

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI**



**KANNABİNOİD RESEPTÖRLERİNİN SIÇAN AÇLIK İNCE
BAĞIRSAK MİYOELEKTRİK AKTİVİTESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Doktora Tezi

Özge DARAKCI SALTİK

Danışman

Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 1002 kodlu (proje no: 220S126) proje ile desteklenmiştir.

**SAMSUN
2022**

TEZ KABUL VE ONAYI

Özge DARAKCI SALTİK tarafından, Prof. Dr. Ayhan BOZKURT danışmanlığında hazırlanan “Kannabinoid Reseptörlerinin Sıçan Açlık İnce Bağırsak Miyoelektrik Aktivitesi Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 10.03.2022 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Berrak YEĞEN ÇAĞLAYAN Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Ayhan BOZKURT Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Erdal AĞAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Bahattin AVCI Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Serpil CAN Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☒

Hayır ☐

İmza

31 /01/ 2022

Özge DARAKCI SALTİK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: Kannabinoid Reseptörlerinin Sıçan Açlık İnce Bağırsak Miyoelektrik Aktivitesi Üzerine Etkisi

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 31.01.2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 9

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

İmza

31 /01/ 2022

Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

ÖZET

KANNABİNOİD RESEPTÖRLERİNİN SIÇAN AÇLIK İNCE BAĞIRSAK MİYOELEKTRİK AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Özge DARAKCI SALTİK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Fizyoloji Ana Bilim Dalı
Doktora, Mart/2022

Danışman: Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

Giriş-Amaç: Kannabinoid sistemin, gastrointestinal kanalda sekresyon ve mide boşalmasının yanı sıra tokluk ince ve kalın bağırsak motilitesi üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak, kannabinoid sistemin ince bağırsak açlık miyoelektriksel aktivitesi üzerine etkisi hala bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, sıçanlarda periferik ve santral kannabinoid-1 reseptör (CB₁R) ve kannabinoid-2 reseptörünün (CB₂R) ince bağırsak açlık miyoelektriksel aktivitesinin oluşumu ve düzenlenmesindeki rollerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda 77 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı (n:7). Göç eden miyoelektrik kompleks (MMC) kaydı için sıçanların jejunumunun 3 farklı bölgesine bipolar elektrotlar yerleştirildi. Hayvanlara intraserebrovenriküler (i.s.v.) kanül veya intravenöz (i.v.) katater takıldı. İyileşme döneminin ardından 18 saatlik açlığı takiben deneyler yapıldı. Bir saatlik bazal miyoelektrik aktivitenin kaydedilmesini takiben, CB₁R agonisti ACEA, hem i.v. (1,25-10 mg/kg) hem de i.s.v. (2,5-20 µg/sıçan); CB₂R agonisti JWH 133, hem i.v. (1,25-10 mg/kg) hem de i.s.v. (2,5-20 µg/sıçan) yoldan verildi. CB₁R antagonisti AM 251 ise, hem i.v. (0,25-2 mg/kg) hem de i.s.v. (0,25-2 µg/sıçan); CB₂R antagonisti AM 630 ise, hem i.v. (0,25-2 mg/kg) hem de i.s.v. (2,5-20 µg/sıçan) yoldan uygulandı. Kombinasyon grubundaki hayvanlara ise, AM 251 (0,25 mg/kg, i.v.) uygulamasından 5 dakika sonra ACEA (5 mg/kg, i.v.) uygulandı. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi yapıldı ve gruplar arası çoklu karşılaştırmada Tukey-Kramer post-hoc testi kullanıldı.

Bulgular: İntravenöz ACEA (2,5, 5 ve 10 mg/kg) doza bağımlı olarak spike aktivitesinde azalmaya neden olarak MMC'yi inhibe ederken (p<0,05-0,001); i.s.v. olarak uygulanan ACEA dozları etkisiz bulundu. Kombinasyon grubunda ise, i.v. ACEA'nın (5 mg/kg) inhibitör etkisi, i.v. AM 251 (0,25 mg/kg) ile tamamen baskılandı (p<0,001). Ayrıca i.v. veya i.s.v. olarak uygulanan JWH 133, AM 251 ve AM 630 MMC'de herhangi bir değişikliğe neden olmadı.

Sonuçlar: Bulgularımız, eksojen olarak uygulanan ACEA'nın periferik CB₁R'leri aracılığıyla açlık miyoelektrik aktivitesini inhibe ettiğini, ancak CB₁R'lerin MMC'nin endojen oluşumunda rolü olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bulgularımız, CB₂R'lerinin MMC'nin ne endojen oluşumunda ne de eksojen düzenlenmesinde rol almadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Göç Eden Miyoelektrik Kompleks, İnce Bağırsak Motilitesi, Kannabinoid-1 Reseptörler, Kannabinoid-2 Reseptörler, Sıçan

ABSTRACT

EFFECT OF CANNABINOID RECEPTORS ON FASTING MYOELECTRIC ACTIVITY OF SMALL INTESTINE IN RAT

Özge DARAKCI SALTİK

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Physiology

Ph.D., March/2022

Supervisor: Prof. Dr. Ayhan BOZKURT

Introduction-Aim: It has been shown that the cannabinoid system has important effects on postprandial small and large intestinal motility as well as gastric emptying and secretion in the gastrointestinal tract. However, the effect of the cannabinoid system on the small intestinal myoelectrical activity in fasted state is still unknown. The aim of our study was to investigate the roles of peripheral and central cannabinoid-1 receptor (CB₁R) and cannabinoid-2 receptor (CB₂R) in the formation and regulation of small intestine fasting myoelectrical activity in rats.

Methods: In our study, 77 adult male Sprague-Dawley rats were used (n:7). Bipolar electrodes were placed in 3 different regions of the jejunum of rats for migrating myoelectric complex (MMC) recording. Intracerebroventricular (i.c.v) cannula or intravenous (i.v) catheter were placed to the animals. Following the recovery period, experiments were performed after an 18-hour fasting period. Following one-hour recording of baseline myoelectric activity, while CB₁R selective agonist, ACEA, was administered i.v (1.25-10 mg/kg) or i.c.v (2.5-20 µg/rat); CB₂R agonist, JWH 133 was administered i.v (1.25-10 mg/kg) or i.c.v (2.5-20 µg/rat). Additionally, when CB₁R antagonist, AM 251, was injected i.v (0.25-2 mg/kg) or i.c.v (0.25-2 µg/rat); CB₂R antagonist, AM 630 was injected i.v (0.25-2 mg/kg) or i.c.v (2.5-20 µg/rat). In the combination group animals were received ACEA (5 mg/kg, i.v) 5 minutes after AM 251 (0.25 mg/kg, i.v) administration. One-way analysis of variance (ANOVA) test was performed for statistical analysis and Tukey-Kramer post-hoc test was used for multiple comparisons between groups.

Results: While intravenous ACEA (2.5, 5 and 10 mg/kg) inhibited MMC by causing a dose-dependent decrease in spike activity ($p<0.05-0.001$), i.c.v ACEA doses were ineffective. Additionally, the inhibitory effect of i.v ACEA (5 mg/kg) was completely abolished by i.v AM 251 (0.25 mg/kg) ($p<0.001$). Furthermore, JWH 133, AM 251 and AM 630 administered i.v or i.c.v did not cause any change in MMC.

Conclusions: Our findings suggest that exogenously administered ACEA inhibits fasting myoelectric activity by peripheral CB₁Rs, but CB₁Rs have no role in the endogenous formation of MMC. Additionally, our findings propose that CB₂Rs are involved in neither endogenous formation nor exogenous regulation of MMC.

Keywords: Migrating Myoelectric Complex, Small Intestine Motility, Cannabinoid-1 Receptor, Cannabinoid-2 Receptor, Rat

SİMGELER VE KISALTMALAR

Δ8-THC	: Δ8-Tetrahidrokannabinol
Δ9-THC	: Δ9-Tetrahidrokannabinol ya da THC
2-AG	: 2-araşidonil gliserol
2-AGE	: 2-Araşidonil Gliseril Eter ya da Noladin Eter
5-HT	: 5-hidroksitriptamin ya da Serotonin
AA	: Araşidonik Asit
ACEA	: Selektif Kannabinoid-1 Reseptör Agonisti
ACh	: Asetilkolin
AEA	: Araşidonil Etanolamid ya da Anandamid
AgRP/NPY	: Agouti-related Peptide /Nöropeptid Y
AM 251	: Selektif Kannabinoid-1 Reseptör Antagonisti
AM 630	: Selektif Kannabinoid-2 Reseptör Antagonisti
JWH 133	: Selektif Kannabinoid-2 Reseptör Agonisti
ANO1	: Anoktamin-1 Kanalı
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca ⁺²	: Kalsiyum İyonu
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CB	: Kannabinoid
CB ₁ R	: Kannabinoid-1 Reseptör
CB ₂ R	: Kannabinoid-2 Reseptör
CBD	: Kannabidiol
CBN	: Kannabinol
CCK	: Kolesistokinin
CFTR	: Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Regülatörü
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
Cl ⁻	: Klor İyonu
DAG	: Diaçilgliserol
DAGL	: Diaçilgliserol Lipaz
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DRG	: Dorsal Kök Gangliyonu
EFS	: Elektriksel Alan Stimülasyonu
EMG	: Elektromiyografi

EMT	: Endokannabinoid Membran Taşıyıcısı
ERK	: Extracellular-signal Regulated Kinase
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
FAAH	: Yağ Asidi Amid Hidrolaz
FAK	: Fokal Adhezyon Kinaz
F-aktin	: Fibriler Aktin
FTS	: Fizyolojik Tuzlu Su
G-aktin	: Globüler Aktin
GHS-R Tip 1a	: Büyüme Hormonu Sekratogog Reseptör Tip 1a
Gİ	: Gastrointestinal
GİP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT2	: Glukoz ve Galaktoz Taşıyıcı Protein
GLUT5	: Fruktoz Taşıyıcı Protein
GPCR	: G-Protein Kenetli Reseptör
GPR55	: G-Protein Kenetli Protein 55
GTP	: Guanozin Trifosfat
H ⁺	: Hidrojen İyonu
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat İyonu
IBS	: İritabl Bağırsak Sendromu
i.p.	: İntraperitoneal
i.s.v.	: İntraserebroventriküler
i.v.	: İntravenöz
ICC	: Cajal'ın İntertisyel Hücreleri
ICC-DMP	: Derin Musküler Pleksusuyla İlişkili ICC
ICC-IM	: İntamusküler ICC
ICC-MY	: Miyenterik Pleksus ile İlişkili ICC
ICC-SMP	: Submusküler Pleksusla İlişkili ICC
ICC-SS	: Subserozal Pleksusla İlişkili ICC
IP ₃	: İnizitol 1,4,5-Trifosfat
IPAN	: İntrinsik Primer Aferent Nöron
JWH	: John William Huffman
K ⁺	: Potasyum İyonu
LC	: Hafif Zincir
LES	: Alt Özofagal Sfinkter

LH	: Lüteinleştirici Hormon
LPI	: Lizofosfotidilinisitol
M hücresi	: Mikrofold ya da Membran Hücresi
M ₃ R	: Muskarinik-3 Reseptörü
MAGL	: Monoağılglicerol Lipaz
MAPK	: Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
MLCK	: Miyozin Hafif Zincir Kinaz
MLCP	: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
MMC	: Göç eden Motor/Motilite/Miyoelektrik Kompleks
MVM-FABP	: Mikrovillus Membran Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
Na ⁺	: Sodyum İyonu
NAAA	: N-açiletanolamin Asit Amid hidrolaz
NADA	: N-araşidonil Dopamin
NAGly	: N-araşidonilglisin
NAPE	: N-Ağılfosfatidiletanolamin
NAPE-PLD	: NAPE-fosfolipaz D
NAT	: N-ağıltransferaz
NE	: Norepinefrin
Ni/Cr	: Nikel/Krom
NK	: Nörokinin
NO	: Nitrik Oksit
NANC	: Non-adrenerjik Non-kolinerjik
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OEO	: Oleiletanolamid
OXA	: Oreksin-A
PACAP	: Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid
PDGRF α +	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü α +
PEA	: N-palmitoletanolamin
PepT1	: Peptid Taşıyıcısı-1
PI	: Fosfotidilinisitol
PIP2	: Fosfotidilinisitol 4-5-bifosfat
PKA	: Protein Kinaz A
PKC	: Protein Kinaz C
PKG	: Protein Kinaz G
PLC	: Phospholipase C

