamayan abdominal distansiyon veya gastrointestinal kanamanın varlığı özellikle TOMİ 'ye bağlı AMİ'nin tek göstergesi olabilir. Dışkıda gizli kan, hastaların %75'inde olabilir ve bu gizli kanama, iskeminin diğer semptom ve bulguları gelişmeden önce başlayabilir. Karın sağ kadrantlarında ağrı ile birlikte vişne çürüğü veya parlak kırmızı renkte kan içeren dışkılama, kolon iskemisi için karakteristik olmakla birlikte AMİ'yi de düşündürmelidir, çünkü süperior mezenter arter transvers kolonun 1/3 distaline denk olan sağ kolonun beslenmesini sağlamaktadır. Yaşlı hastalarda AMİ geliştiğinde %30'lara dek varan oranlarda mental konfüzyon görülmektedir. Kardiyopulmoner resüsitasyonla döndürülen hastalarda abdominal ağrı olmaksızın bakteriyemi ve diyare geliştiğinde akla TOMİ getirilmelidir (3, 66, 68).

AMİ'nin erken döneminde fizik muayene bulgularının az olmasına veya normal olmasına karşın belirgin şikayetler abdominal hassasiyet ve karın ağrısıdır. Eğer kollateral gelişimi yeterli değilse, embolizmden hemen sonra karın ağrısı birdenbire başlar, şiddetlidir ve göbek etrafında duyulur. Tromboza bağlı tıkanmada ise ağrı daha sinsi başlar ve yavaş seyreder. Bulantı, kusma ve ishal sıklıkla görülür. Böylece; a) karın ağrısı, b) varolan kalp hastalığı, c) kusma ve ishal, emboli vakalarında klinik triadı oluşturur. Kas defansının ortaya çıkması transmural nekroz ve barsak enfarktlerinin

göstergesidir. Ağrının başlangıcından nekrozun ortaya çıkmasına dek geçen süre, iskeminin spesifik nedeninden çok iskemik olayın ağırlık derecesiyle ilişkilidir (3, 68).

2.6.5. İskemik Hasarların Mekanizmaları

Dokunun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için arteryel akım ile yeterli oksijen ve besinin sağlanmadığı durumlarda iskemiden söz edilir. Sonuçta doku hasarına yol açtığı için önemli bir durumdur. Oluşan hasarın miktarında, iskeminin ciddiyeti kadar uzunluğu (devam süresi) da önemli bir faktördür. Ciddi bir iskemide bile süre 40 dakikadan az ise hücrel ve fonksiyonel değişiklikler geri dönüşümlüdür ve tedaviye olanak vardır. İskemi süresi 40-50 dakika ise tam bir fonksiyon kaybı ve iskemi süresine bağlı ve progresif olan geri dönüşümsüz bir hasar meydana gelir (70). Bu süre 50 dakikadan fazla ise reoksijenizasyon ya da reperfüzyon hasarına benzer mekanizmalar devreye girer (71).

İskemik doku en az 3 fizyolojik anormallik gösterir:

- 1- Hipoksi oksidatif metabolizma için yetersiz oksijen sunumu,
- 2- Aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya dönüşü ifade eden toksik metabolitlerin birikimi,
- 3- Katabolik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen asidoz (72).

Kurtarılan doku miktarını artırabilmek için optimum koşullarda ve uygun zamanda reperfüzyon yapılmalıdır. Reperfüzyon alanının büyüklüğü, iskemi süresi ve ciddiliğine, kollateral kan akımına, tutulan damar yatağına, dokudaki oksijen tüketim miktarına ve reperfüzyonun nasıl yapıldığına bağlıdır (73).

Reaktif oksijen ürünleri hücrel metabolizmanın normal ürünleri olarak süreli oluşurlar. Reperfüzyonda fazla miktarda oluşan serbest radikaller endotel hasarı gibi pek çok dejeneratif sürecin başlamasına neden olabilir (73).

2.7. Sıçan Hakkında Genel Bilgi

Laboratuvar sıçanı, hayvanlar aleminin, omurgalılar bölümünün memeliler sınıfındaki kemirgenler takımı içinde miyomorfa alttakımında, murida ailesine dahil olan sıçan cinsinin Norveç sıçanı türündedir.

Resmi kayıtlara göre 1900 yılında Avrupa'dan getirilen sıçanlar Philadelphia'daki Wistar Enstitüsünde üretilmeye başlanmış ve 1906 yılında üretilen koloniden bugünkü laboratuvar sıçanlarının ataları ortaya çıkmıştır. Wistar Enstitüsü üretimini sürekli arttırarak 1911-1928 yılları arasında A.B.D. içinde ve dışında birçok laboratuvar ve enstitüye satış yapmış ve daha sonra başka isimlerle üretilen koloniler büyük ölçüde Wistar kolonilerinin melezleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Örneğin bugün sık kullanılan Sprague-Dawley kolonisi, Winconsin Üniversitesinden Robert Dawley tarafından büyük olasılıkla Wistar Enstitüsü'nden sağlanan sıçanların ıslahı ile üretilmeye başlanmıştır. Bu koloni adını R. Dawley'in kendi soyadını eşinin kızlık soyadı ile birleştirmesinden almıştır.

300 gr'lık ortalama bir erişkin sıçan bir günde yaklaşık olarak, 15-20 gr. katı gıda ve 20-45 ml su tüketir. Yine bir erişkinin günlük olarak çıkardığı idrar 10-15 ml, feçes ise 9-15 gr kadardır. Normal vücut ısı 35.9-37.5 °C'dir (74).

2.7.1. Sıçanın Sindirim Sistemi

Mide karın boşluğunun sol üst bölümünde yerleşiktir ve karaciğerin büyük bölümünü örter. Duodenuma kalın müsküler yapıdaki pilorla geçilir. Mide, çok gelişkin olmayan omentumla jejunum ve çekumdan ayrılır. Yine omentumun sol üst bölümüne bağlı olan dalak ise büyük kurvatüre komşudur. Lobüler ve difüz bir organ olan açık gri renkli pankreas karın boşluğunun üst-arka bölümünde yerleşmiştir. Duodenal luptan gastrosplenik omentuma kadar uzanır. Pankreasın yassı bölümü mide dorsalinde yer alırken bir bölümü duodenum mezosu ve omentum içine gömülü olup dalağın intestinal yüzünü ve boylu boyunca hepatik kanalları örter. 300 gr'lık ortalama bir hayvanda pankreas 1 gr ağırlığına sahiptir. Çok sayıda (15-40 adet) kanalı mevcuttur ve 2-8 adet daha büyük kanal oluşturarak hepatik kanala, nadiren de doğrudan duodenuma açılırlar.

Pankreas canlı ya da yeni ölmüş hayvanda çevredeki yağ dokularından biraz daha farklı rengi ve daha yoğun kıvamı ile ayrılabilir.

Sindirim kanalı mideden sonra yaklaşık 9.5-10 cm uzunluğunda duodenum, 90-135 cm (ortalama 100 cm) uzunlukta jejunum ve 2.5-3.5 cm uzunlukta ileumla çekuma ulaşır. Bu bölümde sindirim kanalının ortalama çapı 3-5 mm arasındadır. Çekumla başlayan kalın barsaklar kolon ve rektum bölümleriyle devam edip anüsle sonlanır. Diğer kemirgenlerin aksine iç yüzünde septa bulunmayan çekumun en önemli özelliği insandaki appendiks vermiformisin karşılığı olan lenfoid dokuya sahip olmasıdır. Çekum 5-7 cm uzunlukta ve 1 cm eninde ince duvarlı virgül biçimli bir kese görünümündedir. Genellikle batının sol alt kadranda bulunmasına karşın uzun mezenteri nedeni ile farklı bölgelerde karşılaşılabılır. Çekumdan başlayan çıkan kolon geniş bir tüp şeklinde başlar ve ortalama 1 cm çapındadır. Sağ böbrek seviyesinde ilk fleksurayı yapıp transvers kolon haline geldiğinde barsak içeriği sertleşerek tespah gibi fekal tanecikler haline gelir. Mide seviyesinde ikinci keskin dönüşle inen kolona dönüşüp pelvis içinde rektum olarak ilerler ve kuyruk kökünde anüsle sonlanır. Kolonun toplam uzunluğu 9-11 cm arasında olup distale doğru gittikçe daralarak 3 mm çapa kadar düşer. Rektum ise yaklaşık 8 cm uzunluktadır ve çapı yer yer değişerek 3-10 mm arasında ölçülür (74).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmayla ilgili İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı ve hayvan haklarının korunmasıyla ilgili gereken titizlik gösterildi. Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarından temin edilen, ağırlıkları yaklaşık olarak 344-365 gram arasında değişen, 32 adet sağlıklı erişkin (6 aylık) Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 21 gün süresince havalandırması olan, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık gün ışığı ritmindeki odada, özel kafesler içinde standart pellet yem ile beslendiler ve çeşme suyu aldılar.

Tablo 4: Standart Pellet Yem İçeriği

Karışıma alınan ham madde	Miktar (kg)	Alt - üst sınır
Mısır	300.00	100.00-300.00
Buğday	154.81	0.00-250.00
Kepek	149.97	0.00-250.00
Soya-48	260.38	0.00-350.00
Balıkunu	80.00	80.00-100.00
Melas	30.00	30.00-50.00
Mermer	10.64	0.00-40.00
Tuz	9.95	0.00-10.00
V-221	2.50	2.50-2.50
Sen-Met.	1.77	0.00-5.00

Deney süresince her kafese 5 adet sıçan konuldu. Hayvanlar Araştırma laboratuvarından alınmalarından, deneyin yapılacağı zamana kadar ortama adaptasyonları için uygun şartlarda bekletildi. Bu arada sık sık kontrolleri yapıldı. Sıçanların temin edildiği gün ve deneye başlamadan önce her sıçanın ağırlığı ölçüldü. Deney hayvanları rastgele olarak her biri 8'er hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldılar. Bu gruplar aşağıdaki gibidir:

- 1- Grup: Kontrol grubu
2. Grup: Sham (Açma-kapama) grubu: Bu gruptaki deneklere orta hatta abdominal kesi yapılarak peritonlarına %0.9 luk NaCl (SF) verilerek barsakların kuruması engellenerek nemli kalması sağlandı. Denekler 15 dk bu şekilde tutulduktan sonra deney sonlandırıldı.
3. Grup: İskemi grubu: Bu grupta deneklere önce orta hatta abdominal kesi yapılarak superior mesenterik arterleri bulundu 15 dk boyunca SMA, sağ kolik ve jejunal arterler proksimalinden klemlenerek iskemi uygulandı. Bu sürenin bitiminde deney sonlandırıldı.
4. Grup: İskemi/reperfüzyon grubu: Bu gruptaki deneklere orta hatta abdominal kesi yapıldı ve Superior Mesenterik Arteri (SMA) 15 dk boyunca klemlenerek iskemi oluşturuldu. Aynı zamanda SMA nın kollateralleri olan sağ kolik ve jejunal arter de proksimallerinden klemlendi. Ardından klemler açılarak 15 dk beklendi ve deney sonlandırıldı.

Deneyi sonlandırmakta kullanılan anesteziik maddeler Ketamin ve Rompum'idi. Bunlar her denek için 2ü Rompum + 5ü Ketamin olarak kullanıldı.

Her denek dislokasyon tekniği ile öldürüldü. Açılan abdominal insizyonla jejunumları bulunarak çıkarıldı. Ardından alınan doku örnekleri %10'luk^f formol ile tespit edildi. Fiksasyonlarının tamamlanmasından sonra alkolle dehidrate edildiler. Ksilol solusyonlarında kısa süre bekletildikten sonra her deneğin 3 eşit parçaya ayrılmış jejunum parçaları ayrı ayrı parafin bloğa gömüldüler. Parafin bloklardan mikrotomla 4-5 mikron kalınlığında her bir boya için kesit alındı. Doku kesitlerine dört farklı histolojik boya uygulandı. Parafin bloğa gömülmüş jejunumlardan alınan kesitlere Mayers'in Hematoksilen-Eosin (H-E), Alcian-Blue Kernechtrot (AB), Periodik Acid-Schiff (PAS) ve Alcian-blue/Periodik Acid-Schiff (AB/PAS) boyama metodları uygulandı (75, 76). Her grup için 100 villus boyu ölçüldü. Preparatlar LEICA DM LB2 mikroskopuyla incelenerek fotoğraflandı.

Alsian mavisiyle boyanan preparatlarda denek başına 25 villus ve 25 kript gözlemlenerek goblet hücresi sayısı ayrı ayrı hesaplandı. Yine her denekte yine aynı villuslarda bulunan 100 goblet hücresinin eni ve boyu ölçüldü.

Tablo 5: %10'luk Formol Solusyonu ile Tespitten Sonra Yapılan İşlemler.

%10'luk formol solusyonu	1 gün
Akar su	1 gün
%70 alkol	1 saat
%80 alkol	1 saat
%96 alkol I	1 saat
%96 alkol II	1 saat
Absolü alkol I	1 saat
Absolü alkol II	1 saat
Ksilen I	1 saat
Ksilen II	1 saat
Parafin I	1 saat
Parafin II	1 saat

Mayers'in Hematoksilen-Eosin Metodu:

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
Distile suda yıkama	2 dakika
Mayers Hematoksilen	10 dakika
Çeşme suyunda yıkama	20 dakika
Eosin	2 dakika
%96 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika

Ksilen III 5 dakika

Alsian Mavisi (Alcian-Blue Kernechtrot) Metodu:

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
Çeşme suyunda yıkama	3 dakika
Distile suda yıkama I	2,5 dakika
Distile suda yıkama II	2,5 dakika
%3 asetik asit	3 dakika
Alsian mavisi	30 dakika
Çeşme suyunda yıkama	10 dakika
Distile suda çalkalama	
Kernechtrot	10 dakika
Çeşme suyunda yıkama	1 dakika
Distile suda çalkalama	
%96 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika

PAS (Periodik Acid-Schiff) Metodu:

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika

Ksilen III	5 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
Distile suda çalkalama	
Periodic acit	5 dakika
Çeşme suyunda yıkama	5 dakika
Schiff solusyonu	5 dakika
Çeşme suyunda yıkama	20 dakika
Hematoksilen	5 dakika
Çeşme suyunda yıkama	5 dakika
%96 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika

AB/PAS (Alcian-Blue - Periodik Acid-Schiff) Metodu (pH 2,5):

Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	10 dakika
Ksilen III	10 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
%80 alkol	3 dakika
Çeşme suyunda yıkama	3 dakika
Distile suda yıkama	1 dakika
Alcian mavisi	30 dakika
Çeşme suyunda yıkama	5 dakika

Distile suda alkalama	
Periodik asit	10 dakika
eşme suyunda yıkama	5 dakika
Distile suda alkalama	
Colemen's schiff	10 dakika
Ilık eşme suyu	10 dakika
Distile suda alkalama	
Hematoksilen	2-3 dakika
eşme suyunda yıkama	5 dakika
Distile suda çalkalama	
%96 alkol	3 dakika
%96 alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Absolü alkol	3 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika

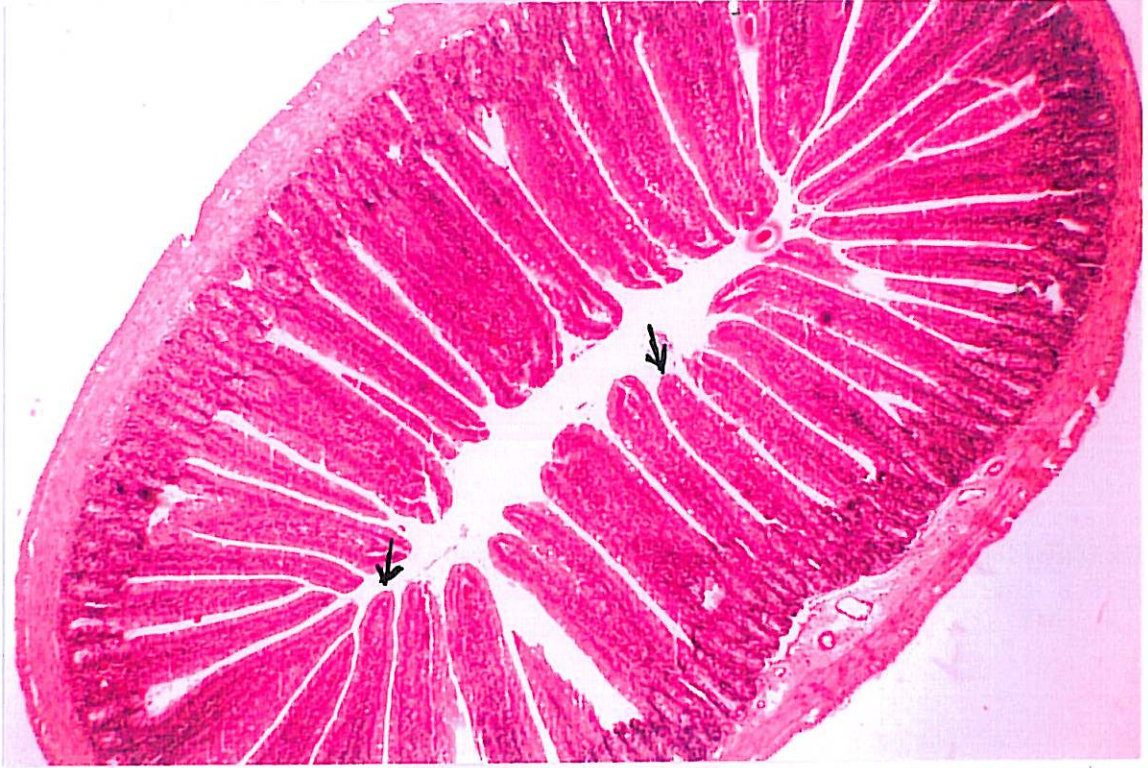
İstatistik: Deneyin başında ve sonunda deney hayvanlarının ağırlıkları ölçüldü. Her grup için 100 villus boyu ölçüldü. Gruptaki her bir sıçanda toplam 25 villus ve 25 kript de goblet hücreleri sayıldı. Bu goblet hücrelerinin boyu ve eni ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapmak için SPSS programında tek yönlü varyans analizi ve en küçük önemli fark yöntemi, kruskal-wallis varyans analizi ve Bonferroni'nin man-whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

HİSTOLOJİK BULGULAR

Kontrol Grubu

Normal histolojik yapıyı ayırt etmek için H-E boyamayla yapılan incelemede; kontrol grubuna ait sıçan ince barsağının jejunum kısmının farklı histolojik özelliklere sahip; mukoza, submukoza, kas ve seroza (adventisya) tabakaları olmak üzere dört bölümden oluştuğunu gözledik. Mukoza tabakasında barsak lümenine doğru girinti yapan epitel ve lamina propriyanın katılımı ile oluşan uzun parmak şeklindeki barsak villuslarını izledik. Bu villusların boyları hemen hemen aynıydı (Resim 1).



Resim 1: Kontrol grubu. Aynı boyda parmak şeklinde villuslar izleniyor (ok). H-E X 4.

