

**T.C.
YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ PROGRAMI**

**DENEYSEL KOLİT MODELİNDE KARACİĞER VE PANKREASTA
GÖRÜLEN MORFOMETRİK DEĞİŞİKLİKLER VE VAGAL
STİMULASYONUN KRONİK DÖNEMDE BU DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**HAZIRLAYAN
ÖZGENUR KOÇAK**

**DANIŞMAN
PROF. DR. RABET GÖZİL**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OCAK 2022
ANKARA**

**T.C.
YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ PROGRAMI**

**DENEYSEL KOLİT MODELİNDE KARACİĞER VE PANKREASTA
GÖRÜLEN MORFOMETRİK DEĞİŞİKLİKLER VE VAGAL
STİMULASYONUN KRONİK DÖNEMDE BU DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**HAZIRLAYAN
ÖZGENUR KOÇAK**

**DANIŞMAN
PROF. DR. RABET GÖZİL**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OCAK 2022
ANKARA**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Özgenur KOÇAK

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Deneysel Kolit Modelinde Karaciğer ve Pankreasta Görülen Morfometrik Değişiklikler ve Vagal Stimulasyonun Kronik Dönemde Bu Değişiklikler Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans tezi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Özgenur KOÇAK

Danışman
Prof. Dr. Rabet GÖZİL

Anatomi Program Başkanı
Prof. Dr. Rabet GÖZİL

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Rabet GÖZİL danışmanlığında Özgenur KOÇAK tarafından hazırlanan “Deneysel Kolit Modelinde Karaciğer ve Pankreasta Görülen Morfometrik Değişiklikler ve Vagal Stimulasyonun Kronik Dönemde Bu Değişiklikler Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Yüksek İhtisas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Anatomi Tezli Yüksek Lisans Programı’nda **yüksek lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

11.01/2022

JÜRİ:

Danışman: Prof. Dr. Rabet GÖZİL

Üye: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Bengi YEĞİN

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 13/01/2022 tarih ve 2022/01...

sayılı kararı ile onaylanmıştır.

13/01/2022

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Hale TUFAN

TEŞEKKÜR

Anatomi Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans sürecimin ilk gününden itibaren desteğini esirgemeyen, danışmanlığımı üstlenen, bilimsel çalışmaları ve bilgi birikimiyle bana büyük bir ilgiyle yol gösteren, vizyonumu genişleten, sorunlarıma çözüm bulan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Rabet GÖZİL'e, ders ve tez aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Hakkı YEŞİLYURT'a ve Dr. Öğr. Üyesi Bengi YEĞİN'e teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında kıymetli destekleri için Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU'na teşekkürlerimi arz ederim. Projenin planlanmasında ve yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında verdikleri büyük destek için Öğr. Gör. Dr. Ece ALİM'e, deneylerin yürütülmesinde, bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analizde destek ve yardımları için Arş. Gör. Dr. Özen AKARCA DİZAKAR'a ve Birce ERÇELEN'e, yürekten teşekkürlerimi sunarım.

En başından beri beni cesaretlendiren ve motive eden arkadaşım Öğr. Gör. Merve Sevgi İNCE GÜZEL'e, çalışmalarım süresince fedakârlık gösterip beni destekleyerek her an yanımda olan hayat arkadaşım Gökhan KOÇAK'a, yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için anneme ve babama en derin duygularla teşekkür ederim.

Özgenur KOÇAK

Ankara, 2022

**DENEYSEL KOLİT MODELİNDE KARACİĞER VE PANKREASTA
GÖRÜLEN MORFOMETRİK DEĞİŞİKLİKLER VE VAGAL
STİMULASYONUN KRONİK DÖNEMDE BU DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Özgenur KOÇAK

**Yüksek İhtisas Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anatomi Programı
Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2022
Danışman: Prof. Dr. Rabet GÖZİL**

KISA ÖZET

Kolit, kalın bağırsağın idiopatik kronik bir hastalığıdır. Çalışmalarda kolit hastalığının karaciğer ve pankreası da etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, trinitrobenzensülfonik asit (TNBS) ile kolit oluşturulan sıçanlarda karaciğer ve pankreasta oluşan hasarın iyileşmesine transkutanoz aurikular vagal sinir stimülasyonunun (TAVSS) etkisi incelenmiştir.

Çalışmamız 4 grup halinde 36 sıçanla yapılmıştır. Grup 1'deki hayvanlara intrakolik olarak tuz enjekte edilmiş ve TAVSS yapılmamıştır. Grup 2'ye intrakolik olarak tuz enjekte edilmiş ve TAVSS yapılmıştır. Grup 3'e intrakolik olarak TNBS enjekte edilmiş ve TAVSS yapılmamıştır. Grup 4' ise hem TNBS enjekte edilmiş hem de TAVSS yapılmıştır. Sıçanların karaciğer ve pankreasları anestezi altında çıkarılarak histomorfometrik ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır.

Araştırmamızda, grup 3 ve 4'ün vücut son ağırlıkları, grup 1 ve 2'ye göre düşük bulunmuştur ($p<0,05$). TNBS enjekte edilen grupların karaciğer ve pankreas histopatolojik skoru yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 3'deki hayvanların karaciğerinde hepatositlerde bazı bölgelerde nekrotik alanlar, vakuolar dejenerasyon ve sinüzoidal konjesyon izlenmiştir. Grup 4'e ait karaciğer kesitlerinde dejeneratif bulguların azaldığı görülmüştür. Grup 3 ve 4'deki hayvanların pankreaslarında Langerhans adacık sayısı ve alanı grup 1 ve 2'ye göre düşük olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, kolitin karaciğer ve pankreas'ta histopatolojik değişikliklere yol açtığı, kilo düşüşüne sebep olduğu, bulunmuştur. Transkutanoz auricular vagal sinir stimülasyonunun bu değişiklikler üzerinde iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kolit; vagal sinir stimülasyonu; karaciğer; pankreas.

**MORPHOMETRIC CHANGES IN LIVER AND PANCREAS IN
EXPERIMENTAL COLITIS MODEL AND EXAMINATION OF THE
EFFECTS OF VAGAL STIMULATION ON THESE CHANGES IN CHRONIC
PERIOD**

Özgenur KOÇAK

**Yuksekt İhtisas University, Institute of Postgraduate Education
Anatomy Program**

Master's Thesis, January 2020

Advisor: Prof. Dr. Rabet GÖZİL

ABSTRACT

Colitis is an idiopathic chronic disease of the large intestine. Studies have shown that colitis also affects the liver and pancreas. Therefore, in our study, the effect of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (TAVNS) on the healing of liver and pancreatic damage in rats with colitis with trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) was investigated.

Our study was carried out with 36 rats in 4 groups. The animals in group 1 were intracolically injected with saline and TAVNS was not applied. Group 2 was injected with intracolonic saline and TAVNS was applied. Group 3 was injected with TNBS intracolically and TAVNS was not applied. In group 4, both TNBS was injected and TAVNS was applied. The liver and pancreas of the rats were removed under anesthesia and their histomorphometric and histopathological examinations were applied.

In our study, final body weights of groups 3 and 4 were found to be lower than groups 1 and 2 ($p < 0.05$). The liver and pancreas histopathological scores of the groups injected with TNBS were found to be high ($p < 0.05$). In the liver of animals in group 3, necrotic areas, vacuolar degeneration and sinusoidal congestion were observed in some parts of the hepatocytes. It was observed that degenerative findings decreased in liver sections group 4. The number and area of Langerhans islets in the pancreas of the animals in groups 3 and 4 were found to be lower than in groups 1 and 2.

As a result, in our study, it was found that colitis caused histopathological changes in the liver and pancreas and caused weight loss. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation has been found to have a curative effect on these changes.

Keywords: Colitis; vagal nerve stimulation; liver; pancreas.

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------------------------------------|------|
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK | ii |
| YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI | iii |
| KABUL VE ONAY | iv |
| TEŞEKKÜR..... | v |
| KISA ÖZET | vi |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ..... | x |
| TABLolar LİSTESİ | xii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) | 3 |
| 2.1.1. Etyoloji..... | 3 |
| 2.1.2. Klinik Özellikler | 5 |
| 2.1.3. Ekstraintestinal Bulgular | 6 |
| 2.1.4. Karaciğer Etkilenimi | 6 |
| 2.1.5. Pankreas Etkilenimi..... | 7 |
| 2.1.6. Tedavi Yöntemleri..... | 7 |
| 2.2. Enterik Sinir Sistemi ve Beyin- Bağırsak Eksenini..... | 8 |
| 2.3. Nervus Vagus Anatomisi..... | 9 |
| 2.4. Karaciğer Embriyolojisi..... | 11 |
| 2.5. Karaciğer Histolojisi | 12 |
| 2.5.1. Yapısal Organizasyon | 12 |
| 2.5.2. Karaciğer Hücreleri | 14 |
| 2.6. Karaciğer Anatomisi | 16 |
| 2.7. Pankreas Embriyolojisi..... | 17 |
| 2.9. Pankreas Histolojisi..... | 17 |
| 2.9.1. Ekzokrin Pankreas | 18 |
| 2.9.2. Endokrin Pankreas..... | 18 |
| 2.10. Pankreas Anatomisi..... | 19 |
| 2.11. Kolit İndüksiyonu..... | 21 |
| 2.12. Nervus Vagus Stimulasyonu..... | 21 |
| 2.12.1. Nervus Vagus Stimulasyonunun Tarihi..... | 21 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.12.2. Nervus Vagus Stimulasyonunun Yöntemleri | 23 |
| 2.12.3. Transkutanoz Aurikular Vagal Sinir Stimulasyonunun Etki Mekanizması | 24 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. Hayvanların Barınma Koşulları | 26 |
| 3.2. Deney Grupları | 26 |
| 3.3. Kolit İndüksiyonu | 27 |
| 3.4. Transauriküler Vagal Sinir Stimülasyonu | 29 |
| 3.5 Sıçan Ağırlıklarının Tartılması | 31 |
| 3.6. Cerrahi işlem | 32 |
| 3.7. Histolojik Yöntem | 33 |
| 3.7.1. Işık Mikroskopik Yöntem | 33 |
| 3.7.2. Hematoksilen-Eosin (HE) Boyama Protokolü | 33 |
| 3.7.3. Masson's Trichrome Boyama Protokolü | 34 |
| 3.8. İstatistiksel Analiz | 35 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 4.1. Ağırlık Bulguları | 36 |
| 4.2. Histolojik Bulgular | 41 |
| 4.2.1. Karaciğer Histolojik Bulguları | 41 |
| 4.2.2. Pankreas Histolojik Bulgular | 47 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 52 |
| KAYNAKLAR | 55 |
| EKLER | 63 |
| ÖZGEÇMİŞ | 69 |

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

| | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| % | :Yüzde |
| °C | : Santigrat derece |
| CE | : Conformité Européenne |
| CRH | : Kortikotropin salgılatıcı hormon |
| enj. | : Enjeksiyon |
| FDA | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| g | : Gram |
| GÜDAM | : Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi |
| HADYEK | : Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu |
| HE | :Hematoksilen-Eosin |
| Hz | : Hertz |
| IL | : İnterlökin |
| İBH | : İnflamatuvar bağırsak hastalığı |
| kg | : Kilogram |
| km | : Kilometre |
| mA | : Miliamper |
| mg | : Miligram |
| mL | : Mililitre |
| MT | : Massos's Trichrome |
| PP | : Pankreatik polipeptit |
| SPSS | : Statistical Package for Social Science |
| SS | : Standart sapma |
| TAVSS | : Transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonu |
| TNBS | : Trinitrobenzensülfonik asit |
| TNF | : Tümör Nekrozis Faktörü |
| V | : Volt |
| v.c. | : Vena centralis |
| VIP | : Vazoaktif intestinal peptit |
| α | : Alfa |
| α 7nAChR | : alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü |
| β | : Beta |

δ : Delta

μs : Mikrosaniye



TABLolar LİSTESİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında ayırıcı tanı..... | 5 |
| Tablo 3. 1. Deney grupları | 27 |
| Tablo 3.2. Karaciğer inflamasyon skorlaması..... | 34 |
| Tablo 3.3. Karaciğer nekroz skorlaması | 34 |
| Tablo 4. 1. Deney gruplarının vücut son ağırlıkları..... | 37 |
| Tablo 4. 2. Deney gruplarının ortalama karaciğer ağırlıkları..... | 38 |
| Tablo 4. 3. Deney gruplarının pankreas ağırlık ortalamaları | 39 |
| Tablo 4. 4. Deney gruplarının sol adrenal bez/vücut son ağırlık ortalamaları..... | 40 |
| Tablo 4. 5. Karaciğer Histopatolojik Skor | 43 |
| Tablo 4. 6. Vena centralis çapı..... | 44 |
| Tablo 4. 7. Kollajen lif alan yüzdesi | 46 |
| Tablo 4. 8. Langerhans adacık sayısı | 49 |
| Tablo 4. 9. Langerhans adacık alanı..... | 50 |
| Tablo 4. 10. Pankreas histopatolojik skor | 51 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Karaciğer lobulleri | 14 |
| Şekil 2.2. Karaciğer asinüsü..... | 14 |
| Şekil 3.1. Kolit indüksiyonu | 28 |
| Şekil 3.2. Baş aşağı pozisyonda tutma | 28 |
| Şekil 3.3. Vagustim® Cihazı | 29 |
| Şekil 3. 4. Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu | 30 |
| Şekil 3. 5. Sıçanda ve insanda transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu alanları | 30 |
| Şekil 3. 6. Kulak elektrodunun yerleşimi..... | 31 |
| Şekil 3. 7. Sıçanların tartılması | 31 |
| Şekil 3. 8. Karaciğer dokusu | 32 |
| Şekil 3. 9. Karaciğerin tartılması | 32 |
| Şekil 4. 1. Deney gruplarının vücut son ağırlıklarının karşılaştırılması | 37 |
| Şekil 4. 2. Deney gruplarının karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması..... | 38 |
| Şekil 4. 3. Deney gruplarının pankreas ağırlıklarının karşılaştırılması..... | 39 |
| Şekil 4. 4. Deney gruplarının sol adrenal bez/ vücut son ağırlık ortalamaları karşılaştırılması..... | 40 |
| Şekil 4. 5. Deney gruplarına ait Hematoksilen-Eosin ile boyanmış karaciğer doku kesitleri | 42 |
| Şekil 4. 6. Karaciğer histopatolojik skor..... | 43 |
| Şekil 4. 7. Vena centralis çapı..... | 44 |
| Şekil 4. 8. Deney gruplarına ait Masson' s Trichrome ile boyanmış karaciğer doku kesitleri | 45 |
| Şekil 4. 9. Kollajen lif alan yüzdesi | 46 |
| Şekil 4. 10. Pankreas dokusuna ait Hematoksilen-Eosin ile boyanmış kesitlere ait görüntüler | 48 |
| Şekil 4. 11. Langerhans adacık sayısı | 49 |
| Şekil 4. 12. Langerhans adacık alanı..... | 50 |
| Şekil 4. 13. Pankreas histopatolojik skor | 51 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH); nedeni bilinmeyen, kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki tipi vardır. Ülkemizde ve dünya üzerinde oldukça yaygındır ve görülme sıklığı artmaktadır (1). Etiyolojisi tam olarak tanımlanamamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişmesinde ve seyirinde etkili olduğu bilinmektedir (2-4). Ülseratif kolitte hastalık colon ile sınırlı kalarak devamlı bir tutulum gösterirken; Crohn hastalığı, özellikle ince ve kalın bağırsak olmak üzere gastrointestinal kanalın herhangi bir kısmında segmental tutulum gösterebilmektedir (5). İnflamatuvar bağırsak hastalığının her iki tipinde de klinik bulguların çoğu benzerdir. Bunlardan bazıları; karın ağrısı, diyare ve kilo kaybıdır (6). Bu hastalık özellikle bağırsaklar üzerinde baskın olmasına karşın hastaların önemli bir kısmında ekstraintestinal bulgular da görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar bağırsak hastalığının karaciğeri ve pankreası da etkilediği bildirilmiştir (7, 8). Tedavide medikal ve cerrahi yöntemler, hastalığı bir süreliğine remisyonda tutup semptomları bastırır da yan etkiler ve uzun dönemde nüks yaygın bir şekilde görülmektedir. Tüm bu sebeplerle, inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde non-invaziv, yan etkisiz ve kolay uygulanabilir yöntemlere gereksinim vardır (9, 10). Konuyla ilgili birçok deneysel çalışma yapılmaktadır. Bunlardan biri de sıçanlarda TNBS (trinitrobenzensülfonik asit) ile indüklenen deneysel kolit modelidir. Bu model, insan ülseratif kolitine benzeyen ve inflamatuvar bağırsak hastalığı araştırmalarında kullanılmaktadır (11).

Nervus vagus, beyin sapından çıkıp toraks ve abdomene kadar uzanarak buradaki organların parasempatik innervasyonunu sağlayan, vücudun en uzun kranial siniridir. Hem merkezi sinir sistemi ile hem de enterik sinir sistemi ile bağlantı kurması nedeniyle özel bir önemi bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nervus vagus'un, beyindeki geniş nöronal ağı ile vücuda dağılan afferent ve efferent lifleri sayesinde, kronik inflamasyon durumlarında anti-inflamatuvar etki sağladığı belirtilmektedir (12, 13). Nervus vagus'un iyileştirici etkisi, antik çağlardan beri bilinmektedir ve günümüze kadar birçok yöntemle nervus vagus stimülasyonu gerçekleştirilmiştir (14). Transkutanöz

aurikular vagal sinir stimulasyonu (TAVSS), nervus vagus'un tek kutanoz dalı olan ramus auricularis'in cilt üzerinden elektriksel impulslarla stimule edilmesine dayalı bir yöntemdir. Bu yöntem, dirençli epilepsi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Ayrıca depresyon, migren, romatoid artrit, kalp yetmezliği gibi birçok hastalığın tedavisinde transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonunun etkinliği halen araştırılmaktadır. Non-invaziv, kolay uygulanabilir, taşınabilir olması ve minimal yan etkilere sahip olması bu yöntemi avantajlı kılmaktadır. Konuyla ilgili birçok araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, sıçanlarda deneysel kolit modelinde karaciğer ve pankreasta görülen değişiklikleri ve transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonunun kronik dönemde bu değişiklikler üzerine olan etkilerini histomorfometrik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, sindirim sisteminin kronik bir hastalığıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır (15). Kadın ve erkek cinsiyette hastalığın görülme sıklığı açısından belirgin bir fark yoktur (16). Bazı kaynaklara göre, fark az da olsa, Crohn hastalığının kadınlarda, ülseratif kolitin ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17). İnflamatuvar bağırsak hastalığı genç yaş grubu hastalığı olarak bildirilmektedir. Hastalık seyri boyunca birincisi 20-40 yaşlarında ikincisi ise 60-70 yaşlarında olmak üzere iki kez pik yapmaktadır. (18). Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde inflamatuvar bağırsak hastalığı riski daha yüksek bulunmuştur (19). Avrupa'da 2020 yılında yapılan bir araştırmaya göre popülasyonun %0.02'si inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısına sahiptir (20). Türkiye popülasyonunda yapılan bir çalışmaya göre ülseratif kolit insidansının 4,4/100.000 ve Crohn hastalığı insidansının ise 2,2/100.000 olduğu belirtilmiştir (21). Dünya üzerinde son yıllarda inflamatuvar bağırsak hastalığının her iki tipinin de görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ancak tedavisi ise hala tam olarak tanımlanamamıştır (1).

2.1.1. Etyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmese de risk faktörü oluşturabilecek durumlar bildirilmiştir. Bunlardan birincisi, %15 oranında etkili olan genetik yatkınlıktır (22). Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir araştırmada, Crohn hastalığında genetik yatkınlığın ülseratif kolite göre daha etkili olduğu saptanmıştır (23). İnflamatuvar bağırsak hastalığı için bağırsak florasının da risk faktörü olabileceği ve İBH hastalarının bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinde azalma olduğu belirtilmiştir (24). İmmunolojik etmenler de İBH için zemin hazırlayabilmektedir. Bağırsak mukozasındaki

immün hücrelerin aşırı veya yetersiz aktivasyonunun hastalığa sebep olabileceği öne sürülmektedir (25). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde, lenfoid hücrelerden sitokin üreten hücrelerde artış tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, hastalarda sitokin salgılanmasının anormal artış gösterdiği ve bu artışın inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26-28).