POMC	: Proopiomelanokortin
PP	: Pankreatik Polipeptid
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PVN	: Paraventriküler Nükleus
SCP	: Sterol Taşıyıcı Protein
SEM	: Ortalama Standart Hata
SERCA	: Sarkoplazmik Retikulum Ca^{+2} -ATPaz Pompası
SGLT	: Sodyum-Glukoz Taşıyıcı Protein
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
SS	: Somatostatin
TG	: Trigliserid
TK	: Taşikinin
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TRPA	: Ankrin Tip Geçici Reseptör Potansiyel Kanalı
TRPM	: Melastatin Tip Geçici Reseptör Potansiyel Kanalı
TRPV	: Vanilloid Tip Geçici Reseptör Potansiyel Kanalı
VCDD	: T-tipi Voltaj Kapılı Ca^{+2} Kanalı
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. İnce Bağırsağın Yapısal Özellikleri	5
2.1.1. İnce Bağırsak Anatomik Yapısı	5
2.1.2. İnce Bağırsak Histolojik Yapısı	7
2.2. İnce Bağırsak İnervasyonu.....	12
2.2.1. İntrinsik İnervasyon	12
2.2.2. Ekstrinsik İnervasyon.....	17
2.3. İnce Bağırsağın Fizyolojik İşlevleri.....	18
2.3.1. İnce Bağırsağın Sindirim ve Emilim Fonksiyonu.....	18
2.3.2. İnce Bağırsağın Sekresyon Fonksiyonu	24
2.4. İnce Bağırsak Motilite Fonksiyonu.....	25
2.4.1. Düz Kasın Yapısal Özellikleri	25
2.4.2. Düz Kasın Elektriksel Özellikleri	27
2.4.2.1. Yavaş Dalgalar.....	27
2.4.2.2. Diken Dalgalar	33
2.4.3. Düz Kasın Kasılması ve Gevşemesi	34
2.4.4. İnce Bağırsak Tokluk Motilite Paternleri.....	38
2.4.4.1. Peristaltizm	39
2.4.4.2. Segmentasyon	41
2.5. İnce Bağırsak Açlık Motilitesi	42
2.5.1. Göç Eden Motor Kompleksin Özellikleri	42
2.5.2. Göç Eden Motor Kompleksin Kontrolü.....	44
2.5.2.1. MMC'nin Nöronal Düzenlenmesi	44
2.5.2.2. MMC'nin Hümorale Düzenlemesi	46
2.6. Kannabinoid Sistem	51
2.6.1. Tarihçesi.....	51
2.6.2. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması.....	53
2.6.2.1. Fitokannabinoidler	53
2.6.2.2. Sentetik Kannabinoidler.....	55
2.6.2.3. Endokannabinoidler	57
2.6.3. Kannabinoid Reseptörleri	58
2.6.3.1. Kannabinoid-1 Reseptör (CB ₁ R)	59
2.6.3.2. Kannabinoid-2 Reseptör (CB ₂ R)	60

2.6.4. Kannabinoid Sistemin Etkileri	61
2.6.4.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	61
2.6.4.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	64
2.6.4.3. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	65
2.6.4.4. İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	65
2.6.5. Kannabinoid Sistemin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	67
2.6.5.1. Özofagal Motilite	68
2.6.5.2. Gastrik Asit Sekresyonu	80
2.6.5.3. Gastrik Boşalma.....	69
2.6.5.4. İntestinal Motilite.....	70
3. MATERYAL VE METOT	73
3.1. Materyal	73
3.1.1. Deney Hayvanları	73
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	73
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Ajanlar	74
3.2. Metot	75
3.2.1. Cerrahi İşlemler	75
3.2.2. İlaç Uygulaması	79
3.2.3. Deney Grupları.....	79
3.2.4. Deneysel Protokol	80
3.3. İstatistiksel Analiz	81
4. BULGULAR.....	83
4.1. İntravenöz Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan ACEA'nın MMC Paterni Üzerine Etkisi	83
4.2. İntravenöz ACEA'nın MMC Paterni Üzerine İnhibitör Etkisinde CB ₁ R'lerin Olası Rolünün Araştırılması.....	89
4.3. İntraserebroventriküler Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan ACEA'nın MMC Paterni Üzerine Etkisi.....	92
4.4. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi	95
4.5. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi.....	98
4.6. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi	101
4.7. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi	104
4.8. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi	107
4.9. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi.....	110
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇ	122
KAYNAKLAR	123

ETİK KURUL KARARI.....	151
ÖZ GEÇMİŞ.....	152



1. GİRİŞ

Yenilen besinlerin en iyi şekilde sindirilebilmesi ve emilebilmesi için lüminal içeriği parçalamak, karıştırmak, depolamak ve iletirmek üzere sindirim sisteminin farklı bölümlerinde farklı motilite (hareket) paternleri devreye girmektedir. İnce bağırsak motilitesi, genel olarak tokluk ve açlık motilitesi olmak üzere ikiye ayrılır. Besin alımını takiben ince bağırsakta oluşan ince bağırsak tokluk motilitesi, besinlerin en iyi şekilde sindirim ve emilimini gerçekleştirmek üzere işlev gören, segmentasyon ve peristaltizm motor paternlerinden oluşur. Açlıkta ise, tüm ince bağırsakta özgün ve kompleks bir motilite paterni devreye girer. Bu paternde, ince bağırsağın herhangi bir noktasındaki kasılma aktivitesi, zaman içinde düzenli olarak tekrarlanan farklılıklar gösterir. Yaklaşık 40-50 dakika boyunca neredeyse hiç kasılma olmaz (Faz I). Ardından, 30-40 dakika boyunca az miktarda düzensiz kasılmalar meydana gelir (Faz II). Son olarak, 5-10 dakika boyunca yoğun kasılmalar oluşur (Faz III). Daha sonra, Faz I tekrar başlar ve bu döngü yemeğin yenmesine kadar, insanların aç oldukları süre boyunca ince bağırsakların her bir noktasında yaklaşık olarak her 90 dakikada bir tekrarlanarak ritmik olarak devam eder. İnce bağırsağın en proksimal kısmında başlayan bu döngü, distale doğru ilerlemesi (göç etmesi nedeniyle “göç eden motor/motilite kompleksi” olarak adlandırılmıştır (Foulk et al., 1954; Carlson et al., 1972; Bozkurt, 2021). Göç eden motor/motilite kompleksindeki faz III’ler ile oluşan peristaltik kasılma dalgası, ince bağırsaklardaki sindirilmemiş yiyecek artıkları, sindirim salgıları ve ölü/dökülmüş hücreleri ilerleterek kalın bağırsağa aktarır ve kalın bağırsaktan ince bağırsağa bakteri geçişini engeller. Bu önemli işlevleri nedeniyle göç eden motor/motilite kompleksi “bağırsak temizleyicisi” olarak adlandırılmaktadır (Hasler, 2006).

Düz kas hücre membranında yavaş dalgalar ve diken dalgalar olarak adlandırılan iki temel elektriksel aktivite oluşmaktadır. Yavaş dalgalar, dakikada 7-12 kez düzenli olarak tekrarlayan depolarizasyon ve repolarizasyonlardan oluşan membran potansiyeli dalgalanmalarıdır. Herhangi bir uyaran olmadığında, yavaş dalganın depolarizasyonu, aksiyon potansiyeli için gereken eşik değere ulaşmadığı için kayda değer kasılmalar meydana gelmez. Düz kas hücre membranındaki kısa süreli, ani depolarizasyon ve repolarizasyondan ibaret diken dalgalar ise gerçek aksiyon potansiyelleridir ve kasılmalara neden olurlar. Eksitator bir uyarı geldiğinde, diken dalgaların oluşabilmesi için eşik değere en yakın nokta olan “yavaş dalgaların

tepe noktasında” diken dalgalar oluşur ve sonuç olarak kasılma meydana gelir. Eksitator uyarıların miktarı arttıkça, oluşan diken dalgaların frekansı artar ve sonuçta kasılmaların gücü ve sayısı artar. Diğer taraftan inhibitör uyarılar ise tam tersi etkiye neden olur (Barret et al., 2015; Bozkurt, 2021).

Göç eden motor/motilite kompleksinin kaynağını oluşturan düz kastaki elektriksel değişimler ilk kez Szurszewski (1969) tarafından köpeklerde gösterilmiş ve “göç eden miyoelektrik kompleks” (migrating myoelectric complex: MMC) olarak adlandırılmıştır. Göç eden miyoelektrik kompleks sırasında ince bağırsak düz kas hücrelerinde meydana gelen miyoelektriksel değişiklikler (yavaş dalgalar ve diken dalgalar) sadece deney hayvanlarının bağırsak düz kas duvarına yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilebilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda literatürde de sıklıkla tercih edilen, yaklaşık 15-20 dakikalık MMC döngüsüne sahip sıçanlar kullanılmıştır.

Göç eden miyoelektrik kompleks gibi karakteristik bir paternin ritmik ve düzenli bir şekilde oluşumu, kontrol mekanizmalarının kompleks olduğunu düşündürmektedir. MMC döngüsünün oluşumu ve/veya düzenlenmesinde motilin başta olmak üzere, asetilkolin, somatostatin, pankreatik polipeptid, serotonin ve ghrelinin gibi birçok nörohümorale faktörün rol aldığı iddia edilmektedir (Romanski, 2017). Enterik sinir sisteminin MMC’nin başlatılmasını, sürdürülmesini ve koordinasyonunu; ekstrasik inervasyonun MMC’nin sadece koordinasyonunda görev aldığı öngörülmektedir (Schmidt et al., 2002; Romanski, 2009).

Kannabinoidler (CB), hint keneviri bitkisinde (*Cannabis sativa*) bulunmaktadır (Zuardi, 2006). *Cannabis sativa*’nın çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanımı çok çok eskilere dayanmasına rağmen, içerdiği kimyasal etken maddelerinin (kannabinoid bileşenler) yapılarının ve farmakolojik etki mekanizmalarının aydınlatılmasına özellikle son 100 yılı kapsayan zaman diliminde yapılan yoğun çalışmalar ışık tutmuştur (Zuardi, 2006). *Cannabis sativa* bitkisinde, en önemlileri kannabiol, kannabidiol ve $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol (THC) olmak üzere 60’ın üzerinde bileşen tanımlanmıştır. $\Delta 9$ -THC’nin sıçan beyinde bağlanma bölgesinin olduğunun gösterilmesinin ardından (Mechoulam ve Gaoni, 1965) kannabinoid-1 reseptör (CB₁R) tanımlanmıştır (Devane et al., 1988). CB₁R’lerin tanımlanmasını takiben iki önemli lipid tabiatlı endojen kannabinoid (endokannabinoid) olan arşidonil etanolamid (AEA ya da anandamid) ve 2-arşidonil gliserol (2-AG) keşfedilmiştir. Ayrıca bu endojen ligandların CB₁R’lerine ilaveten ve kannabinoid-2

reseptörüne (CB₂R) de bağlandığı gösterilmiştir (Izzo et al., 2010). Endokannabinoidlerin presinaptik membrandaki reseptörleri G_{i/o} kenetlidir ve bu reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivesinin baskılanmasına yol açarak presinaptik hücrede inhibisyona neden olmaktadır (Devane et al., 1992). CB₁R esas olarak merkezi sinir sistemi ve enterik sinir sisteminde eksprese edilir. Bununla birlikte, karaciğer, kardiyovasküler sistem ve yağ dokusu gibi periferik dokularda da varlığı gösterilmiştir (Johnson et al., 1992). Buna karşın, CB₂ reseptörü esas olarak bağışıklık sistemi yapılarında (timüs, dalak gibi) eksprese edilir ve sıklıkla periferik CB reseptörü olarak adlandırılır.