Bu grupta epitel devamlılığının hiç kesintiye uğramadığını, epitelde yer alan goblet hücrelerinin kadeh şeklinde olduğunu ve oluşturdukları mukusun epitelin üstünü kapladığını saptadık. Lamina propriyada bulunan barsak bezlerinin tek katlı epitel ile

döşeli olduğunu ve burada da kadeh şeklinde goblet hücrelerinin bulunduğunu gözledik. Hem villus hem de ince barsak bez epitelinde bulunan goblet hücrelerinin sitoplazmalarını şeffaf, çekirdeklerini ise koyu mavi renkte izledik. (Resim 2-3).



Resim 2: Kontrol grubu. Aynı boyda villuslar, alt kısımlarında Lieberkühn kriptaları görülüyor. H-E X 10.



Resim 3: Kontrol grubu. Villus (V), Goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. H-E X 40.

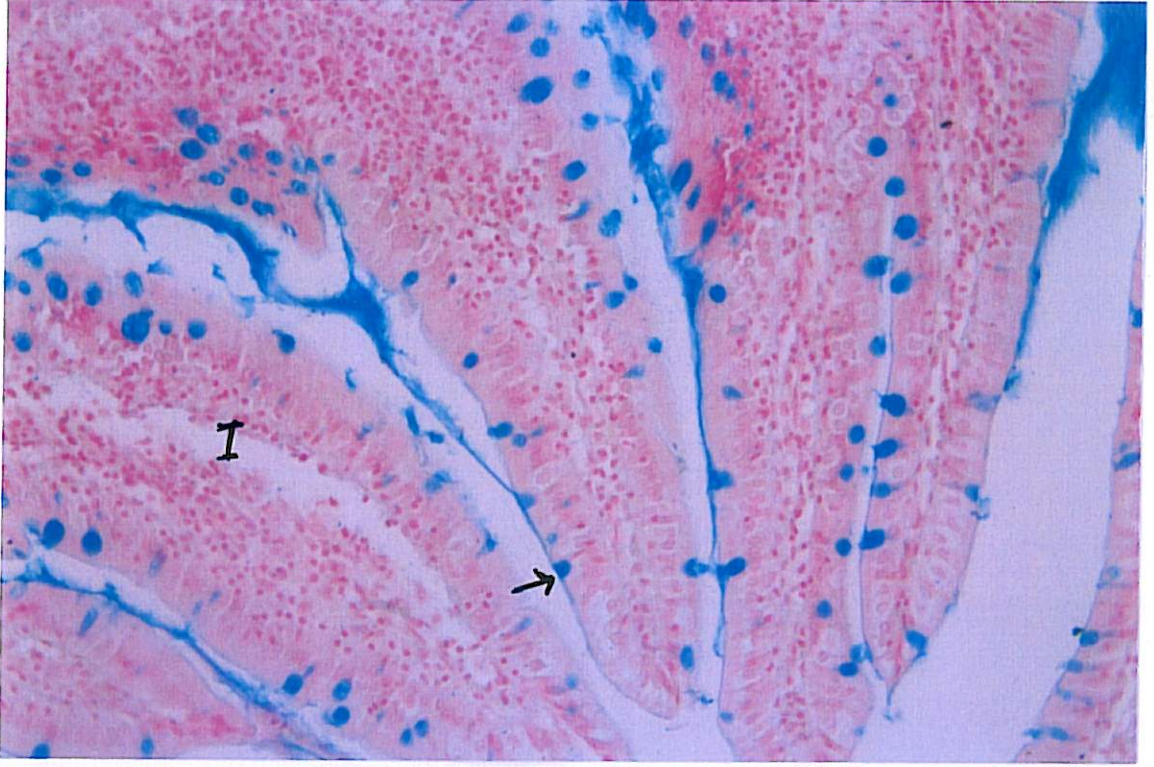
Yine Kontrol grubunda; villusların merkezinde laktealler, lamina propriyanın hemen altında içte sirküler dışta longitudinal seyirli düz kas lifleri olduğunu izledik.

Submukoza tabakasında düzensiz bağ dokusu olduğunu gördük. Yer yer arter ve vene rastladık.

Kas tabakasının içte sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerini içerdiğini, bu lifler arasında damarlar yapıları olduğunu, ayrıca kas tabakaları arasında Auerbach sinir pleksusu bulunduğunu gözledik.

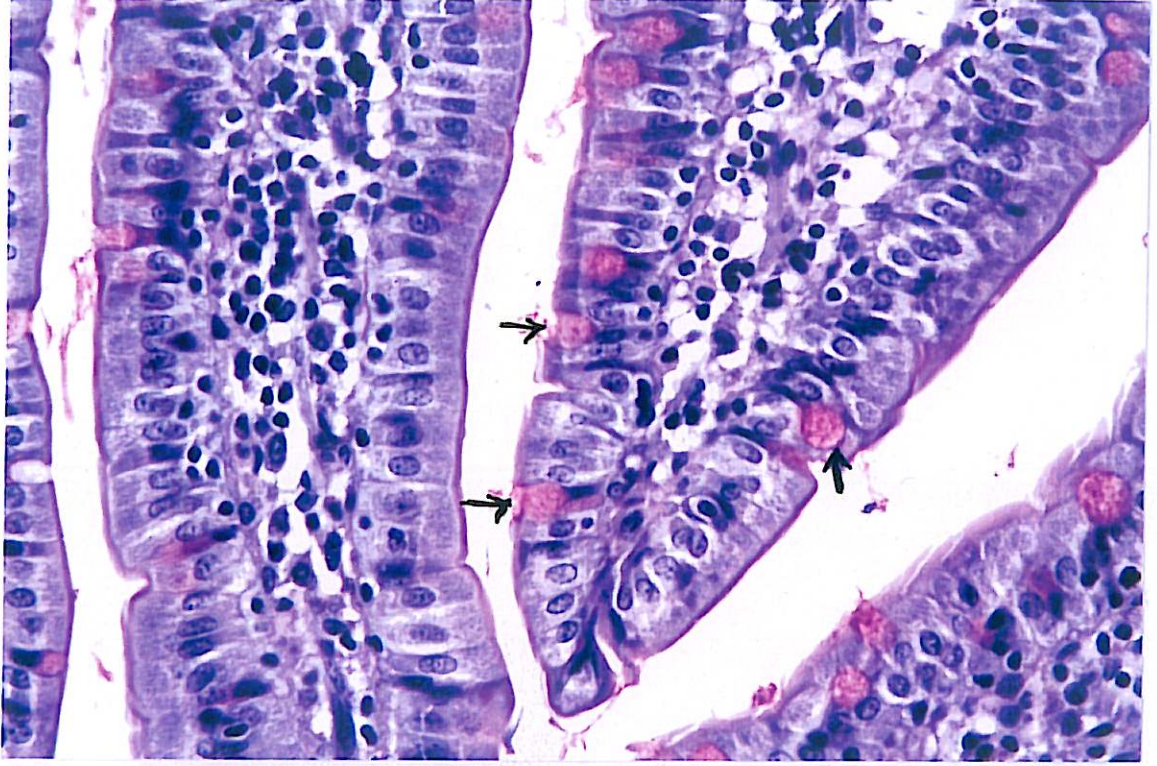
Sindirim kanalının en dıştaki tabakası olan seroza tabakasının, tek katlı yassı mezotel hücreleri ve altında ince bir bağ dokusu ile desteklendiğini saptadık.

Kontrol grubunun Alsiyan mavisi boyasıyla yapılan incelemesinde; goblet hücrelerinin sitoplazmasını mavi, çekirdeğini mor-mavi, yaptığı salgıyı mavi olarak izledik. Bağ doku elemanlarını pembe, diğer epitel hücrelerini de pembe-mor renkte gözledik (Resim 4).



Resim 4: Kontrol grubu. Aynı boyda parmaklı villuslar, epitelde yer alan maviyle boyalı goblet hücreleri (ok) ve Lamina propriada lakteal (I) görülüyor. ABX20.

Yine kontrol grubunun PAS boyamasıyla yapılan incelemesinde; epitel dokusunun goblet hücreleri dışındaki hücrelerinin ve bağ doku elemanlarının mor renkte boyandığını, villus ve barsak bez epitelindeki goblet hücrelerinin sitoplazmasının pembe, çekirdeklerinin koyu mavi-mor ve yaptığı salgının da mor renkte boyandığını gözledik (Resim 5).



Resim 5: Kontrol grubu. Villus epitelinde pembe boyalı goblet hücreleri (ok), çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor. PASX40.

Goblet hücrelerinin mukus içeriklerinin nötral ve/veya asitik olup olmadığını ayırt etmek için uyguladığımız AB/PAS boyamasıyla yapılan kontrol grubu incelemesinde; hem kriptlerde hem de villuslarda bulunan goblet hücrelerinin aynı renk olduğunu sitoplazma kısımlarının koyu mavi-mor, çekirdeklerinin mavi mor, salgılanan mukusu ise mavi-mor renkte olduğu görüldü. Bağ doku elemanlarını ve diğer epitel hücre sitoplazmalarının ise mor renkte boyandığını tespit ettik (Resim 6-7).



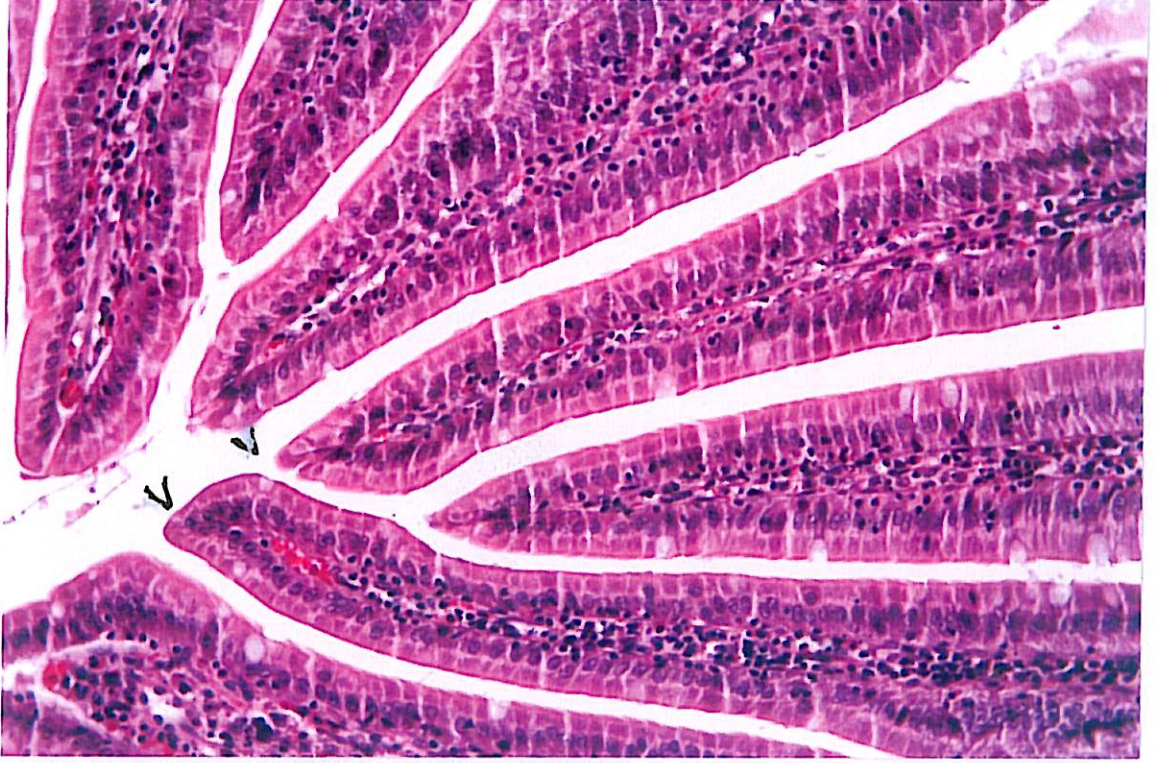
Resim 6: Kontrol grubu. Villus epitelinde koyu mor boyalı goblet hücreleri (G) ve koyu mor renkte villus aralarını dolduran mukus görülüyor (m). Çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX20.



Resim 7: Kontrol grubu. Villus epitelinde koyu mor boyalı goblet hücreleri (G) görülüyor. Çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX40.

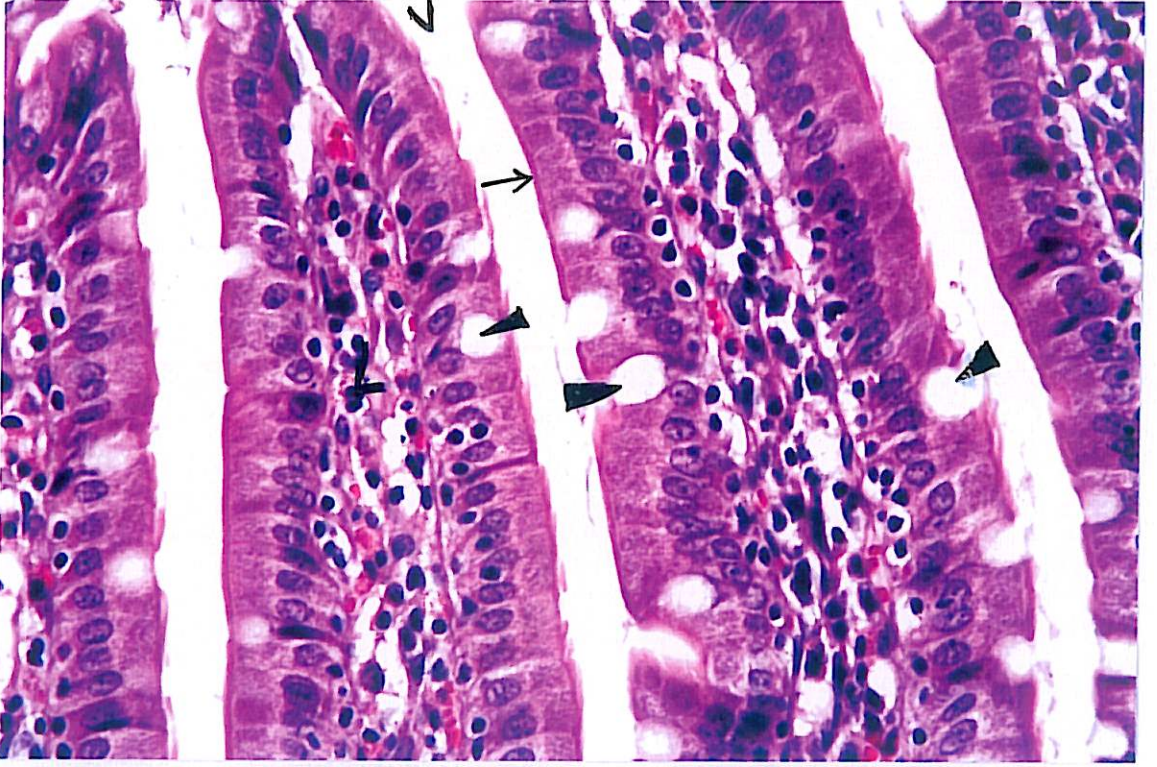
Sham (Açma-Kapama) Grubu

Bu grupta H-E boyamayla saptadığımız histolojik bulgular kontrol grubundan farklı değildi. Jejunumda; mukoza, submukoza, kas ve seroza tabakalarında herhangi bir histolojik değişim gözlemedik (Resim 8).



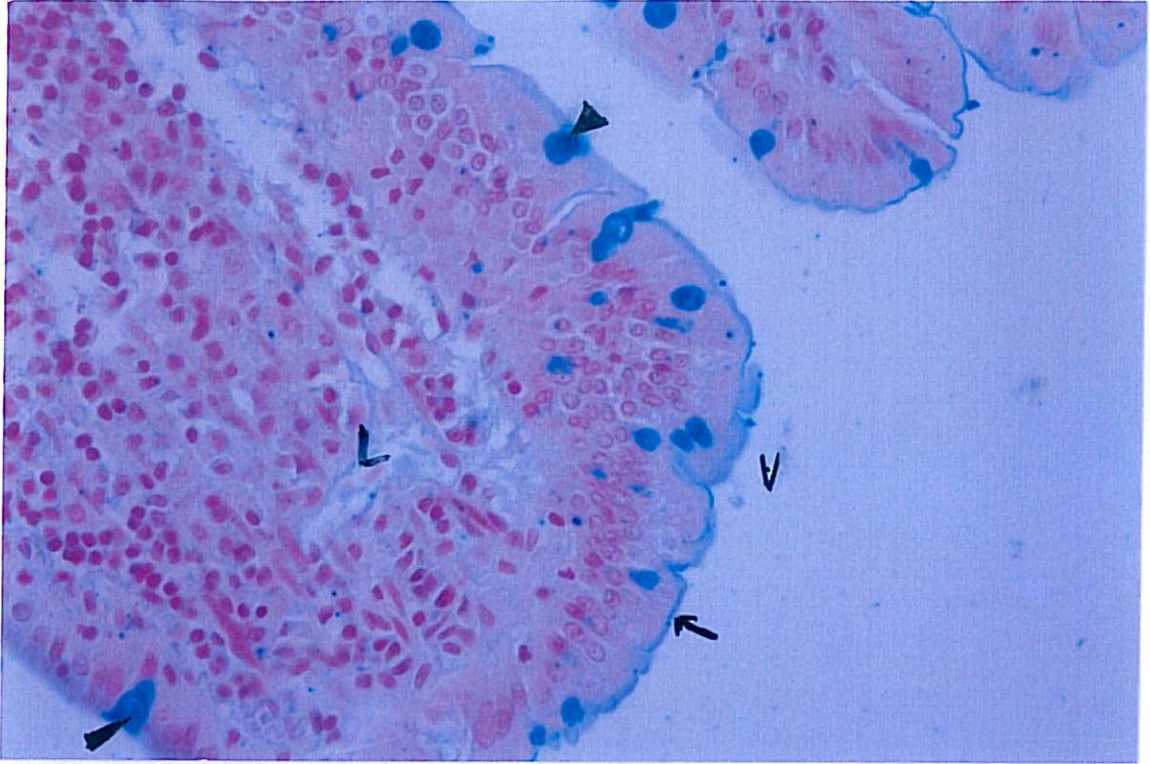
Resim 8: Açma-Kapama grubu. Aynı boyda olan villus yapıları izleniyor. H-EX20.

Sham grubunda epitel hücrelerinin arasında kadeh şeklinde ve sitoplazma kısmı şeffaf görünen, çekirdekleri bazale itilmiş goblet hücrelerini izledik (Resim 9).