Çevresel faktörlerin, inflamatuvar bağırsak hastalığı oluşumunda önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar; sigara kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, diyet, günlük uyku süresi, bazı ilaçların kullanımı ve psikolojik faktörlerdir. Sigarada bulunan toksin maddelerin, özellikle nikotinin, mukozanın immün cevabının değişmesine ve düz kas tonusunun azalmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (3). Fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan bireylerin Crohn hastalığına yakalanma riski daha düşük bulunurken, fiziksel aktivite düzeyi ile ülseratif kolit arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (29). Egzersiz alışkanlığının, bağırsıklığı güçlendirdiği, psikolojik iyilik halini artırdığı ve stresi azalttığı bilinmektedir. Bu olumlu etkilerin, inflamatuvar bağırsak hastalığının semptomlarında iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir (30). Çevresel faktörlerden bir diğeri olan diyet, inflamatuvar bağırsak hastalığının oluşmasında ve seyrinde oldukça etkilidir. Diyetle hayvansal yağların, şekerin ve kırmızı etin yüksek miktarda alınması inflamatuvar bağırsak hastalığı için risk faktörü oluşturmaktadır (2, 31). Laktoz intoleransı hastalığın her iki tipinde de sıklıkla görülmekle birlikte Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha yaygındır (32). Günlük uyku süresi ile ülseratif kolit ilişkisini araştıran bir çalışmada, 6 saatten daha az ya da 9 saatten daha fazla uyuyan kişilerde, ülseratif kolit riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (4). İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile psikolojik durum arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarında farklılıklar görülmektedir (33, 34). Fakat, stres faktörünün enterik sinir sistemini aktive ederek sitokin salınımını artırdığı ve bu sebeple hastalığın semptomlarını şiddetlendirebileceği düşünülmektedir (35). D vitamini eksikliğinin de bu hastalıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (36).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında nöroimmünomodülasyondaki bozukluklar, beyin-bağırsak eksenini ile ilişkilidir. Bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonunun bozulması ile proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) aşırı miktarda salgılanmakta ve sitokinler inflamasyona ve doku hasarına yol açmaktadır (37).

2.1.2. Klinik Özellikler

Ülseratif kolitte etkilenim alanı yalnızca kolon ile sınırlı iken, Crohn hastalığı, sindirim kanalının ağız ile anüs arasındaki herhangi bir yerinde tutulum gösterebilmektedir (5). Crohn hastalığı en sık terminal ileum'u, valva ileocaecalis ve çevresini, colon'u ve anus'u tutmaktadır (38). Crohn hastalığında görülen semptomlardan en yaygın olanları; abdomenin sağ alt çeyreğinde ağrı, kiloda düşüş ve geçmeyen diyaredir. Ayrıca colon tutulumu olanlarda rectum'da kanama ve kanlı feçes görülebilmektedir (Tablo 2.1) (6).

Tablo 2 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında ayırıcı tanı

| Ülseratif kolit | Crohn hastalığı |
|--------------------------|------------------------------------------|
| Karın ağrısı (ara sıra) | Karın ağrısı (ani başlangıçlı, şiddetli) |
| Bulantı, kusma | Rectal kanama, fistül |
| Kanlı ve mukuslu diyare | Diyare |
| Konstipasyon | Gece terlemeleri |
| Kesintisiz tutulum | Segmental tutulum |
| Colon ve rectum tutulumu | Üst gastrointestinal kanal tutulumu |

Ülseratif kolit, yalnızca colon'un mukozasını tutan, kronik ve inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Genelde rectum, kesintisiz bir şekilde etkilenmekte ve proksimale doğru yayılım göstermektedir (39). Hastalık, tutulum lokalizasyonuna göre sınıflandırılmıştır. Proktosigmoiditte, tutulum rectum ile colon sigmoideum'dadır, colon descendens tutulmamıştır. Distal tutulumlu kolitte, flexura coli sinistra'ya kadarki kısım hasarlanmaktadır. Yaygın kolitte, flexura coli sinistra ya da anus'ün 60 cm proksimaline kadar yayılım tanımlanmaktadır. Pankolit ise hastalığın colon'un tamamını tutması anlamına gelmektedir (40). Ülseratif kolit hastalarında hastalığın şiddetini belirlemek için Montreal sınıflaması da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre hafif şiddet, günlük 4 defa ya da daha az dışkılayan, diyare semptomu bulunan, hafif karın ağrısı yaşayan hastaları tanımlamaktadır. Orta şiddetli ülseratif kolit hastalığında; günlük 4 defadan daha fazla dışkılama ve kanlı dışkı görülmektedir. Şiddetli evrede ise; çok kramplı karın ağrısı, günlük 6 defa ya da daha fazla dışkılama ile birlikte kanlı dışkı, yüksek ateş ve anemi görülebilmektedir (41). Ülseratif kolit hastalarının çok büyük

kısımında hastalık hafif şiddette seyrederken, küçük bir kısmında da şiddetli seyretmektedir (42). Nadiren görülen fulminan kolit adı verilen klinik tabloda, günlük 10 defadan fazla dışkılama, geçmeyen kanamalar, yüksek ateş ve anoreksiye kadar varan kilo kayıpları izlenebilmektedir. Bu kişilerde inflamasyon, kolonik mukozayı geçerek toksik megakolona yol açabilmektedir ve colon'un çapı 6 cm'nin, caecum'un çapı 9 cm'nin üzerine çıkabilmektedir (7).

2.1.3. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde ekstraintestinal bulgular oldukça sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık %25'inin ekstraintestinal bulgulara sahip olduğu bildirilmiştir (7, 43). En yaygın ekstraintestinal bulgu artrittir (7). Hastaların yaklaşık %20'sinde artrite rastlanmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde sakroileit ve ankilozan spondilitin de görülebildiği belirtilmiştir (44). Hastalarda yaklaşık %5 oranında göz ile ilgili bulgular hastalığa eşlik etmektedir. Bunlar; üveit, episclera veya iris'in inflamasyonudur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde bunların yanı sıra pulmoner tutulum, tromboembolizme, böbrek taşına, sekonder amiloidoza, ve cilt bulgularına rastlandığı belirtilmiştir (7, 45).

2.1.4. Karaciğer Etkilenimi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında hepatobiliyer sistem bulguları, sık karşılaşılan ekstraintestinal bulgulardandır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile primer sklerozan kolanjit arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (7). Primer sklerozan kolanjit, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ile karakterize, fibrozis nedeniyle daralmalar oluşturan, kronik, progresif bir hastalıktır (46). Erkeklerde daha sık görülmektedir. Çoğunlukla semptom vermemesine rağmen bazılarında yorgunluğa, kaşıntıya, yüksek ateşe ve karın ağrısına sebep olabileceği bildirilmiştir (7). Primer sklerozan kolanjit tanılı hastalarda ülseratif kolit görülme oranı %90, ülseratif kolit tanılı hastalarda primer sklerozan kolanjit görülme oranı %5'tir (47). Primer sklerozan kolanjit ile ülseratif kolitin beraber görüldüğü hastalarda pankolit sıklığı, diğer tiplere göre daha yüksek bulunmuştur (48, 49). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin yaklaşık %30'unda karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır (50, 51).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, karaciğerde görülen bulgulardan biri de karaciğer büyümesidir ve steatoz ile ilişkilendirilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'undan fazlasında steatoza rastlandığı belirtilmiştir ve bu oran, cinsiyetlere göre farklılık göstermemektedir. (52). İBH tanısı almış kişilerin yaklaşık %10'unda kolelitiazise (safra kesesi taşları) (52), nadiren de karaciğer abselerine veya portal ven trombozuna rastlanmaktadır (53).

2.1.5. Pankreas Etkilenimi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile kronik pankreatit arasındaki ilişkiyi ilk olarak Ball ve arkadaşları (1950) tanımlamıştır. Ülseratif kolit tanısı almış kişilerin ölümünden sonra yapılan çalışmada 86 ülseratif kolit hastasının 46'sında kronik pankreatit tespit edilmiştir (54). İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile otoimmün pankreatitin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Otoimmün pankreatit hastalarının yaklaşık %6'sında İBH görülmektedir (8). Otoimmün pankreatitte inflamasyon genelde pankreas ile sınırlı kalmamakta, safra kesesini, safra kanallarını, böbrekleri ve pleura'yı da etkileyebilmektedir. Histolojik belirtilerinden biri, ductus pancreaticus'da daralmadır (55). Ülseratif kolitte görülen pankreatitin, primer sklerozan kolanjit tedavisinde kullanılan ilaçlar sebebiyle oluşabileceği belirtilmiştir. Fakat bu ilaçlardan bağımsız olarak da ülseratif kolit ile idiyopatik pankreatit veya psödötümöroz pankreatit ilişkili bulunmuştur (56). Ülseratif kolit ve pankreatitin bir arada rastlandığı hastalarda, pankreatitin ülseratif kolite bağlı olarak geliştiği ve hatta ülseratif kolitin ilk bulgusu olabileceği belirtilmektedir (57).

2.1.6. Tedavi Yöntemleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi yöntemi; inflamasyonun lokalizasyonuna, şiddetine, hastalığın seyrine, nüks durumuna ve klinik bulgulara göre seçilmektedir (58). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında ayırıcı tanı konulması tedavinin seyri açısından önemlidir. Ülseratif kolitte tedaviyi esas olarak medikal ve cerrahi yöntemler oluşturmaktadır, bunların yanı sıra beslenme alışkanlıkları da düzenlenmelidir (59). Ülseratif kolit tedavisinde TNF- α antagonistleri, kortikosteroidler, antibiyotikler, antiinflamatuvarlar, ve immün sistem düzenleyici ilaçlar kullanılmaktadır (60). Farmakolojik tedavi, inflamatuvar bağırsak hastalığında semptom baskılamada ve hastalığı remisyonda tutmada etkili olsa da, hastaların yaklaşık %26'sında ilaç kullanımına bağlı olarak hepatotoksite, miyelotoksite, pankreatit gibi yan etkiler ortaya

çıkılmaktadır (9). Ayrıca uzun süreli kullanımda ilaca direnç geliştirebilmektedir. İlaç tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, aşırı kanamalı vakalarda, perforasyonlarda, toksik megakolonda veya tümör varlığında ise cerrahi tedavi endikedir. Fakat cerrahi tedavi küratif değildir, komplikasyonların önüne geçmek ve semptomları azaltmak için tercih edilmektedir. Ayrıca hastalığın cerrahiden sonraki birkaç yıl içerisinde nüksetme olasılığının yüksek olduğu belirtilmektedir (61). Bu sebeple, inflamatuvar bağırsak hastalığı için yeni bir tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. Enterik Sinir Sistemi ve Beyin- Bağırsak Eksen

Gastrointestinal sistemde, diğer vücut sistemlerinden farklı olarak enterik sinir sistemi bulunmaktadır. Bu sistem, “ikinci beyin” veya “bağırsakların beyni” adı verilen yoğun bir sinir ağıdır. Bağırsak fonksiyonları hem merkezi sinir sisteminin hem de enterik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Enterik sinir sistemini, gastrointestinal kanal duvarlarındaki ganglionlar ve pleksuslar oluşturmaktadır. Enterik sinir sistemi, 200-600 milyon adet nöron içermekte ve bu nöronların aksonları, tüm gastrointestinal sistemi ağ gibi sarmaktadır. Enterik sinir sisteminde intrinsik afferent (duyusal) nöronlar, motor nöronlar ve internöronlar yer almaktadır. İntrensik afferent nöronlar mukozadan ve kaslardan duyusal bilgiler almaktadır. Bu nöronlar kolinerjik karakterde olmakla birlikte mukoza epiteline etki etmekte ve aşırı uyarıların inhibisyonunu sağlamaktadırlar. İnternöronlar, motor refleksler aracılığıyla peristaltizmi gerçekleştirmektedirler. Motor nöronlar ise motiliteyi, sekresyonu, kas kontraksiyonlarını düzenlemektedirler (62). Enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi ile bağlantılıdır. Bu bağlantıyı; nörotransmitterlere (asetilkolin ve noradrenalin) ek olarak bağırsağın afferent ve efferent nöronları sağlar. Ayrıca, enterik sinir sistemi nervus vagus aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile de ilişki kurar (63).

Beyin ile bağırsaklar arasında karşılıklı bir iletişim vardır. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitli yollar aracılığıyla beyinle iletişim kurduğu gösterilmiştir. Yaşamını bağırsaklarda sürdüren mikroorganizmalar topluluğuna bağırsak mikrobiyotası adı verilir. Mikrobiyotanın değişime uğradığı durumlarda, bağırsak geçirgenliği artarak mikroorganizmalar tarafından üretilen toksik maddeler dolaşıma katılabilmekte, böylelikle IL-6, IL-1b gibi proinflamatuvar sitokinler üretilmektedir. Bunun sonucunda birçok hastalığa yol açan inflamatuvar süreçler başlamaktadır (62).

2.3. Nervus Vagus Anatomisi

Nervus vagus, onuncu kranial sinirdir. Diğer kranial sinirlerden farklı olarak, beyin sapından çıktıktan sonra toraksa ve abdomene kadar seyreden en uzun kranial sinirdir. Bu uzun seyri nedeniyle vagus; serbest gezen, serseri anlamına gelmektedir. Nervus vagus, genel somatik afferent, genel visseral afferent, özel visseral afferent, özel visseral efferent ve genel visseral efferent lifleri içeren miks bir sinirdir (64). Tüm liflerinin %20'si efferent, %80'i afferent liflerden oluşmaktadır İnsan vücudundaki bütün parasempatik liflerin %75'ini nervus vagus oluşturmaktadır (65). Dış ortamdan görme, işitme, tat, koku ve dokunma duyuları alınırken, nervus vagus ile visseral organların yani iç ortamın duyusu alınır. Bu nedenle, geleneksel beş duyuya ek olarak nervus vagus'a altıncı duyu da denilmektedir (66).

Nervus vagus'un çekirdekleri beyin sapında medulla oblongata'da bulunmaktadır. Motor çekirdeği, nucleus ambiguus'un orta kısmındadır. Beyin hemisferlerinden, tractus corticonuclearis aracılığıyla afferentler almaktadır. Nucleus ambiguus'tan başlayan lifler, konstriktör pharynx kaslarını ve intrinsik larynx kaslarını innerve etmektedir. Parasempatik çekirdeği nucleus dorsalis nervi vagi'dir. Nervus glossopharyngeus'tan ve hypothalamus'tan afferent lifler alır. Efferent lifleri; bronşlara oesophagus'a, mideye, ince bağırsağa ve kalın bağırsağın colon transversum'unun 2/3 proksimaline kadar dağılım göstermektedir. Nervus vagus, dilin en arka kısmından ve epiglottis'ten tat duyusunu alarak nucleus tractus solitarii'ye iletmektedir. Nervus vagus ile alınan genel somatik afferent lifler nucleus spinalis nervi trigemini'de sonlanırken genel visseral afferent lifleri nucleus tractus solitarii'ye ulaşmaktadır (64).

Nervus vagus, foramen jugulare'den çıktıktan sonraki bölümünde nervus accessorius'un kranial parçasından somatomotor dallar almaktadır. Bu dallar, nervus laryngeus recurrens'e ve plexus pharyngeus'a katılmaktadır. Boyun bölgesine geldiğinde trigonum caroticum'da, vagina carotica adı verilen kılıfın içine girerek damar sinir paketi oluşumuna katılmaktadır. Bu seviyeden sonra, arteria carotis communis'e komşu bir şekilde boyun köküne inmekte ve arteria subclavia'nın anteriorundan geçerek toraksa girmektedir. Sağ ve sol nervus vagus'un toraks içerisindeki seyri farklılık göstermektedir (64).

Sağ nervus vagus; vena jugularis interna'nın posteriorunda, arteria subclavia'nın ilk kısmının anterior'unda seyrederek toraksa girmektedir. Toraks içerisinde sağ nervus

vagus'un anteriorunda vena brachiocephalica dextra, solunda trachea yer almaktadır. Hilum pulmonis dextra'nın posteriorundan geçerek plexus pulmonalis posterior dextra'nın oluşumuna katılan dallarını vermektedir. Daha sonra sağ nervus vagus oesophagus'un posterioruna geçerek burada plexus oesophagealis posterior'u oluşturmaktadır. Oesophagus'un inferiorunda sol nervus vagus'un dallarıyla birleşerek truncus vagalis posterior ismini almaktadır. Ardından diaphragma'nın hiatus oesophageus'undan geçerek abdomen'e girmektedir. Midenin curvatura minor'üne dallar vererek plexus coeliacus'un oluşumuna katılmaktadır.

Sol nervus vagus, arteria subclavia sinistra ile arteria carotis communis sinistra arasında yer almaktadır. Mediastinum superius'taki seyirinden sonra aorta ile arteria pulmonalis sinistra'nın arasından geçerek radix pulmonis'in posterior'unda plexus pulmonalis posterior sinistra'ya katılan dallarını vermektedir. Oesophagus'un ventraline doğru inerek burada plexus oesophageus anterior'u oluşturmaktadır. Plexus oesophageus anterior'dan ayrılan dallar, truncus vagalis anterior ismini alarak diaphragma'nın hiatus oesophagus'undan abdomene girmektedir.

Nervus vagus; fossa jugularis'de, boyunda, toraksta ve abdomende çeşitli dallar vermektedir. Fossa jugularis'de; ramus meningeus, ramus auricularis ve ramus communicans nervi glossopharyngei adlı dallarını vermektedir. Boyunda nervus vagus'tan; ramus pharyngeus, ramus glomi carotici, nervus laryngeus superior, rami cardiaci cervicales superiores ve nervus laryngeus recurrens dextra dalları ayrılmaktadır. Toraksta; rami cardiaci cervicales inferiores, nervus laryngeus recurrens sinistra, rami cardiaci thoracici, rami bronchiales ve rami oesophageales dalları yer almaktadır. Abdomende ise rami gastrici, rami coeliaci, rami hepatici ve rami renales dallarını vermektedir.

Nervus vagus'un deriden duyu alan tek dalı ramus auricularis'tir. Ramus auricularis, ganglion superius'tan ayrılmakta ve nervus glossopharyngeus'un ganglion superius'undan ayrılan bir dal ile birleşerek vena jugularis interna'nın posterior'una gelmektedir. Fossa jugularis'in lateral duvarından canaliculi mastoidei'nin içine girmektedir. Os temporale'de foramen stylomastoideum'un yukarısında canalis facialis'i çaprazladığı sırada, nervus facialis ile bağlantı kumaktadır. Ramus auricularis, fissura tympanomastoidea'dan geçerek dallarına ayrılmaktadır. Bu dallardan ilki, nervus auricularis posterior'a katılmaktadır. Diğer dal ise; auricula'nın posterior'unun derisini,

meatus acusticus externus'un posterior kısmını ve membrana tympani'nin dış kısmını innerve etmektedir (67). Ramus auricularis'e Arnold siniri veya Alderman siniri de denilir (64).

Abdomende nervus vagus'un, karın içi organlara giden genel visseral efferent lifleri parasempatik innervasyondan, genel visseral afferent lifleri ise bu organların duyuusal innervasyonundan sorumludur. Nervus vagus'un truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterior'undan çıkan birkaç dal mideye uzanmaktadır. Bu dallar fundus gastricus ve corpus gastricum'da dağılmakta ve önde rami gastrici anteriores, arkada rami gastrici posteriores dallarını vermektedir. Ardından duvar yapısına girerek plexus myentericus ve plexus submucosus ganglionlarında sinaps yapmaktadır. Auerbach pleksusu adı verilen plexus myentericus sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında yer almaktadır. Meissner pleksusu adı verilen plexus submucosus ise mukozanın altında bulunmaktadır (64). Nervus vagus'un karaciğeri innerve eden rami hepatici dalları, omentum minus'un içinde mide ile karaciğer arasında seyretmektedir. Plexus coeliacus'tan ayrılan sempatik lifler ile birleşmekte ve plexus hepaticus'u oluşturarak karaciğer'de dağılmaktadır. Plexus hepaticus'tan çıkan sinir lifleri; vesica biliaris'e, pancreas'ın dorsoline, midenin pylorus'una ve duodenum'a dağılmaktadır. Truncus vagalis posterior'un terminalinden ayrılan rami coeliaci, arteria gastrica sinistra ile birlikte seyretmekte ve daha sonra plexus coeliacus'u oluşturmaktadır. Plexus coeliacus, en büyük sempatik sinir pleksusudur. Bu pleksustan ayrılan lifler, düz kaslarda kontraksiyona, sfinkterlerde gevşemeye, bezlerde sekresyona ve kan damarlarında vazodilatasyona neden olmaktadır. Nervus vagus'tan ayrılıp plexus renalis'i oluşturan rami renales, böbreklerin parasempatik innervasyonundan sorumludur.