Yapılan çalışmalar, endokannabinoid sistemin bütün bileşenlerinin (endojen ligandlar, reseptörleri, sentez ve degradasyon enzimleri) gastrointestinal (Gİ) kanalda bulunduğunu ve bu bileşenlerin ya da bunların farmakolojik modülasyonunun (eksojen enzim sentezi inhibitörü, ligand, agonist veya antagonist uygulamalarıyla) Gİ kanalın tüm bölümlerinde motilite üzerine önemli etkileri olduğunu göstermektedir (Vera et al., 2017; Camilleri, 2018; Urangaa et al., 2018). Kannabinoidlerin Gİ motilite üzerine etkilerinin esas olarak miyenterik ve submukozal pleksustaki nöronlarda bulunan CB₁R'leri aracılığıyla gerçekleştiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, nonspesifik CBR agonistleri ve spesifik CB₁R agonistlerinin CB₁R'lerini aktive ederek gastrik fundus, antrum, ileum ve kolon preperatlarında elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen kasılmaların amplitüdlerini azalttığı gösterilmiştir (Hinds et al., 2006; Abalo et al., 2015; Szymaszkiewicz et al., 2018). Sıçan ve farelerde yapılan *in vivo* çalışmalarda da, benzer şekilde nonspesifik CBR agonistleri ve spesifik CB₁R agonistlerinin CB₁ reseptörlerini aktive ederek tüm Gİ kanal bölümlerinde transiti azalttığı gösterilmiştir (Abalo et al., 2015; Szymaszkiewicz et al., 2018). Hinds ve arkadaşları (2006) enterik kolinerjik nöronlardaki CB₁R'lerinin aktivasyonunun, bu nöronlardan asetilkolin salınımını inhibe ettiğini göstermişler ve bu etkinin düz kas kasılmasında (ve dolayısıyla motilitede) azalmaya neden olduğunu iddia etmektedirler. Periferik sınırlı CB₁R agonistlerinin eksojen olarak uygulanması mide, bağırsak ve kolon transitini yavaşlatmış ve bu inhibitör etki CB₁R'lerinden genetik olarak yoksun farelerde gözlenmemiştir (Cluny et al., 2010). Diğer taraftan, santral olarak uygulanan CBR agonistlerinin de, CB₁R'leri aracılığıyla tüm Gİ kanal bölümlerindeki transiti yavaşlattığı gösterilmiştir (Li et al., 2013; Li et al., 2016).

Ayrıca bazı çalışmalarda CB₁R antagonistlerinin santral ya da periferik olarak tek başlarına uygulandıklarında Gİ transitini artırdığı gösterilmiş ve bu nedenle Gİ motilitesinin endojen kontrolünde CB₁R'lerinin aktivasyonunun rol aldığı iddia edilmektedir (Izzo et al., 2000; Pinto et al., 2002; Cluny et al., 2010; Storr et al., 2010). Yüce ve arkadaşlarının (2007) CB₁R'lerinden genetik olarak yoksun farelerdeki intestinal transiti (ilerlemenin) normal farelere göre daha hızlı olduğunu tespit etmesi de bu iddiayı desteklemektedir.

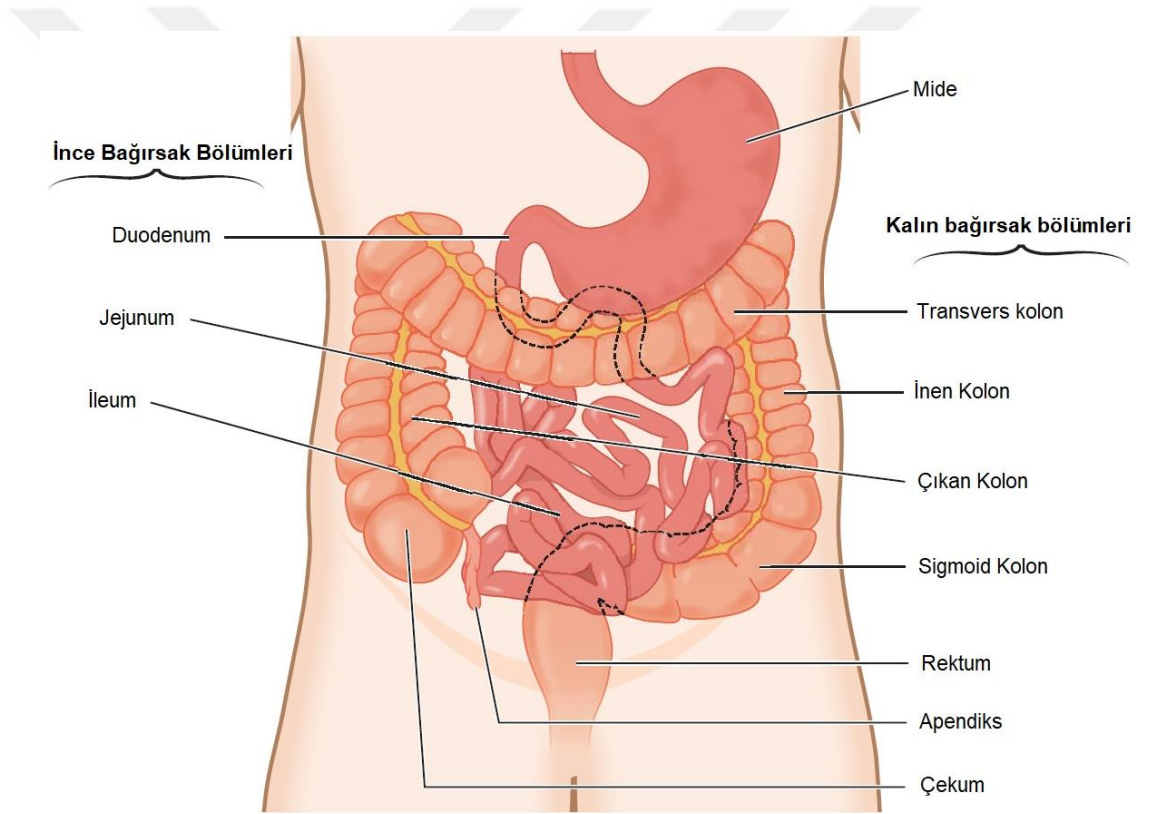
Ancak, kannabinoid sistemin açlık ince bağırsak motilitesinin temelini oluşturan göç eden miyoelektrik aktivite üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, sıçanlarda periferik ve santral kannabinoid-1 reseptör (CB₁R) ve kannabinoid-2 reseptörlerinin (CB₂R) ince bağırsak açlık miyoelektriksel aktivitesinin oluşumu ve düzenlenmesindeki rollerini araştırmaktır. Bu amaca yönelik olarak çalışmamızda kannabinoid reseptör alt tiplerinin spesifik agonist ve antagonistlerinin uyanık sıçanlara periferik (intravenöz) ve santral (intraserebroventriküler) yoldan uygulanmasını takiben açlık ince bağırsak miyoelektriksel aktivitesi ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnce Bağırsağın Yapısal Özellikleri

2.1.1. İnce Bağırsak Anatomik Yapısı

İnce bağırsak, sağlıklı bireylerde pilordan ileoçekal kapakçıya kadar uzanan ve 3-5 metre uzunluğa sahip olan sindirim sisteminin en uzun kısmıdır. İnce bağırsak, kompleks bir damar, sinir ve kas ağıyla işbirliği içinde hareket ederek salgıladığı enzim ve hormonlar ile besinlerin sindirim ve emilimini gerçekleştirmektedir. İnce bağırsak duodenum (25 cm), jejunum (~2,5 m) ve ileum (~3,5 m) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (Şekil 2.1) (Moore et al., 2010).



Şekil 2.1. İnce bağırsak bölümleri (Nigam et al., 2019'dan uyarlanmıştır)

a. Duodenum

İnce bağırsağın ilk bölümü olan duodenum, yaklaşık 20-25 cm uzunluğunda ve 3,5 cm çapındadır. Duodenum, ince bağırsağın en geniş, en kısa ve en az hareketli olan kısmıdır. Jejunum ve ileumdan farklı olarak mezentere sahip değildir. Pilor sfinkterinden başlayarak pankreas başını ve boynunu C harfi şeklinde sarar ve

duodenojejunal fleksurada biter. Bu fleksura, arka karın duvarına duodenumun asıcı kası olan (Treitz ligamenti) bağı ile bağlanır. Duodenumun ilk 2 cm'lik kısmı periton ile çevrili (intraperitoneal) iken; geri kalanı ise retroperitoneal yapıdadır (Standring and Gray, 2008; Ellis and Mahadevan, 2013; Collins et al., 2021).

Duodenum; *pars superior*, *pars descendens*, *pars horizontalis (inferior)* ve *pars ascendens* olmak üzere 4 kısımdan oluşur. *Pars süperiyor* (~5 cm), pilor sfinkterinden hemen sonra gelir. Pars süperiyorun ilk 2-2,5 cm'lik şişkin kısmına ampulla (bulbus) duodeni denir ve bu kısmın arka-ön yüzü peritonla çevrili (intraperitoneal) olduğu için hareketlidir. Pars süperiyorun geri kalan arka yüzü ise peritonsuz olup karın arka duvarına yapışık haldedir ve bu sebeple bu kısmın hareketi sınırlıdır. *Pars descendens*'in (~7,5 cm) ise ön yüzü periton ile çevriliyken; arka yüzü peritona sahip değildir. Pars descendens, major duodenum papillası adı verilen bir açıklığa sahiptir ve safranin boşalmasını sağlayan koledok kanalı ile pankreatik enzimlerin salgılanmasını sağlayan pankreatik kanallar bu papilla aracılığıyla duodenuma açılmaktadır. Duodenumun üçüncü bölümü olan *pars horizontalis* (~10 cm), inferior duodenal fleksuradan başlar ve vena cava inferior, abdominal aort ve vertebral kolon önünden geçerek sola ve yukarı doğru uzanır. Bu bölümün ön yüzü, periton aracılığı ile ince bağırsak kıvrımlarına komşu iken; arka yüzü büyük oranda peritonsuzdur. Duodenumun dördüncü kısmı olan *pars ascendens* (~2,5 cm), duodenojejunal fleksurada jejunum ile birleşerek yukarı doğru uzanır. Bu kısım L3 omurilik seviyesindedir ve aortun direkt üstünden veya hafifçe solundan geçmektedir (Ellis and Mahadevan, 2013; Lopez et al., 2020; Collins et al., 2021).

b. Jejunum

Duodenumun devamı olan jejunum, L2 omurga seviyesinde bulunur ve duodenojejunal fleksuradan başlar. Yetişkin insanlarda, ince bağırsağın yaklaşık beşte ikisini (~2,5 m) oluşturmakta ve dış çapı ~4 cm'dir. Jejunum, mezenter tarafından karın arka duvarına asılı haldedir ve bunun sonucu olarak karın boşluğu içinde hareketlidir. Jejunum ve ileum arasında keskin bir anatomik sınır olmamakla birlikte yapı ve görünüş bakımından bazı farklılıklar vardır:

- Jejunum duvarı ileuma göre daha kalın ve çapı daha büyüktür.
- Jejunum damarlanma yönünden daha zengindir ve bu sebepten ötürü de rengi ileuma göre daha kırmızıdır.

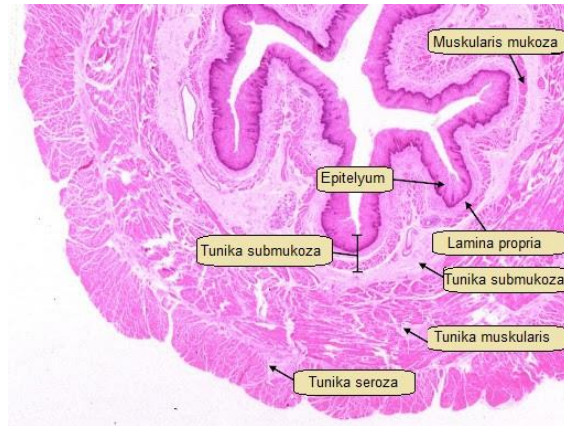
- Jejunum mukozasındaki plika ve villuslar daha büyük ve kalındır.
- Jejunum mezenterinin iki yaprağı arasındaki yağ tabakası ince iken; ileumda daha kalındır.
- Jejunumda Peyer plakları adı verilen lenfoid kümeleşmeler neredeyse hiç yokken; ileumda oldukça yoğundur.
- Jejunum mezenterinde bulunan jejunal arterler (vasa rekta: arteria recti), bir/iki sıra oluştururlar ve nispeten uzun ve sayıca fazladırlar. İleumda bulunan arteria rectiler ise, çok katmanlı olup, kısa ve sayıca azdır (Arıncı ve Elhan, 2006; Moore et al., 2010).

c. İleum

İleum, jejunumdan sonra gelen ve ince bağırsağın 3/5'lik kısmını oluşturan en uzun gastrointestinal kanal bölümüdür. İleum çekumun başladığı yer olan ileoçekal kavşakta sonlanır. İleum çapı proksimal kısımlarda 3-3,5 cm iken distale doğru gittikçe azalır. İleum duvarı ince ve az damarlıdır ve bu sebeple de daha soluk görüntüye sahiptir. İleumda kümeler halinde bulunan lenf folikülleri, Peyer plakları olarak adlandırılır (Ellis and Mahadevan, 2010; Mahadevan, 2017; Lopez et al., 2020).