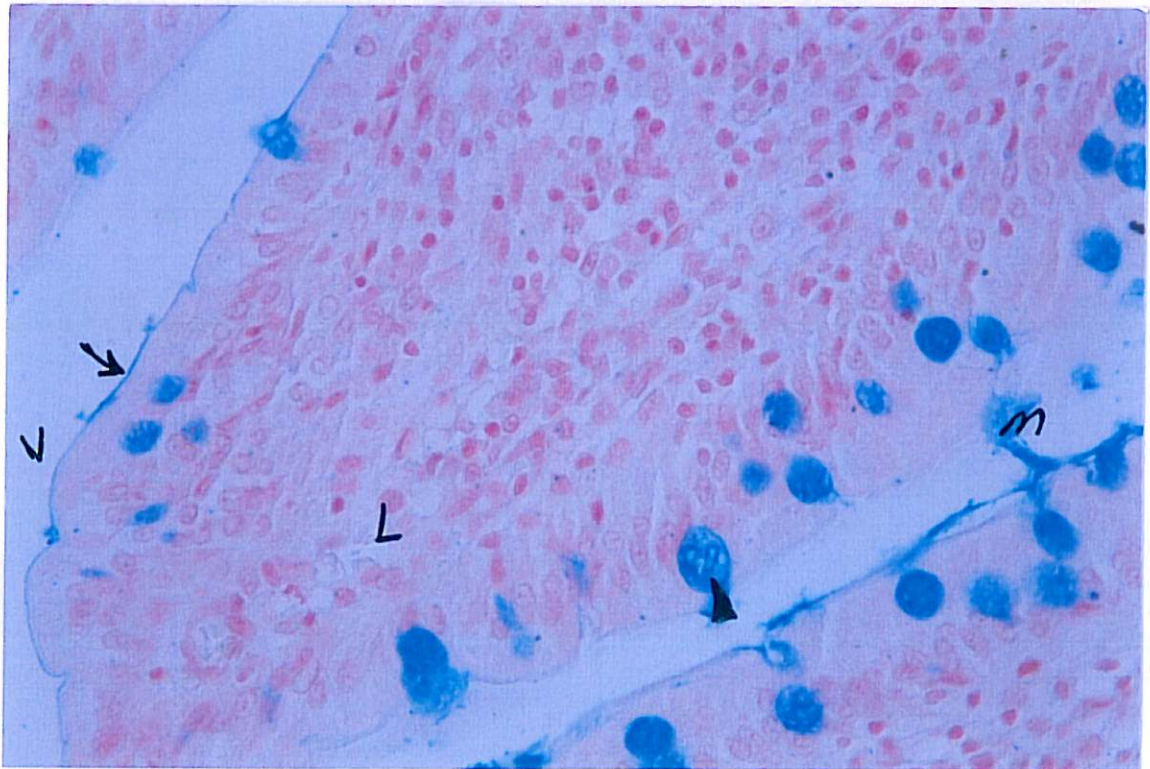


Resim 9: Açma-Kapama grubu. Villus (V), Goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. H-E X 40.

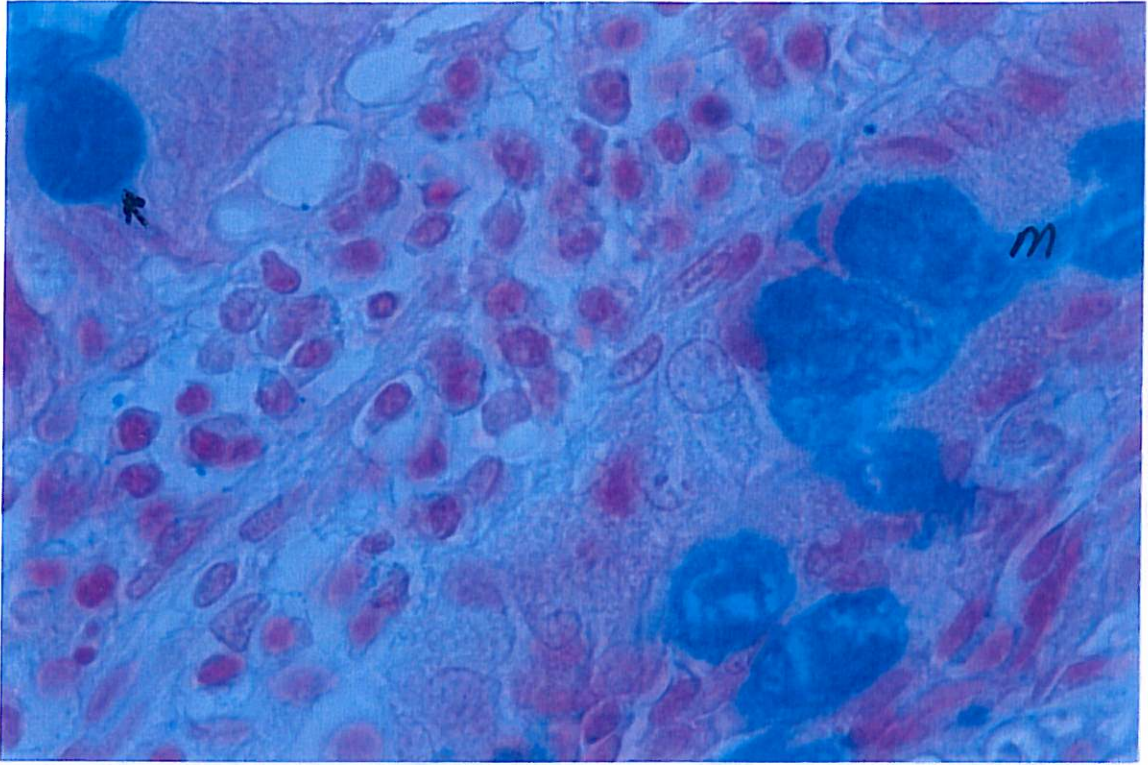
Sham grubunda Alsian mavisi boyasıyla yapılan incelemede; goblet hücrelerinin sitoplazma kısmını mavi, hücre bazalinde ise çekirdeğini mor renkte izledik. Bağ doku elemanlarının pembe-mor, diğer epitel hücre sitoplazmalarının pembe renkte boyandığını tespit ettik. Yine goblet hücrelerinin salgıladığı mukusun mavi renkte boyandığını gözledik (Resim10-12).



Resim 10: Açma-Kapama grubu. Villus (V), mavi boyanmış goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok) ve Lamina propria (L) görülüyor. ABX40.

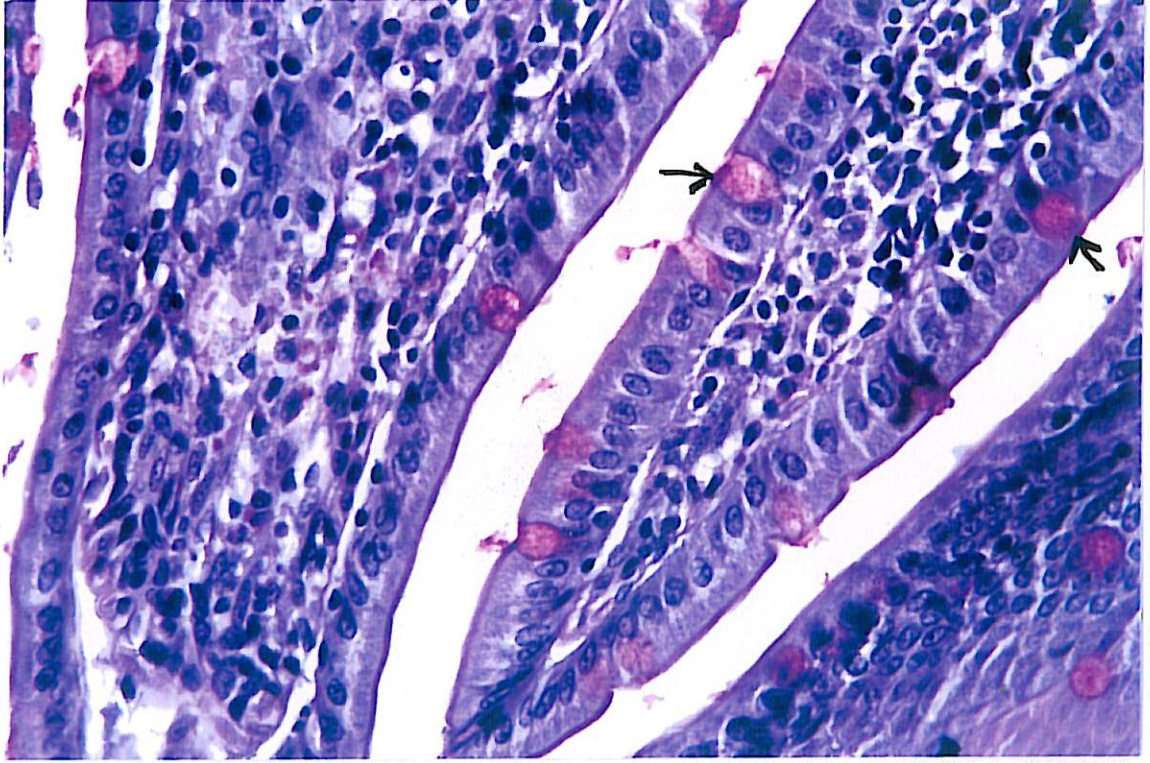


Resim 11: Açma-Kapama grubu. Villus (V), mavi boyanmış goblet hücreleri (ok başı), çizgili kenarlı epitel yapısı (ok), Lamina propria (L) ve mavi boyalı mukus (m) izleniyor. ABX40.



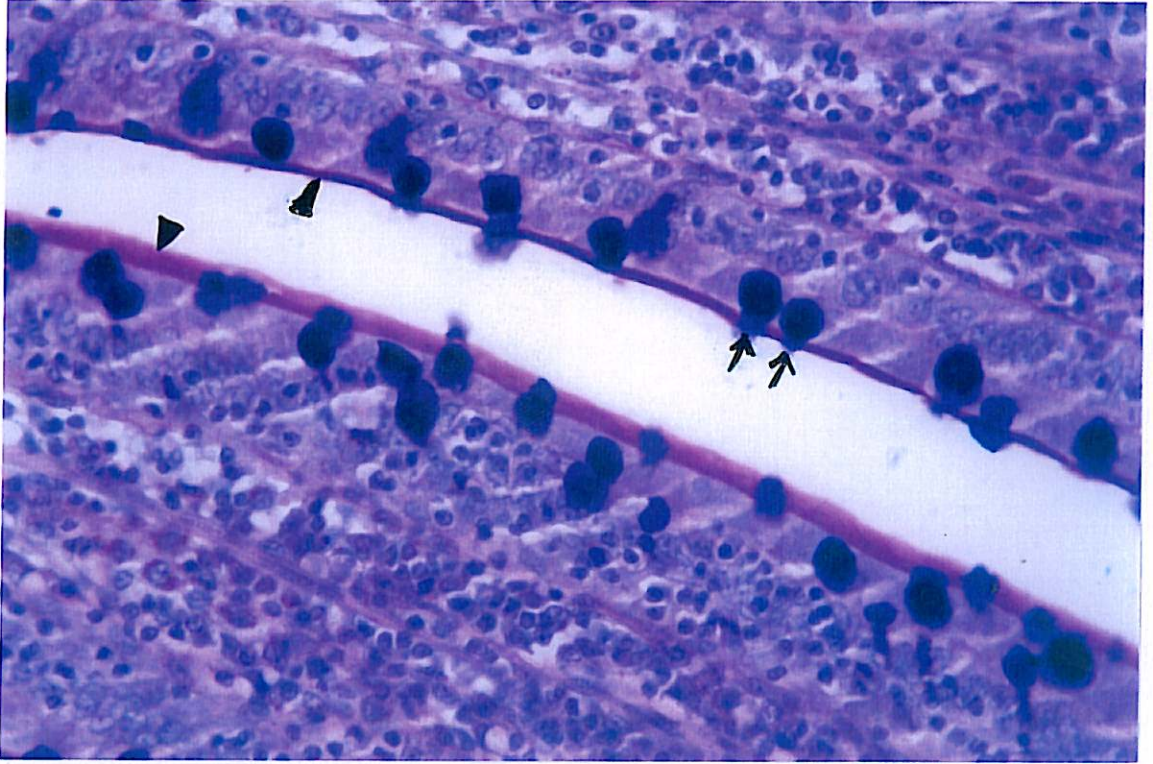
Resim 12: Açma-Kapama grubu. Epitelde yer alan maviyle boyalı goblet hücreleri (ok), mavi boyalı mukus (m) izleniyor. ABX100.

Yine sham grubunda PAS boyasıyla yapılan incelemede; epitel dokusunun goblet hücreleri dışındaki hücrelerinin ve bağ doku elemanlarının mor renkte boyandığını saptadık. Epitelde yer alan goblet hücrelerinin sitoplazmalarının pembe-mor renkte, çekirdeklerinin ise koyu mavi boyandığını gözledik. Bu hücrelerin salgıladığı mukusu ise mor renkte izledik (Resim 13).



Resim 13: Açma-Kapama grubu. Villus epitelinde pembe boyalı goblet hücreleri (ok) ve çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor. PASX40.

Goblet hücrelerinin mukus içeriklerini ayırt etmek için uyguladığımız AB/PAS boyamasıyla yapılan sham grubu incelemesinde; kontrol grubuna benzer olarak hem kriptlerde hem de villuslarda bulunan goblet hücrelerinin apikalini koyu mavi mor, çekirdeğini mavi mor renkte izledik. Yine goblet hücrelerinin salgıladığı mukusun mor renkte boyandığını gözledik. Goblet hücresi dışındaki diğer epitel hücrelerinin sitoplazmalarının ve bağ doku elemanlarının mor renkte boyandığını tespit ettik (Resim 14-15)



Resim 14: Açma-Kapama grubu, Villus epitelinde koyu mavi mor boyalı goblet hücreleri (ok) ve çizgili kenar koyu pembe (ok başı) olarak izleniyor. AB/PASX40.



Resim 15: Açma-Kapama grubu. Villus epitelinde koyu mavi mor boyalı goblet hücreleri (G) ve çizgili kenar koyu pembe olarak izleniyor (ok). AB/PASX20.

İskemi Grubu

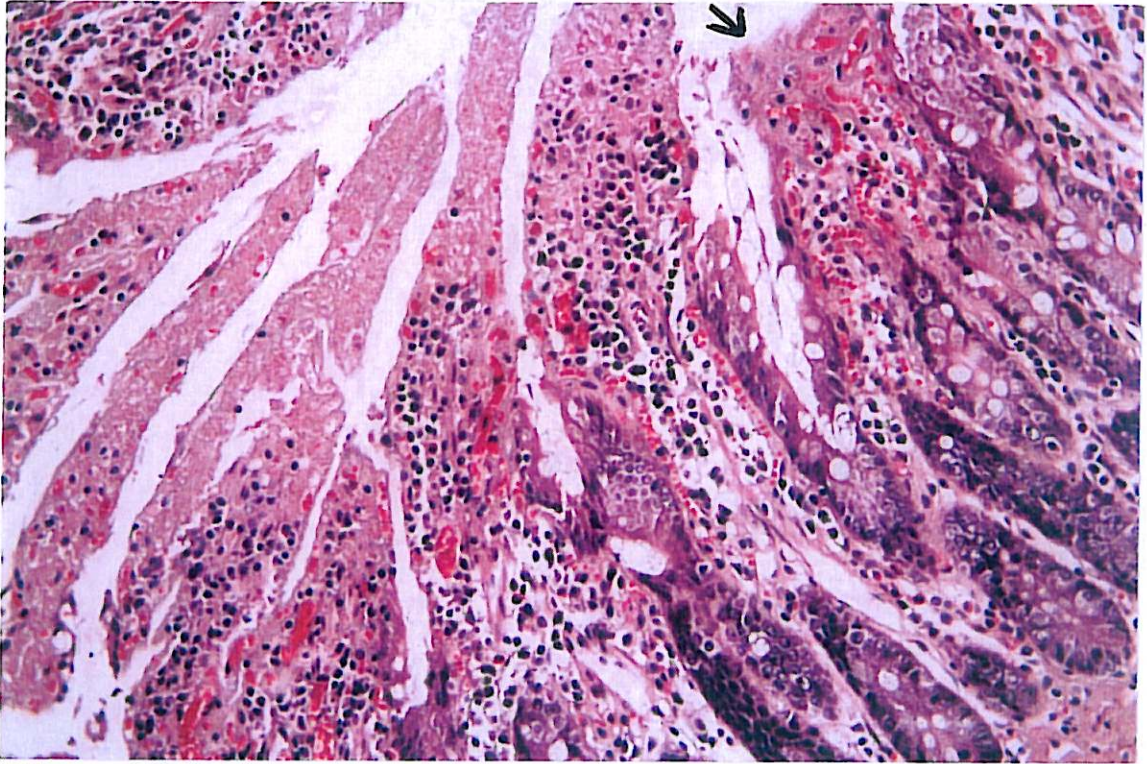
Yapılan incelemede bazı alanlarda villusların alışıl gelmiş parmak şeklinde olmadığını ve yarıklanmalarının olduğunu saptadık. Bu gruptaki villus boyları hem birbirlerinden farklıydı, hem de kontrol grubuna göre kısalmış görünüyordu. Villusların epitel devamlılığının yer yer kaybolduğunu, mikrovillusların oluşturduğu çizgili kenarın çoğu yerde kesintiye uğradığını ve yer yer hücre dökülmelerinin olduğunu saptadık. Bazı villuslarda ise lamina propriaya hücre infiltrasyonu ve lamina propriaya ait lakteallerde genişleme olduğunu gözledik. İskemi grubunda ince barsak bezlerinin morfolojik yapısının kontrol grubuyla aynı olduğunu saptadık.

Lamina propriyanın hemen altında içte sirküler dışta longitudinal seyirli düz kas lifleri olduğunu izledik.

Submukoza tabakasında düzensiz bağ dokusu olduğunu gördük. Yer yer arter ve vene rastladık.

Kas tabakasının içte sirküler dışta longitudinal seyirli kas liflerini içerdiğini, bu lifler arasında damarlar yapıları olduğunu, ayrıca kas tabakaları arasında Auerbach sinir pleksusu bulunduğunu gözledik.

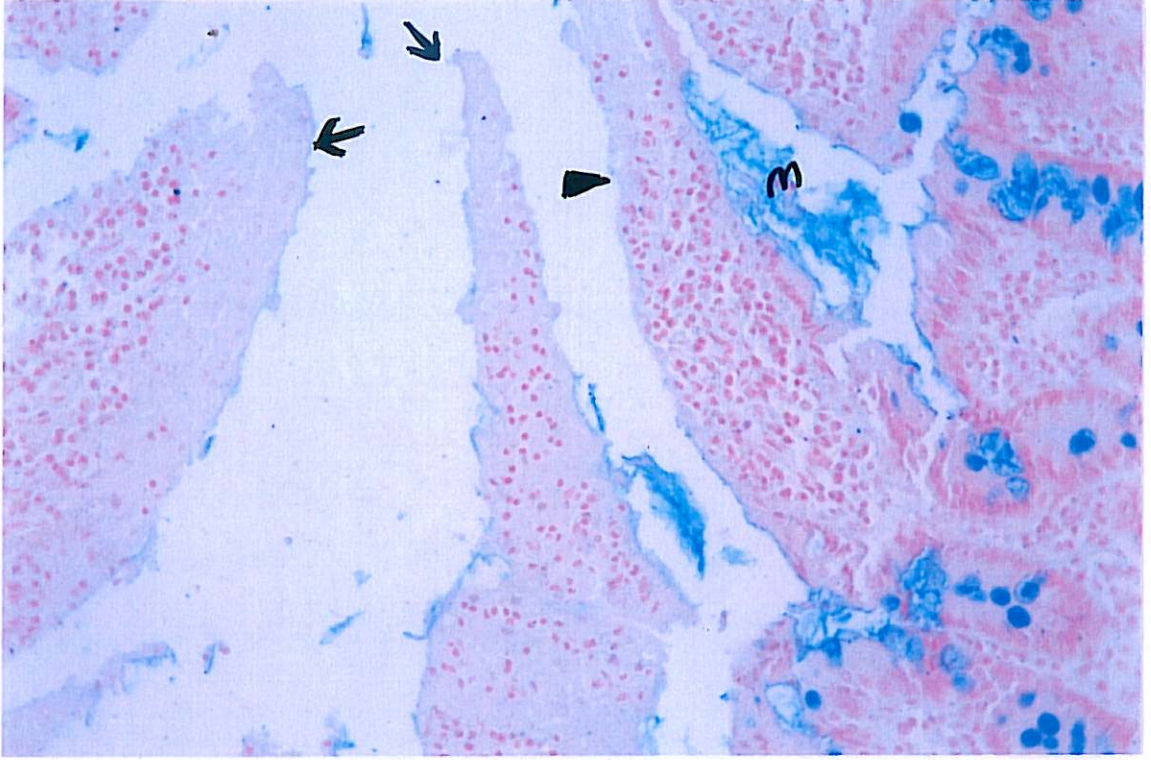
En dıştaki tabaka olan seroza tabakasının, tek katlı yassı mezotel hücreleri ve altında ince bir bağ dokusu ile desteklendiğini saptadık (Resim 16).