Nervus vagus'un rami intestinalis dalları, ince bağırsağın tamamını, kalın bağırsağın ise flexura coli sinistra'ya kadar olan kısmının innervasyonunu sağlamaktadır. Auerbach ve Meissner pleksusunda bulunan ganglionlarda sinaps yaparak düz kaslara kontraksiyon, sfinkterlere gevşeme, bezlere sekresyon yaptırmaktadır (62).

2.4. Karaciğer Embriyolojisi

İnsanda, embriyolojik olarak karaciğer gelişimi, 4. haftanın başında ön bağırsağın kaudalinde hepatik divertikül adı verilen bir çıkıntı şeklinde başlamaktadır. Hepatik divertikül, kalp ile midenin arasındaki septum transversum'a doğru büyümekte ve

gelişimi sırasında iki parçaya ayrılmaktadır. Karaciğer taslağını oluşturan kraniyal parça daha büyük, safra kesesini oluşturan kaudal parça ise daha küçüktür (68).

Karaciğerin bağ dokusu ve hematopoetik dokusu ile Kupffer hücreleri septum transversum mezenkiminden gelişmektedir. Hepatik divertiküldeki endodermal hücreler, proliferasyon olarak hepatositleri ve kolanjiyositleri oluşturmaktadırlar. Embriyonik hayatın 6. haftasında hepatosit grupları görülmekte ve hematopoez başlamaktadır. 7-8. haftalarda hepatosit hücre dizileri, hücre gruplarının yerini almakta, 9. haftada hepatosit hücre yığınları belirgin hale gelmektedir. 10. haftada ise hematopoetik hücre sayısında artış görülmektedir. Bu sırada karaciğer, abdomende oldukça büyük yer kaplamaktadır. Portal sahaların yakınında bulunan hepatositler, safra kanallarını oluşturmaktadır. Yaklaşık 12. haftada safra üretimi başlamaktadır. Intrauterin hayatın son iki ayında hematopoez azalmaya başlamaktadır. Doğumu takip eden 6-12 ay boyunca karaciğer gelişimi devam etmektedir (69).

2.5. Karaciğer Histolojisi

Gastrointestinal sistemde emilen besin maddelerini depo eden karaciğer; hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapmaktadır. Diaphragma'nın karaciğere temas ettiği kısım haricinde karaciğer, visseral periton ile çevrelenmiştir. Ayrıca, Glisson kapsülü adı verilen fibrotik bağ dokudan oluşan bir zarı da bulunmaktadır.

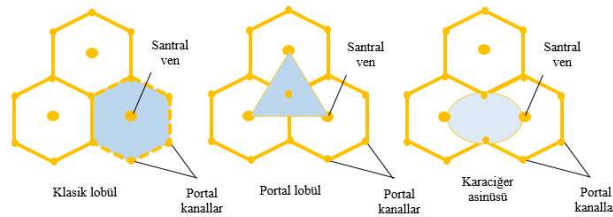
2.5.1. Yapısal Organizasyon

Karaciğerin yapısal organizasyonunu oluşturan elemanlar; parankim, stroma, sinüzoidal kapillerler ve perisinüzoidal aralıklardır. Karaciğer'in %80'ini parankim, %20'sini ise stroma oluşturur. Parankim, hepatosit hücrelerinin yığımsal şekilde dizilimiyle oluşan hepatosit plaklarından meydana gelmektedir. Stroma, retikuler liflerin oluşturduğu bağ dokusu yapısında olup Glisson kapsülü ile devamlılık göstermektedir. Retikuler lifler, hepatosit plakları için destek görevi yapmaktadır. Sinirler, safra kanalları, kan ve lenf damarları stroma içinde seyretmektedirler. Sinüzoidal kapillerler, hepatosit plaklarının arasında bulunan kan damarlarıdır (70). Yapısında endotel hücreleri ve retikuler lifler bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin arasında Kupffer hücreleri adı verilen karaciğer makrofajları bulunmaktadır. Sinüzoid endoteli ile hepatositler arasında ise Disse aralıkları olarak da bilinen perisinüzoidal aralıklar bulunmaktadır. Plazma, bu aralıklara akmakta

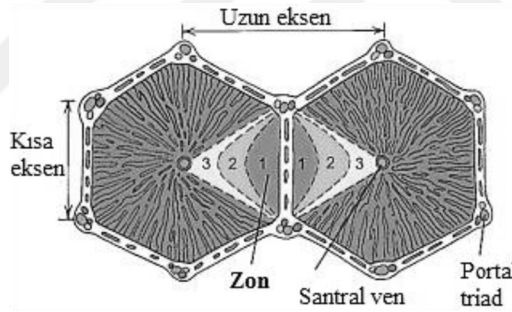
ve sinuzoid kapiller ile hepatosit hücreleri arasında, diğer bir deyişle kan ile karaciğer arasında madde alışverişini sağlamaktadır (71).

Glisson kapsülü, yapısal destek sağlamanın yanı sıra karaciğerin şeklinin korunmasında da rol oynayan bir yapıdır. Kapsülün uzantıları, karaciğeri loblara ve lobüllere ayırmaktadır. Karaciğer, fonksiyonlarına göre 3 lobül şeklinde incelenmektedir. Bunlar; portal lobül, klasik lobül ve karaciğer asinüsü'dür. Klasik lobülde karaciğere ait endokrin fonksiyonlar öne çıkmaktadır. Altıgen şekillidir, hepatosit plaklarının anostomozlaşması ile oluşmaktadır. Köşelerinde safra kanalı, hepatic arter ve portal venin oluşturduğu portal triad yer almaktadır. Klasik lobülün merkezinde santral hepatic venül bulunmakta ve sinuzoidler buradan drene olmaktadır. Hepatositler ile stroma arasındaki aralığa Mall aralığı veya periportal aralık adı verilmektedir. Mall aralığının, karaciğerde lenf kaynağı olan yerlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Portal lobülde karaciğere ait ekzokrin fonksiyonlar öne çıkmaktadır ve bu fonksiyonlardan başlıcası safra salgılamaktır. Portal lobül, klasik lobülün santral venleri arasında kalan üçgen alanı temsil etmektedir. Safra akış yönü, kanın akış yönünün tersinedir; hepatosit hücrelerinden, portal alana doğru akış vardır. Karaciğer asinüsü, parankimin işlevsel olan en küçük birimi olarak tanımlanmaktadır. Hepatic asinüs adı da verilmektedir. Hepatic asinüs'ün kısa eksenini, klasik lobüller arasında uzanmaktadır. Uzun eksenini ise asinüsün kısa ekseninin en yakınındaki iki santral venin arasına çizilen çizgi belirlemektedir. Her bir hepatic asinüs'deki hepatosit hücreleri, asinüsün kısa eksenini çevreleyecek şekilde üç zon halinde organize olmuştur. Zonlama, rejenerasyonu, dejenerasyonu ve toksiteyi tanımlayıp yorumlamada önemlidir. Zon 1, hepatic arter dallarının en yakınında olan zondur ve zon 1'deki kanın hem besin hem oksijen içeriği yüksektir. Ayrıca bu alan, hepatic arter dallarına olan yakınlığı sebebiyle toksik maddelerin ilk ulaştığı ve safra kanalının tıkanıdığı durumlarda, hücre morfolojisinin ilk olarak değiştiği zondur. Buradaki hücreler vasküler bozukluk durumunda; en son ölüp, en önce rejenerasyona uğrayan hücrelerdir. Zon 3, santral venin en yakınında yer alan zondur. Bu zon, besin ve oksijen içeriği yönünden görece daha fakir olması sebebiyle, vasküler bozukluk durumlarında ilk olarak nekroza uğrayan ve yağlanma gösteren zondur. Toksinler ise bu alana en son ulaşmaktadır. Zon 2, zon 1 ile zon 3 arasında kalan alan olarak tanımlanmaktadır. Zon 2'nin sınırları tam olarak belirli değildir ve hücreleri de fonksiyonellik ve morfoloji açısından ortalama özelliklere sahiptir.

Karaciğer'in portal kanallarındaki kan damarlarına interlobuler damarlar adı verilmektedir. Kan, interlobuler damarlardan sinuzoidlere, oradan da santral vene doğru ilerlemektedir. Santral vene hepatik terminal venül adı da verilir. Hepatik terminal venüldeki kan, sublobuler vene boşalmakta ve daha sonra hepatik venler aracılığıyla vena cava inferior'a drene olmaktadır. Hepatik venlerde kapak sistemi bulunmamaktadır (70).



Şekil 2.1. Karaciğer lobulleri (Ross MH, Pawlina W, 2014.)



Şekil 2.2. Karaciğer asinüsü (Ross MH, Pawlina W, 2014.)

2.5.2. Karaciğer Hücreleri

Karaciğer'de baskın hücre topluluğu olan hepatositler, sinuzoidler arasına dizilmiş şekilde, tüm karaciğer hücrelerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Hepatosit nukleusları, hücrenin santral kısmında yerleşmektedir. Erişkinde hepatositlerin çoğu iki tane nukleusa sahiptir. Hepatositler, sindirim sisteminin diğer hücrelerine göre uzun sayılacak şekilde ortalama 5 ay boyunca hayatta kalabilirler ve rejenerasyon yetenekleri yüksektir. Hepatosit sitoplazmasında boyama teknikleri ile granüllü endoplazmik retikulum, serbest ribozomlar, mitokondri, golgi kompleksleri ve lipid damlacıkları görülebilmektedir. Karaciğer dokusunda, oksijen kullanılan yerlerden biri olan peroksizomlar, oksidaz içermekte ve toksik bir madde olan hidrojen peroksit'i oluşturmaktadırlar. Peroksizomlardaki katalaz enzimi ise hidrojen peroksiti parçalayarak

su ve oksijen oluşturmakta ve böylece karaciğerde detoksifikasyon gerçekleşmektedir. Hepatositlerin granuler endoplazmik retikulumu protein sentezinde görev almaktadır. Agranuler endoplazmik retikulum ise ilaçları ve toksinleri parçalamanın yanı sıra kolesterol ve lipit sentezinde görev alan enzimleri içermektedir.

Kupffer hücreleri, endotel ile kaplanmış olan hepatik sinuzoidlerin duvarında yer almaktadır. Bu hücreler, monositlerden köken alan, fagositozdan sorumlu makrofajlardır (64). Dalaktan gelen yaşlı eritrositleri fagosite ettikten sonra açığa çıkan demir yeniden kullanılmakta, ferritin ise depolanmaktadır (72).

Perisinuzoidal aralıklarda yıldız şeklinde hücreler yer alan hücrelere hepatik stellat hücreler veya Ito hücreleri adı verilmektedir. Ito hücreleri, A vitaminini depolamakta ve A vitaminini retinol formunda serbestleştirmektedir. Sonrasında karaciğerden retinaya taşınarak rodopsin oluşturulmaktadır. Rodopsin, retinadaki rod ve konilerin görmeyle ilgili pigmentidir. Kronik enflamasyon durumlarında Ito hücrelerinin depo fonksiyonları bozulmakta ve karaciğerde fibrozis gelişmektedir.

Hepatositler tarafından salgılanan safra, biliyer ağaç aracılığıyla önce safra kesesine, sonra da ince bağırsağa akmaktadır. Erişkin insanın karaciğerinde safra kanal ve kanalcıklarının uzunluğu 2 km'den fazladır. Bu yapılar, safra taşınmasının yanı sıra hormonal ve sinirsel uyarılara cevap olarak safra akışını ve kompozisyonunu düzenlemede de rol oynamaktadır. Bu işlevleri, kolanjiyosit adlı epitel hücreleri sayesinde gerçekleştirmektedir. Safra, kan akımının tersine santralden periferde doğru akmaktadır. Hepatositler safrayı canaliculi biliferi'ye salgılamakta, canaliculi biliferi daha sonra Hering kanalı adını alarak kontraksiyon yeteneği sayesinde safra akışına destek olmaktadır. Buradaki kontraktilitenin bozulması durumunda infrahepatik kolestaz gerçekleşebilmektedir. Daha sonra safra, ductus biliferi interlobulares'e akmakta, ductus biliferi interlobularis'ler birleşerek ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister'i oluşturmaktadır. Ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister birleşerek ductus hepaticus communis adını almaktadır. Ductus hepaticus communis'e ductus cysticus da katılarak ductus choledocus'u veya diğer adı ile ductus biliaris'i oluşturmaktadır. Ductus biliaris, ductus pancreaticus ile birleşerek ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) adıyla pars descendens duodeni'nin iç yüzünde papilla duodeni major'e açılmaktadır. Burada, kalınlaşmış bir muskuler tabaka olan Oddi sfinkteri bulunur. Parasempatik uyarı,

safra kesesinde kontraksiyon, Oddi sfinkterinde gevşeme sağlayarak safra akımını hızlandırmaktadır (70).

2.6. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, vücudun en çok yer kaplayan visseral organıdır. Erişkinde 1500-2000 gr ağırlığındadır (73). Abdomenin sağ üst kısmında bulunan karaciğer; regio hypocondriaca dextra'nın tamamını doldurmakta, regio epigastrica'nın bir kısmını kaplamakta, lobus sinister'i ise regio hypocondriaca sinistra'da yer almaktadır. Karaciğer'in facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü bulunmaktadır. Facies diaphragmatica; konveks şekilli, düz ve parlak yüzeylidir. Diaphragma'nın inferior yüzü ile komşuluk yapmakta ve recessus subphrenicus ile diaphragma'dan ayrılmaktadır. Ligamentum falciforme hepatis, bu yüzü iki bölüme ayırmaktadır. Karaciğer, sağ böbrek ve sağ suprarenal bez arasında kalan alana recessus hepatorenalis adı verilir. Recessus subphrenicus ile recessus hepatorenalis, anteriorda devamlılık göstermektedir. Facies visceralis, karaciğerin iç organlarla komşuluk yaptığı, aşağı bakan yüzüdür. Facies visceralis; oesophagus, midenin anterioru, duodenum'un superioru, omentum minus, safra kesesi, flexura coli dextra, colon transversum, sağ böbrek ve sağ suprarenal bez ile komşuluk yapmaktadır. Facies visceralis'in orta kısmında bulunan portae hepatis aracılığıyla arteria hepatica ve vena portae hepatis karaciğere girerken, ductus hepaticus communis karaciğerden çıkmaktadır (74). Portae hepatis'te ayrıca, sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile lenf damarları yer almaktadır.

Karaciğerde, portae hepatis, fossa vesicae biliaris, sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis, fissura ligamenti venosi ve area nuda dışında kalan alanlar peritonum viscerale ile sarılmıştır. Area nuda, facies diaphragmatica'da yer alan, ligamentum coronarium anterior ve posterior arasında kalan alandır. Karaciğerin; lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus caudatus ve lobus quadratus adlı dört lobu vardır. Bunlardan en büyüğü lobus hepatis dexter'dir. Bu loblar segmentlerden oluşurmaktadırlar. Segmentler, damarların ve safra yollarının dağılımına göre I ile VIII arasında numaralandırılmıştır.

Karaciğere kanı getiren iki tane kaynak bulunmaktadır. Arteria hepatica propria, truncus coeliacus'un arteria hepatica communis dalından ayrılarak karaciğer segmentlerine kadar ilerlemektedir. Diğer kaynak olan vena portae hepatis ise vena mesenterica superior ve vena splenica'nın birleşmesiyle meydana gelmekte ve besin içeriği yüksek, oksijen içeriği

düşük kan taşımaktadır. Karaciğer sinuzoidlerine kadar ilerleyerek vena centralis'lere dökülmektedir. Karaciğerin venöz dolaşımını sağlayan vena hepatica dextra ve vena hepatica sinistra, vena cava inferior'a drene olmaktadır. Lenfatik dolaşımını ise yüzeysel ve derin grup olarak sınıflandırılmakta, her iki grup da cisterna chyli'ye dökülmektedir (67).

Karaciğer, sempatik ve parasempatik lifler içeren plexus hepaticus'tan kaynaklanan sinirler tarafından innerve edilmektedir. Parasempatik lifleri nervus vagus'tan sempatik lifleri ise nervi splanchnici'den gelmektedir. Plexus hepaticus, truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterior'dan preganglionik parasempatik lifler almaktadır. Bu lifler kolinerjik karakterdedir. Postganglionik sempatik lifleri ise plexus coeliacus ve plexus mesentericus superior yoluyla gelmektedir. Sinir lifleri karaciğerde, portal triadın dallarına eşlik ederek hepatositlere kadar ilerlemektedir. Plexus hepaticus'dan gelen çok sayıda ince dal ekstrahepatik safra kanallarına ve safra kesesine dağılmaktadır (74).

2.7. Pankreas Embriyolojisi

Intrauterin hayatın 4. haftasında, duodenum iç yüzünü kaplayan endoderm tabakası hücreleri, pankreasın ventral ve dorsal olmak üzere iki tomurcuğunu oluşturmaktadır (75). Caput pancreatis'in inferior'u, ve processus uncinatus ventral tomurcuktan; corpus pancreatis ve cauda pancreatis ile caput pancreatis'in anterioru dorsal tomurcuktan gelişmektedir. 6-7. haftalarda ventral tomurcuk, duodenum çevresinde saat yönünde dönerek ve dorsal tomurcuk ile birleşmektedir. Ventral tomurcuk lümeni ductus pancreaticus'u oluştururken, dorsal tomurcuk lümeni ductus pancreaticus accessorius'u oluşturmaktadır. Fetal hayatın 3. ayında pankreas, endokrin ve ekzokrin kısımlara ayrılmaktadır. Ardından Langerhans adacıklarının gelişmesiyle 5. ayda insülin salgısı başlamaktadır (76).

2.9. Pankreas Histolojisi

Pankreas; caput, collum, corpus ve cauda adlı dört bölümden oluşan hem endokrin hem ekzokrin salgı yapabilen uzunca bir bezdir. Caput pancreatis duodenum'a tutunurken, cauda pancreatis hilum splenicum'a doğru uzanmaktadır. Pankreas, ince bir tabaka halinde gevşek bağ dokudan oluşan kapsül ile sarılmaktadır. Kapsülün uzantıları pankreasın içinde septumlar oluşturarak sınırları belli olmayan lobullere ayırmaktadır. Lobuller arası alanda bağ doku, kan damarları ve sinirler yer almaktadır (70).

2.9.1. Ekzokrin Pankreas

Ekzokrin pankreas'ın lobulleri, asinuslerden oluşmaktadır. Her asinus, asiner hücreler ve sentroasiner hücreler olmak üzere iki tip hücre içermektedir (75). Pankreatik asinuslerin içinden başlayan interkalar kanaldaki hücrelere sentroasiner hücreler adı verilmektedir. Asiner hücrelerin bazal sitoplazması bazofilik, apikal sitoplazması ise asidofilitir ve zimojen granülleri ile doludur. Zimojen granülleri, aktif olmayan sindirim enzimlerini bulundurmaktadır. Bu enzimler aktifleştğinde spesifik maddelerin sindirimi gerçekleşmektedir. Pankreatik enzimlerden olan proteolitik endopeptidazlar ve proteolitik ekzopeptidazlar proteinleri, amilolitik enzimler karbonhidratları, lipazlar lipitleri, nükleolitik enzimler ise nükleik asitleri sindirmektedirler.

Ekzokrin pankreas'ın kanalları, sentroasiner hücrelerden başlamaktadır. Sentroasiner hücrelerin bulunduğu interkalar kanaldan salgılanan sodyum ve bikarbonat içeriği yüksek olan sıvı, ekzokrin salgıya katılmaktadır. Bu sayede asidik olan kimus içeriğinin pH'ı düzenlenmektedir. İnterkalar kanal, içeriğini intralobuler kanallara boşaltmaktadır. İnteralobuler kanallar birleşerek interlobuler kanalları oluşturmakta ve interlobuler kanallar direkt olarak ductus pancreaticus veya Wirsung kanalı adını alan ana pankreatik kanala drene olmaktadır. Pankreasın ekzokrin salgısı hormonlarla ve sinirsel uyarılarla kontrol edilmektedir. Pankreasın sempatik innervasyonu kan akımını düzenlerken, parasempatik innervasyonu sentroasiner ve asiner hücrelerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Pankreasın parasempatik innervasyonu, nervus vagus tarafından yapılmaktadır. Pankreasta az miktarda da olsa parasempatik postganglionik nöron gövdeleri görülmektedir (70).