2.1.2. İnce Bağırsak Histolojik Yapısı

İnce bağırsak enine kesit alındığında histolojik olarak içten dışa doğru *tunika mukoza*, *tunika submukoza*, *tunika muskularis* ve *tunika seroza* olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.2) (Rumsey, 2005).



Şekil 2.2. İnce bağırsağın enine kesitindeki histolojik tabakalar (http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/gi_tract_lab.php'dan uyarlamıştır)

a. Tunika Mukoza

İnce bağırsağın en iç tabakası olan mukoza, *epitel*, *lamina propria* ve *muscularis mukoza* tabakalarının içermektedir (Şekil 2.2).

Epitel Tabakası: tek katlı prizmatik epitel hücrelerden oluşur. Bu hücreler bağırsak bezlerini oluşturur ve Lieberkühn kriptleri olarak adlandırılır. Bağırsak bezleri, farklı işlevleri gerçekleştirmek üzere 6 tip hücreyi içermektedir: Bunlar emilim yapan hücreler (enterositler), goblet hücreleri, kök hücreler, M-hücreleri (mikrofold yada membran hücreleri), enteroendokrin hücreler, tuft (püskül hücreleri) ve Paneth hücreleridir (Şekil 2.3) (Arrieta et al., 2006; Hundt et al., 2021).

Emilim yapan hücreler (enterositler): Esas olarak besinlerin emiliminde görev almaktadırlar. Enterositler, dış lümenal yüzeylerinde besinlerin enzimatik yıkılımı için gerekli olan pek çok enzimi eksprese etmektedir. Ayrıca bağırsak yüzeyini korurlar ve yağ asitlerini trigliserid ve şilomikronlara dönüştürmektedir. Her bir enterosit terminal kısmında fırçası kenar tabakası vardır (Ross and Pawlina, 2003; Akay, 2004). Fırçası kenarda yoğun bir mikrovillus tabakasının oluşumu görülür. Mikrovillusa ek olarak fırçası kenarda sirküler plikalar (Kerkring valfleri) ve villuslar da bulunur. Bu üç yapı, ince bağırsak yüzey alanını arttırmaları sebebiyle besinlerin emilimi için önemli bir fizyolojik role sahiptir (Treuting et al., 2018).

Goblet hücreleri (kadeh hücreleri): Enterositler arasında serpilmiş olarak yer alan Goblet hücreleri, tek hücreli epitelyal bezlerdir. Goblet hücrelerin esas görevi, mucus tipinde bir glikoprotein üretmek ve bu glikoproteinlere çapraz bağlantılar yaparak mukus oluşturmaktır. Mukus ise bağırsak iç yüzeyinde ~200 µm kalınlığında bir tabaka oluşturarak hem bağırsak içeriğinden bağırsak yüzeyini korumakta hem de bağırsak yüzeyini kayganlaştırmaktadır (Specian and Oliver, 1991; Karam, 1999).

Kök hücreler (farklılaşmamış hücreler): Epitelyal bezlerin alt yarısında bulunan ve çok yüksek mitoz bölünme özelliği gösteren hücrelerdir. Kök hücreler farklılaşarak goblet, Paneth gibi epitel hücrelerine dönüşerek miadı dolmuş epitel hücrelerinin yenilenmesini sağlar (Stallard et al., 1994; Karam, 1999).

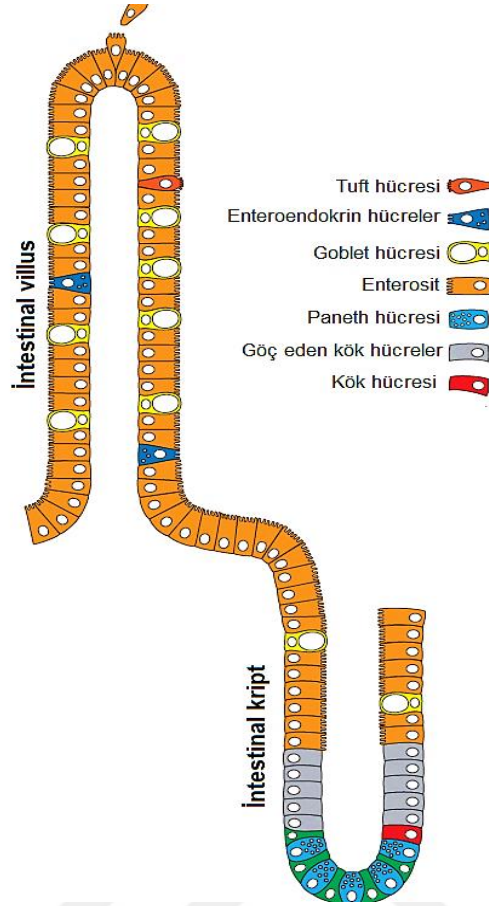
M-hücreleri (mikrofold ya da membran hücreleri): İnce bağırsakta bağırsakla ilişkili lenfoid dokularında (Peyer plakları) ve gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinin mukoza ile ilişkili lenfoid dokularında bulunur. M hücreleri, endositoz, fagositoz veya transsitoz yoluyla ince bağırsağın lümeninden antijen alma konusunda

eşsiz bir yeteneğe sahiptir. Bu nedenle M hücreleri, bağışık sisteminin korunmasında, antijen toleransında ve bazı immün hastalıklara karşı korunmada önemli role sahiptir (Miller et al., 2007; Mabbott et al., 2013)

Enteroendokrin hücreler: Çeşitli uyaranlara yanıt olarak pek çok hormon ve peptidleri salgırlar; ve bunları santral, sistemik ya da parakrin etkiler oluşturmak için dolaşıma ya da komşu hücelere iletmektedir. En iyi bilinen enteroendokrin hücrelerin başında gastrik inhibitör peptid (GİP) salgılayan K hücreleri, glukogan benzeri peptid-1 (GLP-1) salgılayan L hücreleri, kolesistokinin (CCK) salgılayan I hücreleri, gastrin salgılayan G hücreleri, sekretin salgılayan S hücreleri, somatostatin (SS) salgılayan D hücreleri, motilin salgılayan M hücreleri (ya da M₀), serotonin salgılayan enterokromafin hücreler, histamin salgılayan enterokromafin benzeri hücreleri gelmektedir (Ahlman, 2001; Moran et al., 2008).

Tuft hücreleri (püskül hücreleri): İnce bağırsak epitel tabakasının kemosensöriyel hücreleridir. Fizyolojik koşullarda sayıları azdır fakat parazitik durumlarda sayıları önemli ölçüde artmaktadır. Bağırsak lümeninde parazitlerin varlığı, tuft hücrelerinden interlökin 25'in salgısına yol açar ve bu nedenle bu hücreler epitel tabakasını parazitik enfeksiyonlara karşı korumaktadır (Gerbel and Jay, 2016; Howitt et al., 2016; Kaji and Kaunitz, 2017).

Paneth hücreleri: Kök hücrelerin bazalinde yer alan Paneth hücreleri, Lieberkühn kriptlerinin en büyük piramidal hücreleridir. Hücrelerin ortalama ömürleri 20 gündür. Bu hücreler, lizozim, tümör nekroz faktör α (TNF- α), fosfolipaz A2 ve defesin gibi maddeler salgılayarak epitel tabakasının lümenine bakan yüzeyini bakteriyel patojenlerden korumaktadırlar (Clevers and Bevins, 2013).



Şekil 2.3. İnce bağırsak mukozasındaki hücre çeşitleri (Czerwinski et al., 2018'den uyarlanmıştır)

Lamina Propria: Epitel tabakasının altından başlayarak muskularis mukoza kadar uzanan gevşek bağ dokusudur (Şekil 2.4). Epitel tabakasının devamı olan Lieberkühn kriptleri bu bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Lamina propria sindirim son ürünlerinin (karbonhidrat ve protein yapıtaşları) emilimini sağlayan kan damarları açısından oldukça zengindir. Ayrıca yağ son ürünlerinin emiliminin gerçekleştiği lenfatik damarlar da burada yer alır ve bu lenfatik kılcal damarlara lakteal adı verilir. Lamina propriyada makrofaj, eozinofil, lenfosit, lökosit ve plazma hücreleri de yoğun şekilde bulunur. Diğer bağırsak kısımlarından farklı olarak ileumdaki Peyer plakları bu tabakada bulunur (Gartner and Hiatt, 2001; Eroschenko, 2001)

Muskularis Mukoza: Yaklaşık 38 μm kalınlığında olan muskularis mukoza, mukoza tabakasının en dış katmanıdır (Şekil 2.4). Bu tabaka içte, birbirlerine dik konumda bulunan enine (sirküler) kas liflerinden, dışta ise boyuna (longitudinal) kas liflerinden ve ayrıca elastik liflerinden oluşmaktadır. Bu tabakadan ayrılan kas lifleri lamina propriyaya girerek bağırsak bezleri arasına ve villusların uç kısmına kadar

yayılmaktadır (Schwartz et al., 2004). Muskularis mukozada yer alan söz konusu kas grupları, besinlerin sindirimi sırasında kasılıp gevşeyerek villusların boyunun kısalıp uzamasını sebep olurlar ve bu nedenle de besinin emilimine yardımcı olmaktadır (Junqueira and Carneiro, 2003).

b. Tunika Submukoza

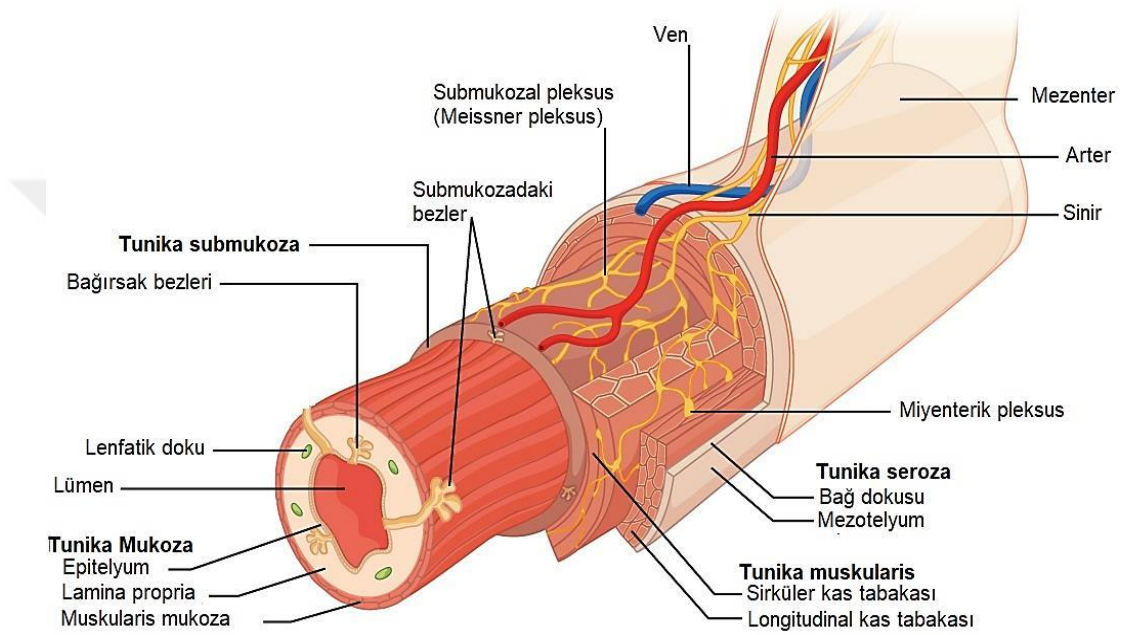
Tunika mukozanın altında yer alan tunika submukoza, elastik liflerden zengin olup düzensiz bir sıkı bağ dokusundan oluşur. İçerisinde çok sayıda kan ve lenf damarlarını, submukozal sinir pleksusunu (Meissner pleksusu) ve yer yer de kümeleşmiş yağ dokusunu bulundurur (Şekil 2.4). Submukozal pleksus, lokal koşullarla daha çok ilgilidir ve enteroendokrin hücrelerde sekresyonu ve muskularis mukozadaki kas hareketlerini kontrol eder. Bu tabakada duodenuma spesifik Brunner bezleri olarak bilinen dallanmış tübüler bezler mevcuttur. Bu bezlerin hücreleri muköz salgı yapmakta ve salgı alkali (pH: 8,1-9,3) özelliktedir. Salgının görevi (1) midenin asidik sıvısına karşı duodenumu korumak, (2) pankreatik enzimlerin etkinliği için bağırsak lümenini istenilen pH'ya getirmek ve (3) bağırsak duvarının kayganlaştırmaktır (Junqueira ve Carneiro, 2003).