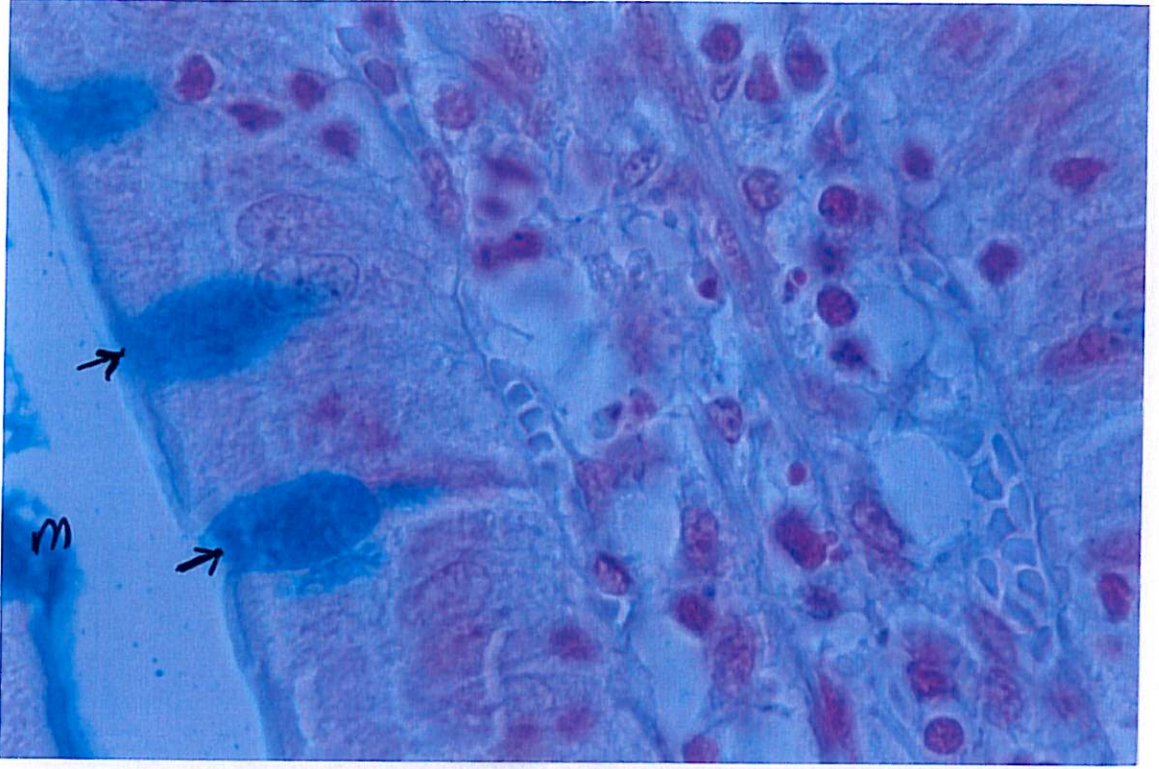
Resim 16: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok) ve villus tepelerinde epitel dökülmesi belirgin olarak izleniyor. H-EX20.

İskemi grubunda özel boyalar kullanarak yaptığımız incelemelerde villus tepelerindeki hasarlanmış ve epiteli dökülmüş yerler dışında goblet hücreleri mevcuttu. Ancak bu gruptaki goblet hücrelerinin boyutları küçük olarak izlendi.

İncelememizde Alsiyan mavisiyle yapılan boyamada hem villuslarda hem de kriptlerdeki goblet hücrelerinin ve yaptığı mukusun mavi renkte boyandığını saptadık (Resim 17-18).

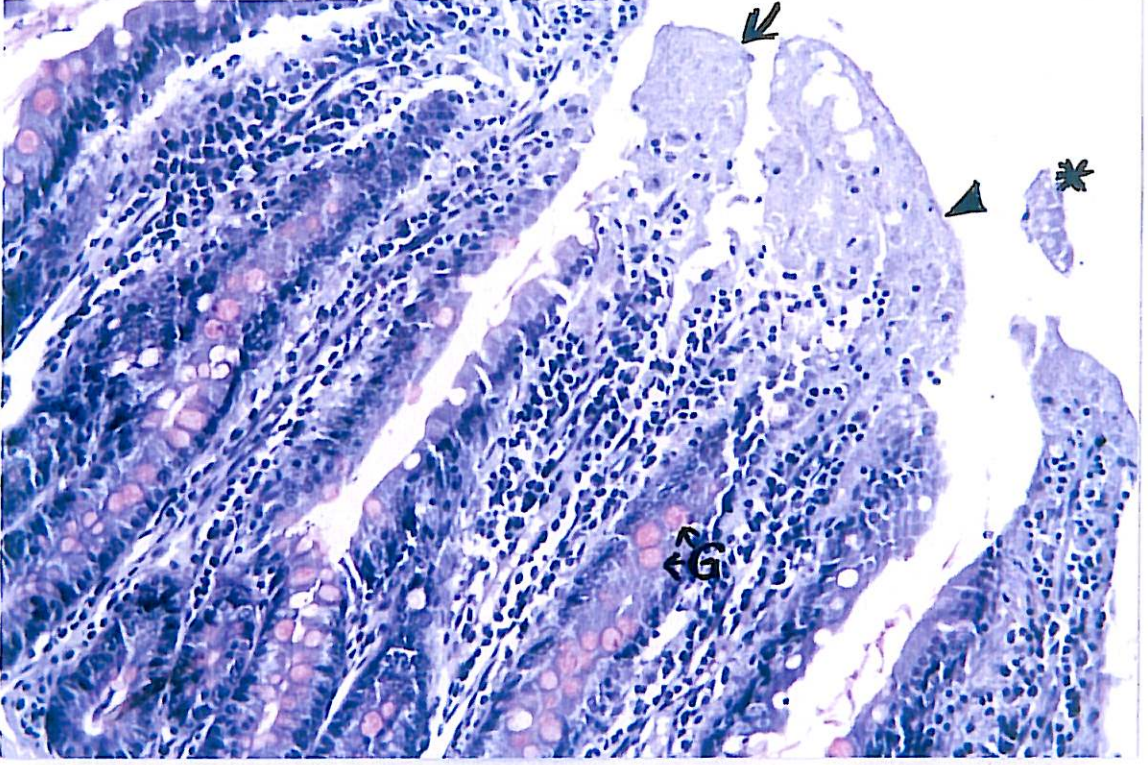


Resim 17: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok başı), villus tepelerinde epitel dökülmesi (oklar) ve mavi boyanan mukus (m) belirgin olarak izleniyor. ABX20.

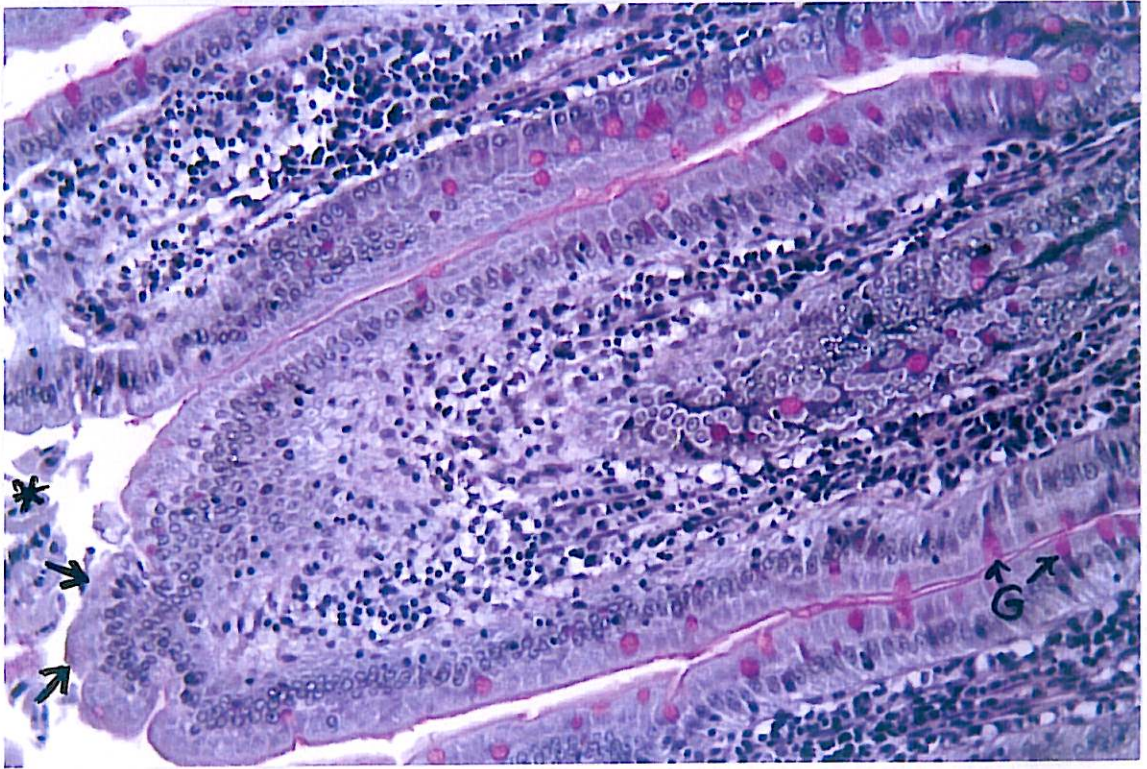


Resim 18: İskemi grubu. Mavi boyalı goblet hücreleri (ok) ve mavi boyanan mukus (m) izleniyor. ABX100.

PAS boyası ile yapılan incelemede de epitel devamlılığının korunmadığını ve goblet hücrelerinin kontrol grubundaki gibi pembe boyanmış olduğunu gördük. Bu hücrelerin yaptığı salgı yine koyu pembe renkliydi. Goblet hücreleri küçük izleniyordu. Epitel dokunun goblet hücreleri dışındaki hücrelerinin ve bağ doku elemanlarının mor renkte boyandığını gözledik (Resim 19-20).

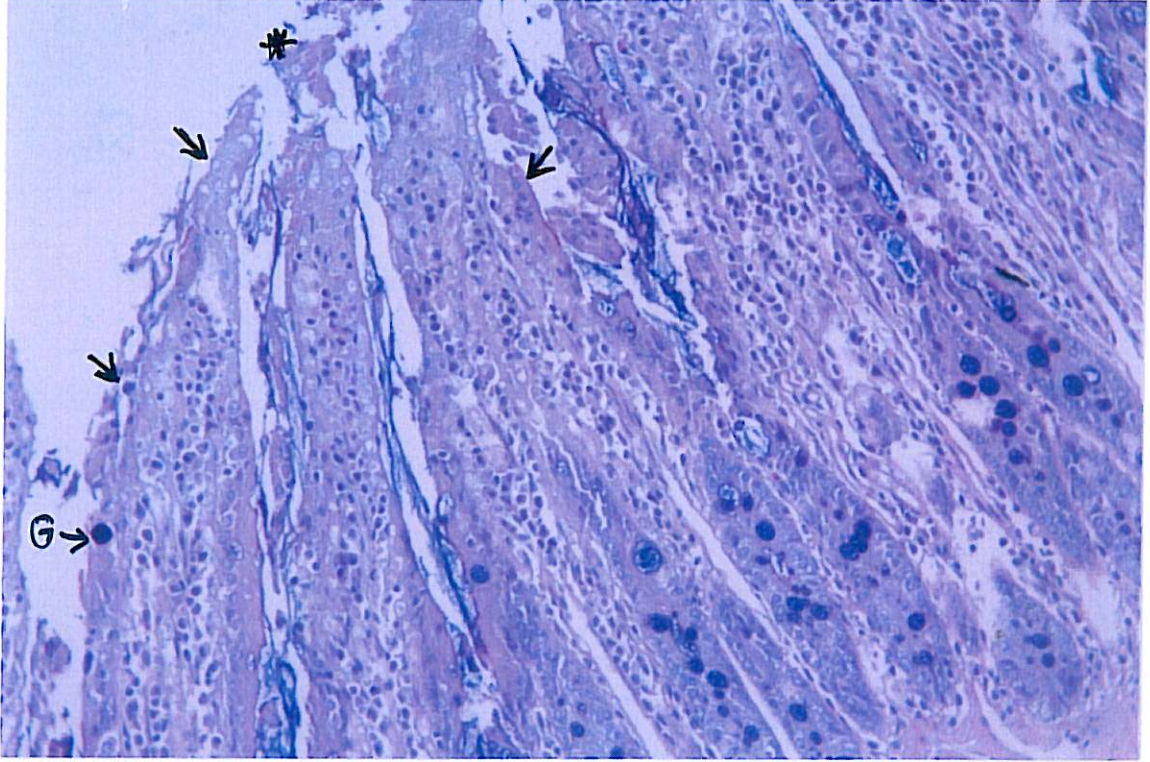


Resim 19: İskemi grubu. Normal villus yapısının bozulması (ok başı), villus tepelerinde epitel dökülmesi (ok), yer yer pembe boyalı goblet hücreleri (G) ve lümeneye dökülen hücre artıkları (yıldız) izleniyor. PASX20.



Resim 20: İskemi grubu. Epitel devamlılığının kaybı (oklar), yer yer pembe boyalı goblet hücreleri (G) ve lümeneye dökülen hücre artıkları (yıldız) izleniyor. PASX20.

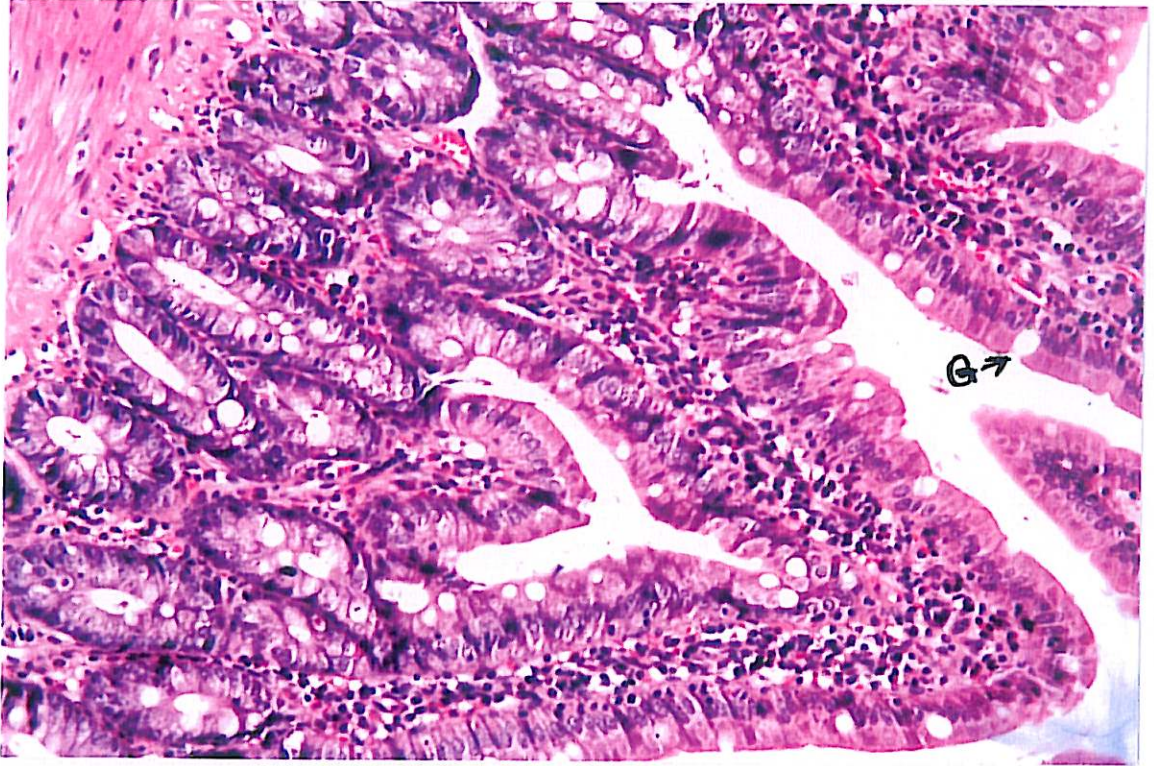
AB/PAS boyamasıyla yaptığımız incelemede epitel devamlılığının korunmadığını gözledik. Kriptlerde bulunan goblet hücreleriyle, villuslarda bulunan goblet hücrelerinin aynı renkte olduğunu sitoplazma kısımlarının koyu mavi-mor, çekirdeklerinin mavi-mor, salgılanan mukusu ise mavi-mor renkte olduğunu izledik. Epitel dokunun goblet hücreleri dışındaki hücrelerinin ve bağ doku elemanlarının mavi-mor renkte boyandığını gözledik (Resim 21).