2.9.2. Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas, kanın glukoz seviyesini düzenlemekle görevlidir. Endokrin fonksiyonu, pankreasta dağınık şekilde bulunan yaklaşık 1-3 milyon adet Langerhans adacığı ile sağlanmaktadır. Langerhans adacıkları, tüm pankreas hacminin %1-2'sini oluşturmaktadır. Pankreas adacığının en fazla olduğu bölüm, cauda pancreatis bölümüdür. Poligonal şekilli olan adacıklar, asinusler ile çevrelenmiştir. Langerhans adacıklarında birkaç farklı tipte hücre mevcuttur. Bu hücrelerin yaklaşık %70'ini B (β , beta) hücreleri oluşturmaktadır. B hücreleri, adacığın santralinde yerleşmiş, 300 μ m çapında, insülin salgılayan hücrelerdir. A (α , alfa) hücreleri, adacık hücrelerinin yaklaşık %15-

20'sini oluşturmaktadır. A hücreleri; 250; periferik yerleşimli, granüllü hücrelerdir. A hücreleri glukagon sekresyonu yapmakta ve buna ek olarak A hücrelerinden gastrik inhibitör peptit, kolesistokinin ve endorfin de salınmaktadır. D (δ , delta) hücreleri adacık hücre popülasyonunun yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Büyük granüllü, somatostatin salgısı yapan hücrelerdir (70). Bu üç ana hücre tipinin dışında pankreatik polipeptit (PP hücreleri), vazoaaktif intestinal peptit (VIP hücreleri) üreten küçük hücre grupları da bulunmaktadır (77).

Pankreasın endokrin salgıları, metabolik aktiviteyi düzenlemektedir. İnsülin, kan glukoz düzeyini düşürmektedir. Ayrıca glikolizisi artırmakta ve glikozun depo edilmesini uyarmaktadır. İnsülinin az miktarda olması veya olmaması durumunda, kan glukoz seviyesi yükselmesi sonucu idrarda glukozu rastlanmakta ve böylece Diabetes Mellitus adı verilen klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak insülin, adipoz hücrelerin gliserol sentezini uyararmakta, lipaz aktivitesinde ise inhibisyona neden olmaktadır. Kandaki insülinin, protein katabolizmasında inhibisyon etkisi bulunmaktadır. Glukagon, insülinin aksine kan glukoz düzeyini yükseltmektedir. Pankreastan kana salınan glukagon, karaciğerde glukoneogenez ve glikojenoliz aktivitelerini uyarmaktadır. Somatostatin hem insülin hem de glukagon sekresyonunda inhibisyona neden olmaktadır. Kan glukozunun normal seviyesi 70 mg/ 100 mL'dir. Bu düzeyin üzerine çıktığında B hücrelerinden insülin salınmakta, karaciğer ve kaslar glukozu depolamaktadır. Glukoz seviyesi düşürüldüğünde insülin salgısı azalmaktadır. Kan glukoz seviyesinin normal değer altında olması ise A hücrelerinden glukagon salınmasına neden olmaktadır. Daha sonra kan glukozu normale döndüğünde glukagon sekresyonu azalmaktadır. Endokrin pankreasta parasempatik uyarı insülin ve glukagon salgılarının her ikisini de stimule etmektedir. Sempatik uyarı ise glukagon salınımı artırırken insülin salınımını azaltmaktadır (70).

2.10. Pankreas Anatomisi

Pankreas, karın arka duvarında ikinci lumbal vertebra düzeyinde bulunan, büyük kısmı solda, küçük bir kısmı da sağda yerleşmiş, endokrin ve ekzokrin salgı yapma özelliğine sahip bir bezdir. Sekonder retroperitonealdir. Anterior yüzü, caput pancreatis'in küçük bir kısmı haricinde peritonla örtülmüştür. Posterior yüzü ise peritonsuzdur. Anatomik olarak dört bölümde incelenir. Caput pancreatis, duodenum'un konkav kısmının içine

yerleşiktir. Caput pancreatis’de, processus uncinatus adlı bir çıkıntı bulunmaktadır. Bu çıkıntı arteria mesenterica superior ve vena mesenterica superior’un posterior’unda, aortae’nin anterior’unda yer almaktadır. Pankreasın ikinci bölümü olan collum pancreatis’in arkasında vena mesenterica superior ile vena splenica’nın birleşmesiyle vena portae oluşmaktadır. Corpus pancreatis, prizma şeklindedir ve bursa omentalis aracılığıyla mide ile komşuluk yapmaktadır. Üst kısmında tuber omentale adlı kabarıntı bulunur. Pankreasın son kısmı olan cauda pancreatis, hilum splenicum’a doğru uzanmaktadır. Alt tarafta flexura coli sinistra ile ve posteriorda hilum renale sinistra ile komşuluk yapmaktadır. Pankreasın salgısı, iki yolla duodenum’a drene olmaktadır. Ductus pancreaticus, cauda pancreatis’ten başlayıp caput pancreatis’e doğru ilerlemekte ve papilla duodeni major’e açılmaktadır. Bu kanala Wirsung kanalı adı verilmektedir. Ductus pancreaticus accessorius ise papilla duodeni minor’e boşalmaktadır. Bu kanala Santorini kanalı adı verilmektedir. Wirsung kanalı ile Santorini kanalı çoğunlukla birleşmektedir (64).

Caput pancreatis’i arteria pancreaticoduodenalis superior ve arteria pancreaticoduodenalis inferior kanlandırılmaktadır. Collum pancreatis ve cauda pancreatis’i ise arteria splenica’ya ait rami pancreatici dalları beslemektedir. Pankreas’ın venöz kanı; vena splenica’ya, vena portae hepatis’e ve vena mesenterica superior’a dökülmektedir. Pankreas’ın lenfatikleri, dalağın lenfatikleri ile birleşerek nodi pylorici’ye drene olmaktadır (67).

Sempatik sinir lifleri nervus splanchnicus major ve nervus splanchnicus minor’dan, parasempatik lifleri nervus vagus’tan kaynaklanmaktadır. Postganglionik sempatikler ve preganglionik parasempatikler plexus coeliacus’tan ayrılıp plexus splenicus’un içinde pankreasa ulaşmaktadırlar. Parasempatik lifleri en sık caput ve cauda kısmında bulunan ganglionlarda sinaps yapmaktadırlar. Ganglionlar, baskın olarak kolinerjik nöronlar içermektedir. Pankreas’taki nöronlar’a nervus vagus liflerine ek olarak mide ve duodenum nöronlarından enterik efferentler gelmektedir. Parasempatik aktivite pankreasın salgısını artırırken, sempatik aktivite salgıyı azaltmaktadır (74). Pankreas’ın ağrı duyusunu nervus splanchnicus major ve nervus splanchnicus minor taşımaktadır (67).

2.11. Kolit İndüksiyonu

İnflamatuvar bağırsak hastalığının hayvanlar üzerinde araştırılmasında çeşitli deneysel kolit modelleri kullanılmaktadır. Sıçanlarda trinitrobenzen-sülfonik asit (TNBS) ile indüklenen kolit modeli insandaki ülseratif kolite benzer özellikler gösteren, klinik bulguların çoğunu taklit edebilen, tekrarlanabilir ve oldukça sık kullanılan bir model olarak tanımlanmıştır. Bu model, kronik hastalık oluşturan bir modeldir. Etanolde çözünen hapten yapısındaki TNBS'nin intrarektal uygulanması ile hastalık oluşturulmaktadır (11). İnflamasyon, uygulamanın 7. gününde pik yapmakta ve en az 8 hafta boyunca devam etmektedir. Mukozanın hemen hemen her katmanında inflamatuvar hücrelere infiltrasyon olmaktadır. Bunun sonucunda, lenfositler interferon gama ve interleükin-2 (IL-2), makrofajlar IL-12 üretmektedirler. Dolayısıyla bu model, mukozanın immün cevabının araştırılmasında uygun bir yöntemdir. Ayrıca etanol de, mukozanın bariyer fonksiyonuna zarar vermekte ve TNBS'nin emilmesine zemin hazırlamaktadır. Bu da granülamatöz hastalık oluşturmaktadır (78).

Kolit indüksiyonu için geliştirilen yöntemlerden biri de asetik asit modelidir. Bu model, %4-10'luk asetik asitin intrarektal uygulanmasıyla oluşmaktadır. Uygulamadan 4 saat sonra kolit oluşumunu başlatan ve yaklaşık 7 gün içinde iyileşen akut bir kolit modelidir (79). Dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit modelinde, colon'daki epitel hücreler toksite sebebiyle direkt olarak hasarlanmaktadır. Akut kolit oluşturmak için uygun bir modeldir (80). Oksalozon modelinde, etanolde çözdürülen oksalozon, intrarektal yoldan verilmektedir. Uygulamadan sonraki 2. günde inflamasyon gelişmektedir (81). Karajenan kolit modelinde, diğer yöntemlerden farklı olarak etken madde hayvanların suyuna karıştırılarak verilmektedir. Sprague-Dawley sıçanlara, 6 hafta boyunca içme suyu ile birlikte kırmızı algden elde edilen karajenan adlı bu madde verildikten sonra kolonda ülserasyonlar ortaya çıkmaktadır (82). Ayrıca, rodentlerde bunların dışında, inflamatuvar bağırsak hastalığı için geliştirilmiş olan indometasin kolit modeli ve peptidoglikan polisakkarit kolit modeli de kullanılabilir (83).

2.12. Nervus Vagus Stimulasyonu

2.12.1. Nervus Vagus Stimulasyonunun Tarihi

Nervus vagus stimulasyonu; nervus vagus'un seyri boyunca herhangi bir bölgeden herhangi bir yöntemle uyarılmasıdır. Tarihçilerin ve arkeologların raporlarına göre,

birçok antik kültürde kulak uyarımının klinik uygulamaları kullanılmıştır. Örneğin, Çin tıbbı ve akupunkturla ilgili bilinen en eski metinlerin bazılarında meatus acusticus externus'un dokunsal uyarılmasından bahsedilmiştir. Terapötik kulak kepçesi uyarımı Çin tıbbı ile sınırlı değildir, birçok kültürde de yaygın olduğu bildirilmiştir. Binlerce yıl önce, kulak kepçesinin bir kısmının koterizasyon (dağlama) uygulamasının Arabistan'daki bazı kabileler arasında yaygın olduğu bildirilmiştir. Mısır'da ise kadınların kontraseptif amaçlarla dış kulak kepçesini delme veya dağlama yaptıkları belirtilmiştir. İran'da ise, doktorların siyatalji ağrısı ve cinsellikle ilgili hastalıkları bu şekilde tedavi ettiği bildirilmiştir (14). İtalyan anatomist ve cerrah Antonio Valsalva, 1704 yılında ünlü kitabı "Tractatus de Aure Humana"yı yayınlarak diş ağrısının tedavisinde antitragusun skarlaştırılması yöntemini tanımlamıştır (84). Yirminci yüzyılın son yarısında, kulak akupunkturu, klinik tıpta popüler hale gelmiştir (85). Günümüzde uygulanan, transkutanöz vagal sinir stimülasyonunu taklit eden kulak akupunkturunun, uykusuzluk tedavisinde, akut ve kronik ağrının giderilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. (86). Zabara tarafından 1985 yılında boyun bölgesinde arteria carotis communis üzerine uygulanan manuel bir tekniğin epilepsi hastalığının nöbetlerine yönelik olumlu etkileri olduğu görülmüş ve bunun nervus vagus'un stimule edilmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (87). On sekizinci yüzyılın sonlarında ve on dokuzuncu yüzyılın başlarında, venöz hiperemi olarak tanımlanan epilepsinin beyne aşırı kan akışından kaynaklandığı ve hastaların sıklıkla kan akışını bastırmak için boyundaki arteria carotis communis'lerin manuel olarak sıkıştırılmasıyla tedavi edildiği tanımlanmıştır. Amerikalı nörolog James L. Corning ise arteria carotis communis kompresyonunu kolaylaştıran ve daha sonra stimülasyon elektrotları ile güçlendirilen bir "karotis çatalı" geliştirmiştir. Corning, bu karotis çatalı ile kalp atış hızını ve ardından beyne giden kan akışını azaltmak için arteria carotis communis'e yakın seyreden nervus vagus'un servikal dallarını uyarmıştır. Corning tedavi başarısını bildirmiş olsa da güvenlik endişeleri ve terapötik yanıtın tekrarlanabilir olmaması nedeniyle bu yöntem yaygın olarak kabul edilmemiştir (88). İmplant edilebilir vagal sinir stimulatörünün 1992 yılında Zabara tarafından geliştirilerek ve köpeklere uygulandığı belirtilmiştir (87, 89). Bundan sonraki bir çok klinik deneyin ardından sol nervus vagus'a servikal olarak uygulanan vagal sinir stimülasyonu, 1997'de, 12 yaşından büyük olan kişiler için ilaca dirençli epilepsi tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (90). Sonraki yıllarda kalp yetmezliği (91), romatoid artrit (92), tinnitus (93) gibi birçok hastalığı tedavi etmede vagal sinir stimülasyonu,

denenmiştir. Sol nervus vagus'a servikal bölgeden implante edilerek gerçekleştirilen vagal sinir stimülasyonu maliyetli ve invaziv bir cerrahi uygulamadır. İnvaziv olmayan vagal sinir stimülasyonu yaklaşımlarının ise daha az maliyetli ve daha kolay uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (85). Transkutanöz vagal sinir stimülasyonunun, sadece klinik amaçlar için değil, aynı zamanda sağlıklı popülasyonlarda bilişsel sinirbilim ve ilgili alanlarda temel araştırmalar için yaygın olarak kullanılabilir olduğu belirtilmektedir (94).

2.12.2. Nervus Vagus Stimülasyonunun Yöntemleri

Günümüzde dört farklı vagal sinir stimülasyon yöntemi bulunmaktadır. Bunlar;

- servikal bölgeye implante edilen,
- transkutanöz servikal,
- transkutanöz aurikular,
- perkutan aurikular stimülasyonlardır.

Servikal bölgeye implante edilerek gerçekleştirilen stimülasyon, cerrahi işlem ile yapılmaktadır. Öksürük, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve bradikardi gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (95).

Transkutanöz servikal vagal sinir stimülasyonunda, servikal bölgede nervus vagus'un izdüşümü üzerinde olacak şekilde cilt üzerinden uygulama yapılmaktadır. İmplant yönteme göre avantajlı olmasına karşın, cilt bariyerini geçebilmesi için güçlü bir elektrik akımı gerektirmesi nedeniyle hedefin dışında da dağınık bir stimülasyon alanı oluşturarak birçok istenmeyen etkiyi ortaya çıkarmaktadır. Stimülasyon bölgesinde de iğnelenme hissi, baş ve boyun ağrısı, baş dönmesi, nazofarenjit gibi yan etkilerin ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (96, 97).

Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunda, nervus vagus'un ramus auricularis dalı aracılığıyla nucleus tractus solitarii üzerinden uyarı gönderilmektedir. Elektrotlar, dış kulakta bu dalın innerve ettiği cilt alanı üzerine yerleştirilmektedir (98, 99). Bu yöntem, 2010 yılında epilepsi ve depresyon, 2012 yılında kronik ağrı ve migren, 2019 yılında anksiyete tedavisi için yasal uygunluğu ve güvenliği belirten, ancak klinik etkinliği göstermeyen Conformité Européenne (CE) onayı almıştır. (85). Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu ilaca dirençli epilepsi tedavisi (90), migren (100) ve küme tipi baş ağrısı (101) için FDA onaylıdır. Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu,

güvenli ve tehlikesiz olarak kabul edilmiştir (102). Baş ağrısı, stimülasyon bölgesinde ağrı ve cilt tahrişi ile baş dönmesi gibi hafif yan etkiler görülmüştür (103). Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunda insan için, nervus vagus'un innervasyon alanı olan tragus veya cymba concha tercih edilebilmektedir fakat cymba concha'ya yerleştirilen elektrotların daha verimli bir stimülasyon sağladığı belirtilmiştir (104, 105). Ayrıca, elektrik akımının aynı zamanda nervus vagus'a ait olmayan diğer aurikular sinirleri de uyurabilme riski rapor edilmiştir (106). Nucleus tractus solitarii bağlantısına bağlı olarak nadir de olsa vagal refleksler tetiklenmiştir. Örneğin, yaygın olarak Arnold'un kulak öksürük refleksi olarak bilinen refleksif bir öksürüğe neden olabilmektedir (107). Ayrıca kulak tıkama refleksi, kulak akma refleksi, kulak senkop refleksi ve vazovagal refleksler gözlemlenmiştir (107, 108). Transkutanöz aurikular nervus vagus stimulatörlerinin implante edilen cihazlara göre hastalar tarafından daha iyi tolere edilebildikleri, daha az yan etkili oldukları, daha kolay uygulandıkları ve daha düşük maliyetli oldukları rapor edilmiştir (109).

Perkutan aurikular stimülasyon ise minimal invaziv bir işlemdir. Nervus vagus'un ramus auricularis'inin dış kulaktaki duyu alanlarına küçük iğne elektrotlar kullanılarak uyarı oluşturulmaktadır. Yan etkileri lokal cilt tahrişi (dermatit), lokal kanama, stimülasyon bölgesinde ağrı ve baş dönmesi olarak bildirilmiştir (110).

2.12.3. Transkutanöz Aurikular Vagal Sinir Stimülasyonunun Etki Mekanizması

Briand ve arkadaşları (2020) tarafından bilişsel işlev bozukluğu tedavisine yönelik uygulanan transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunun aktive ettiği kortikal bağlantılar için 4 aşamalı yollar tanımlamışlardır (13). İlk önce transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu (TAVSS)'nin nucleus spinalis nervi trigemini'nin aktivasyonunu sağladığı, bunun da nucleus tractus solitarii'yi etkilediği (111), ikinci olarak bu nukleuslardan kalkan uyarıların locus caeruleus'a ve daha sonra nuclei raphe'ye projekte olduklarını belirtmişlerdir (112). Üçüncü aşamada ise locus caeruleus aktivasyonu ile norepinefrin salınması gerçekleşmektedir. Norepinefrin, beyinde geniş bir etki alanına sahiptir; duyu ve motor cevapları modüle etmekte ve prefrontal cortex aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca norepinefrin; dikkat, duyu, karar verme, motivasyon, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevleri güçlendirmektedir. Bir grup nöron locus caeruleus'tan insula'ya, anterior cingulat cortex'e, ventromedial striatum'a, globus pallidus'a nucleus

accumbens'e, thalamus'a ve hippocampus'e projekte olurken bir başka nöron grubu da corpus amygdaloideum'a, claustrum'a, nucleus subthalamicus'a ve zona incerta'ya projekte olmaktadır. Bu sinir ağı, stres reaksiyonunu modüle etmede ve bilişsel performansı desteklemede rol oynamaktadır (113). Son aşamada ise nuclei raphe aktivasyonu gerçekleşmektedir. Nuclei raphe'nin aktive olmasıyla serotonin salınımı gerçekleşmekte ve serotonin yoluyla hippocampus, hypothalamus, thalamus, nucleus accumbens, cerebellum, anterior ve posterior singulat cortex uyarılmaktadır (114). Hemen hemen tüm aşamalardaki nöronal bağlantıların kurulmasında retiküler aktive edici sistem önemli rol oynamaktadır (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar durumların tedavisine yönelik uygulanan transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunun afferent ve efferent yolu tanımlanmıştır. Afferent yol: İnflamatuvar durumlarda, proinflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-6 gibi) nervus vagus'un visseral afferent nöronlarını aktive etmekte ve bu nöronların merkezi uzantıları nucleus tractus solitarii'ye ulaşmaktadır. Nucleus tractus solitarii, hypothalamus'taki nucleus paraventricularis'in pars parvocellularis'ine projekte olmakta ve kortikotropin salgılatıcı hormonun (corticotropin-releasing hormone, CRH) serbestleşmesini sağlamaktadır. Kortikotropin salgılatıcı hormon daha sonra hipofizyal adrenokortikotropik hormonun salınmasına ve sonra adrenal bezden kortikosteroid serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonunda, serumda miktarı yükselen kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller ve sistemik inflamasyonu baskılar (12). Bu mekanizmanın bozulması, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok kronik inflamatuvar hastalığa yol açmaktadır. Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu, nucleus tractus solitarii yoluyla, bu anti-inflamatuvar mekanizmayı güçlendirebilmektedir.