c. Tunika Muskularis (Muskularis Eksterna)

Bu tabakada içte sirküler, dışta longitudinal yerleşim gösteren düz kas hücreleri bulunmaktadır. İki kas tabakası arasında ise miyenterik pleksus (Auerbach's pleksus) denilen bir sinir ağı, kan ve lenf damarları yer alır (Şekil 2.4). Sirküler kas tabakası, longitudinal kas tabakasına göre daha kalındır ve bu yüzden lümen içeriğine kasılma kuvveti uygulamada daha etkindir. Sirküler kas tabakasındaki liflerin uzun eksenleri dairesel lokalizasyon gösterir. Bu sebeple de bir bağırsak segmentinde sirküler kasların kasılması bağırsak lümeninin çapını azaltırken, segmentin boyunu ise uzatmaktadır. Longitudinal kas liflerinin uzun eksenleri ise boylamasına yerleşim göstermektedir, bu nedenle de lümendeki kontraksiyon bağırsak segmentinin boyunu kısaltırken, lümen çapını büyütür. Temel olarak sirküler ve longitudinal kasların koordineli olarak kasılması ve gevşemesi, lümen içeriğinin sindirim enzimleriyle karışmasını (segmental kasılmalar) ve ayrıca içeriğin emilimle uyumlu olacak şekilde ilerletilmesini (peristaltik hareketler) sağlamaktadır (Gartner and Hiatt, 2001; Hundt et al., 2021).

d. Tunika Seroza (Tunika Adventisya)

Tunika seroza bağırsağın en dış katmanı olup visceral periton (duodenumun 2. ve 3. kısımları hariç) ile çevrilidir. Seroza, seröz sıvı salgılayan tek katlı yassı mezotel hücrelerinden ve ince, gevşek bir bağ dokusu olan tela submukozadan oluşmaktadır (Şekil 2.4). Seröz sıvı, sürtünmeyi azaltan bir yağlayıcı sıvıdır. Tela submukozadaki bağ dokusu ise kan ve lenf damarları, yağ dokusu ve mast hücrelerini içermektedir (Gartner and Hiatt, 2001; Junqueira and Carneiro, 2003).



Şekil 2.4. İnce bağırsak katmanları (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551559/figure/article/18009.image.f2/>'dan uyarlanmıştır)

2.2. İnce Bağırsak İnervasyonu

İnce bağırsaklarda birçok fonksiyonun (örneğin, motilite, sekresyon ve kan akımı) kontrolünü sağlayan çeşitli nöronal inervasyonlar, ince bağırsak homeostazı için esastır. İnce bağırsak, kendine spesifik bir intrinsik nöronal ağ ve ekstrinsik (parasempatik-sempatik) nöronal sistem tarafından yoğun bir şekilde inerve edilmektedir.

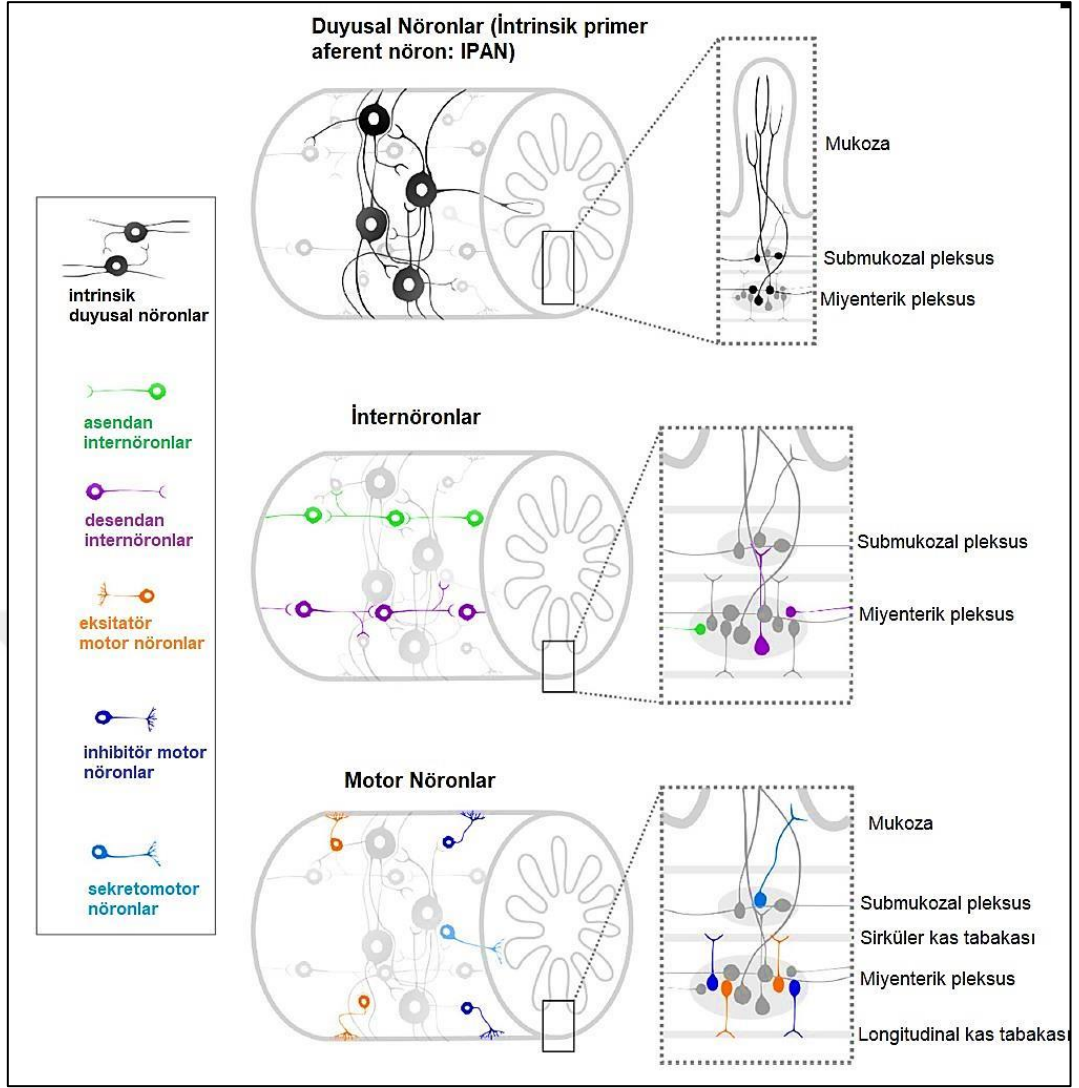
2.2.1. İntrinsik İnervasyon

Gastrointestinal kanal, santral sinir sisteminden gelen herhangi bir nöronal bağlantı olmaksızın bağımsız olarak işlev görebilen ve enterik sinir sistemi (ESS) olarak bilinen kendine ait sinir sistemine sahip tek organdır. ESS, santral sinir

sisteminin bileşeni olan omurilik kadar nöron sayısına sahip oldukları için “bağırsaktaki küçük beyin” olarak da ifade edilmektedir. Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistem duvarında bulunan milyonlarca nöron ve glial hücrelerden oluşmaktadır. Temel olarak *miyenterik (Auerbach)* ve *submukozal (Meissner)* pleksus olmak üzere iki ayrı nöronal pleksusa sahiptir. Submukozal ve miyenterik pleksuslardaki gangliyonlar, bağırsak boyunca sinyallerin hızlı iletilmesi için internodal zincirler aracılığıyla komşu gangliyonlara bağlanır. Her pleksus içinde, farklı nörokimyasal kodlamaya, projeksiyonlara ve fonksiyona sahip heterojen bir nöron popülasyonu bulunmaktadır. Genel olarak, miyenterik pleksus sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında yer alır ve motilitenin gerçekleşmesi için kas hareketlerini koordine etmektedir. Submukozal pleksus ise mukozanın altında yer alır ve sekresyon, absorpsiyon ve kan akımını kontrol etmektedir. Enterik sinir sistemi hatırısayılır nörona sahip oldukları için enterik nöronların belirli dereceye kadar kaybı gastrointestinal fonksiyonları sekteye uğratmaz (Furnes, 2012; Furness et al., 2014; Margolis et al., 2016; Schneider et al., 2019; Fund and Berghe, 2020).

La Villa ve Dogiel tarafından 1880’li yılların sonlarına doğru nöronlar Dogiel Tip I, II, III, IV ve V olmak üzere morfolojilerine göre sınıflandırılmıştır (La Villa, 1898; Dogiel, 1899). Enterik sinir sistemindeki nöronlar morfolojik olarak genellikle Tip I ve II nöron grubuna girmektedir (Brehmer, 2006). Dogiel tip I nöronlar, miyenterik gangliyonlarda geniş çapta dallanan birçok uzun dallı aksondan oluşurlar ve genellikle oval şekilli büyük hücre gövdelerine sahiptirler. Enterik sinir sisteminde oral yöne doğru (asendan) ve anal yöne doğru (desendan) uzanan internöronlar ve inhibitör/eksitator motor nöronlar Dogiel Tip I nöronları morfolojisine sahiptir. Dogiel tip II nöronları ise, miyenterik pleksus içinde geniş çapta dağılan ve ince bağırsak boyunca hem anal yönde hem de çevresel olarak mukozaya projekte olan multipolar hücrelerdir. Bu nöronlar, genel olarak intrinsik duyuşal nöron ve internöron olarak görev yapmaktadırlar (Nick et al., 2020; Brehmer, 2021).

ESS’ni oluşturan hücre grupları işlevlerine göre 4 gruba ayrılmaktadırlar: *duyuşal nöronlar, internöronlar, motor nöron ve enterik glial hücreler* (Şekil 2.5) (Fung and Berghe, 2020).



Şekil 2.5. Fonksiyonlarına göre enterik nöron grupları (Fung and Berghe, 2020'den uyarlanmıştır)

a. Duyusal Nöronlar

1990'lı yıllarda nöronal hücre içi elektrofizyolojik kayıtların alınmasıyla birlikte ESS içindeki intrinsik duysal nöronlar tespit edilmiştir. İntrinsik duysal nöronlar, mukozanın mekanik olarak gerilmesini, kas dokusunun gerilmesini ya da lümen içeriğindeki kimyasal değişiklikleri algılamaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalarda ilk olarak kimyasal ve mekanik uyarılara duyarlı olan Dogiel tip II morfolojisine sahip duysal nöronlar tespit edilmiştir. Peristaltik refleksin başlamasına yol açan mekanik gerim sonucu, enterokromafin hücrelerden salıverilen serotoninin aktive ettiği intriksik duysal nöronlar da Dogiel tip II hücrelerdir. Dogiel tip II nöronlarının ESS'deki tek intrinsik duyu nöronu olduğu düşünülürken, Dogiel tip I morfolojilerine sahip enterik duysal nöron popülasyonları da tespit

edilmiştir ve bu nöronlar sadece mekanik uyarıyı algılamaktadır. Bu iki tip hücreye ilaveten başka bir duyu nöron grubu olan intestinofugal nöronlar da tespit edilmiştir. İntestinofugal nöronların hücre gövdeleri miyenterik pleksusta bulunur ve bağırsak duvarından kalkan bu nöronların aksonları, prevertebral gangliyonlardaki sempatik nöronlarla ile sinap yapmaktadırlar. Bu nöronlar bağırsakların mekanik uyarımı sonucu aktive olurlar ve sempatik nöronlarda hızlı sinaptik potansiyeller ve bazen de yavaş sinaptik potansiyeller üretirler. Daha sonra prevertebral gangliyonlarda noradrenerjik nöronları aktive ederek bağırsak motilitesinde sempatik inhibisyonunun artmasına aracılık etmektedirler. İntrinsik duyuşal nöronlar genellikle asetilkolin (ACh), taşıkinin (TK) ve SS nörotransmitterlerini içermektedir (Kunze et al. 1995; Bertrand et al., 1997; Furness et al., 1998; Furness, 2000; Bertrand and Thomas, 2004; Mazzuoli and Schemann, 2009).