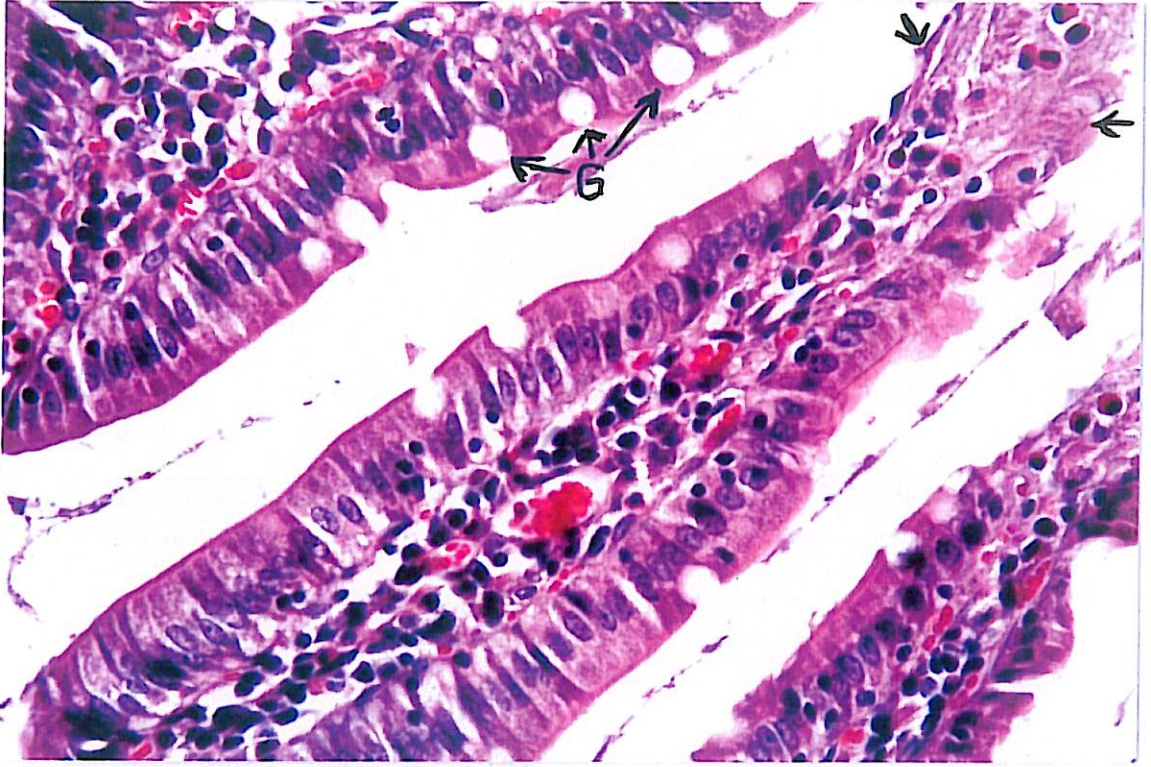
Resim 21: İskemi grubu. Epitel devamlılığının kaybı (oklar), yer yer koyu mavi-mor boyalı goblet hücreleri (G) ve lümene dökülen hücre artıkları (yıldız) görülüyor. AB/PASX10.

İskemi/Reperfüzyon Grubu

Onbeş dk iskemi ardından 15 dk reperfüzyon uyguladığımız bu grupta jejunumdaki villuslarda H-E boyasıyla incelemede morfolojik değişiklikler olduğunu gördük. İskemi grubunda gördüğümüz villus boylarının birbirinden farklı olması, villus boylarının kısalması, epitel devamlılığının bozulması, epitel hücrelerinin birbirinden ayrılması ve lümene dökülmesi gibi hasar bulguları iskemi/reperfüzyon grubunda da vardı. Ancak iskemi grubundaki kadar yoğun değildi. Yine iskemi grubunda lamina propriyada izlenen hücre infiltrasyonu iskemi/reperfüzyon grubunda bazı alanlarda mevcuttu. İnce barsak bezlerinin aynı boyayla yapılan incelemesinde ise kontrol grubundan morfolojik olarak farklı olmadığını saptadık (Resim 22-23).



Resim 22: İskemi/Reperfüzyon grubu. Şeffaf sitoplazmalı goblet hücreleri (G) görülüyor. H-EX20.



Resim 23: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepesinde epitel dökülmesi (ok) ve şeffaf sitoplazmalı goblet hücreleri (G) izleniyor. H-EX40.

Lamina propriyanın hemen altında içte sirküler dışta longitudinal seyirli düz kas lifleri izledik.

Submukoza tabakasında düzensiz bağ dokusu olduğunu gördük. Yer yer arter ve vene rastladık.

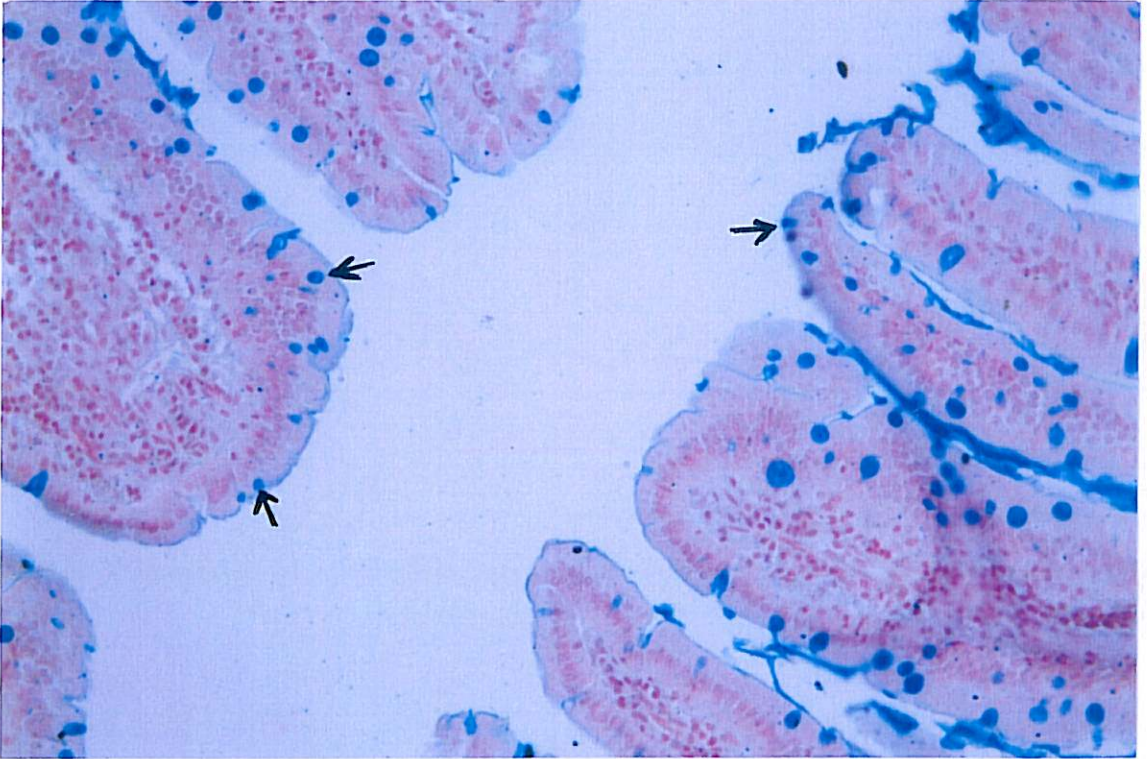
Kas tabakasının içte sirküler dışta longitudinal seyirli kas liflerini içerdiğini, bu lifler arasında damarlar yapıları olduğunu ayrıca kas tabakaları arasında Auerbach sinir pleksusu bulunduğunu gözledik.

Sindirim kanalının en dıştaki tabakası olan seroza tabakasının, tek katlı yassı mezotel hücreleri ve altında ince bir bağ dokusu ile desteklendiğini saptadık.

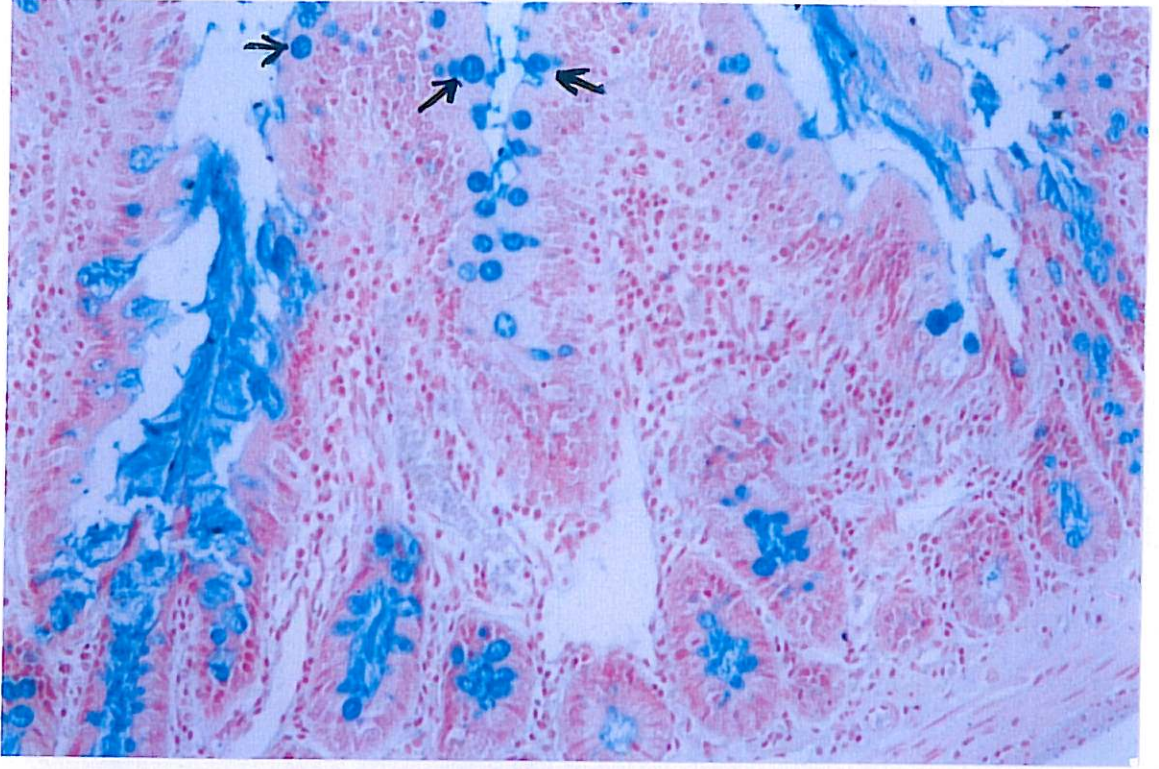
H-E boya ile incelememizde mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakalarını pembe renkte, hücre çekirdeklerini ise koyu pembe boyanmış olduğunu gördük.

Alsian mavisiyle yapılan incelemede hem villuslarda hem de kriptlerdeki goblet hücrelerinin kontrol grubuna göre salgılama ve boyanma özelliği açısından farklı olmadığını gördük. Ancak bu boyamada kriptlerdeki goblet hücrelerinin seyreltiğini saptadık.

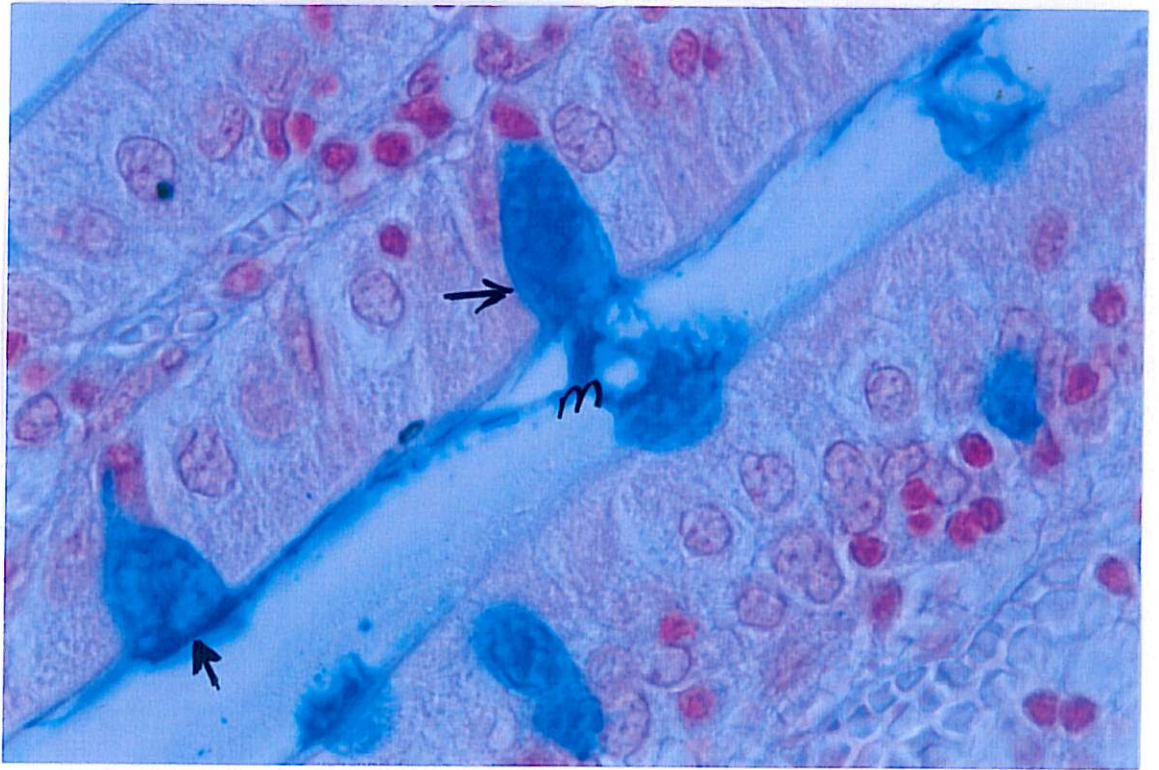
Alsian mavisi boyamada tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi goblet hücrelerinin sitoplazmasının mavi, çekirdeğinin koyu mor-mavi, salgıladığı mukusun da mavi boyandığını ancak bu hücrelerin küçük olduğunu saptadık (Resim 24-26).



Resim 24: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde artmaya başlamış goblet hücreleri (ok) izleniyor. ABX20.

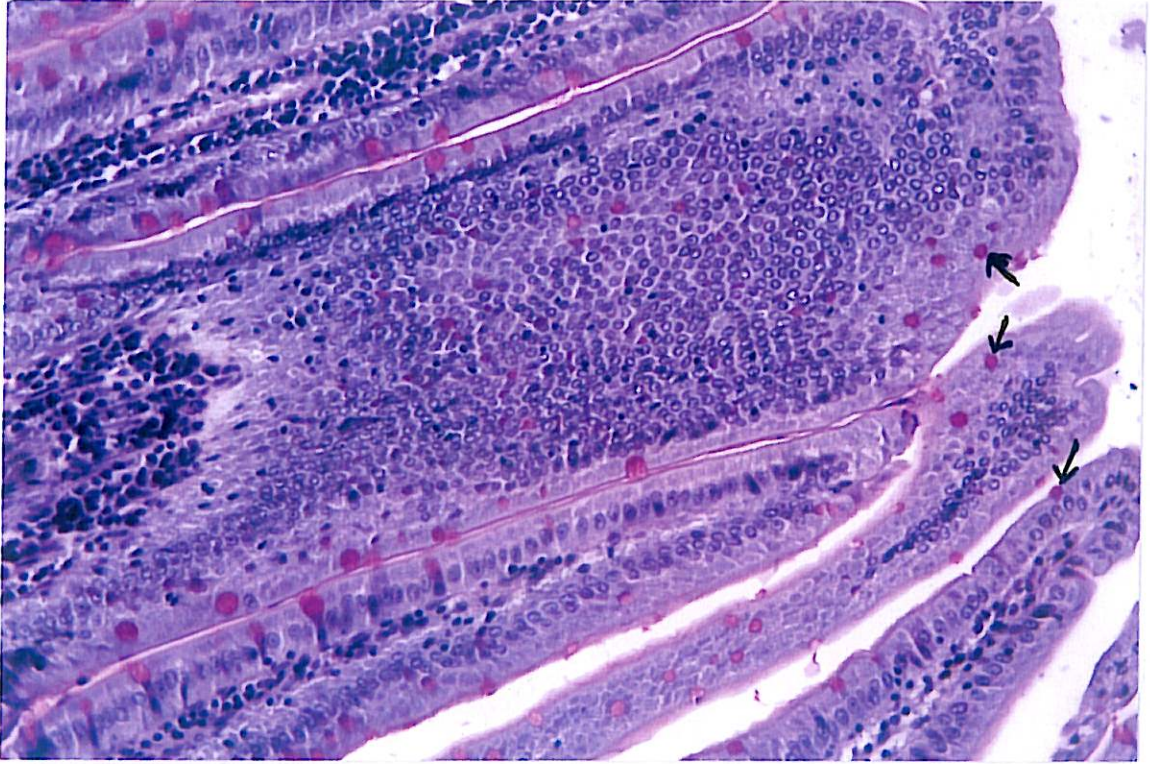


Resim 25: İskemi/Reperfüzyon grubu. Goblet hücreleri (ok) görülüyor. ABX20.

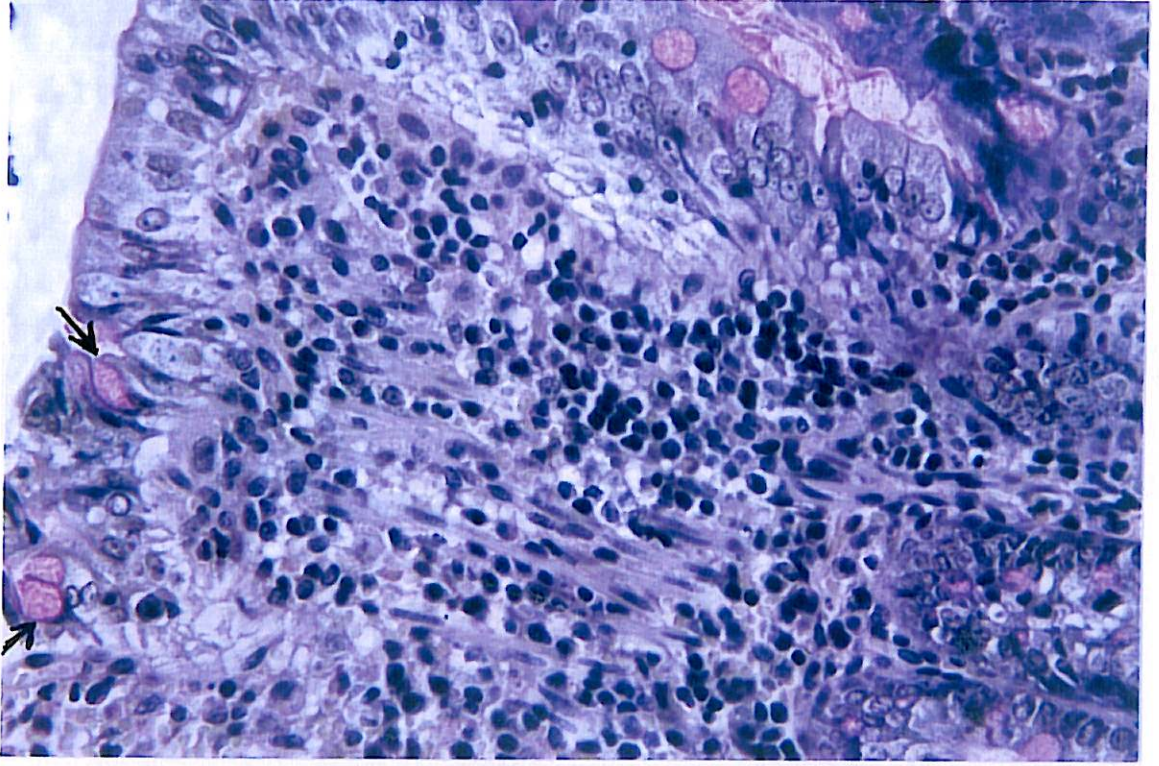


Resim 26: İskemi/Reperfüzyon grubu. Mavi boyalı goblet hücreleri (ok) ve mavi boyanan mukus (m) görülüyor. ABX100.