Efferent yol: Transaurikular vagal sinir stimülasyonunun kolinerjik anti-inflamatuvar yolun aktivasyonunu artırarak inflamatuvar süreçleri modüle ettiği bildirilmiştir (115, 116). Nervus vagusun efferenleri, sinaptik kavşakta asetilkolin salgılamaktadırlar. Asetilkolin, $\alpha 7$ nAChR (alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü)'ne bağlanmakta ve böylelikle makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımı engellenmektedir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nde gerçekleştirilmiştir. Deney için gerekli etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan G.Ü.ET 21.041 kodu ile alınmıştır (Ek-1).

3.1. Hayvanların Barınma Koşulları

Çalışmada ağırlıkları 180-200 g arasında değişen 36 adet erişkin erkek Sprague- Dawley sıçan, kontrollü koşullarda barındırıldı. Sıcaklık $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, nem %60-70 olarak ayarlandı. Ortam, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü olacak şekilde düzenlendi. Hayvanların ad libitum beslenmesi ve suya serbestçe erişebilmesi için gerekli koşullar oluşturuldu. Sıçanlar kafeslere 3'erli yerleştirildi. Deneylelere dahil edilmeden önce 7 gün boyunca sıçanların bu koşullara alışmaları sağlandı.

3.2. Deney Grupları

Gruplar randomize olarak her biri 9'ar sıçandan oluşan 4 ana gruba ayrıldı. Grupların özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Deney grupları

| | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Grup 1 (n=9) (tuz enj. /TAVSS (-)) | İntrakolik olarak tuz enjekte edildi. | Transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonu yapılmadı. |
| Grup 2 (n=9) (tuz enj. /TAVSS (+)) | İntrakolik olarak tuz enjekte edildi. | Transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonu yapıldı. |
| Grup 3 (n=9) (TNBS enj. /TAVSS (-)) | İntrakolik olarak trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) enjekte edildi. | Transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonu yapılmadı. |
| Grup 4 (n=9) (TNBS enj. / TAVSS (+)) | İntrakolik olarak trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) enjekte edildi. | Transkutanoz aurikular vagal sinir stimulasyonu yapıldı. |

3.3. Kolit İndüksiyonu

Grup 3 ve grup 4'e kolit indüksiyonu, Morris ve arkadaşları tarafından geliştirilen klasik TNBS (trinitrobenzen sülfonik asit) kolit modeline göre uygulandı (11). Yiyecekte 12 saat boyunca yoksun bırakılan sıçanlara anestezi yapıldı (50 mg / kg ketamin ve 0,05 mg / kg asepromazinim). Kolona anüsten 8 cm uzunluğunda bir kauçuk kanül yerleştirildi ve TNBS, sıçan başına 10 mg olarak %50 etanol (toplam hacim, 0,25 ml) içinde damlatıldı (Şekil 3.1). Sıçanlar, intrakolonik uygulamadan sonra kolon içinde TNBS'nin kalabilmesi amacıyla baş aşağı pozisyonda tutuldu (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Kolit indüksiyonu



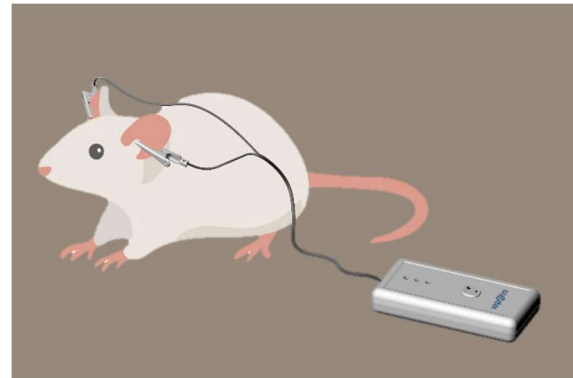
Şekil 3.2. Baş aşağı pozisyonda tutma

3.4. Transkutanöz Auriküler Vagal Sinir Stimülasyonu

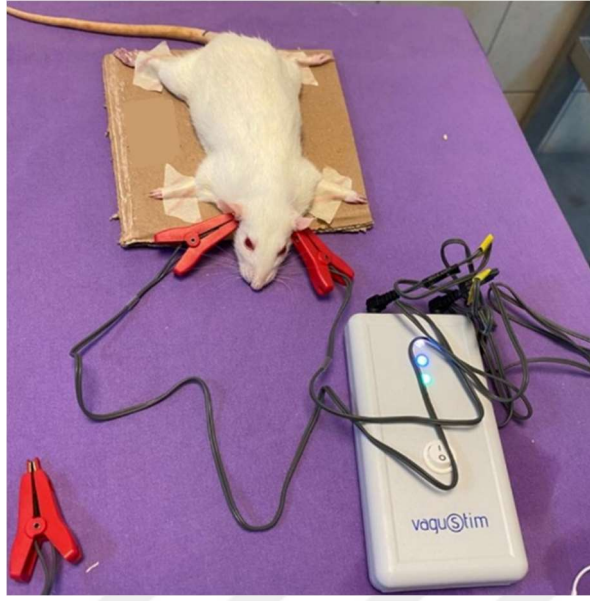
Transauriküler vagal sinir stimülasyonu, hayvan deneylerinde kullanılmak üzere geliştirilen Vagustim® cihazı ile gerçekleştirildi. Vagustim, mobil cihazlarla Bluetooth® aracılığıyla bağlantı kurarak çalışan taşınabilir bir vagus sinir stimülasyonu cihazıdır. Stimülasyon parametreleri mobil uygulama arayüzü üzerinden ayarlanabilir. Vagustim, nervus vagus'un ramus auricularis'ini non-invaziv ve bilateral olarak uyarmak için geliştirilmiştir. Stimülatör ve kulak elektrotları olmak üzere iki üniteden oluşmaktadır. Stimülatör elektriksel impulslar üretirken, kulak elektrodu, uyarıyı deri yoluyla her iki kulaktaki nervus vagus'a aktarmaktadır. Cihaz 2 adet AA pil ile çalışmaktadır (Şekil 3.3).

Grup 2 ve grup 4'teki sıçanlara transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu, anestezi altında günde 2 kere 30'ar dakika süreyle ve 10 gün boyunca uygulandı. Cihazın kulak elektrotları, sıçanların traguslarına cavum concha'yı da kapsayacak şekilde bilateral olarak yerleştirildi ve stimülasyon gerçekleştirildi (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6). Grup 1 ve grup 3'e aynı prosedür uygulandı ancak stimülasyon yapılmadı.

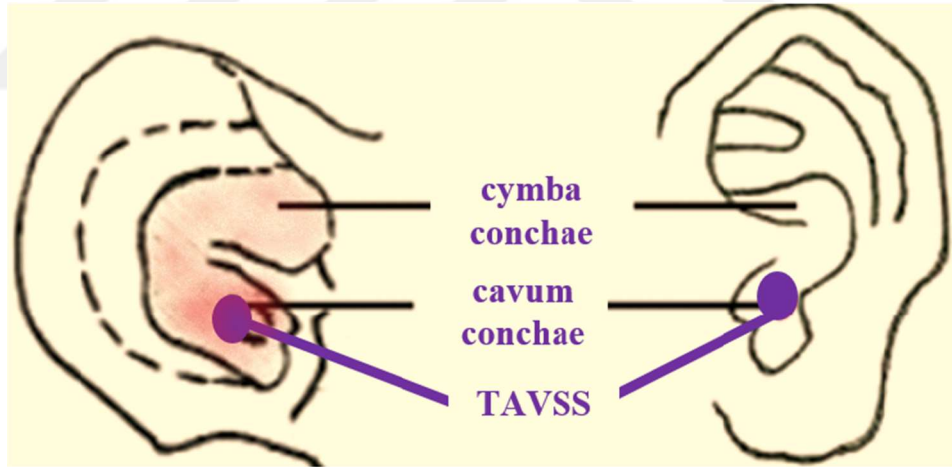
Çalışmamızda transauriküler vagal sinir stimülasyonu akım şiddeti 1 mA, atım süresi 500 µs, frekansı 10 Hz, gerilimi 5 V olarak belirlendi ve uygulama buna göre yapıldı. Uygulama süresi 30 dakika boyunca devam etti. Stimülasyon 30 saniye, dinlenme 30 saniye şeklinde döngülerle gerçekleştirildi. Böylece her bir seansta toplamda 15 dakika vagal sinir stimülasyonu uygulandı (117).



Şekil 3.3. Vagustim® Cihazı (<https://vagustim.io/vagus-nerve-stimulation-animal-research-2/> (01.01.2022))



Şekil 3. 4. Transkütanoz aurikular vagal sinir stimülasyonu



Şekil 3. 5. Sıçanda ve insanda transkütanoz aurikular vagal sinir stimülasyonu alanları
(Zheng L, Tang R, Zhou Z, 2021.)



Şekil 3. 6. Kulak elektrodunun yerleşimi

3.5 Sıçan Ağırlıklarının Tartılması

İlk ağırlık ölçümü kolit indüksiyonundan önce yapıldı. İkinci ağırlık ölçümü ise 10 günlük vagal sinir stimülasyonundan sonra yapıldı ve vücut son ağırlığı olarak kaydedildi (Şekil 3.7).



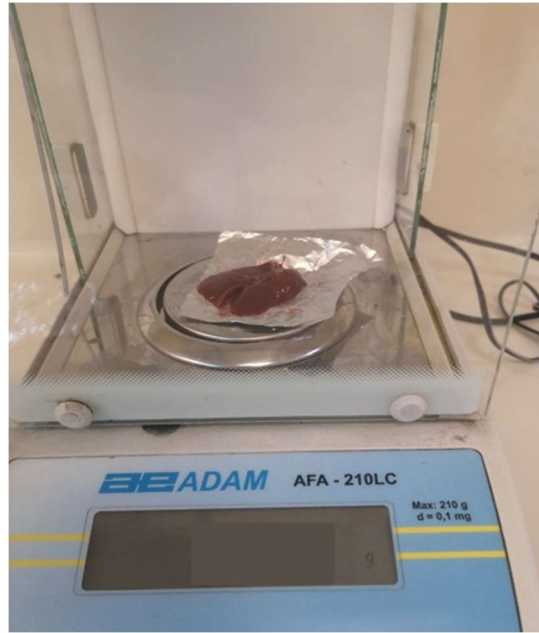
Şekil 3. 7. Sıçanların tartılması

3.6. Cerrahi işlem

Kolit indüksiyonunu takiben 10. günde sıçanlara (ketamin 150 mg / kg ve acepromazin 0,15 mg / kg, intramuskuler kullanılarak derin anestezi uygulandı. Ardından sıçanlar, transkardiyal olarak salin ile perfüze edildi. Karaciğer ve pankreas dokuları ile adrenal bezleri alındı. Deney gruplarına ait karaciğer, pankreas ve adrenal bez ağırlıkları tartıldı (Şekil 3.8 ve Şekil 3.9). Hayvanların kronik stres düzeyini göstermek için de adrenal bez ağırlığı /vücut son ağırlığı hesaplaması yapıldı (119).



Şekil 3. 8. Karaciğer dokusu



Şekil 3. 9. Karaciğerin tartılması

3.7. Histolojik Yöntem

3.7.1. Işık Mikroskopik Yöntem

Deney gruplarına ait karaciğer ve pankreas dokuları ışık mikroskopik inceleme amacıyla %4'lük paraformaldehit ile tespit edildi. Histolojik takip işlemleri sonrasında elde edilen parafin bloklardan mikrotom (RM 2245, Germany) ile 4 µm kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin (HE) ve Masson's Trichrome boyamalarına hazır hale getirildi.

3.7.2. Hematoksilen-Eosin (HE) Boyama Protokolü

Deney gruplarına ait karaciğer ve pankreas kesitleri deparafinizasyon işleminin sonrasında, azalan etil alkol serilerinde (%100, %90, %80 ve %70) 10'ar dakika süreyle tutuldu. Akan musluk suyunda yıkanan kesitler yıkama sonrasında 10 dakika Harris Hematoksilen solüsyonunda boyandı. Boyanma sonrasında tekrar 10 dakika akan suda yıkama işlemi gerçekleştirildi. Kesitler asit-alkol solüsyonuna batırılıp çıkarıldıktan sonra kesitlere akan musluk suyu altında tekrar 10 dakika yıkama yapıldı. Eosin boya solüsyonunda 10 dakika boyanan kesitler, tekrar 10 dakika akan musluk suyu ile yıkandı. Yıkama işleminin sonrasında dehidratasyon işlemi için sırasıyla %70, %80, %90 ve %100'lük artan etil alkol serilerinden geçirilen kesitler ksilolde bekletildi. Ardından entellan ile kapama işlemi gerçekleştirildi. Boyanan kesitlerden Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskopunda elde edilen görüntüler, Leica LAS V 4.9 programında değerlendirildi.

Karaciğer ve pankreas dokularında histopatolojik skorlamalar yapılarak karaciğerde santral ven alanı ile pankreas dokularında Langerhans adacık alanı ve Langerhans adacık sayısı belirlendi.

Karaciğerdeki histopatolojik değişimler için kullanılan skorlama değeri, inflamasyon skoru (Tablo 3.2) (120) ve nekroz skor toplanılarak birlikte değerlendirildi (Tablo 3.3) (121).

Tablo 3.2. Karaciğer inflamasyon skorlaması

| Skor | İnflamasyon |
|------|------------------------------------------|
| 0 | İnflamasyon yok; |
| 1 | Hafif lobüler/ hafif portal inflamasyon |
| 2 | Orta düzeyde lobüler/ portal inflamasyon |
| 3 | Şiddetli lobüler/portal inflamasyon |

Tablo 3.3. Karaciğer nekroz skorlaması

| Skor | Nekroz |
|------|-----------------------------------|
| 0 | Nekroz yok |
| 1 | <%10 karaciğer parankim nekrozu |
| 2 | %10-25 karaciğer parankim nekrozu |
| 3 | >%25 karaciğer parankim nekrozu |

Pankreas histopatolojik skorlamasında ise ödem (0-4 puan), asiner nekroz (0-4 puan), hemoraj ve yağ nekrozu (0-4 puan), inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon (0-4 puan) parametreleri kullanıldı (122).

3.7.3. Masson's Trichrome Boyama Protokolü

Deney gruplarına ait karaciğer doku kesitleri deparafinizasyon sonrasında boyamaya hazır hale getirildi. Karaciğer dokularında Masson Trichrome boyama kiti (Kod: RRSK20-100, Atom Scientific, United Kingdom) kullanılarak kollajen lif dağılımı değerlendirildi. Kit içerisinde yer alan Weigert'in Demirli Hematoksilen solüsyonu ile yaklaşık 30 dakika çekirdek boyaması gerçekleştirildi. %1'lik asit-alkol solüsyonundan geçirilen kesitler, tekrar yıkamaya alındı. Kesitler daha sonra Ponceau Fuchsin solüsyonu ile 5 dakika boyandı ve distile suda ile yıkandı. Fosfotungustik asit solüsyonu ile 15 dakika işlem yapılan kesitler sonrasında %2,5'lik asetik asit, %2'lik Metil Blue Solüsyonu ile 5 dakika boyandı. Suda yıkanan kesitler alkol serilerinden geçirilerek ksilole alındı ve kapama mediumu olan entellan ile kapatıldı. Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskobunda elde edilen görüntüler, Leica LAS

V4.9 programında değerlendirildi. Karaciğer kollajen lif alan yüzdesi mavi alanlar ImageJ (Java-based software program, National Institutes of Health) programı kullanılarak hesaplandı.

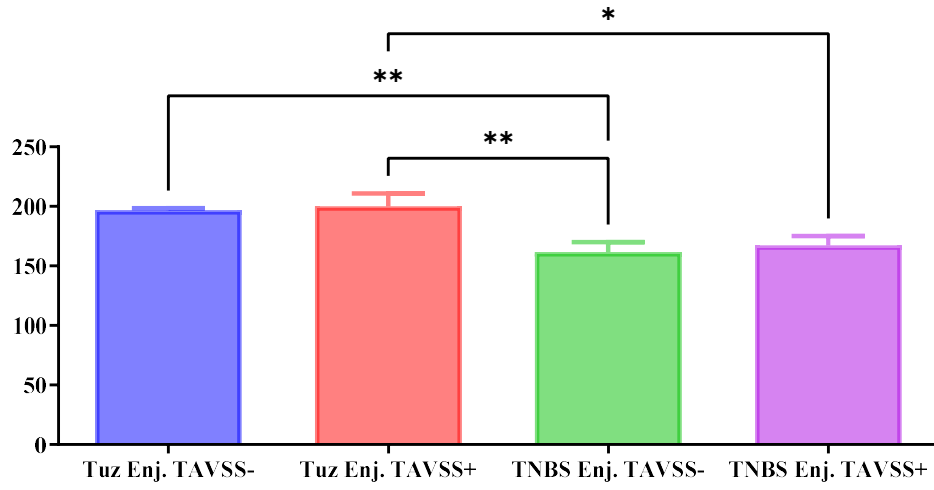
3.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Science, 22. sürüm) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Tukey testi ile tek yönlü varyans analizi yapıldı. Bulunan sonuçların p değeri 0,05'in altında ise anlamlı kabul edildi. Ayrıca, ortalama±standart sapma değeri hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Bulguları

Deney sonunda sıçanların vücut son ağırlıkları ölçüldü. Vücut son ağırlıklarının ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.1, Tablo 4.1). Hayvanların son vücut ağırlıklarının ortalaması incelendiğinde TAVSS (transkutanoz aurikular vagal sinir stimülasyonu) yapılmayan gruplardan tuz enjekte edilen grubun ağırlık ortalaması, TNBS (trinitrobenzen-sülfonik asit) enjekte edilen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). TAVSS yapılan grup 2 ve grup 4 arasında karşılaştırılma yapıldığında, tuz enjeksiyonu yapılan grubun (grup 2) TNBS enjeksiyonu yapılan gruba (grup4) göre vücut ağırlığı ortalaması yüksek bulundu ($p<0,05$). TNBS enjeksiyonu yapılan grup 3 ve grup 4 arasında da vücut ağırlığı karşılaştırması yapıldığında TAVSS uygulanan grubun (grup 4) ağırlığı, TAVSS uygulanmayan (grup 3) gruba göre fazla bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

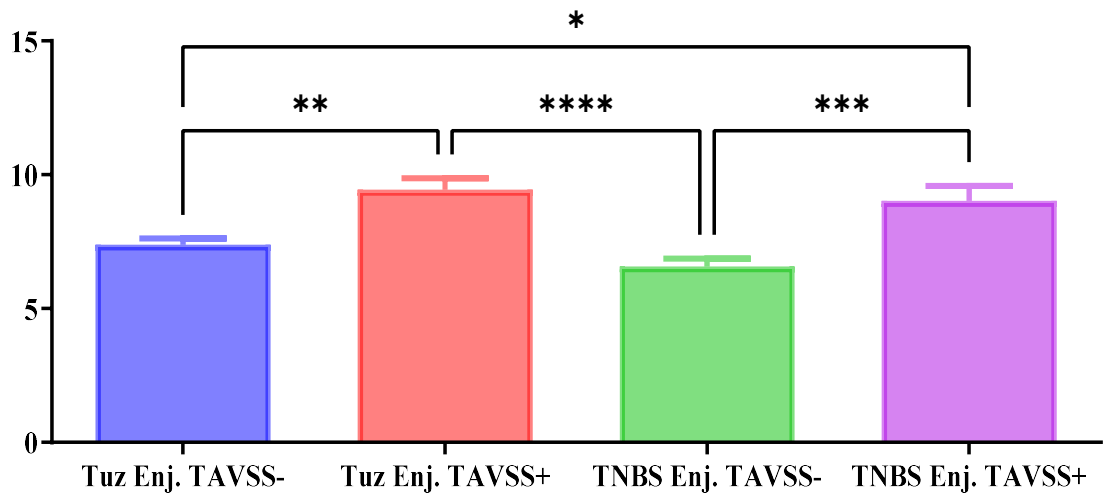


Şekil 4. 1. Deney gruplarının vücut son ağırlıklarının karşılaştırılması
(*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001)

Tablo 4. 1. Deney gruplarının vücut son ağırlıkları

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Vücut son ağırlığı (kg) | 196,789±5,17 | 200,125±30,32 | 161,667±24,56 | 167,333±18,83 |

Sıçanların karaciğer ağırlıklarının ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.2, Tablo 4.2). Tuz enjekte edilip TAVSS yapılmayan grubun ortalama karaciğer ağırlığı, tuz enjekte edilip TAVSS yapılan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,01$). TNBS enjeksiyonu yapılan ve TAVSS yapılmayan grubun ortalama karaciğer ağırlığı, TNBS enjeksiyonu ve TAVSS yapılan gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$).