b. İnternöronlar

Gastrointestinal kanalda oral yöne projekte olan *asendan internöronlar* ve anal yöne projekte olan *desendan internöronlar* mevcuttur (Şekil 2.5). İnternöron grupları, bağırsak bölgeleri boyunca farklı motor paternlere aracılık etmek için farklılık gösterebilir. Örneğin, kobay ileumunda, bir eksitator asendan internöron sınıfı ve üç desendan internöron sınıfı varken; kolonda üç asendan internöron ve dört desendan internöron sınıfı vardır. Asendan internöronlar lokal duyu nöronlarından bilgiyi alırlar ve eksitator motor nöronlara projekte olurlar. Desendan internöronlar ise lokal duyu nöronlarından bilgiyi alarak inhibitör motor nöronlara iletirler. Bu sayede internöronlar indirekt olarak kas kasılması ve gevşemesine aracılık ederek motor paternleri (segmentasyon ya da peristaltizm gibi) modüle etmektedir. Desendan internöronlar, yukarıdaki bahsi geçen görevine ilaveten, submukozal gangliyonlara da projekte olarak sekresyon ve kan akımını da düzenleyebilirler. Asetilkolin genellikle internöronların birincil transmitterleridir. Ancak 5-hidroksitriptamin (5-HT: serotonin), adenosin trifosfat (ATP), nitrik oksit (NO), TK ve SS gibi çeşitli yardımcı transmitterleri/nöromodulatorleri de kullanabilirler (Lomax and Furness, 2000; Furness, 2000; Spencer and Smith, 2004; Neal and Bornstein, 2008; Fung and Berghe, 2020).

c. Motor Nöronlar

Miyenterik pleksusta, eksitatör ve inhibitör motor nöronlar (mükulomotor nöronlar da bilinir) olmak üzere iki tip motor nöron grubu, hem sirküler hem de longitudinal kasları inerve ederek kas kasılması veya gevşemesini direkt olarak uyarmakta ve peristaltik refleks devresini kontrol etmektedirler (Şekil 2.5). Eksitatör motor nöronlar oral yöne doğru projeksiyon yapar ve ACh'ı primer nörotransmitter olarak kullanırlar. İnhibitör nöronlar da anal yöne projekte olur ve NO, vazodilatör intestinal peptid (VIP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive eden peptid (PACAP) dahil olmak üzere çeşitli transmitterleri kullanırlar. Miyenterik pleksusta yer alan eksitatör ve inhibitör mükulomotor nöronlar dışında, submukozal pleksusta sekretomotor ve vazodilatör nöronlar da enterik motor nöron grubuna dahildir. Sekretomotor nöronlar gastrointestinal sekresyonunu düzenlemek için mukozayı inerve etmektedir. Vazodilatör motor nöronlar ise kan akışını düzenlemek için submukozal damarları inerve etmektedir. Submukozal nöronların iki temel nörotransmitteri ise ACh ve VIP'dir (Furness, 2000; Vanner and Macnaughton, 2004; Foong and Bornstein, 2009; Foong, 2014).

d. Enterik Glial Hücreler

Santral sinir sistemindeki nöronlara benzer şekilde ESS'indeki nöronlar da glial hücrelerle çevrilidir. Enterik glial hücreler ilk keşfedildiğinde nöronlara yapısal bir destek sağladığı düşünülse de yapılan çalışmalar ile Gİ kanal boyunca birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol aldığı ortaya koyulmuştur. Bir tanesi ESS içerisinde bir tanesi de epitel tabakasının tabanında olmak üzere iki tip enterik glial hücre grubu mevcuttur. ESS'deki glial hücreler hem miyenterik hem de submukozal pleksusta yer alırlar ve sayıca enterik nöronlardan fazladır. Bu glial hücrelerin, irritabl bağırsak sendromu, kolit, ileus gibi patofizyolojik durumlarda motilite ve sekresyonun düzenlenmesi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Epitelyum altında yer alan glial hücreler ise enterik nöronlar, immün hücreler ve enteroendokrin hücrelerle bağlantı kurarak epitelyal bariyer fonksiyonuna aracılık etmektedir (Nasser et al., 2006; Gulbransen and Sharkey, 2012; Nuenlist et al., 2014).

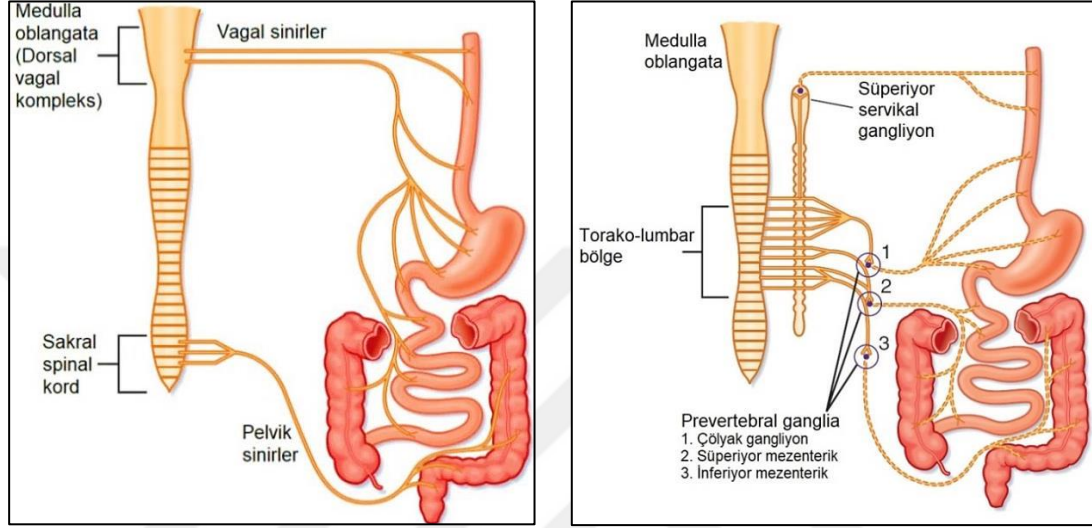
2.2.2. Ekstrinsik İnervasyon

Bağırsakların ekstrinsik inervasyonu, otonom sinir sisteminin iki ana alt bölümü olan parasempatik ve sempatik sistem aracılığıyla gerçekleşmektedir (Barret and Raybould 2018).

Gİ kanalda parasempatik inervasyon, vagus ve pelvik sinirler aracılığıyla gerçekleşir. Vagus siniri (10. kranial sinir), yemek borusu, mide, safra kesesi, pankreas, duodenum, jejunum, ileum, çekum ve kolonun proksimal kısmını inerve etmektedir. Pelvik sinirler, kolonun distal kısmını ve anorektal bölgeyi inerve etmektedir (Şekil 2.6A). Vagus sinirinin pregangliyonik sinir lifinin hücre gövdesi, vagusun parasempatik çekirdeği olan medulla oblongatadaki vagusun dorsal çekirdeğinde (nükleus dorsalis nervi vagi) bulunurken; pelvik sinirin pregangliyonik sinir hücresinin gövdesi ise spinal kordun S2-S4 bölümdeki intermediolateral kolonunda yer almaktadır. Bu nöronlardan gelen aksonlar ise, bağırsağa giden sinirlerle (sırasıyla vagus ve pelvik sinirler) ilerler ve organ duvarındaki postganglionik nöronlarla sinaps yaparlar, bu durumda parasempatik lifin postgangliyonik lifi, bağırsak duvarındaki enterik nöronlardır. Bu sebeple, bağırsak duvarı içindeki efektör hücrelere giden parasempatik eferent sinirlerin, Gİ kanala doğrudan inervasyonu yoktur; iletim yolu her zaman ESS'deki bir nöron aracılığıyla. Böylece parasempatik aktivasyon, ESS içinde yer alan eksitator veya inhibitör nöronların özelliklerine bağlı olarak sekresyon, kan akımı ve motilite fonksiyonlarında artışa neden olmaktadır.

Sempatik inervasyonda pregangliyonik liflerin hücre gövdeleri, trakolumbal bölgesindeki T1-L3 seviyelerindeki omuriliğin intermediolateral kolonunda yer almaktadır. Buradan kalkan pregangliyonik lifler prevertebral gangliyonlarda (çölyak, süperiyor ve inferiyor mezenterik gangliyon) sinaps yaparlar. Buradan kaynaklanan postgangliyonik lifler daha sonra kan damarları boyunca seyrederken efektör organlara (mukoza, kas tabakası ve damarlar) ulaşabilir ya da ESS nöronlarıyla sinaps yapabilirler. Çölyak gangliyondan kalkan postganliyonik lifler özofagus ve mideyi inerve ederken; süperiyor mezenterik gangliyondan kalkanlar ince bağırsak bölümlerini ve kolonun ilk yarısını inerve ederler; inferiyor mezenterik gangliyondan kalkan lifler ise kolonun son yarısını ve rektumu inerve ederler (Şekil 2.6B). Sempatik postgangliyonik liflerden salıverilen ana nörotransmitter norepinefrindir (NE). Sempatik liflerin aktive olması, düz kas hücrelerinde

(sfinkterdeki düz kaslar hariç) gevşemeye neden olan inhibitör motor nöronların aktivasyonuna neden olur. Bu durum, motor paternlerine uyaran nöronal devreleri inhibe ettiği için motor aktivite baskılanmaktadır. Ayrıca sempatik uyarım, kan akımını kontrol eden kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olarak Gİ kanalda kan akımını da azaltmaktadır (Phillips and Powley, 2007; Brookes et al., 2013; Barret and Raybould 2018).



Şekil 2.6. Gastrointestinal kanaldaki A) parasempatik ve B) sempatik innervasyon (Barret and Raybould, 2018'den uyarlanmıştır)

2.3. İnce Bağırsağın Fizyolojik İşlevleri

İnce bağırsağın başlıca fizyolojik fonksiyonları (1) besin maddelerinin yapıtaşlarına ayrılmasını sağlayan mekanik ve enzimatik *sindirimi*, (2) yapıtaşlarına ayrılan besinlerin enterositler tarafından *emilimi*, (3) ince bağırsak mukozasının mukus, elektrolit ve su içeren *sekresyon* yapması ve (4) mideden gelen içeriğin; ince bağırsak, safra ve pankreastan gelen sekresyon sıvılarıyla *kariştirilmesi* ve *ilerletilmesi*dir.

2.3.1. İnce Bağırsağın Sindirim ve Emilim Fonksiyonu

Sindirim, kan dolaşımına iletmek suretiyle besin maddelerini mekanik ve enzimatik olarak yapıtaşlarına ayırma işlemidir. Ağızdan alınan besinler, emilmeden önce sindirim süreci gerektiren üç makro besin içerir. Bunlar yağlar, karbonhidratlar ve proteinlerdir. Sindirim sürecinde bu makro besinler, bağırsak epitelini geçebilen ve vücutta kullanılmak üzere kan dolaşımına girebilen moleküllere ayrılmaktadır.

Sindirim, mekanik sindirim ve kimyasal sindirim olmak üzere iki ayrı süreci içeren maddelerin bir katabolizması veya parçalanması sürecidir. Mekanik sindirim, kimyasal sindiriminin etkin bir şekilde gerçekleşmesi için fiziksel olarak besinlerin daha küçük parçacıklara ayrılması işlemidir. Kimyasal sindirim ise, besinlerin sindirim enzimleri tarafından kan dolaşımı ile emilebilecek bir forma dönüştürme işlemidir. Etkili sindirim, bu iki süreci de içerir ve bu nedenle mekanik sindirim ve kimyasal sindirimdeki eksiklikler, beslenme yetersizliklerine ve gastrointestinal patolojilere yol açabilmektedir.

a. Karbonhidratların Sindirim ve Emilimi

Sindirim: İnsanlarda besinlerle alınan polisakkaritler, büyük oranda nişasta ve glikojen yapısındayken; besinlerle alınan disakkaritler laktoz, maltoz ve sükroz; monosakkaritler ise glukoz, galaktoz ve fruktozdur. Nişasta, amiloz ve amilopektin isimli iki polimerik karbonhidratın birleşimidir. Amiloz, glukoz monomerlerinin α -1,4-glikozidik bağlarla bağlanmasıyla oluşan lineer bir zincirden oluşur. Amilopektin ise lineer glukoz zincirine ek olarak α -1,6 glikozidik bağlarla bağlı olan yan glukoz zincirlere sahiptir. İlk olarak α -amilazın etkisiyle, hem amiloz hem de amilopektindeki α -1,4-glikozidik bağları hidrolize edilmektedir. Böylece nişasta maltoz, maltotrioz ve α -sınır dekstrine parçalanmaktadır. Bu sindirim ürünlerinin daha ileri düzeyde sindirimi ise ince bağırsak fırçamsı kenar epitel hücreleri tarafından üretilen oligosakkaridaz (ektoenzimler) tarafından gerçekleşmektedir. Başlıca oligosakkaridaz enzimleri, laktaz, sükraz, izomaltaz ve glikoamilazdır. Laktaz (galaktosidaz), laktozu glukoz ve galaktoza parçalarken, sükraz enzimi, sükrozu fruktoz ve glukozu parçalamaktadır. İzomaltaz enzimi ise α -sınır dekstrinlerdeki α -1,6 glikozidik bağları yıkarken, glikoamilaz maltotriozdaki α -1,4-glikozidik bağlarına etki ederek maltotriuzu glukoz moleküllerine parçalamaktadır. Bu şekilde, karbonhidratlar glukoz, galaktoz ve fruktoza kadar yıkılarak emilim için uygun hale gelmektedir (Wright et al., 2012; Kiela and Ghishan, 2016; Ağar, 2021).