PAS boyasıyla yapılan incelemede; goblet hücrelerinin sitoplazmasının pembe-mor renkte, çekirdeğinin koyu mavi, salgıladığı mukusun ise mor renkte boyandığını gördük (Resim 27-28).

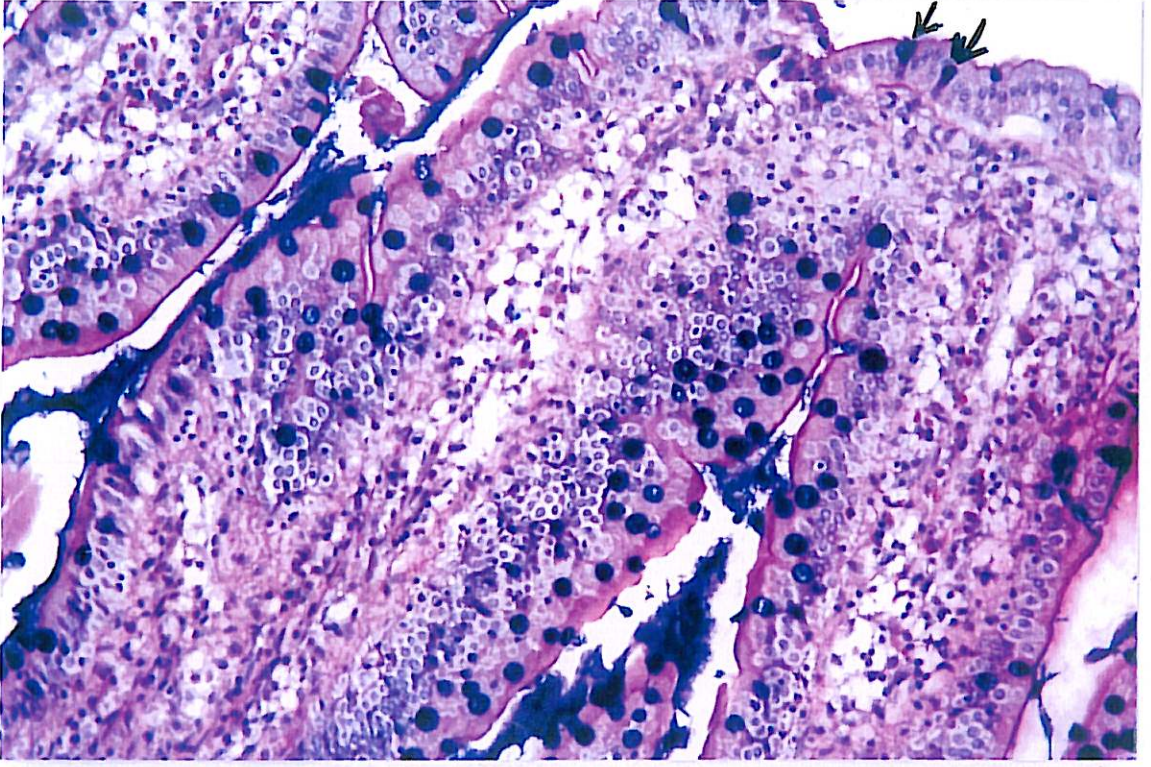


Resim 27: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. PASX20.



Resim 28: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. PASX40.

AB/PAS boyasıyla yapılan boyamada ise kriptlerde ve villuslarda bulunan goblet hücrelerinin sitoplazmalarının koyu mavi mor, çekirdeklerinin mavi mor, salgılanan mukusun ise koyu mavi mor renkte boyandığını saptadık (Resim 29-30).



Resim 29: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (ok) görülüyor. AB/PASX20.



Resim 30: İskemi/Reperfüzyon grubu. Villus tepelerinde goblet hücreleri (G) ve çizgili kenarlı epitel (ok) görülüyor. AB/PASX40.

İstatiksel Analiz:

Rastgele seçilmiş olan deneklerden oluşan; kontrol, sham (açma-kapama), iskemi ve iskemi/reperfüzyon grupları arasında deney başında ve sonunda ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Ölçümü yapılan villuslarda her bir villusun ortalama boyu; kontrol grubunda $250.48\pm 62.7 \mu\text{m}$, sham grubunda $262.77\pm 75.7 \mu\text{m}$, iskemi grubunda $151.51\pm 63.0 \mu\text{m}$ ve iskemi/reperfüzyon grubunda ise $190.03\pm 66.2 \mu\text{m}$ olarak bulundu.

Her bir villusdaki ortalama goblet hücre sayısı; kontrol grubunda $36,241\pm 33,5$, sham grubunda $36,112\pm 22,1$, iskemi grubunda $9,298\pm 76,8$ ve iskemi/reperfüzyon grubunda ise $29,341\pm 91,2$ olarak bulundu.

Her bir kripteki ortalama goblet hücre sayısı; kontrol grubunda 6.87 ± 10.0 , sham grubunda 5.62 ± 9.7 , iskemi grubunda 5.00 ± 10.3 ve iskemi/reperfüzyon grubunda ise 3.00 ± 7.13 olarak bulundu.

Her bir goblet hücresinin ortalama eni; kontrol grubunda $12,68\pm 1,51 \mu\text{m}$, sham grubunda $12,66\pm 1,58 \mu\text{m}$, iskemi grubunda $11,41\pm 2,00 \mu\text{m}$ ve iskemi/reperfüzyon grubunda ise $11,14\pm 1,86 \mu\text{m}$ olarak bulundu.

Her bir goblet hücresinin ortalama boyu; kontrol grubunda $16,13\pm 2,47 \mu\text{m}$, sham grubunda $16,14\pm 2,51 \mu\text{m}$, iskemi grubunda $14,82\pm 2,76 \mu\text{m}$ ve iskemi/reperfüzyon grubunda ise $14,26\pm 2,32 \mu\text{m}$ olarak bulundu.

Villus boyu yönünden gruplar incelendiğinde istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$) diğer grupların tümünde vardı ($p<0,05$). Villus boyu yönünden kontrol grubuyla iskemi ve kontrol grubuyla İ/R grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Yine villus boyu yönünden sham grubuyla iskemi ve sham grubuyla İ/R grubunu karşılaştırdığımızda aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). İskemi grubuyla iskemi/reperfüzyon grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki goblet hücre sayısı ile sham grubundaki goblet hücre sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Kontrol grubu ile iskemi grubu goblet hücre sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Yine kontrol grubu ile iskemi/reperfüzyon grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Sham grubu ile iskemi grubu karşılaştırıldığında goblet hücre sayısı açısından anlamlı bir fark mevcutken, sham grubunun iskemi/reperfüzyon grubu ile karşılaştırılmasında fark anlamlı değildi ($p > 0,05$). Goblet hücre sayısı açısından iskemi ile iskemi/reperfüzyon grupları karşılaştırıldığında aralarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$).

Kontrol grubu kriptlerindeki goblet hücre sayısı ile sham ve iskemi grubundaki kript goblet hücre sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). Sham (açma-kapama) grubundaki kript goblet hücre sayısı ile iskemi grubundaki kript goblet hücre sayısı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Kontrol grubundaki kript goblet hücre sayısı ile iskemi/reperfüzyon grubundaki kript goblet hücre sayısı karşılaştırıldığında ve sham (açma-kapama) grubuyla iskemi/reperfüzyon grubundaki kript goblet hücre sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). İskemi grubuyla iskemi/reperfüzyon grubundaki kript goblet hücre sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Kontrol grubu goblet hücre eni açısından sham grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). Kontrol grubu yine goblet hücre eni açısından iskemi grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Kontrol grubu iskemi/reperfüzyon grubu ile goblet hücre eni açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ise yine fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Aynı parametreler açısından iskemi ile iskemi/reperfüzyon grubunu değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak fark bulamadık ($p > 0,05$).

Kontrol grubu goblet hücre boyu açısından sham grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu. Kontrol grubu yine goblet hücre boyu açısından iskemi grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Kontrol grubu iskemi/reperfüzyon grubu ile goblet hücre boyu açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ise yine fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Aynı

parametreler açısından iskemi ile iskemi/reperfüzyon grubunu değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak fark bulamadık ($p>0,05$).

Tablo 6: Jejunumda Villus Yüksekliği, Villustaki ve Kriptteki Goblet Hücre Sayısı ve Goblet Hücresinin Eni ve Boyunun Sayısal Değerleri

	Her Bir Villusun Ortama Yüksekliği (μm)	Her Bir Villustaki Ortama Goblet Hücre Sayısı	Her Bir Kriptteki Ortalama Goblet Hücre Sayısı	Bir Goblet Hücresinin Ortalama Eni (μm)	Bir Goblet Hücresinin Ortalama Boyu (μm)
Kontrol	250.48±62.7	36,241 ± 33,5	6.87 ± 10.0	12,68 ± 1,51	16,13 ± 2,47
Sham (Açma Kapama)	262.77±75.7	36,112 ± 22,1	5.62 ± 9.7	12,66 ± 1,58	16,14 ± 2,51
İskemi	151.51±63.0 ^{a,b}	9,298 ± 76,8 ^{a,b}	5.00 ± 10.3	11,41 ± 2,00 ^{a,b}	14,82 ± 2,76 ^{a,b}
İskemi/ Reperfüzyon	190.03±66.2 ^{a,b,c}	29,341 ± 91,2 ^c	3.00 ± 7.13 ^{a,b,c}	11,14 ± 1,86 ^{a,b}	14,26 ± 2,32 ^{a,b}

a; $P<0,05$ Kontrol Grubunun Diğer Gruplarla Farkı

b; $P<0,05$ (Açma-Kapama) Sham Grubunun Diğer Gruplarla Farkı

c; $P<0,05$ İskemi Grubunun Diğer Gruplarla Farkı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçan jejunumunda iskemi ve reperfüzyon oluşturularak, goblet hücrelerinin bu hasar nedeniyle değişiminin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Goblet hücreleri ince barsaklarda kriptalarda bulunur ve olgunlaşarak villuslara göç ederler (33, 41). Üretim salgıladıkları mukus sayesinde de ince barsak mukozasının korunmasında rol alırlar (41, 77).

Bazı araştırmacılar tarafından sıçanlarda yapılan çalışmalarda ince barsak goblet hücre sayısının ve hacminin diyetle son derece bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (41, 77, 78). İnsanlarda yapılan çalışmalara göre ince barsaklardaki villus/kript oranı burada bulunan mikroflora veya diyete cevap olarak değişiklik gösterir, bu da musin içeren goblet hücrelerinin sayısını, hacmini ve musinin içeriğini etkileyebilir (41). Bazı araştırmacılar deney hayvanlarında goblet hücrelerinin salgıladığı mukusun potansiyel patojenlerin tutunmalarını önlediğini (78), bazı araştırmacılar da yenidoğan dönemde goblet hücre sayısının çok olmasının enterik enfeksiyonların önlenmesinde son derece önemli olduğunu göstermişlerdir (41). Son yıllarda yapılan araştırmalarla da goblet hücrelerinin salgıladığı musinin inflamatuvar barsak hastalıklarının ve intestinal neoplazilerin patofizyolojisine katıldığı (79, 80) ve bu durumlarda mukusun içeriğinin değiştiği kanıtlanmıştır (81). Sonuç olarak jejunumdaki goblet hücre sayısını etkileyen birçok faktör olduğu düşünülür. Bunlardan bazıları beslenme, mikrobiyal flora, villus boyu ve çevresel faktörlerdir (41).

Biz de çalışmamızda 21 gün boyunca sıçanlar için standart olarak kabul edilen diyet uyguladık. Deneyin başlangıç ve bitişinde tüm deneklerin ağırlıklarını ölçerek analiz ettik. Tüm grupları başlangıç ve deney sonu kiloları açısından birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$). Kontrol ve sham grubundan alınan jejunum kesitlerini histolojik olarak incelediğimizde lümenin villuslar nedeniyle girintili çıkıntılı ancak düzenli, villus boylarının ise aynı olduğunu, epitel devamlılığının hiç kesintiye uğramadığını, mikrovilluslar tarafından oluşturulan çizgili kenar yapısının korunduğunu, epitelde kadeh şeklinde goblet hücrelerinin

olduğunu, goblet hücrelerinin oluşturduğu mukusun epitelin üstünü kapladığını gözlemledik.

Bugüne kadar goblet hücre sayısını inceleyen çeşitli iskemi/reperfüzyon çalışmalarında villus kript aksisinde toplam goblet hücresi sayılmıştır. Biz ise daha doğru sonuçlar elde edebilmek amaçlı, villus ve kriptleri ayrı ayrı değerlendirerek goblet hücrelerini saydık. Buna göre kontrol grubuna ait sıçanların jejunumlarında tek bir villusun sahip olduğu ortalama goblet hücresi sayısı $36,241 \pm 33,5$ iken, tek bir kriptin sahip olduğu goblet hücresi sayısı $6,87 \pm 10,0$ idi. Sham grubuna baktığımızda ise jejunumdaki bir villusun sahip olduğu ortalama goblet hücresi sayısı $36,112 \pm 22,1$ taneydi. Bir kriptin ortalama goblet hücre sayısı ise $5,62 \pm 9,7$ idi.

Bildiğimiz kadarıyla, jejunumda bulunan goblet hücrelerinin boyutları bugüne kadar hiçbir çalışmayla değerlendirilmemiştir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda jejunumda bulunan bir goblet hücresinin eninin ortalama $12,68 \pm 1,51$ μm , boyununda $16,13 \pm 2,47$ μm olduğunu tespit ettik.

Sham grubunda ise jejunumda bulunan bir goblet hücresinin eninin ortalama $12,66 \pm 1,58$ μm , boyununda ortalama $16,14 \pm 2,51$ μm olduğunu saptadık.

Diğer taraftan AB/PAS boyamasıyla hem kontrol, hem de sham grubunda kriptlerdeki ve villuslardaki goblet hücrelerinin kimyasal içeriğini değerlendirdiğimizde de tüm alanlarda goblet hücresi musin içeriğinin aynı yapıda olduğunu gördük.

Gastrointestinal mukozanın hasarı 2 tipe ayrılabilir; geniş doku nekrozuyla giden alanları ve hemorajiyi içeren derin hasar, ve hemorojik lezyon içermeyen mukozanın üst kısımlarının etkilendiği yüzeysel hasar (82, 83, 84). Derin hasarın tamiri haftalar alır. Çünkü mitozu da içeren ve geniş mukoza bölgelerinin yeni dokuyla yer değiştirdiği bir olaydır. Diğer yandan normal şartlar altında gastrointestinal mukozanın yüzeysel hasarı hızlıca tamir edilir ve mukoza eski halini alır (82, 83, 84). Barsağın kan akımında azalma barsak iskemisiyle sonuçlanır (9) ve süresine bağlı olarak da ya yüzeysel yada derin hasar yapar. Akut ve kronik bağırsak iskemisi önemli bir klinik problemdir (7). Tüm yaş grubundaki insanlarda görülme riski vardır (9). Kan akımının azalması

mukozada dökülme, bariyer fonksiyon bozukluğu ve bakterilerin üremesine neden olur ve endotelial hücrelerin şişmesiyle kapiller tıkanıklık gelişir (85).

Kan akımı sağlandığında, yaranın yeniden kanlanmasıyla birlikte paradoksal bir şekilde ilave doku hasarına yol açan hücrel ve biyokimyasal olaylar başlar (7, 10, 11). Yani iskemilerde hasar sadece hipoksik period boyunca olmakla kalmaz, yeniden kanlanma sırasında da gelişir (10, 13). Bazı araştırmacılara göre doku hipoksisi hem mukozal lezyonun patogenesinde, hem de reperfüzyon nedeniyle bozulmuş barsak fonksiyonunda anahtar rol oynar (10). Son zamanlarda iskemiye ve reperfüzyona bağlı mukozal hasarın gelişmesinde iki mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar iskemi boyunca serbest oksijen radikallerinin ve fosfolipaz A2 nin artırmış aktivitesidir (10). Reperfüzyon sırasında da kanlanmanın artmasıyla serbest radikaller artar ve hasarın sebebi bu artış olarak gösterilir (9, 86). Serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitleriyle doğrudan tepkime verirler, bu da bir süre sonra hücre ölümüne ve hücrelerin çözülüp dağılmasıyla hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açar (9). Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda ortama nötrofillerin gelmesine de neden olurlar. Ortama gelen nötrofiller serbest oksijen radikallerinin üretilmesini artırırlar. Yani bu bir kısır döngüdür. Sonuç itibariyle serbest oksijen radikalleri, lipid membranların peroksidasyonu ve nötrofillerin migrasyonu ile epitelyal hasara neden olurlar (6, 7, 10).

Haglund ve arkadaşlarına göre, reperfüzyon hasarı mukozayla sınırlı ise serbest radikallerce oluşturulmuştur, derin olan transmural hasarlarda ise başka faktörler etkilidir (86). Ancak diğer taraftan Savaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda serbest radikal ve nötrofillerin iskemideki erken mukozal hasarlanmadan sorumlu olmadıkları sonucu çıkmıştır. Çünkü 30 dk'lık iskemiden sonra ince barsağa bakıldığında serbest radikallerin henüz üretilmediğini, nötrofillerin de henüz gelmediğini saptamışlar ve iskemide ki hasarın sebebinin başka faktörler olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmaya göre ancak reperfüzyon sırasında serbest radikaller üretilir ve nötrofiller gelmeye başlar (9).

Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda goblet hücrelerinin serbest oksijen radikalleri, inflamatuvar mediatörler gibi hasara bağlı oluşan maddelere karşı musinlerini salgıladıkları gösterilmiştir (13). Bir çalışmada serbest oksijen radikallerinin intestinal mukus glikoprotein salgısını stimüle ettiği gösterilirken (87), bir diğer çalışmada

inflamasyon benzeri olaylara karşı goblet hücrelerinin son derece hassas olduğu ifade edilmiştir (12). Bazı araştırmacılar da iskemi ve iskemi/reperfüzyon sırasında kullanılan antioksidan ajanların hem biyokimyasal hem de klinik tabloda düzelmeye neden olmasının iskemiye ve yeniden kanlanmaya bağlı hasarda serbest oksijen radikallerinin ve nötrofillerin rolü olduğunun göstergesi olarak düşünülmesi gerektiğini söylerler (10).

Bazı çalışmalarda 15 dk'nın altındaki iskemi sürelerinde mukozal hasar ve reperfüzyona bağlı belirleyici lezyon olmadığı rapor edilmiştir (88). Wagner ve arkadaşları da intestinal mukozadaki ilk morfolojik değişikliklerin ancak 15 dk'lık iskemiden sonra geliştiğini kanıtlamışlardır (89). Bazı araştırmacılara göre 15 dk'lık iskemiden sonraki 0. dk destrüksiyon henüz başlamamıştır, ancak normalde parmak şeklinde olan villus şekli yarıklanmıştır (6).