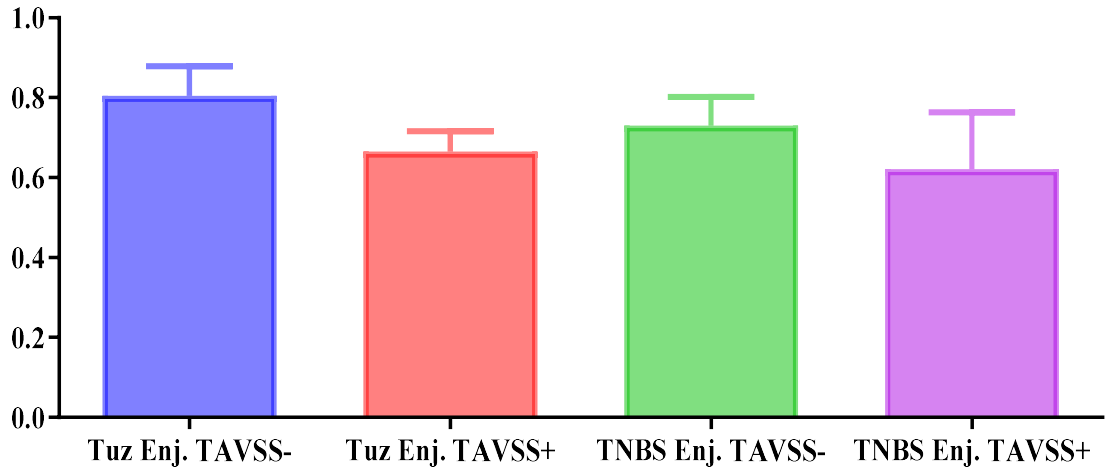


Şekil 4. 2. Deney gruplarının karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması
(* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$)

Tablo 4. 2. Deney gruplarının ortalama karaciğer ağırlıkları

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Karaciğer ağırlığı (g) | 7.397±0,61 | 9,446±1,20 | 6,583±0,87 | 9,030±1,36 |

Sıçanların pankreas ağırlıklarının ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.3, Tablo 4.3). Tuz enjekte edilen ve TAVSS yapılmayan grubun ortalama pankreas ağırlığı, TNBS enjekte edilen ve TAVSS yapılmayan gruba kıyasla daha yüksek bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

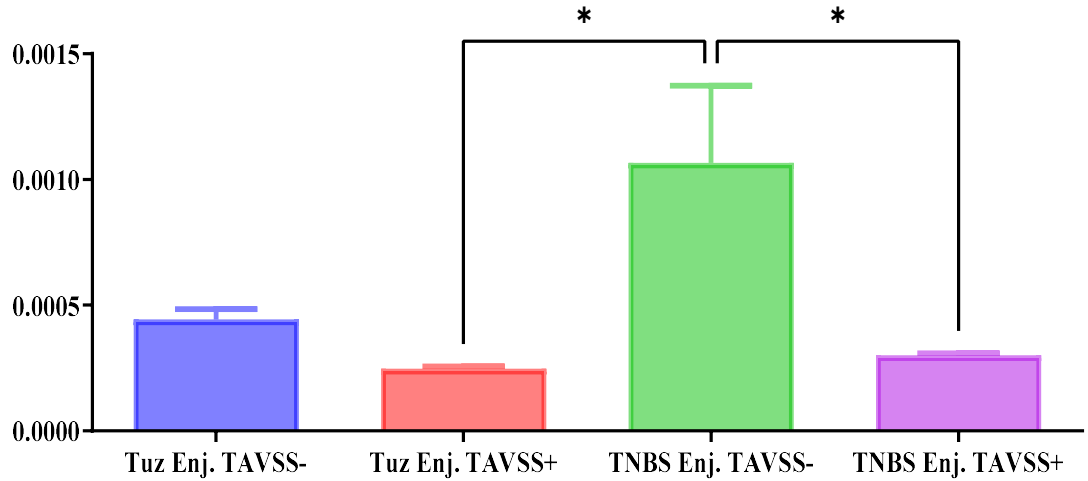


Şekil 4. 3. Deney gruplarının pankreas ağırlıklarının karşılaştırılması

Tablo 4. 3. Deney gruplarının pankreas ağırlık ortalamaları

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Pankreas ağırlığı (g) | 0,804±0,22 | 0,665±0,14 | 0,730±0,21 | 0,620±0,35 |

Sol adrenal bez/vücut son ağırlığı oranları hesaplandı. Bu oranların grup içi ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.4, Tablo 4.4). TNBS enjeksiyonu yapılan gruplardan, TAVSS yapılmayan grubun sol adrenal bez/vücut son ağırlığı oranının TAVSS yapılan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Tuz enjeksiyonu yapılan gruplar kıyaslandığında, TAVSS yapılan grubun sol adrenal bez/vücut son ağırlığı oranının TAVSS yapılmayan gruba göre daha yüksek olduğu bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).



Şekil 4. 4. Deney gruplarının sol adrenal bez/ vücut son ağırlık ortalamaları karşılaştırılması (* $p<0,05$)

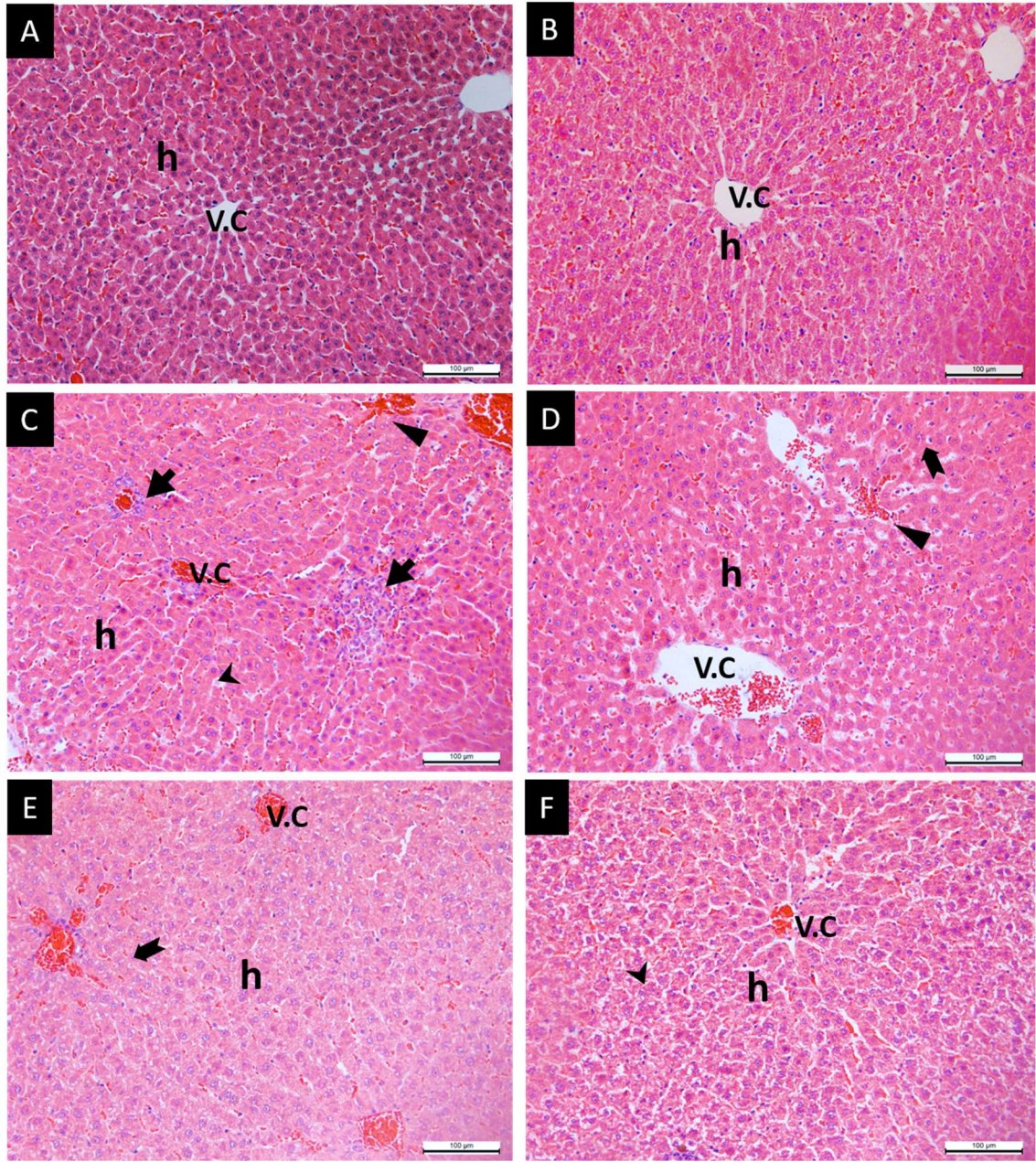
Tablo 4. 4. Deney gruplarının sol adrenal bez/vücut son ağırlık ortalamaları

| Ortalama \pm SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Sol adrenal bez/ vücut son ağırlığı | 0,00044 \pm 0,0001 | 0,00024 \pm 0,0003 | 0,00106 \pm 0,0009 | 0,00030 \pm 0,0004 |

4.2. Histolojik Bulgular

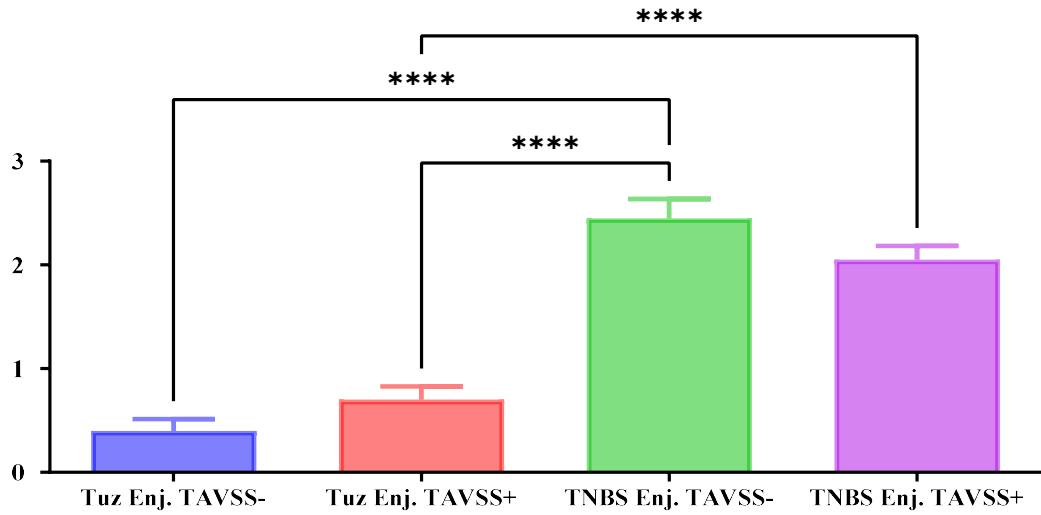
4.2.1. Karaciğer Histolojik Bulguları

Tuz enjeksiyonu yapılan gruplara (grup 1 ve 2) ait karaciğer kesitlerinde Hematoksilen Eosin boyama sonrası yapılan incelemelerde, vena centralis'den ışınsal olarak periferik uzanan poligonal forma sahip hepatositlerden oluşan kordonlar ve kordonlar arasında sinuzoidler izlendi. Asidofilik boyanma özelliği gösteren hepatositler normal histolojik yapıya sahipken kimi hepatositlerin çift çekirdekli olduğu gözlemlendi. Karaciğer sinüzoidal aralıklar normal düzenlenimdeydi (Şekil 4.5 A ve B). TNBS enjeksiyonu yapıp TAVSS yapılmayan grupta (grup 3), hepatosit yapılarında ve ışınsal düzenlenimde bozulmanın yanı sıra, bazı lobüller ve portal alanlarda inflamasyon dikkat çekti. Hepatositlerde bazı bölgelerde vakuolar dejenerasyon ve sinüzoidal konjesyon izlendi. Karaciğer parankimasında lokalize nekrotik alanlar izlenen bulgular arasındaydı (Şekil 4.5 C ve D). Hem TNBS enjeksiyonu hem de TAVSS yapılan gruba ait kesitlerde histopatolojik skorlama sonucunda dejeneratif bulguların kısmen azalsa da varlığını devam ettirdiği görüldü (Şekil 4.5 E ve F).



Şekil 4. 5. Deney gruplarına ait Hematoksilen-Eosin ile boyanmış karaciğer doku kesitleri. (A) Grup 1; (B) Grup 2, (C, D) Grup 3; (E, F) Grup 4, v.c (vena centralis), hepatosit (h), inflamatuvar alanlar (→), vakuolar değişiklikler (➤), nekroz (➤), konjesyon (➤) (HE, X200)

Sıçanların karaciğerleri için nekroz ve inflamasyon düzeyini belirleyen histopatolojik skorlama yapıldı. Bu skorların ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.6, Tablo 4.5). TNBS enjekte edilen gruplar kıyaslandığında TAVSS yapılan grubun skoru daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). TNBS enjeksiyonu yapılan ve TAVSS yapılmayan grubun histopatolojik skoru, tuz enjeksiyonu yapılan ve TNBS enjeksiyonu yapılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). TNBS enjeksiyonu ve TAVSS yapılan grubun skoru, tuz enjeksiyonu ve TAVSS yapılan grubun skoruna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

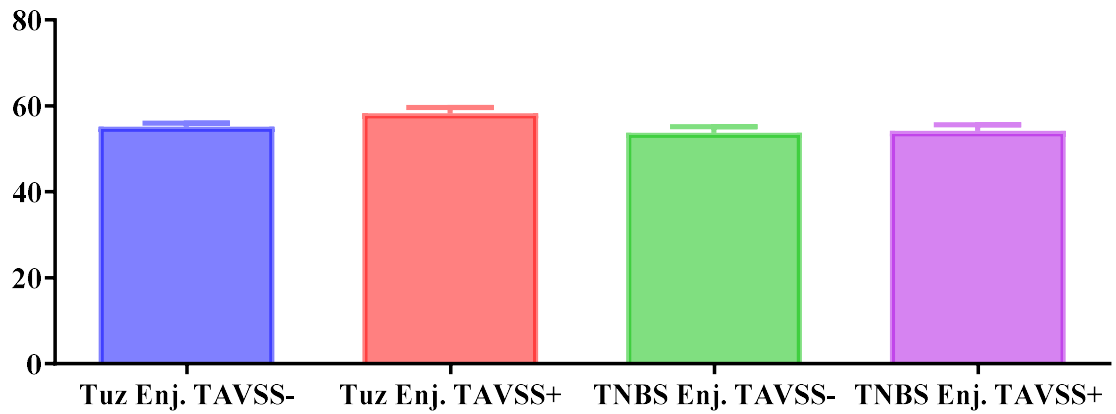


Şekil 4. 6. Karaciğer histopatolojik skor (***) $p<0,001$)

Tablo 4. 5. Karaciğer Histopatolojik Skor

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Karaciğer Histopato- lojik Skor | 0,4±0,50 | 0,7±0,57 | 2,45±0,82 | 2,05±0,60 |

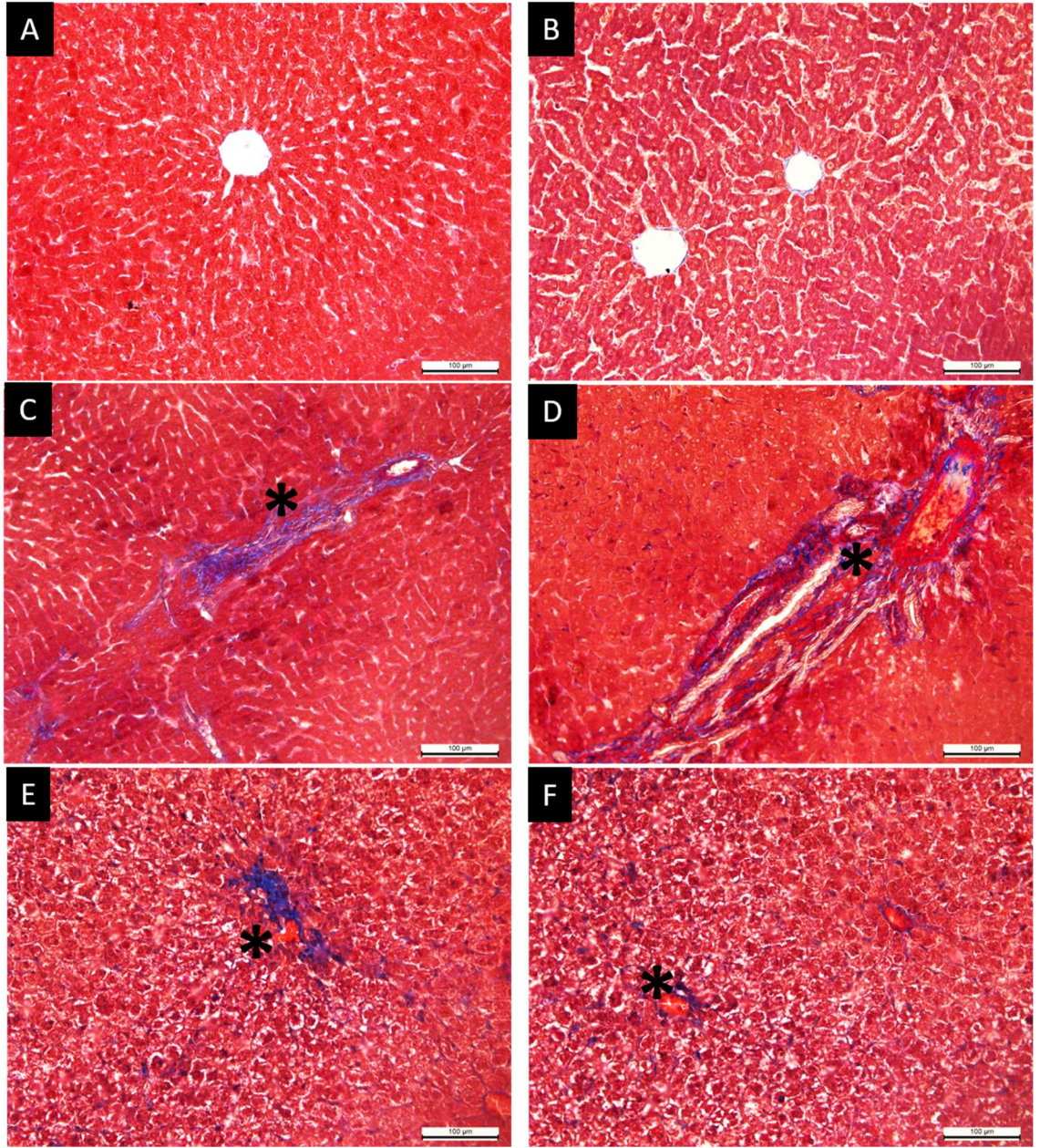
Sıçanların karaciğerlerinde vena centralis çapları ölçüldü. Bu değerlerin ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.7, Tablo 4.6). Tüm gruplar arasında vena centralis çapları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) ancak, TNBS enjeksiyonu yapılan gruplar kıyaslandığında TAVSS yapılmayan grubun vena centralis çaplarının ortalaması, TAVSS yapılan gruba göre daha düşük olarak saptandı.