Emilim: Glukoz, galaktoz ve fruktozun emilimi en çok duodenum ve üst jejunumda gerçekleşir. Lümendeki glukoz ve galaktoz, enterositlerin apikal membranında yer alan sodyum-glukoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1) ile enterosit içine alınmaktadır. Sodyumun hücre içine alınması için gerekli olan elektrokimyasal gradient bazolateral membrandaki sodyum-potasyum ATPaz (Na^+ - K^+ -ATPaz) pompası ile sağlanmaktadır. Bu sayede SGLT1, her defasında iki Na^+ iyonu ve bir

glukozu ya da iki Na^+ iyonu ve galaktozu enterosit içerisine almaktadır. Fruktoz ise enterositlerin apikal membranındaki glukoz taşıyıcısı-5 (GLUT5) ile hücre içine alınır. Bu sayede enterosit içine kolaylaştırılmış difüzyon ile alınan glukoz, galaktoz ve fruktoz, daha sonra bazolateral membranda yer alan GLUT2 taşıyıcısı ile enterositleri terk eder ve kapiller damarlar ile dolaşıma verilmektedirler (Dalla Man et al., 2004; Dalla Man et al., 2006; Wright and Loo 2011).

b. Proteinlerin Sindirim ve Emilimi

Sindirim: Diyetle ~100 g/gün alınan proteinlerin sindirimi, ilk olarak midede başlamaktadır. Midedeki esas hücrelerden inaktif olarak salgılanan pepsinojen, mide lümenindeki asidik pH ile aktive olmaktadır. Aktif pepsinojen (pepsin) daha sonra otokataliz yoluyla inaktif pepsinojenleri de aktive etmektedir. Pepsin sadece mide pH'sında aktif olduğu için protein sindirimindeki rolü sadece mide ile sınırlıdır. Bu nedenle midede diyetle alınan proteinlerin maksimum % 15'ini aminoasitlere ve küçük peptidlere yıkılmaktadır (Kiela and Ghishan, 2016; Bhutia and Ganapathy, 2018).

Pankreastan salınan pankreatik enzimler pepsinden farklı olarak, nötr pH'da aktiftir ve hepsi pankreastan inaktif olarak salgılanmaktadır. Bu inaktif pankreatik enzimler, tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz ve prokarboksipeptidazlardır (A, B, C). Bu enzim aktivasyonundaki ilk basamak, tripsinojenin aktivasyonudur. İlk olarak bağırsak fırçamsı kenar epitel hücre kaynaklı olan enteropeptidaz, tripsinojeni aktive etmektedir ve aktif tripsinojen (tripsin) daha sonra kimotripsinojen, proelastaz ve prokarboksipeptidazları aktif formları olan kimotripsin, elastaz ve karboksipeptidazlara dönüştürmektedir. Tripsin, katyonik amino asitlerin (arginin ve lisin) oluşturdukları peptit bağlarına etki etmektedir. Kimotripsin, aromatik amino asitlerin (fenilalanin, tirozin ve triptofan) yaptıkları peptit bağlarını hidrolize etmektedir. Elastaz, alifatik amino asitlerin (glisin, alanin, valin, lösin ve izolösin) oluşturdukları peptit bağlarını hidrolize etmektedir. Karboksipeptidaz A, asidik ve nötral aminoasitlerin yaptıkları (prolin hariç) peptid bağlarını koparır; karboksipeptidaz B, bazik aminoasitlerin (histidin hariç) yaptıkları peptid bağları koparmaktadır, son olarak karboksipeptidaz C ise prolin ve glisinin yaptıkları peptid bağları koparmaktadır. Bu sayede pankreatik enzimler, polipeptitleri 6-8 amino asitlik küçük peptidlere kadar parçalamaktadır. Sonuç olarak diyetle alınan proteinlerin %50'si bahsi geçen enzimlerle duodenumda sindirilmiş olur (Nixon and

Mawer, 1970; Bhutia and Ganapathy, 2018; Ağar, 2021). 6-8 aminoasitlik oligopeptidlere kadar parçalanana protein bileşenleri, bu kez enterositlerin fırça kenar epitelinden lümene salgılanana peptidazlar (ektopeptidaz) tarafından hidrolize tabi olmaktadır. Bu peptidazlar dipeptidaz, aminopeptidaz, dipeptidil karboksiptidazlar ve dipeptidil aminopeptidazlardır. Bu peptidazların özgüllüğü 6-8 aminoasitlik oligopeptidlere yöneliktir ve oligopeptidlerin %70'ini serbest aminoasitlere kadar hidrolize uğratırken %30'unu ise dipeptid ve tripeptidlere kadar yıkmaktadır. Oluşan dipeptid ve tripeptidler fırça kenar membranındaki spesifik bir taşıma sistemi yoluyla enterosit sitozolüne taşınır ve burada sitoplazmik peptidazlar (dipeptidaz, tripeptidaz, prolidaz) tarafından serbest aminoasitlere kadar hidrolize uğramaktadır. Sonuç olarak protein sindiriminin son ürünlerinin yüzde 99'undan fazlası amino asitken, %1'ini dipeptid ve tripeptidler oluşurmaktadır (Stevens et al., 1984; Broer, 2008).

Emilim; proteinlerin son ürünleri olan amino asitler, dipeptid ve tripeptidler, ince bağırsak fırçamsı kenar enterosit hücreleri tarafından emilmektedir ve ince bağırsağın farklı bölümlerinde farklı oranlarda emilmektedir. Dipeptidler ve tripeptitlerin absorpsiyon kapasitesi ince bağırsağın proksimalinde distale göre daha fazla iken, amino asitler söz konusu olduğunda absorpsiyon kapasitesi distal ince bağırsakta proksimale göre daha fazladır.

Dipeptid ve tripeptidlerin emiliminde tek bir taşıma sistemi sorumludur. Bu taşıma sistemi (PepT1: peptid taşıyıcısı 1) L-arjinin aminoasitlerinden oluşan küçük peptidleri tercih etmektedir. Apikal membrandaki Na^+/H^+ değiştiricisi, fırçamsı apikal yüzeyinde asidik bir ortam oluşarak küçük peptidlerin emilimini kolaylaştırır. Daha sonra enterosit içine giren peptidlerin çoğu yukarıda da bahsedilen sitozolik peptidazlarla aracılığıyla amino asitlere kadar parçalanırlar ve kana aminoasit olarak verilirler. Fakat son araştırmalarda az miktarda dipeptid ve tripeptidlerin kana direkt geçtiği de bildirilmiştir. Aminoasitlerin emiliminde ise enterositlerin apikal ve bazolateral membranında aminoasitlerin türün göre sodyum bağımlı ve bağımsız spesifik taşıyıcılar vardır. Sodyum bağımlı taşıyıcıların işlevlerini gerçekleştirebilmesi için öncelikle Na^+/K^+ -ATPaz pompası ile hücre iinin negatifleşmesi gerekmektedir, daha sonra Tablo 2.1'de belirtilen taşıyıcılarla kana aminoasit verilmesi sağlanır (Adibi and Mercer, 1973; Miner-Williams et al., 2014; Kiela and Ghishan, 2016).

Dipeptid, tripeptid ve aminoasitlerin emiliminde görevli olan taşıyıcılar Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Protein son ürünlerinin emiliminde görevli olan taşıyıcılar (Ağar, 2021)

Taşıyıcı sistem	Taşınan amino asitler	Yerleşimi
A	Gly, Pro, Ala, Ser, Gln, Asn, His, Met	Bazolateral zar
ASC	Ala, Ser, Cys, Thr, Gln	Apikal zar
B ^o	Gly, Ala, Val, Leu, Met, Phe, Trp, Pro, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln	Apikal zar
B ^{o,+}	Gly, Ala, Val, Leu, Met, Phe, Trp, Pro, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln, Arg, Lys, His	Apikal zar
b ^{o,+}	Arg, Lys, Cys	Apikal zar
IMINO	Pro	Apikal zar
L	Gly, Ala, Val, Leu, Met, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln	Bazolateral zar
T	Phe, Trp, Tyr	Apikal ve bazolateral zar
X _{AG}	Asp, Glu	Apikal zar
y ⁺	Arg, Lys, His	Bazolateral zar
y ^{+L}	Arg, Lys, His, Gln, Met, Leu	Bazolateral zar
PepT1	Dipeptitler, tripeptitler	Apikal zar

c. Yağların Sindirim ve Emilimi

Sindirim; diyetle alınan yağlar hem hayvansal hem de bitkisel kaynaklıdır ve %90’nını trigliserid (TG), %10’unu ise kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler oluşturmaktadır. Yağların sindirimi midede başlar ve ince bağırsakta devam etmektedir. Diyetle alınan lipidler diğer sıvılar ile karışmadığı için mide içeriğinin en üst kısmında yer almaktadır. Midede lipidlerin sindiriminden sorumlu enzim, asidik pH’da çalışan preduodenal lipazlardır. Bu lipazların az bir kısmını lingual (dil) lipaz oluştururken, çoğunu ise gastrik lipazlar oluşturmaktadır. Bu enzimler sayesinde midede lipidlerin (özellikle TG) %10’unu sindirilmektedir. Yağların esas sindirimi ise ince bağırsakta pankreas kaynaklı lipolitik enzimler ile gerçekleşmektedir. Fakat enzimlerin etkinliği için yağların *emülsifikasyonu* şarttır. Emülsifikasyon, bir araya gelmiş yağ kürelerini çok küçük küreciklere (çap: 1 µm) ayırarak, suda erir özellikteki pankreatik enzimlerinin bu kürecik yüzeylerine etki etmesini sağlamaktadır. Emülsiyon işleminin çoğu karaciğerin safra salgısı yardımı ile duodenumda gerçekleşir. Safra çok miktarda safra tuzları ve lesitin içerir. Safra tuzu

ve lesitin moleküllerinin polar bölümleri suda erir özellik taşıırken, apolar bölümleri yağda erir özelliktedir. Bu sebeple safra salgısının apolar bölümü yağ kürelerinin yüzeyinde çözünürken, polar kısımları ise dışa doğru uzanır (Abumrad and Davidson, 2012; Ağar, 2021).

Pankreatik lipolitik enzimlerin en önemlileri gliserol ester hidrolaz, kolesterol ester hidrolaz ve fosfolipaz A₂'dir. Pankreatik lipaz (gliserol ester hidrolaz) TG'yi 2 adet serbest yağ asidi ve bir adet 2-monogliseridlere hidroliz etmektedir. Kolesterol esteraz (karboksil ester hidrolaz) kolesterol esterlerini bir yağ asidi ve serbest kolesterole yıkmaktadır. Fosfolipaz A₂, glikofosfolipitlere etki ederek bir yağ asidi ve bir lizofosfatid oluşturmaktadır. Lizofosfatitler, fosfolipitlerin emilebilen formunu oluşturmaktadır (Meyer and Jones., 1974; Hall, 2016).