Chang ve arkadaşları yaptıkları çalışmalara göre hemorajik şoktan sonraki iskemi ve reperfüzyon hasarlarının ince barsakta yoğun görüldüğünü ve 1 saatlik iskemi sonrası düzelmeye başlayan kan basıncıyla beraber mukozal hasar derecesinin de arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre en önemli hasar şokdan sonraki 3. saattedir ve bu saatten sonra doku onarımı başlar. Doku onarım sürecinde soyulan mukozal yüzey yine 3. saatten sonra goblet hücrelerince kaplanır ve başlayan onarım yaklaşık 12-24 saatte ancak tamamlanır (13).

Sıçanda mezenterik kollateral sirkülasyon insandakinin analogudur (9). Bu sebeble çalışmamızda denek olarak sıçan kullandık. Mekanizması ne olursa olsun intestinal iskemi olayın süresiyle direkt ilişkili olarak hem insanlarda hem de insana mezenterik damarlar açısından benzeyen sıçanlarda doku hasarıyla sonuçlanır. Çalışmamızda 15 dk iskemi uyguladığımız grupta birçok alanda villuslarda yarıklanmaların olduğunu, villus yüksekliklerinin birbirinden farklı olduğunu, genel olarak villus boylarının kısaldığını saptadık. Villus tepelerinde iskemiye bağlı epitel dökülmesini tüm deney grubunda yoğun bir şekilde gözlerken, bazı villuslarda lamina propriaya hücre infiltrasyonu ve lamina propriaya ait lakteallerde genişleme olduğunu izledik. Yine bu grupta sıçan ince barsaklarında epitel devamlılığının bozulması, villusların dejenere olması gibi patolojik durumlar nedeniyle bazı villuslarda goblet hücrelerinin ölüme varan bir sürece girdiğini ve azaldığını tespit ettik. İskemi grubunu

villuslardaki goblet hücrelerinin sayısı açısından kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p<0,05$). Yine iskemi grubunu villuslardaki goblet hücre sayısı açısından sham grubuyla karşılaştırdığımızda da sonuç aynıydı ($p<0,05$). Biz de 3. grubumuzdaki sıçanlara iskemi uygulamak adına yaptığımız açma-iskemi-kapama işleminde sadece iskemi aşamasında goblet hücre sayısının değiştiğini ve açma-kapama işlemi sırasında goblet hücre sayısının bu işlemde etkilenmediğini düşündük.

Azalan goblet hücrelerinin enini ve boyunu incelediğimizde hem eninin, hem de boyunun normale göre küçüldüğünü saptadık. Villuslardaki goblet hücrelerinin eni ve boyu açısından iskemi grubuyla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Sham grubuyla iskemi grubunu aynı parametre ile istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda da anlamlı fark bulduk ($p<0,05$). Bunların yanı sıra goblet hücrelerinin hem eni, hem de boyu açısından kontrol grubunu sham grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu durumda 3. grubumuzdaki sıçanlara uyguladığımız açma-iskemi-kapama işleminde goblet hücrelerinin eni ve boyunun sadece iskemi sırasında değiştiği sonucuna vardık. Bunun da birkaç nedeni olabileceğini düşündük. Ya maturasyonunu tam tamamlamamış küçük goblet hücreleri mukozal onarıma yardım amaçlı kript bazallerinden villuslara gelmiştir, ya da goblet hücreleri salgılarını boşalttığı için küçük boyutludur. Ancak kriptlerdeki goblet hücrelerini saydığımızda iskemi grubunda kriptlerdeki goblet hücrelerinin kontrol ve sham grubuna ait kriptlerdeki goblet hücre sayısından istatistiksel olarak farklı olmadığını gördük ($p>0,05$). Bu nedenle villuslarda bulunan goblet hücrelerinin salgılarını boşatmış hücreler olduğunu düşündük. Diğer taraftan iskemi grubundaki goblet hücrelerinin musin içeriğinin kontrol grubuyla aynı olduğunu saptadık.

İskemiden sonra kan akımının geri gelmesi her zaman %100 olmaz (9). Ancak DiResta ve arkadaşları tavşanlarda 30 dk iskemi ve ardından 15 dk reperfüzyondan sonra kan akımının kontrol grubuyla istatistiksel olarak farkı olmadığını kanıtlamışlardır. Yine aynı çalışmaya göre 60, 90 ve 120 dk'lık iskemilerden sonra kan akımı tamamen normale dönmez (90). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada superior mesenterik arter tıkanmasının 30 ve 60 dk sürdüğü durumlarda deneklerin yaşadığı, 90 ve 120 dk sürdüğü durumlarda ise deneklerin 2 gün içinde öldüğü rapor edilmiştir.

Araştırmacılara göre uzun süreli barsak iskemileri enerji metabolizmasında sorun oluşturur ve bu nedenle de yaşamla bağdaşmaz (91).

Bazı araştırmacılara göre iskeminin süresi, kendisinden sonra gelen hasarın şiddetinde son derece önemlidir (14). Bazı araştırmacılar da iskemiden sonra hasarın onarım derecesinin de iskeminin süresiyle ilgili olduğunu ifade ederler (9). İkedo ve arkadaşları da 1998 yılında yaptıkları çalışmada 15 dk ve üstündeki iskemi sürelerinden sonra farklı reperfüzyonlarda iskeminin zamanıyla artan derecelerde villuslarda harabiyet bulmuşlardır. Onarımda hızlı tamirin ise ancak 75 dk lık reperfüzyondan itibaren olduğunu göstermişlerdir (92). Son dönem çalışmalarda 15 dk'lık iskemiye takiben oluşturulan 15-75 dk'lık reperfüzyonlarda mukozal hasarlanmanın olduğu gösterilmiştir. 15 dk'lık reperfüzyonda jejunumda villus tepeleri soyulmasına rağmen goblet hücrelerinin yüzeyde olduğu saptanmıştır. 30 dk'lık reperfüzyonda villus tepeleri goblet hücreleri ile kaplanmış ve villus yüksekliği azalmıştır. 45 dk'lık reperfüzyondan sonra ise villus boyu iyice azalmış ve tepesi tamamen goblet hücreleriyle kaplanmıştır. 60 dk dan sonra villus tepelerinin goblet hücreleriyle istilası azalarak devam ettiği, ancak goblet hücrelerinin sayısının kontrolden fazla olsada villus tepelerinin artık tamamen goblet hücreleriyle dolu olmadığı rapor edilmiştir. Reperfüzyonun 75. dk'sında ise goblet hücrelerindeki ayrılma devam etmiş, villuslar onarılmaya, epitelial devamlılık sağlanmaya başlamıştır. Bu bulgular histokimyasal ve elektron mikroskopik olarak da desteklenmiştir (12).

Bugüne kadar ince barsaklardaki goblet hücrelerinin bakteriyel, virutik ve parazitik enfeksiyonlardaki görevi açık olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, iskemi/reperfüzyon gibi ince barsak kan akımının kısmi ya da tamamen bozulduğu durumlarda ki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (12). Ancak Chang ve arkadaşları ince barsaklarda yüzeysel iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturmuşlar, ardından hızlı mukozal onarımda villus tepelerinde goblet hücre birikimi olduğunu saptamışlar ve sonuç olarak artan goblet hücrelerinin musin üretimini ve sekresyonunu arttırarak intestinal hasarda rol oynadığını ifade etmişlerdir (13).

Miner ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarda iskemi/reperfüzyondan 24 saat sonra goblet hücre sayısında artma saptanmış, bu da goblet hücrelerinin tamirde rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (14). Lindenström ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmalarda Miner ve arkadaşlarının verilerini destekler niteliktedir. Bu çalışmada da 60 dk'lık iskemiye takiben reperfüzyondan 24 saat sonra onarımdaki mukozada goblet hücre sayısında önemli bir artış olduğu ve bu artışın 4. haftaya kadar devam ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak 72 saat ve daha uzun sürelerde intestinal mukozanın eski halini aldığı iddia etmişlerdir (7). Yine bir başka çalışmada mukozal onarımı takiben (İ/R sonra 72 saat-2 hafta arası) epitelde yüksek sayıda goblet hücrelerine rastlanmış bu durumun mukus üretimini arttırdığı ve mukozal korumaya destek olduğu düşünülmüştür (93). Bir diğer araştırmada iskemiden 24 saat sonra mukozal hasar skorunun ve villus boyu/kript derinliğinin kontrol grubuyla benzer olduğunun ortaya konulmasıyla, subletal hasarlardan 24 saat sonra ince barsakların göreceli olarak normale döndüğü düşünülmüştür (14).

Çalışmamızda kısa süreli iskemi uyguladığımız için iskemi/reperfüzyon grubunda bulduğumuz histopatolojik değişikliklerin de başka çalışmalarda saptananlara göre daha yüzeysel olduğunu düşünmekteyiz. Bizler bu çalışmada daha önce bahsedilen reperfüzyona bağlı paradoksal ilave doku hasarı bulgularına rastlamadık ama, iskemi grubunda görülen harabiyetin azalmış bir şekilde devam ettiğini gözlemledik. Villus boylarını ölçtüğümüzde hem iskemi grubunda, hem de İ/R grubunda villus boylarının kısaldığını saptadık (iskemi grubunda ortalama villus boyu $151,51 \pm 63,0 \mu\text{m}$ iken, iskemi/reperfüzyon grubunda $190 \pm 66,2 \mu\text{m}$ idi). Diğer taraftan kontrol grubuyla iskemi grubunu ve kontrol grubuyla İ/R grubunu villus boyu açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$). Yine villus boyu açısından iskemi grubunu İ/R grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda aralarındaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Bu istatistiksel analizler de iskemi grubunda villus boyunun kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığını, iskemiden sonra reperfüzyon uygulanan grupta ise villus boyu kısalmasının daha az miktarda olduğunu gösterdi. Elde ettiğimiz sonuçlarla iskemide oluşan hasarın reperfüzyonla birlikte düzelmeye başladığını düşündük. Ancak bu durumda geçerli olan tamir mekanizmaları ve bu mekanizmalarla goblet hücrelerinin ilişkisini ortaya koyabilmek için daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini gördük.

Bazı araştırmacılar goblet hücrelerindeki DNA sentezini ortaya koyup immunohistokimyasal çalışma yapabilmek için 5 bromodeoksiuridin (BrdU) kullanmışlardır. Bu çalışmalarla villusların tepelerini kaplayan goblet hücrelerinin

reperfüzyon boyunca BrdU içermediği tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda göstermiştir ki goblet hücreleri villus tepelerinde proliferasyonla çoğalmaz, kriptlerin bazallerinden buraya gelirler (6, 94). Aynı araştırmacıların çalışmalarına göre goblet hücrelerinin villus tepelerine gelmesi göreceli olarak kısa süreli (15-45 dk gibi) iskemi durumlarında mümkündür ve 60 dk ve üzerindeki iskemi sürelerini takiben reperfüzyonda goblet hücreleri kript tabanlarından villus tepelerine gelemediği için bu hücrelere bağlı mukozal onarım oldukça azalır (6, 92).

15 dk iskemiye takiben 15 dk reperfüzyon uyguladığımız 4. grubda villusdaki goblet hücrelerini değerlendirdiğimizde hücre sayısının kontrol grubundaki sayıdan çok farklı olmadığını bulduk. Halbuki kriptlere baktığımızda buradaki goblet hücresi sayısı kontrol grubu kriptlerindeki goblet hücrelerine göre azalmıştı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Tüm bu veriler ışığında goblet hücrelerinin kript bazallerinden villus yüzeyine yoğun bir şekilde geldiğini o yüzden villuslarda kontrol grubuna benzer sayıda goblet hücresi bulunurken kriptlerde azaldığını düşündük. Bu hücrelerin iskemi grubundaki goblet hücrelerinden fazla olmalarını da, hem geçen 30 dk'lık (15 dk I/15 dk R) süre boyunca daha fazla hücre yapılması, hem de kanlanmayla beraber daha da artan oksidatif stres ve nötrofillerin uyarıcı etkisi olarak yorumladık.

Bu çalışmada iskemi/reperfüzyon grubunda goblet hücrelerinin enini ve boyunu ölçtüğümüzde, iskemi grubundaki gibi eninin ve boyunun azaldığını saptadık. Bunu da hücrelerin kript bazallerinden villus tepelerine geldiklerinde salgılarını boşaltmalarının bir sonucu olarak algıladık. İstatistiksel olarak değerlendirdiğimizde de hem kontrol grubuyla iskemi/reperfüzyon grubunun, hem de sham grubuyla iskemi/reperfüzyon grubunun goblet hücrelerinin hem enleri hem de boyları arasında anlamlı fark bulduk ($p < 0,05$). Daha önce belirttiğimiz gibi aynı parametreler açısından kontrol ve açma kapama grubunu değerlendirdiğimizde fark göremediğimizden dolayı, açma-iskemi-reperfüzyon-kapama yaptığımız 4. grubumuzda goblet hücrelerinin eni ve boyunun küçük olmasına iskemi ve reperfüzyon işleminin neden olduğunu açma-kapama işleminin olayda etkisi olmadığını düşündük. Diğer taraftan I/R grubundaki goblet hücrelerinin musin içeriğinin AB/PAS boyamayla kontrol grubundan farklı olmadığını gördük.

Biz bu çalışmada 15 dk'lık iskemi süresinden sonra goblet hücrelerinin sayısının azaldığını, boyutlarının küçüldüğünü ancak musin içeriğinde değişiklik olmadığını, iskemi ardından uygulanan 15 dakikalık reperfüzyon süresince goblet hücrelerinin normal sayılarına ulaştıklarını, boyutlarının küçük kalmaya devam ettiğini ve musin içeriğinin yine değişmediğini tespit ettik. Sonuç olarak iskemi ve reperfüzyon hasarında goblet hücrelerinin sayısı ve boyutları değişmiştir ancak bunun jejunal hasar ve iyileşmedeki katkısının ne olduğu bize göre henüz açık olarak ortaya konamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda reperfüzyon sürecinde histolojik ve biyokimyasal olarak paradoksal bir hasar olduğu gösterilse de bizim gözlemlerimizin aynı yönde olmaması bu süreçte geçerli bazı mekanizmaların daha tam olarak netleşmediğinin bir göstergesidir. Tüm bunların sonucunda hem mekanizmaları, hem de bu mekanizmalarda goblet hücrelerinin işlevini daha iyi gösterebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar yapılan goblet hücreleriyle ilgili çalışmalar daha çok hücrelerin sayısı üzerine yoğunlaşırken, morfolojik olarak değişimi hiçbir çalışmada ele alınmamıştır.

Çalışmamızda iskemi sürecinde olaya maruz kalan jejunumda goblet hücrelerinin sayısının azaldığını, boyutlarının küçüldüğünü, ancak musin içeriğinin değişmediğini tespit ettik. İskemi ardından yeniden kanlanma sürecinde ise goblet hücrelerinin eski sayısına ulaştığını, ancak boyutlarının hala küçük ve musin içeriğinin değişmemiş olduğunu gözledik.

Sonuç olarak; sıçanlarda iskemi ve reperfüzyona bağlı jejunal hasarda ve tamirde birçok mekanizma vardır. Çalışmamızda hasar ve tamir sürecinde goblet hücrelerinin rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

İSKEMİ REPERFÜZYON UYGULANAN SIÇAN JEJUNUMUNDA GOBLET HÜCRE DEĞİŞİKLİKLERİ

Hem akut hemde kronik intestinal iskemi ve reperfüzyon klinikte çok sık karşılaşılan önemli bir problemdir. Bu çalışmada deneysel iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturularak bu hasarda goblet hücrelerinin geçirdiği değişimlerin incelenmesi amaçlandı. Deneyimizde Spraque Dawley cinsi erkek sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar; kontrol, açma-kapama (sham), iskemi ve iskemi ve reperfüzyon gruplarıydı ve her çalışma grubu 8'er sıçandan oluşuyordu. Deneyin bitimini takiben kesilen sıçanlardan alınan jejunum kesitleri %10 luk nötral tamponlanmış formalinle tespit edildi. Yapılan ışık mikroskopik incelemede iskemi uygulanan sıçanların jejunumlarında villusların alışılmış yaprak şeklindeki yapılarını hemen her alanda kaybettiği, yarıklanmadan villus boyu kısılmasına kadar giden morfolojik değişimler gösterdiği saptandı. Bu nedenle epitelin birçok alanda olmadığı, bazı alanlarda ise sadece devamlılığını kaybettiği gözlemlendi. Villus boyları kontrol grubuna göre kısalmışken, villus epitelinde yer alan goblet hücrelerinin kontrol grubuna göre hem sayılarının azaldığı hem de boyutlarının küçüldüğü tespit edildi. Diğer taraftan kriptlerde yer alan goblet hücre sayısında herhangi bir azalma söz konusu değildi. İskemi ve reperfüzyon grubunda ise iskemi grubunda gözlemlediğimiz hasara ait bulgular azalmıştı. Ancak villus boyları iskemi grubundaki kadar olmasa bile kısalmıştı. Villus epitelinde yer alan goblet hücreleri sayıca kontrol grubuyla benzerdi. Diğer taraftan kriptlerdeki goblet hücreleri azalmıştı. Goblet hücre boyutları iskemi grubundaki gibi küçülmüştü.

Bizde villuslarda oturan goblet hücrelerinin iskemide lümene dökülmeye bağlı azaldığını, geride kalan goblet hücrelerinin salgılarını boşalttıkları için küçük görüldüğünü ancak bunların musin içeriklerinin etkilenmediğini, İ/R sürecinde ise kriptlerden villuslara gelen goblet hücreleri nedeniyle goblet hücre sayısının normale döndüğünü, ancak kriptlerdeki hücrelerin bu yüzden sayıca azaldığını, yine goblet hücrelerinin salgılarını boşaltmaları nedeniyle küçük görüldüğünü düşündük.

Sonuç olarak; sıçanlarda iskemi ve reperfüzyona bağı jejunal hasar ve tamir sürecinde goblet hücrelerinin rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İskemi/Reperfüzyon, Goblet Hücresi, Jejunum

8. SUMMARY

GOBLET'S CELL CHANGES IN RAT JEJUNUM APPLIED ISCHEMIA REPERFUSION

Both acute and chronic intestinal ischemia and reperfusion are commonly faced problems at clinic. In this research the aim was to investigate the change of goblet cells by developing ischemia and reperfusion damage. In our experiment Sprague Dawley type male rats were randomly divided into 4 groups. These groups were; control group, sham group, ischemia group, and reperfusion group. Each study group was consisted of 8 rats. Following the end of the experiment, the jejunum was taken from the rats and determined with 10 % neutral buffered formaline. Through the light microscopic investigation it was determined that villi of the rats applied ischemia lost their usual leaf shaped structures in almost every field, had morphological changes from segmentation to villus atrophy. Therefore it was observed that epithelium did not exist in most of the sites or lost its permanence in some sites. It was also observed that the number of the goblet cells in the epithelium was less than the control group and their lengths were smaller. On the other hand there was not any decrease in the numbers of goblet cells on the crypts. In ischemia and reperfusion groups there were less signs in comparison with the damage observed in ischemia group. However villus heights were lower but that were not as low as those in the ischemia group. The number of the goblet cells in the epithelium were similar to the control group, but goblet cell sizes were decreased as those in the ischemia group.