Şekil 4. 7. Vena centralis çapı

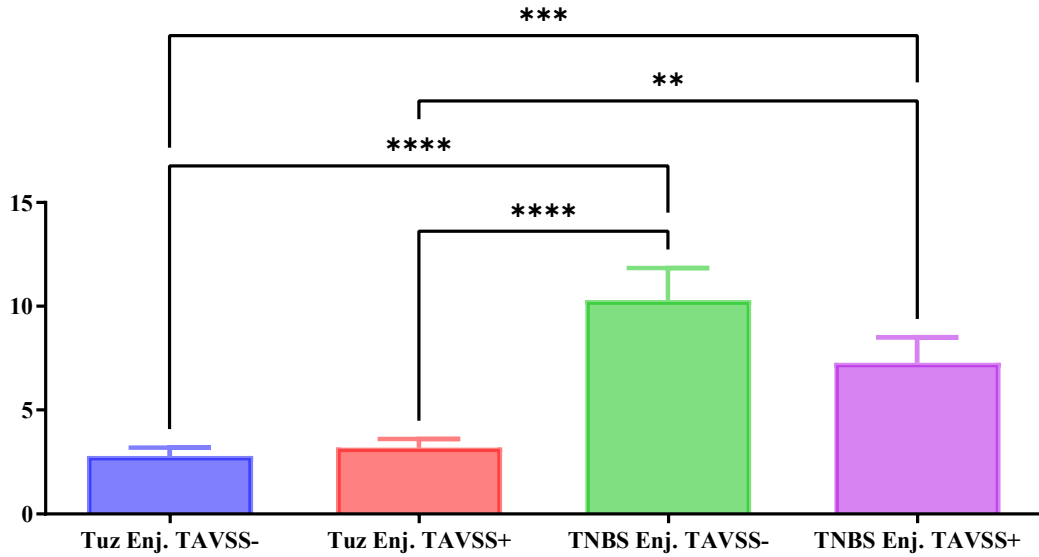
Tablo 4. 6. Vena centralis çapı

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Vena centralis çapı (µ) | 55149±109 | 58325±132 | 53747±166 | 54134±135 |



Şekil 4. 8. Deney gruplarına ait Masson' s Trichrome ile boyanmış karaciğer doku kesitleri. (A) Grup 1; (B) Grup 2, (C, D) Grup 3; (E, F) Grup 4, Kollajen lif (*) dağılımı mavi alanlar olarak izlenmekte (MT, X200)

Masson's Trichrome boyaması sonucunda kollajen lif alan yüzdeleri bulundu. Her bir grubun kollajen lif alan yüzdesi hesaplandı. Karaciğer dokuları gruplar arasında değerlendirildiğinde tuz enjekte edilen gruplar (grup 1 ve 2) arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmedi. TAVSS yapılmayan gruplar arasında tuz enjekte edilenlere göre TNBS enjekte edilenlerin kollajen lif dağılımında anlamlı olarak artış dikkati çekti ($p<0,0001$). TNBS enjekte edilen gruplardan TAVSS yapılmayan grupta TAVSS yapılan gruba kıyasla kollajen lif alan yüzdesinin azaldığı ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. TNBS enjekte edilen gruplardan TAVSS yapılmayan (grup 3) grubun karaciğerinde de izlenen fibrotik değişimlerin TNBS enjekte edilen ve TAVSS yapılan (grup 4) gruba göre kısmen de olsa azaldığı görüldü (Şekil 4.8 A-F).



Şekil 4. 9. Kollajen lif alan yüzdesi (** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$)

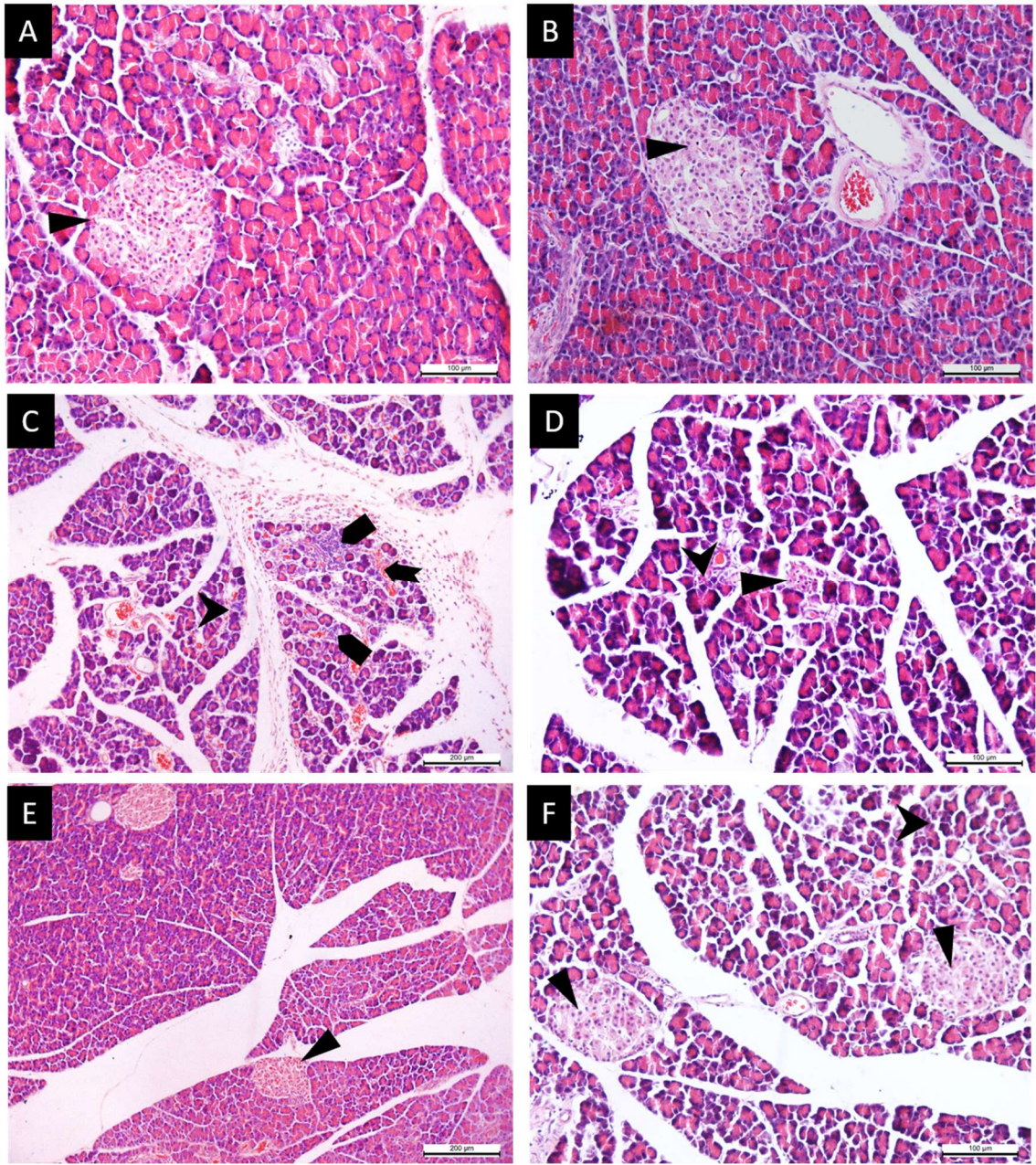
Tablo 4. 7. Kollajen lif alan yüzdesi

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Kollajen lif alan yüzdesi (%) | 2,79±2,6 | 3,19±2,3 | 10,28±6,9 | 7,27±5,7 |

4.2.2. Pankreas Histolojik Bulgular

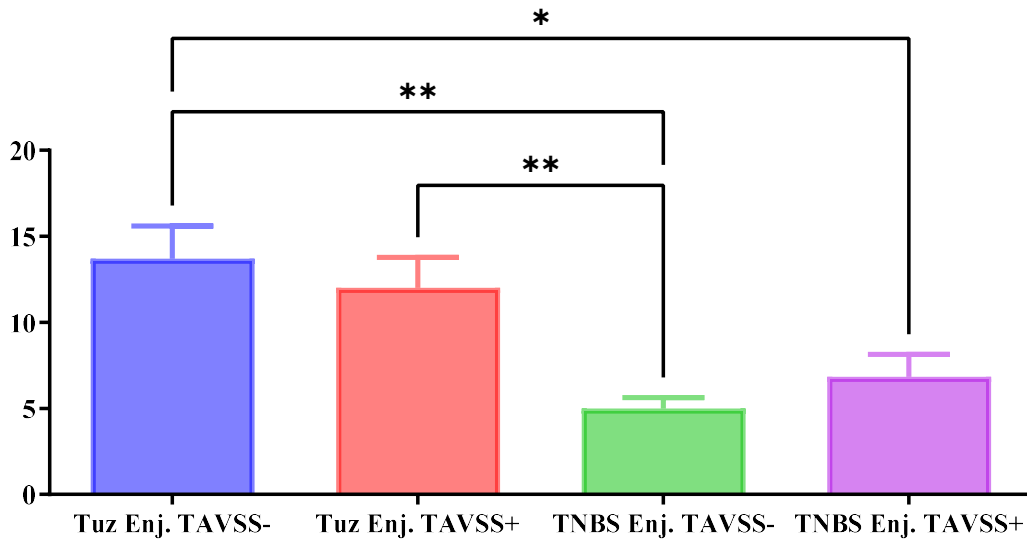
Grup 1 ve grup 2'ye ait Hematoksilen-Eosin ile boyanmış pankreas kesitlerinde, pankreatik asinus yapıları içeren ekzokrin bölüm ve Langerhans adacıklarını içeren endokrin alanlar normal histolojik yapıda izlendi. İnterlobüler bağ doku alanları, intralobüler kanal yapıları ve vaskularize oluşumlar normal histolojik yapıya sahipti. Langerhans adacıkları kordonlar şeklinde düzenlenirken asinus yapıları bazalde bazofilik, apikalde ise eozinofilik sitoplazmaya sahip hücreler içeriyordu (Şekil 4.10 A ve B).

Grup 3'e ait ekzokrin pankreas dokusunda, bazı alanlarda asiner nekroz, hemoraji ve perivasküler infiltrasyon izlendi. Bazı Langerhans adacıklarında hücreler arasındaki konjesyon dikkati çekti. İnterlobüler alanlarda lenfositik infiltrasyon belirlenirken ekzokrin pankreas bölümlerinde bazı asiner hücrelerde atrofi gözlemlendi (Şekil 4.10 C ve D). Grup 4'e ait kesitler değerlendirildiğinde, asiner atrofide ve lenfositik infiltrasyonda azalmanın izlendiği, bazı bölümlerde ise pankreatik histopatolojik değişimlerin sürdüğü dikkati çekti (Şekil 4.10 E ve F).



Şekil 4. 10. Pankreas dokusuna ait Hematoksilen-Eosin ile boyanmış kesitlere ait görüntüler. (A) Grup 1; (B) Grup 2, (C, D) Grup 3; (E, F) Grup 4, Langerhans adacıkları (▶), atrofik asinüsler (▶), perivasküler infiltrasyon (■) ve hemoraji (■) (HE, A, B, D, F: X200; C ve E: X100)

Sıçanların pankreaslarında langerhans adacıkları sayıldı. Her bir grup için bu değerlerin ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.11, Tablo 4.8). TAVSS yapılmayan gruplar arasında tuz enjeksiyonu yapılan grubun langerhans adacık sayıları, TNBS enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). TNBS enjeksiyonu yapılan gruplar incelendiğinde ise TAVS yapılan grupta langerhans adacık sayısı daha yüksekti, fakat fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

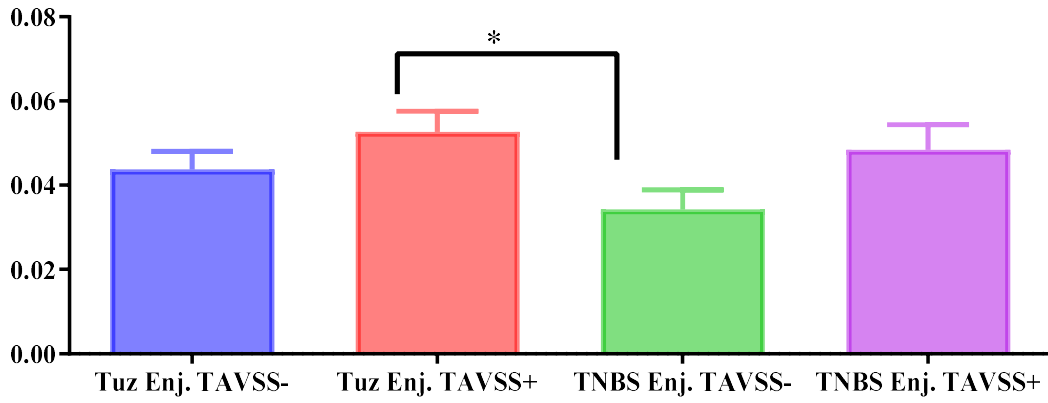


Şekil 4. 11. Langerhans adacık sayısı (* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

Tablo 4. 8. Langerhans adacık sayısı

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Langerhans adacık sayısı | 13.71±5,02 | 12±4,69 | 5±1,86 | 6,83±3,18 |

Sıçanların pankreaslarındaki langerhans adacıklarının alanı ölçüldü. Her bir grup için bu değerlerin ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.12, Tablo 4.9). TAVSS yapılan gruplar arasında TNBS enjeksiyonu yapılan grubun adacık alanlarının daha düşük olduğu izlendi. Tuz enjekte edilen gruplardan TAVSS yapılmayan gruptaki adacık alanları TAVSS yapılan gruba göre daha düşük bulundu. Fakat bu farkların ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

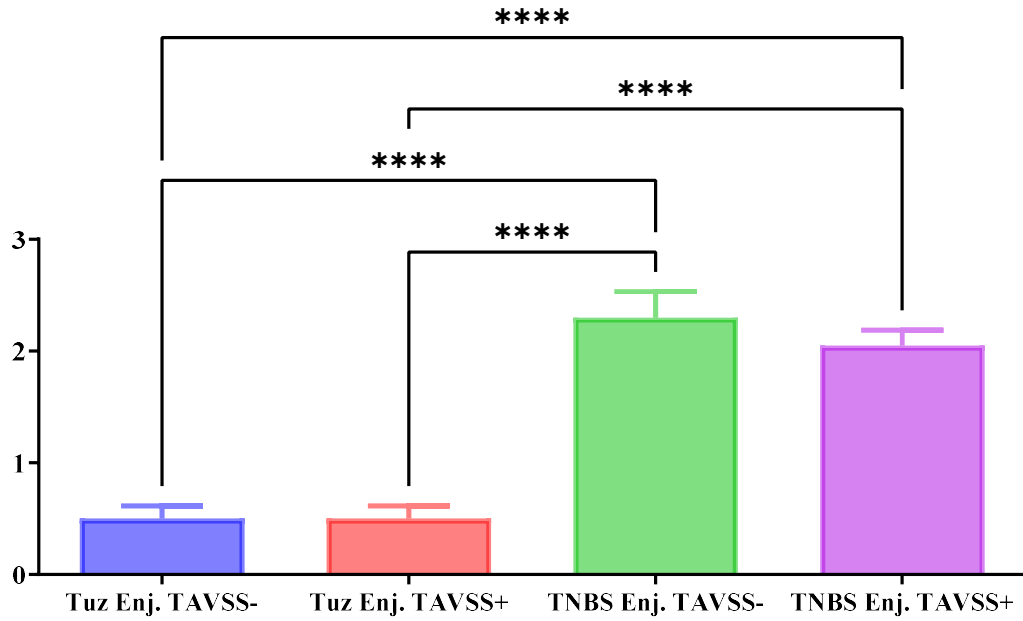


Şekil 4. 12. Langerhans adacık alanı (* $p<0,05$)

Tablo 4. 9. Langerhans adacık alanı

| Ortalama±SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Langerhans adacık alanı(µ) | 0,043±0,002 | 0,052±0,004 | 0,034±0,004 | 0,048±0,006 |

Sıçanların pankreaslarına ait histopatolojik skorlama yapıldı. Bu skorlar gruplar arasında karşılaştırıldı (Şekil 4.13, Tablo 4.10). TAVSS yapılmayan gruplar arasında TNBS enjeksiyonu yapılan grubun histopatolojik skoru, tuz enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). TAVSS yapılan gruplar arasında da TNBS enjeksiyonu yapılan grubun histopatolojik skoru, tuz enjeksiyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). TNBS enjekte edilen gruplar incelendiğinde ise TAVSS yapılmayan grubun pankreas histopatolojik skoru, TAVSS yapılan gruba göre daha yüksekti fakat istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 4. 13. Pankreas histopatolojik skor (***) $p<0,001$)

Tablo 4. 10. Pankreas histopatolojik skor

| Ortalama \pm SS | Grup 1 Tuz / TAVSS (-) | Grup 2 Tuz / TAVSS (+) | Grup 3 TNBS/ TAVSS (-) | Grup 4 TNBS/ TAVSS (+) |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Pankreas histopatolojik skor | 0,5 \pm 0,51 | 0,5 \pm 0,51 | 2,3 \pm 1,03 | 2,05 \pm 0,60 |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı; dünya üzerinde birçok insanı etkileyen, nedeni bilinmeyen, kronik bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere her iki tipi de yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, bazen depresyon ve anksiyeteye yol açabilmektedir (123).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının epidemiyolojik, immünolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerine yönelik bir çok çalışma bulunmaktadır (124); fakat, hastalığın ekstraintestinal bulgularından olan karaciğer ve pankreas etkilenimi, yaygın olarak görülmesine rağmen yeterince araştırılmamıştır.

Duan ve arkadaşları (2020), fareler üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, vitexin adlı maddenin inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı karaciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit modeli kullanılmış ve deneklerin karaciğerlerindeki hasarın histopatolojisi Hematoksilin-Eosin boyamasıyla incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda kolitin karaciğerde inflamasyona ve hepatosit nekrozuna yol açtığı belirtilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da TNBS enjeksiyonu ile kolit yapılan hayvanların karaciğerlerine ait kesitlerde inflamatuvar ve nekrotik alanlar izlenmiştir.

Lunder ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığında primer sklerozan kolanjit görülme sıklığı araştırılmıştır. Norveç'te 1990-1993 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış 470 kişide 20 yıl sonra primer sklerozan kolanjit bulgularını taramışlardır. Hastaların %7'sinde primer sklerozan kolanjit saptadıklarını, %65'inde ise primer sklerozan kolanjit'i işaret eden biyokimyasal belirteçleri bulduklarını ifade etmişlerdir. Ancak bu son grup hastaların klinik semptom göstermediğini rapor etmişlerdir (125). Bizim çalışmamızda da kolit gruplarında karaciğer dokusunda kollajen liflerde artış görülmüştür, bu artışın ilerleyen zamanlarda gelişecek olan skleroz'un belirtisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Değer ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda TNBS ile indüklenen kolitte oksidatif hasar ve apopitoz incelenmiştir. Kolitte glutaminin kolonda ve pankreastaki hasara yönelik tedavi edici etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, 28 erkek sıçan rastgele 4 gruba ayrılmış; grup 1'e yalnızca TNBS enjekte edilmiş, grup 2'ye TNBS enjeksiyonu yapıp glutamin verilmiş, grup 3'e ise yalnızca glutamin verilmiş, grup 4'e ise salin verilmiştir. Çalışma sonucunda, Hematoksilen-Eosin ile boyanan pankreas kesitlerinde intertisyel ödem ve asiner vakuolizasyon görüldüğü ve glutamin tedavisinin pankreas dejenerasyonu için koruyucu etkisi olabileceği bildirilmektedir (126). Bizim çalışmamızda da TNBS ile geliştirilen kolit sonucunda pankreasta dejenerasyon görülmüştür. Transaurikular vagal sinir stimülasyonu sonucunda da pankreasta asiner hücrelerdeki atrofide azalma saptanmıştır. Lenfositik infiltrasyonda da bir miktar azalma olduğu gözlenmiştir.

Günümüzde inflamatuvar bağırsak hastalığı medikal ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır, fakat gerek ilaç yan etkileri gerekse hastalığın nüksü, hem hastalar hem de bu alanda çalışan hekimler için problem oluşturmaktadır. Crohn hastalığı olan kişilerin %35'inde bozulmuş parasempatik aktivite sonucu sempatik sistemin baskınlığı görülmektedir (127). Son zamanlarda, inflamatuvar yanıtları modüle etmede nervus vagus'un rolüne odaklanılmaktadır.

Ghia ve arkadaşları (2007) tarafından fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, nervus vagus'un birkaç hafta boyunca devam eden kolit üzerinde antiinflamatuvar etkisi araştırılmıştır. Dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit modeli kullanılarak, bir gruba vagotomi yapılmış, diğer gruba yapılmamıştır. Gruplar arasında inflamatuvar belirteçler ve sitokin profilleri incelendiğinde, vagotomize edilmiş farelerdeki inflamasyon, kontrol grubuna göre daha şiddetli bulunmuştur. Bu da, nervus vagus'un inflamatuvar bağırsak hastalığında koruyucu rolü olabileceğine işaret etmektedir (128).

Meregnani ve arkadaşları 2011 yılında sıçanlarda TNBS ile indüklenen deneysel kolit modelinde nervus vagus stimülasyonunun inflamatuvar bağırsak hastalığına etkisini araştırmışlardır. Nervus vagus stimülasyonu servikal bölgeye cerrahi olarak yerleştirilen bir stimulator ile gerçekleştirilmiş ve art arda 5 gün boyunca, günde 3 saat stimülasyon yapılmıştır. Nervus vagus stimülasyonu yapılan sıçanlarda kilo kaybının düzeldiği ve inflamatuvar belirteçlerin olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir (129). Çalışmamızda da TAVSS'nun sıçanlarda kolite bağlı kilo kaybını azalttığı dikkati çekmiştir.

Rawat ve arkadaşları tarafından 2019 yılında sıçanlar üzerinde yapılan araştırmada, transkutanöz aurikular nervus vagus stimülasyonunun 2-Dimethylhydrazine ile indüklenen colon kanserindeki etkinliği incelenmiştir. Sonuç olarak transkutanöz aurikular nervus vagus stimülasyonunun otonomik fonksiyonu düzelttiği, oksidatif hasarı azalttığı, kolinerjik anti-inflamatuvar yolun aktivasyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Transkutanöz aurikular nervus vagus stimülasyonu mitokondriyal apoptozu artırarak 2-Dimethylhydrazine'in kanserojen etkilerini önlemiştir (115). Çalışmamızda da kolitle birlikte gelişen karaciğer ve pankreas hasarlarında TAVSS iyileşme sağlamıştır.

Bu çalışmada; TNBS ile indüklenen kolitin, sıçanlarda vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu ve stres düzeyini artırdığı saptanmıştır. Hematoksilen-Eosin ile boyanan kesitlerde kolitin karaciğer dokusunda inflamasyona, hepatosit yapılarında bozulmaya ve parankimasının bazı alanlarında nekroza neden olduğu görülmüştür. Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunun, bu dejeneratif bulguları azalttığı ancak, dejenerasyona tam olarak engel olamadığı belirlenmiştir. Masson's Trichrome ile boyanan kesitlerde karaciğer dokusunda kollajen dokusunun artışıyla birlikte fibrotik değişikliklere ve inflamatuvar alanlara rastlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu karaciğerdeki fibrotik değişiklikleri azaltmıştır. Pankreas dokusunda ise; kolitin Langerhans adacıklarının sayısını ve alanını azalttığı izlenmiştir. Bu sonuç, pankreasın endokrin fonksiyonlarında bozulmayı düşündürmüştür. Ekzokrin pankreasın histopatolojik skorlaması sonucunda ise; TNBS enjekte edilen gruplarda ekzokrin pankreas dejenerasyonu dikkati çekmiştir. Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonu ekzokrin pankreas dejenerasyonunu azaltmış ancak, bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, sıçanlarda TNBS ile indüklenen kolitin karaciğer ve pankreas'ta histopatolojik değişikliklere yol açtığı ve transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunun bu değişiklikler üzerinde belirli ölçüde iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, çalışmamızın inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Transkutanöz aurikular vagal sinir stimülasyonunun, kolay uygulanabilir, non-invaziv, minimal yan etkili olması ve nervus vagus'un anti-inflamatuvar etkisini açığa çıkarması nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalığında umut verici olduğunu ancak, ileri deneysel araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Baron JH. Inflammatory bowel disease up to 1932. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*. 2000;67(3):174-89.
2. Jowett S, Seal C, Pearce M, Phillips E, Gregory W, Barton J, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004;53(10):1479-84.
3. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(9):1399.
4. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(11):1879-86.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. e4.
6. Ballester Ferré MP, Bosca-Watts MM, Minguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *Medicina Clínica*. 2018:26-33.
7. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. Up to date [online]. 2011.
8. Park SH, Kim D, Ye BD, Yang S-K, Kim J-H, Yang D-H, et al. The Characteristics of Ulcerative Colitis Associated With Autoimmune Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013;47(6):520-5.
9. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(7):1404-10.
10. Benjamin I, Griggs RC, Fitz JG. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
11. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96(2):795-803.
12. Cheng J, Shen H, Chowdhury R, Abdi T, Selaru F, Chen JDZ. Potential of Electrical Neuromodulation for Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;26(8):1119-30.
13. Briand M-M, Gosseries O, Staumont B, Laureys S, Thibaut A. Transcutaneous Auricular Vagal Nerve Stimulation and Disorders of Consciousness: A Hypothesis for Mechanisms of Action. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(933).
14. Hou PW, Hsu HC, Lin YW, Tang NY, Cheng CY, Hsieh CL. The History, Mechanism, and Clinical Application of Auricular Therapy in Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:495684.
15. Xavier RJ, Podolsky D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427-34.
16. Rubin G, Hungin A, Kelly P, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(12):1553-9.
17. Loftus E, Silverstein M, Sandborn W, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336-43.

18. Uran BÖ, Yüksel ES, Avdal EÜ, Arkan B. İnflamatuvar barsak hastalıklarında epidemiyolojik özellikler ve hastalık farkındağı; İzmir örneğı ile kesitsel bir çalışma. akademik gastroenteroloji dergisi. 2019;18(3):112-9.
19. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. American journal of epidemiology. 2006;164(7):615-23.
20. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. Journal of Crohn's and Colitis. 2021.
21. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. Journal of clinical gastroenterology. 2009;43(1):51-7.
22. Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. Surgical Clinics. 2015;95(6):1105-22.
23. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. Oxford University Press Oxford, UK; 2011. p. 1-5.
24. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015;12(4):205-17.
25. Snapper SB, Podolsky DK. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. UpToDate [online]. 2008.
26. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott R, et al. Enhand secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clinical & Experimental Immunology. 1993;94(1):174-81.
27. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14⁺ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. The Journal of clinical investigation. 2008;118(6):2269-80.
28. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1756-67. e1.
29. Wanner M, Martin BW, Autenrieth CS, Schaffner E, Meier F, Brombach C, et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. Preventive medicine reports. 2016;3:177-84.
30. Narula N, Fedorak RN. Exercise and inflammatory bowel disease. Canadian Journal of Gastroenterology. 2008;22(5):497-504.
31. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. World journal of gastroenterology. 2016;22(27):6296.
32. Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease: what is the evidence? Nutrition in Clinical Practice. 2015;30(4):462-73.
33. Li J, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. Official journal of the American College of Gastroenterology. 2004;99(6):1129-33.
34. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(1):57-62.
35. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? Official journal of the American College of Gastroenterology. 2009;104(5):1298-313.

36. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-9.
37. Goode T, O'Connell J, Sternini C, Anton P, Wong H, O'Sullivan GC, et al. Substance P (neurokinin-1) receptor is a marker of human mucosal but not peripheral mononuclear cells: molecular quantitation and localization. *The Journal of Immunology*. 1998;161(5):2232-40.
38. Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0416.
39. Allison M, Hamilton-Dutoit S, Dhillon A, Pounder R. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1987;65(3):985-95.
40. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen O, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(3):260-6.
41. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
42. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(12):1247-56.
43. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1990;85(6).
44. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1131-4.
45. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. *UpToDate (online)*. 2012.
46. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):924-33.
47. Rasmussen H, Fallingborg J, Mortensen P, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen S. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(6):604-10.
48. Loftus E, Harewood G, Loftus C, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister A, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54(1):91-6.
49. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Poen AC, Witteman BJ, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(12):2270-6.
50. Friedman G, Bitton A. Overview of hepatobiliary disorders in patients with inflammatory bowel disease. 2020.
51. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus Jr EV, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology*. 2007;102(2):344-50.
52. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):417-20.

53. Margalit M, Elinav H, Ilan Y, Shalit M. Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(12):1338-42.
54. Ball WP, Baggenstoss AH, Barga JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol (Chic).* 1950;50(3):347-58.
55. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 18:39-41.
56. Park SH, Kim D, Ye BD, Yang SK, Kim JH, Yang DH, et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):520-5.
57. Schafer TW, Bemiller TA. Acute pancreatitis as the first presentation of ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology.* 2001;33(1):86-7.
58. Eckmann L. Ingrid Ordás, Lars Eckmann, Mark Talamini, Daniel C Baumgart, William J Sandborn. *Lancet.* 2012;380:1606-19.
59. Lee JC. Predicting the course of IBD: light at the end of the tunnel? *Digestive Diseases.* 2012;30(Suppl. 1):95-9.
60. Bryant RV, Brain O, Travis SP. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2015;50(1):90-112.
61. Benjamin I, Griggs RC, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015. 424 p.
62. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. *Nöroanatomi, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019: 258-253.*
63. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut.* 2002;51(suppl 1):i29-i33.
64. Gövsa Gökmen F. *Sistematik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003. 815-21 p.*
65. Guyton AC, Hall HH. *Tıbbi Fizyoloji (13. baskı), Yeğen BÇ (editor), Elsevier İstanbul, 2013:775-773.*
66. Zagon A. Does the vagus nerve mediate the sixth sense? *Trends in neurosciences.* 2001;24(11):671-3.
67. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi, 5. baskı, Güneş Tıp Kitabevler, Ankara, 2014:149-53.*
68. Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji (11. baskı), Başaklar AC (editor), Palme Yayıncılık, Ankara, 2011: 132-146.*
69. Eşrefoğlu M. *Embriyoloji, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017: 98-112.*
70. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas, Baykal B (editor). Palme Yayıncılık, Ankara, 2014:642-628.*
71. Ovale WK, C NP. *Netter Temel Histoloji, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2015; 148.*
72. Mescher AL. *Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas (14. baskı), Solakoğlu S. (editor): Güneş Tıp Kitabevleri, İzmir, 2019, 329,423.*
73. Yıldırım M. *Sistematik Anatomi. İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri; 2017. 514 p.*
74. Standring S. *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice (42nd edition), Elsevier, 2016; 1237-1453.*
75. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature—An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger.* 2019;221:115-24.
76. Falin L. The development and cytodifferentiation of the islets of Langerhans in human embryos and fetuses. *Cells Tissues Organs.* 1967;68(1):147-68.

77. Dupouy J, Chatelain A, Dubois M. Normal development of cells with somatostatin immunoreactivity in the pancreas and duodenum of the rat fetus and newborn. *Cell and tissue research*. 1983;231(2):463-8.
78. Reurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stüber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med*. 1995;182(5):1281-90.
79. Qin H-Y, Wu JC, Tong X-D, Sung JJ, Xu H-X, Bian Z-X. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(2):164-74.
80. Ohtsuka Y, Sanderson IR. Dextran sulfate sodium—Induced inflammation is enhanced by intestinal epithelial cell chemokine expression in mice. *Pediatric research*. 2003;53(1):143-7.
81. Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: a murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. *The Journal of experimental medicine*. 1998;188(10):1929-39.
82. Pricolo VE, Madhere SM, Finkelstein SD, Reichner JS. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *Journal of surgical research*. 1996;66(1):6-11.
83. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *The Korean journal of physiology & pharmacology*. 2014;18(4):279-88.
84. Valsalva A. *De Aura Humana Tractatus and Trajecti ad Rhenum Urecht*. Trajecti ad Rhenum. 1704.
85. Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, Gourine AV, Gharabaghi A, Hasan A, et al. International consensus based review and recommendations for minimum reporting standards in research on transcutaneous vagus nerve stimulation (version 2020). *Frontiers in human neuroscience*. 2021;14:409.
86. Vieira A, Reis AM, Matos LC, Machado J, Moreira A. Does auriculotherapy have therapeutic effectiveness? An overview of systematic reviews. *Complementary therapies in clinical practice*. 2018;33:61-70.
87. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992;33(6):1005-12.
88. Lanska DJ. JL Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*. 2002;58(3):452-9.
89. Zabara J. Time course of seizure control to brief, repetitive stimuli. *Epilepsia*. 1985;26:518.
90. Morris III GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-Based Guideline Update: Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy: Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2013;13(6):297-303.
91. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(7):847-55.
92. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(29):8284-9.
93. Lehtimäki J, Hyvärinen P, Ylikoski M, Bergholm M, Mäkelä JP, Aarnisalo A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta oto-laryngologica*. 2013;133(4):378-82.
94. Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part II. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2016;56(2):259-66.

95. Howland RH. Vagus nerve stimulation. *Current behavioral neuroscience reports*. 2014;1(2):64-73.
96. Gaul C, Diener H-C, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia*. 2016;36(6):534-46.
97. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud P, Ali A, Lindert R, et al. Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain stimulation*. 2018;11(6):1225-38.
98. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain stimulation*. 2015;8(3):624-36.
99. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):1-9.
100. Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A, Cady R, Simmons K. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014;34(12):986-93.
101. Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology*. 2015;84(12):1249-53.
102. Badran BW, Mithoefer OJ, Summer CE, LaBate NT, Glusman CE, Badran AW, et al. Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain Stimulation*. 2018;11(4):699-708.
103. Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert review of medical devices*. 2018;15(8):527-39.
104. Badran BW, Brown JC, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, et al. Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). *Brain stimulation*. 2018;11(4):947.
105. Burger AM, Verkuil B. Transcutaneous nerve stimulation via the tragus: are we really stimulating the vagus nerve? *Brain Stimul*. 2018;11(4):945-6.
106. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, Panetsos F, Gines RF, Papa M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation II—an engineering perspective. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:772.
107. Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1998;20(4):253-7.
108. Napadow V, Edwards RR, Cahalan CM, Mensing G, Greenbaum S, Valovska A, et al. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain medicine*. 2012;13(6):777-89.
109. Morris J, Straube A, Diener H-C, Ahmed F, Silver N, Walker S, et al. Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache. *The journal of headache and pain*. 2016;17(1):1-9.
110. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, Panetsos F, Gines RF, Papa M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I—a physiological perspective. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:854.
111. Kerr FW. Structural relation of the trigeminal spinal tract to upper cervical roots and the solitary nucleus in the cat. *Experimental neurology*. 1961;4(2):134-48.

112. Jean A. The nucleus tractus solitarius: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects. *Archives internationales de physiologie, de biochimie et de biophysique*. 1991;99(5):A3-52.
113. Zerbi V, Floriou-Servou A, Markicevic M, Vermeiren Y, Sturman O, Privitera M, et al. Rapid reconfiguration of the functional connectome after chemogenetic locus coeruleus activation. *Neuron*. 2019;103(4):702-18. e5.
114. Giorgi A, Migliarini S, Galbusera A, Maddaloni G, Mereu M, Margiani G, et al. Brain-wide mapping of endogenous serotonergic transmission via chemogenetic fMRI. *Cell reports*. 2017;21(4):910-8.
115. Rawat JK, Roy S, Singh M, Guatam S, Yadav RK, Ansari MN, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway to counteract 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in albino wistar rats. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:353.
116. Kong J, Fang J, Park J, Li S, Rong P. Treating depression with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: state of the art and future perspectives. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:20.
117. Vagus Nerve Stimulation (VNS) Device For Animal Research. <https://vagustim.io/vagus-nerve-stimulation-animal-research-2/> (01.01.2022).
118. Zheng L, Tang R, Zhou Z. TaVNS reduces inflammatory responses in a L-NAME-induced rat model of pre-eclampsia. *Biocell*. 2021;45(5):1231.
119. Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;291(5):E965-E73.
120. Duan S, Du X, Chen S, Liang J, Huang S, Hou S, et al. Effect of vitexin on alleviating liver inflammation in a dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;121:109683.
121. Zhang L, Zhao Y, Fan L, Xu K, Ji F, Xie Z, et al. Tectorigenin protects against experimental fulminant hepatic failure by regulating the TLR4/mitogen-activated protein kinase and TLR4/nuclear factor- κ B pathways and autophagy. *Phytotherapy Research*. 2019;33(4):1055-64.
122. Fusco R, Cordaro M, Siracusa R, D'Amico R, Genovese T, Gugliandolo E, et al. Biochemical evaluation of the antioxidant effects of hydroxytyrosol on pancreatitis-associated gut injury. *Antioxidants*. 2020;9(9):781.
123. Nordin K, Pählman L, Larsson K, Sundberg-Hjelm M, Löf L. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(4):450-7.
124. Kim H-S, Berstad A. Experimental colitis in animal models. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(7):529-37.
125. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;151(4):660-9.e4.
126. Değer C, Erbil Y, Giriş M, Yanik BT, Tunca F, Olgaç V, et al. The Effect of Glutamine on Pancreatic Damage in TNBS-Induced Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006;51(10):1841-6.

127. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(4):361-6.
128. Ghia J-E, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2007;293(4):G711-G8.
129. Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, et al. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Autonomic Neuroscience*. 2011;160(1):82-9.





EKLER

EK-1

Evrak Tarihi ve Sayısı: 04.06.2021-E.98576



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-66332047-604.01.02-98576
Konu : Değerlendirme ve Onay

04.06.2021

Sayın Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU
Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Meltem BAHÇELİOĞLU, Ece ALİM, Saadet Özen AKARCA DİZAKAR ve Ayhan SOYLU'dan oluşan, G.Ü.ET-21.041 kod numaralı ve "*DeneySEL Kolit Modelinde, Transauricular Vagal Stimülasyonun Enterik Sinir Sistemi Sinaps Oluşumu ve Bağırsak Morfometrisi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-21.041 and entitled "*Investigation of the Effects of Transauricular Vagal Stimulation on Enteric Nervous System Synapse Formation and Intestinal Morphometry in Experimental Colitis Model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

Hayvan Türü : Sıçan Sprague Dawley
Hayvan Sayısı : 36

Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS4ZA2CD48

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/belgedogrulama.aspx>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :61 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel : (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta : hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :<http://hadyek.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi :gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Evrak Tarih ve Sayısı: 30.12.2021-E.249706



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-66332047-604.01.02-249706
Konu : Değerlendirme ve Onay

30.12.2021

Sayın Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU
Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Daha önce 04.06.2021 tarih ve E.98576 sayılı yazımız ile onay alan, araştırmacı grubu Meltem BAHÇELİOĞLU, Ece ALİM, Saadet Özen AKARCA DİZAKAR ve Ayşe SOYLU'dan oluşan G.Ü.ET-21.041 kod numaralı ve "*Deneysel Kolit Modelinde, Transauricular Vagal Stimülasyonun Enterik Sinerjik Sistemi Sinaps Oluşumu ve Bağırsak Morfometrisi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma önerisi ile ilgili alınan 30.07.2021 tarihli dilekçe konusu Kurulumuzun **27.08.2021** tarih ve **06** sayılı toplantısında incelenmiş olup,

Çalışmanızda iki hayvan grubunda yaşanan kayıplardan ötürü istatistiksel değerlendirmelerin sağlıklı yapılabilmesi için 6 adet Sprague-Dawley Sıçanın eklenmesi ile hayvan deneyleri aşamasının gerçekleştirilmesine katılmak üzere araştırmacı grubuna Kerem ATALAR ve Özgenur KOÇAK'ın da dahil edilmesi ile ilgili talebin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BSRCRR1RF2 Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Takip Adresi : <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/belgedogrulama.aspx>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

03.01.2022

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜĞÜ'NE

Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nca onaylanmış olan G.Ü.ET-21.041 kod numaralı "Deneysel Kolit Modelinde Transauricular Vagal Stimulasyonun Enterik Sinir Sistemi Sinaps Oluşumu ve Bağırsak Morfometrisi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı araştırmamızda kullanılan hayvanların karaciğer ve pankreas dokularının, Prof. Dr. Rabet GÖZİL danışmanlığında Özgenur KOÇAK'ın "Deneysel Kolit Modelinde Karaciğer ve Pankreasta Görülen Morfometrik Değişiklikler ve Vagal Stimulasyonun Kronik Dönemde Bu Değişiklikler Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi" isimli tez çalışmasında kullanılması tarafımızca uygun bulunarak onaylanmıştır.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Öğr. Gör. Dr. Ece ALİM

Arş. Gör. Dr. Saadet Özen AKARCA DİZAKAR

Arş. Gör. Ayşe SOYLU

Dr. Öğr. Üyesi Kerem ATALAR

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Özgenur KOÇAK

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni Durumu:

Tel:

email: ozgenuroz

Yazışma Adresi:

EĞİTİM

Derece

Kurum

Mezuniyet Tarihi

Yüksek Lisans

Devam ediyor

Lisans

2017

Lise

2013

İŞ DENEYİMİ