We considered that goblet cells in villi decreased due to lumen of the ischemia, the rest seemed small as they depleted their secretion but the mucin content was not affected, in the I/R process goblet cell number became normal because of the goblet cells coming from the villi from the crypts. However cells in the crypts decreased in number and seemed small as that depleted the secretion of the goblet cells.

In Conclusion the role of goblet cells in the jejunal injury and repair process associated ischemia and reperfusion in rats could not be determined clearly. Therefore further research should be carried out.

Key Words: Ischemia/ Reperfusion, Goblet Cell, Jejunum

9. KAYNAKLAR

1. Eşrefoğlu, M.: Genel ve Özel Histoloji. Pelikan Yayıncılık, 216-217, Ankara. 2004
2. Kierszenbaum, A.L.: Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, 421-430, Ankara. 2006
3. Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı. 1. Baskı. 177-180, 723-727, Eylül 2002
4. Tekelioğlu, M.: Özel Histoloji. Antıp A.Ş. Yayınları, 71-76, Ankara. 2002
5. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: Temel Histoloji. Barış Kitabevi, 270-271, 291-292, İstanbul. 1998
6. Ikeda, H., Yang, C.L., Tong, J., Nishimaki, H., Masuda, K., Takeo, T., Kasai, K.: Rat small intestinal goblet cell kinetics in the process of restitution of surface epithelium subjected to ischemia-reperfusion injury. *Digestive Diseases and Sciences* 47,(3), 590-601, 2002
7. Lindeström, L.M., Eva, E.: Structural and neuronal changes in rat ileum after ischemia with reperfusion. *Digestive Diseases and Sciences* 49, (7), 1212-1222, 2004
8. Rahman, A., Üstündağ, B., Özeran, İ.H., Burma, O., ve ark.: Global Serebral İskemi Sonrası Reperfüzyon Hasarını Azaltmada Flavonoidlerin Rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 7, (6), 430-434, 1999
9. Savaş, Ç., Aras, T., Çakmak, M., Bilgehan, A., Ataoğlu, Ö., Türközkan, N., Özgüner, F., Yücesan, S., Dindar, H.: Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. *Journal of Pediatric Surgery* 32,(6),905-910, 1997
10. Günel, E., Çağlayan, F., Çağlayan, O., Dilsiz, A., Duman, S., Aktan, M.: Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *Journal of Pediatric Surgery* 33,(10), 1536-1539, 1998
11. Chan, K.L., Zhang, X.H., Fung, P.C.W., Guo, W.H., and Tam, P.K.H.: Role of nitric oxide in intestinal ischaemia-reperfusion injury studied using electron paramagnetic Resonance. *British Journal of Surgery* 86, 1427-1432, 1999
12. Deplancke, B., and Gaskins, H.R.: Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Nutr.* 73, 1131-41, 2001
13. Chang, J.X., Chen, S., Ma, P.L., Jiang, L.Y., Chen, J.W., Chang, R.M., Wen, L.Q., Wu, W., Jiang, Z.P., Huang, Z.T.: Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock. *World Journal of Gastroenterol* 11, (35), 5485-5491, 2005
14. Miner, T.J., Tavaf-Motamen, H., Stojadinovic, A., and Shea-Donohue, T.: Ischemia-reperfusion protects the rat small intestine against subsequent injury. *Journal of Surgical Research* 82, 1-10, 1999
15. Sancak, B., Cumhur, M.: Fonksiyonel Anatomi. 3. Baskı. O.D.T.Ü.Yayıncılık, 209-214, Ankara. Ekim 2004
16. Bannister, L.H., Berry, M.M., Collins, P., Dyson, M., Dussek, J.E., Ferguson, M.W.J.: Gray's Anatomy. Thirty-Eighth Edition. Pearson Professional Limited, 1763-1765, C.Livingstone. 1995

17. Çimen, A.: Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 348-352, Bursa. 1987
18. Özbek, E., Eşrefoğlu, M.: The structural and histochemical features of the glands within the duodenum and the rat. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 10, (2), 126-131, 1999
19. Odar, İ.V.: Anatomi. Elif Ofset Matbaacılık. Dokuzuncu Baskı. 84-94, Ankara. 1975
20. Dere, F.: Anatomi. Genel Dağıtım. Dördüncü Baskı. 603-613, Adana. 1996
21. Rogers, A.W.: Textbook Of Anatomy. 452,478, Livingstone. 1992
22. Yıldırım, M.: İnsan Anatomisi 2. Nobel Matbaacılık, 111, İstanbul. 2006
23. Kunan, O.: Sistematik Anatomi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Filiz Kitabevi, 400-404, İstanbul.1983
24. Tunç, E.: TUS-HAP Anatomi Ders Notları. Hekimler Yayın Birliği, 173, Ankara. 2004
25. Fordtran's, S.: Gastrointestinal And Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management. 6th Edition, 2, 1420,1421, Philadelphia Saunders. 2002
26. Sadler, T.W.: Langman Medikal Embriyoloji. 9.Baskı. Palme Yayıncılık, 277-281-299, Ankara .2005
27. Carlson, B.M.: Human Embryology&Development Biology. Second Edition. 330-331, 455-456, 726, St. Louis. 1999
28. Moore, P.: The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 6th Edition. 283-286, Philadelphia.1998
29. Johnson, K.E.: Human Developmental Anatomy. A Wiley Medical Publication. 207-219, United States of Amerika. 1988
30. Şeftalioğlu, A.: Genel&Özel İnsan Embriyolojisi. 4. Baskı. Alp Ofset, 299-305, 316-318, Ankara. 2003
31. Li, C.C., Hirowaka, U., Qian, Z.R., Xu, B., Sano, T.: Expression of E-cadherin, b-catenin, and Ki-67 in goblet cell carcinoid of the appendix: an immunohistochemical study with clinical correlation. *Endocr. Pathol.* 13,(1), 47-58, 2002
32. Johnson, K.E.: Histology and Embriyology. A Wiley Medical Publication. 149-155, United States of Amerika. 1984
33. Zecchini, V., Domaschensz, R., Winton, D., Jones, P.: Notch signaling regulates the differentiation of post-mitotic intestinal epithelial cells. *Genes&Dev* 19, 1686-1691, 2005
34. Paker, Ş.: Histoloji. İkinci Baskı. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 85, Bursa.1993
35. Ross, H.M., Kaye, I.G.,Pawlina, W.: Histology A Text and Atlas. Fourth Edition. A Wolters Kluwer company, 493, 496-498, 506, Philadelphia. 2003
36. Gartner, L.P., HIATT, J.L.: Color Textbook Of Histology. Second Edition. A.Harcourt Health Sciences Company, 104-105, 392, 396, 398-399, Philadelphia.2001

37. Yamachika, T., Nakanishi, H., Yasui, K., Ikehara, Y., Niwa, T., Wanibuchi, H., Tatematsu, M., Fukushima, S.: Establishment and characterization of a human colonic mucinous carcinoma cell line with predominant goblet-cell differentiation from Liver metastasis. *Pathology International* 55, 550-557, 2005
38. Wheather's.: Functional Histology. Churchill Livingstone. Harcourt Publishers Limited, 92, Toronto. 2000
39. Clarke, L.L., Gawenis, L.R., Bradford, E.M., et al: Abnormal paneth cell granule dissolution and compromised resistance to bacterial colonization in the intestine of CF mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G1050-G1058, 2004.
40. Uni, Z., Smirnov, A., Sklan, D.: Pre-and posthatch development of goblet cell in the broiler small intestine: effect of delayed access to feed. *Poultry Science* 82, 320-327, 2003
41. Brown, D.C., Maxwell, C.V., Erf, G.F., Davis, M.E., Singh, S., Johnson, Z.B.: The influence of different management systems and age on intestinal morphology, immune cell numbers and mucin production from goblet cells in post-weaning pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 111, 187-198, 2006
42. Dunsford, B.R., Haensly, W.E., Knabe, D.A.: Effects of diet on acidic and neutral goblet cell populations in the small intestine of early weaned pigs. *Am J Vet Res* 52, (10), 1743-6, 1991
43. Geyra, A., Uni, Z., Sklan, D.: The effect of fasting at different ages on growth and tissue dynamics in the small intestine of the young chick. *Br J Nutr.* 86, (1), 53-61, 2001
44. Hiroshi, Itoh., Beck, P.L., Inoue, N., Xavier, R., and Podolsky, D.K.: A paradoxical reduction in susceptibility to colonic injury upon targeted transgenic ablation of goblet cells. *J. Clin. Invest.* 104, 1539-1547, 1999
45. Stanley, C.M., and Phillips, T.E.: Selective secretion and replenishment of discrete mucin glycoforms from intestinal goblet cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 277: 191-200, 1999
46. Forstner, J.F.: Intestinal mucins in health and disease. *Digestion* 17,(3), 234-63, 1978
47. Cepinskas, G., Specian, R.D., Kvietys, P.R.: Adaptive cytoprotection in the small intestine: role of mucus. *Am J Physiol* 264,(5 Pt 1), G921-7, 1993
48. Zoghbi, S., Trompette, A., Claustre, J., El Homsy, M., Garzon, J., Jourdan, G., Scoazec, J.Y., Plaisancie, P.: β -casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ -opioid pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290:G1105-G1113, 2006
49. Itoh, H., Yagi, M., Hasebe, K., Fushida, S., Tan, T., Hashimoto, T., Shimizu, K., Miwa, K.: Regeneration of small intestinal mucosa after acute ischemia-reperfusion injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 47, (12), 2704-2710, 2002
50. Junqueira, L.C., Carneiro, J.: Basic Histology. Tenth edition, Medical Publishing Division, 86-90, North America New York. 2003
51. James, C.P., and Karen, J.C.: Glycosyltransferases. *The Journal of Biological Chemistry* 264, (30), 17615-17618, 1989
52. Smirnov, A., Tako, E., Ferket, P.R., Uni, Z.: Mucin gene expression and mucin content in the chicken intestinal goblet cells are affected by in ovo feeding of carbohydrates. *Poultry Science* 85, 669-673, 2006

53. Miller, H.R.P., Huntley, J.F., & Wallace, R.: Immune exclusion and mucus trapping during the rapid expulsion of *Nippostrongylus Brasiliensis* from primed rats. *Immunology* 44, 419, 1981
54. Cohen, P.S., Rossoll, R., Cabelli, V.J., Yang, S.L., and Laux, D.C.: Relationship between the mouse colonizing ability of a human fecal *Escherichia Coli* strain and its ability to bind a specific mouse colonic mucous gel protein. *Infection and Immunity*, 40, (1), 62-69, 1983
55. Roomi, N., Laburthe, M., Fleming, N., Crowther, R., Forstner, J.: Cholera-induced mucin secretion from rat intestine: lack of effect of cAMP, cycloheximide, VIP, and colchicine. *Am J Physiol* 247, (2 Pt 1), G140-8, 1984
56. Mantle, M., Basaraba, L., Peacock, S.C., and Gall, D.G.: Binding of *Yersinia Enterocolitica* to rabbit intestinal brush border membranes, mucus, and mucin. *Infection and Immunity* 57, (11), 3292-3299, 1989
57. Paz, B.H., Tisdale, A.S., Danjo, Y., Spurr-Michaund, S.J., Argüeso, P., Gipson, I.K.: The role of calcium in mucin packaging within goblet cells. *Experimental Eye Research* 77,(1), 69-75, 2003
58. Boshuizen, J.A., Reimerink, J.H.J., Korteland-van Male, A.M., van Ham, V.J.J., Bouma, J., Gerwig, G.J., Koopmans, M.P.G., Büller, H.A., Dekker, J., Einerhand, A.W.C.: Homeostasis and function of goblet cell during rotavirus infection in mice. *Virology* 337, (2,5), 210-221, 2005
59. Xu, L.F., Li, J., Sun, M., Sun, H.W.: Expression of intestinal trefoil factor, proliferating cell nuclear antigen and histological changes in intestine of rats after intrauterine asphyxia. *World J Gastroenterol*, 11, (15), 2291-2295, 2005
60. Okada, S., Misaka, T., Matsumoto, I., Watanabe, H., Abe, K.: Aquaporin-9 is expressed in a mucus-secreting goblet cell subset in the small intestine. *Federation of European Biochemical Societies* 540, 157-162, 2003
61. Gabe, M.S., Day, M. R., Boccacini, A.: Tissue engineering of the small intestine. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering* 2004
62. Noyan, A.: Fizyoloji. 12. Baskı. Meteksan, 886-96, Ankara. 2000
63. Ganong, W.F.: Tıbbi Fizyoloji. Nobel Matbacılık. Yirminci Baskı. 489, İstanbul. 2002
64. Bozdoğan, Ö.: Fizyoloji. 1. Baskı. Palme Yayınları, 346-48, Ankara. 2000
65. Yiğit, R.: Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitabevleri, 386-398, İstanbul. 2001
66. Lawrence, W., Way, M.D.: Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi. Birinci Baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Özkan Matbacılık. 678-679, Ankara. 1985
67. Değerli, Ü., Sökücü, N., Değerli, O.: Cerrahinin Sırları. İkinci Baskı. Nobel Tıp Kitapevi, 127-128, İstanbul. 1991
68. Değerli, Ü.: Cerrahi Gastroenteroloji. Bayda. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 204-208, İstanbul. 1984
69. Kalaycı, G.: Genel Cerrahi. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitabevleri, 1, 407-409, İstanbul. 2002
70. Eng, C., Cho, S., Factor, S.M., Kirk, E.S.A.: Nonflow basis for the vulnerability of the subendocardium. *J AM Coll Cardiol* 9:3747-79, 1987

71. Lucchesi, B.R.: Reperfusion Injuries and Clinical Capillary Leak Syndrome. Armonk NY. Future Publishing Company, 171-202, 1994
72. Braunwald, E.: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Heart Disease. Fourth Edition. W B Saunders Company, 2:1161-99, 1992
73. Mathies, G., Sherman, M.P., Buckberg, G.D., Hayborn, D.M., Young, H.H., Ignarro, L.J.: Role of L-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *Am J Physiol*, 262, (2), 616-620, 1992
74. Bayramiçli, M.: Deneysel Mikro Cerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri. Birinci Baskı. A4 Ofset matbaacılık, 101-105, 143-145, İstanbul. 2005
75. Bancroft J.D., Stevens A.: Theory and Practice of Histological Techniques. Third Edition. Churchill Livingstone company, 108-12, Great Britain. 1990
76. Presnell, J.K., Schreiber, M.P.: Animal Tissue Techniques. Fifth Edition. Johns Hopkins University Press, USA. 1997
77. Sharma, R., Schumacher, U.: Morphometric analysis of intestinal mucins under different dietary condition and gut flora in rats. *Dig Dis Sci*. 40, (12), 2532-9, 1995
78. Tang, M., Laarveld, B., Kesel, A.G.V., Hamilton, D.L., Estrada, A., and Patience, J.F.: Effect of segregated early weaning on postweaning small intestinal development in pigs. *J. Anim. Sci.* 77, 3191-3200, 1999
79. Filipe, M.I., Fenger, C.: Histochemical characteristics of mucins in the small intestine. A comparative study of normal mucosa, benign epithelial tumours and carcinoma. *Histochem J.* 11,(3), 277-87, 1979
80. Podolsky, D.K., Isselbacher, K.J.: Glycoprotein composition of colonic mucosa. specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 87,(5), 991-8, 1984
81. Yunus, M., Horii, Y., Makimura, S., and Smith, A.L.: Murine goblet cell hypoplasia during *Eimeria Pragensis* infection is ameliorated by clindamycin treatment. *Parasitology J.Vet.Med.Sci.* 67(3):311-315, 2005
82. Ito, S., and Silen, W.: Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface. *Ann. Rev. Physiol.* 47, 217-29, 1985
83. Lacy, E.R.: Rapid epithelial restitution in the stomach: an updated perspective. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 210, 6-8, 1995
84. Masuda, K., Ikeda, H., Kasai, K., Fuzuzawa, Y., Nishimaki, H., Takeo, T., Itoh, G.: Diversity of restitution after deoxycholic acid-induced small intestinal mucosal injury in the rat. *Digestive Diseases and Sciences* 48, (10), 2108-2115, 2003
85. Takada, K., Yamashita, K., Sakurai-Yamashita, Y., Shigematsu, K., Hamada, Y., Hioki, K., Taniyama, K.: Participation of nitric oxide in the mucosal injury of rat intestine induced by ischemia-reperfusion. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287, 403-407, 1998
86. Haglund, U., Bergqvist, D.: Intestinal ischemia-the basics. *Langenbeck's Arch Surg.* 384, 233-238, 1999
87. Hiraishi, H., Terano, A., Ota, S., Mutoh, H., Sugimoto, T., Razandi, M., Ivey, K.J.: Oxygen metabolites stimulate mucous glycoprotein secretion from cultured rat gastric mucous cells. *Am J Physiol* 261,(4 Pt 1), G662-8, 1991
88. Park, P.O., Haglund, U., Bulkley, G.B., Falt, K.: The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 107, (5), 574-80, 1990
89. Wagner, R., Gabbert, H., Höhn, P.: The mechanism of epithelial shedding after ischemic damage to the small intestinal mucosa. A light and electron microscopic investigation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 30, (1), 25-31, 1979

90. DiResta, G.R., Corbally, M.T., Sigurdson, E.R., Haumschild, D., Ridge, R., and Brennan, M.F.: Infrared laser doppler flowmeter in the determination of small bowel perfusion after ischemic injury: comparison with the clearance of locally generated hydrogen and fluorescein angiography. *Journal of Pediatric Surgery* 29,(10), 1352-1355, 1994
91. Sato, A., Kuwabara, Y., Sugira, M., et al: Intestinal energy metabolism during ischemia and reperfusion. *Journal of Surgical Research* 82, 261-267, 1999
92. Ikeda, H., Suzuki, Y., Koike, M., Tamura, J., Tong, J., Nomura, M., Itoh, G.: Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 42, 530-537, 1998
93. Torres, M.I., Garcia-Martin, M., Fernandez, M.I., Nieto, N., Gil, A., and Rios.: Experimental colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid. *Digestive Diseases and Sciences* 44, (12), 2553-2529, 1999
94. Itoh, H., Yagi, M., Fushida, S., Tani, T., Hashimoto, T., Shimizu, K., Miwa, K.: Activation of immediate early gene, c-fos, and c-jun in the rat small intestine after ischemia/reperfusion. *Transplantation* 69,(4), 598-604, 2000

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Meral

Soyadı: Dağ

Doğum Tarihi: 01.01.1974

Okuduğu Okullar

Makmut Güleç İlkokulu Gaziantep

Cumhuriyet Ortaokulu Gaziantep

Cumhuriyet Lisesi Gaziantep

1994 yılında İnönü Üniversitesi SHMYO Tıbbi Laboratuar bölümünü kazandım. 1996'da bu bölümü üçüncülük ile bitirdim. 1996-1997 yılları arasında Gaziantep'de özel bir hastanede sorumlu olarak çalıştım. Ekim 1997'de Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi'nde göreve başladım. 1999-2002 yılları arasında yine aynı üniversitenin Fen-Edebiyat biyoloji bölümünü bitirdim. Halen Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi'nde görevime devam etmekteyim.