Emilim; safra tuzları miçel yapısı oluşturduğu için lipitlerin emiliminde oldukça önemlidir. Safra tuzları belirli miktarın üstünde oluşursa *miçel* oluşturmak için çökelir ve oluşan miçellere basit miçeller adı verilir. Basit miçeller yağların son ürünleriyle birleşirse karışık miçelleri oluşturmaktadır. Safra asitleri polar yapıda olduklarından miçelin dışında yer alırken; lipit son ürünleri miçel yapısının iç kısmında yer almaktadır. Ayrıca yağda eriyen vitaminler de miçelin iç kısmında bulunmaktadır. Oluşan karışık miçeller enterositlerin mikrovilluslarına ulaşmaktadır. Fırçası kenara ulaşan karışık miçeller çözünür, safra asitleri ise tekrar kullanılmak üzere bağırsak lümene geri dönmektedir. Miçeller sayesinde fırçası kenara ulaşan serbest yağ asitleri, 2-monogliserit ve kolesterol yağda eriyebilirlikleri yüksek olduğu için fırçası kenardan kolaylıkla difüze olmaktadır. Fakat uzun zincirli yağ asitlerinin enterosit membranından sitoplazmaya geçişi spesifik taşıyıcı proteinler ile gerçekleşmektedir. Bu spesifik taşıyıcı, mikrovillus membran yağ asidi bağlayıcı protein (MVM-FABP)'dir. Ayrıca bu taşıyıcı lizofosfatidlerin sitozole taşınmasına da aracılık eder. Akabinde enterosit içine alınan lipit son ürünleri sitozolik taşıyıcılara bağlanmaktadır. I-FABP, sitozole alınan uzun zincirli yağları bağlarken; L-FABP ise sitozoldeki monogliserid, lizofosfatidleri ve serbest yağ asitlerini bağlamaktadır (Berk and Stump, 1999; Hajri and Abumrad, 2002; Abumrad and Storch, 2012). Sitozole alınan kolesterol ise sterol taşıyıcısı olan SCP-1 ve SCP-2'ye bağlanmaktadır (Kriska et al., 2010). Yağ asitleri ve monogliseritler enterosit içine girdikten sonra, düz endoplazmik retikulum tarafından alınır ve yeniden trigliseritleri oluşturmak için kullanılırlar. Lizofosfolipitler ise tekrar fosfolipitlere dönüştürülür.

Kolesterolün çoğu da tekrar esterlenir. Yeniden oluşturulan TG, kolesterol ve fosfolipitler apolipoproteinlerle bir araya gelerek bu kez *şilomikron* yapısına katılmaktadır. Ekzositoz ile enterositin bazolateral membranından hücre dışına çıkan şilomikronlar lenfatik dolaşıma katılmaktadır. Şilomikronlar kapillerden geçemediği için lenfatik kanallarla alınmaktadır. Fakat 10 ya da daha az karbonlu kısa zincirli yağ asitleri şilomikron yapışan katılmazlar ve direkt olarak kapiller tarafından alınmaktadır (Mansbach and Abumrad, 2012; Kiela and Ghishan, 2016).

2.3.2. İnce Bağırsağın Sekresyon Fonksiyonu

Sindirim kanalı tarafından her gün pH'ı 6,5-7,5 olan yaklaşık 7 lt sıvı salgılanır ve bu sıvının yaklaşık 1,5-2 litresi ince bağırsağa aittir. Bu sıvının içeriğinde ise su, mukus, sindirim enzimleri, hormon/mediyatör ve iyonlar (bikarbonat, klor, potasyum gibi) mevcuttur (Kiela and Ghishan, 2016).

Su sekresyonu; besinlerin sindirim işlemi sırasında ince bağırsağın lümenine büyük miktarlarda su salgılanır ve bu suyun neredeyse tamamı ince bağırsak tarafından tekrar geri emilmektedir. İki farklı süreç suyun ince bağırsak lümenine sekresyonunu sağlayan bir ozmotik gradiyent oluşturur. Bunlardan birincisi şudur; mideden ince bağırsağa geçen kimustaki makromoleküller hiperozmotik değildir, fakat ince bağırsak yolculuğunda makromoleküller yapıtaşına yıkıldıkça lümen ozmolaritesi önemli ölçüde artmaktadır. Örneğin, nişasta ozmotik basınca küçük miktarlarda katkı sağlayan bir polisakkarittir fakat lümende, ozmotik olarak aktif binlerce maltoz molekülüne ve sonra da glikoz moleküllerine kadar parçalandıkça lümen osmolatitesini çarpıcı biçimde artırır ve bu durum lümende su sekresyonuna yol açmaktadır. Diğer taraftan bu kez ozmotik olarak aktif moleküller (maltoz, glikoz, amino asitler) enterositler tarafından geri emildikçe, bağırsak içeriğinin ozmolaritesi azalır ve suyun tekrar geri Emilimi gerçekleşmektedir. İkincisi ise, Lieberkühn kriptlerindeki epitelyal hücrelerinin apikal membranı kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisi veya CFTR olarak da bilinen siklik adenozin monofosfata (cAMP) bağlı bir klor (Cl^-) kanalını içermektedir. Kript hücrelerinde yüksek hücre içi cAMP konsantrasyonları, CFTR'yi aktive ederek Cl^- iyonlarının lümene salgılanmasına neden olur. Cl^- anyonlarının lümene salgılanması beraberinde Na^+ iyonlarının da lümene salgılanmasına yol açmaktadır. Bu durum ise lümende osmotik basınç artışı oluşturarak sıkı bağlantılar boyunca lümene suyun sekresyonuna neden olmaktadır (Turnberg, 1973; Turvill and Farthing, 1999).

Mukus sekresyonu; ince bağırsak epitelinde yer alan Brunner bezlerinin esas işlevi mukus sekresyonu yapmasıdır. Brunner bezleri tarafından salgılanan mukusun işlevi, duodeunumu duvarını mideden gelen asidik sıvıdan korumaktır. Ayrıca mukus, mideden duodenuma geçen hidroklorik asidi nötralize etmek için pankreasten gelen bikarbonatça zengin sekresyonu ve karaciğer safirasından gelen büyük miktardaki bikarbonat sekresyonunu da içerir. Brunner bezleri, (1) duodenal mukoza üzerindeki dokunsal veya irritan uyarılara yanıt olarak (2) vagal uyarı ve (3) duodenum ve jejunumdaki S hücrelerinden salgılanan sekretin aracılığıyla uyarılmaktadır. Sempatik uyarı ise Brunner bezlerinin mukus sekresyonunu inhibe etmektedir (Hall, 2016; Hundt et al., 2021).

Sindirim enzimlerini salgılaması; mukoza tabakasının enterositleri çeşitli sindirim enzimleri salgılamaktadır. Bu enzimler ise disakkaritleri monosakkaritlere yıkan oligosakkaridazlar (sukraz, maltaz, izomaltaz ve laktaz) ve küçük peptitleri amino asitlere yıkan peptidazlar (dipeptidaz, aminopeptidaz, dipeptidil karboksiptidazlar ve dipeptidil aminopeptidazlar) ve tripsinojeni aktive eden enteropeptidazdır (Hall, 2016).

Hormon ve/veya nöromediyatör salgılanması; enteroendokrin hücrelerden çeşitli fizyolojik etkinliğe sahip peptid yapıda hormon ve/veya mediyatörler salgılanır. Bunlar ise GIP, CCK, SS, gastrin, sekretin, motilin, serotonin, peptid YY, nörotensin, GLP-1, GLP-2 ve histamindir (Egerod et al., 2012; Gribble et al., 2018).

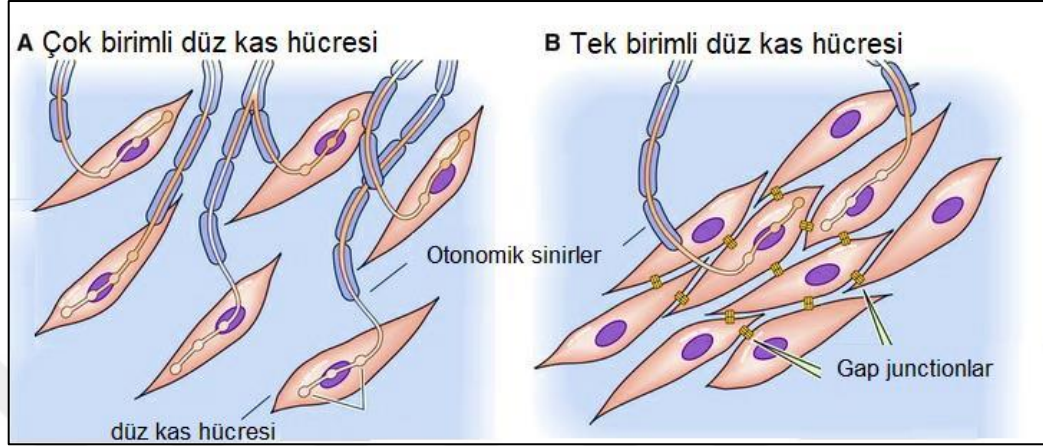
2.4. İnce Bağırsak Motilite Fonksiyonu

İnce bağırsağın bir diğer önemli fonksiyonu, mideden gelen besinlerin etkili bir şekilde emilebilmesi için intralüminal içeriğin *karıştırması ve ilerletmesi*'dir. İnce bağırsak bu işlevlerini bağırsak boyunca yer alan düz kas hücrelerinin, sinirler ve endokrin faktörlerle koordineli bir şekilde çalışması ile gerçekleştirmektedir.

2.4.1. Düz Kasın Yapısal Özellikleri

Vücutta düz kas hücreleri *tek birimli* ve *çok birimli* düz kas hücreleri olmak üzere ikiye gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.7). Çok birimli düz kas hücrelerinde, her bir kas hücresi bir diğerinden bağımsız olarak inerve edilmektedir; ve bu kas tipi vas deferens, piliektör kas, gözdeki iris ve siliyer kas hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Tek birimli düz kas hücrelerinde ise, hücreler birbirlerine geçit bağlantıları (gap junction) ile bağlı olduklarından tek bir hücrenin uyarılması bütün

hücrelerin sinsityum şeklinde uyarılmasına neden olmaktadır. Bu hücreler, vücudun diğer geri kalan tüm düz kas hücrelerini oluşturmaktadır ve bu nedenle gastrointestinal kanalın tüm düz kas hücreleri de tek birimli düz kas hücre yapısındadır (Watras, 2018; Bozkurt, 2021).



Şekil 2.7. Düz kas hücre tipleri (Moczydlowski et al., 2017'den uyarlanmıştır)

Genel olarak gastrointestinal düz kas hücreleri yaklaşık 200-300 μm uzunluğunda ve 5-15 μm genişliğindedir. İğ şeklindeki hücrelerin merkezinde bir adet nükleus mevcuttur. Bu hücrelerde kasılma lifleri ve yoğun cisimcikler hücrenin iç kısmının yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır (Bitar, 2003). Düz kasın iskelet kasının aksine nöromusküler bağlantıları yoktur ve nörotransmitterler çok sayıda kas hücrelerini eş zamanlı şekilde uyarmak için büyük bir difüzyon mesafesini katederler ve nörotransmitterler varikosit adı verilen keselerde depo edilmektedirler. Düz kas hücresi komşu bir düz kas hücresiyle gap junction aracılığıyla bağlantı kurmaktadır. Yarık bağlantılar, potasyum (K^+), sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}) ve klor (Cl^-) gibi çok sayıda iyonun geçişine ilaveten cAMP, guanil monofosfat (cGMP), inositol 1,4,5-trifosfat (IP_3) ve ATP gibi sinyal moleküllerinin de geçişine olanak sağlamaktadır. Gastrointestinal kanalda düz kasların elektriksel sinsityum özelliğinin temelini gap junctionlar oluşturmaktadır. Bu bağlantı bölgeleri ve bunları oluşturan proteinler "konnesinler" olarak isimlendirilir ve sadece gastrointestinal kanalda değil diğer yapılarda da geniş bir yayılım gösterirler. Bir hücrede altı konnesin bir araya gelerek konnekson adı verilen bir hemikanalı oluşturmaktadır, ve bu konnekson (hemikanal) hemen bitişiğindeki hücrenin konneksonuna bağlanarak bir gap junction kanalı oluşturmuş olur ve bu sayede hücre, hücreler arası iletişime hazır hale

gelmektedir. Gastrointestinal kanalda düz kas hücrelerin arasında bulunan gap junctionlardaki en yaygın bulunan konneksin tipi ise konneksin 43'tür (Wang and Daniel, 2001; Komuro, 2006).

2.4.2. Düz Kasın Elektriksel Özellikleri

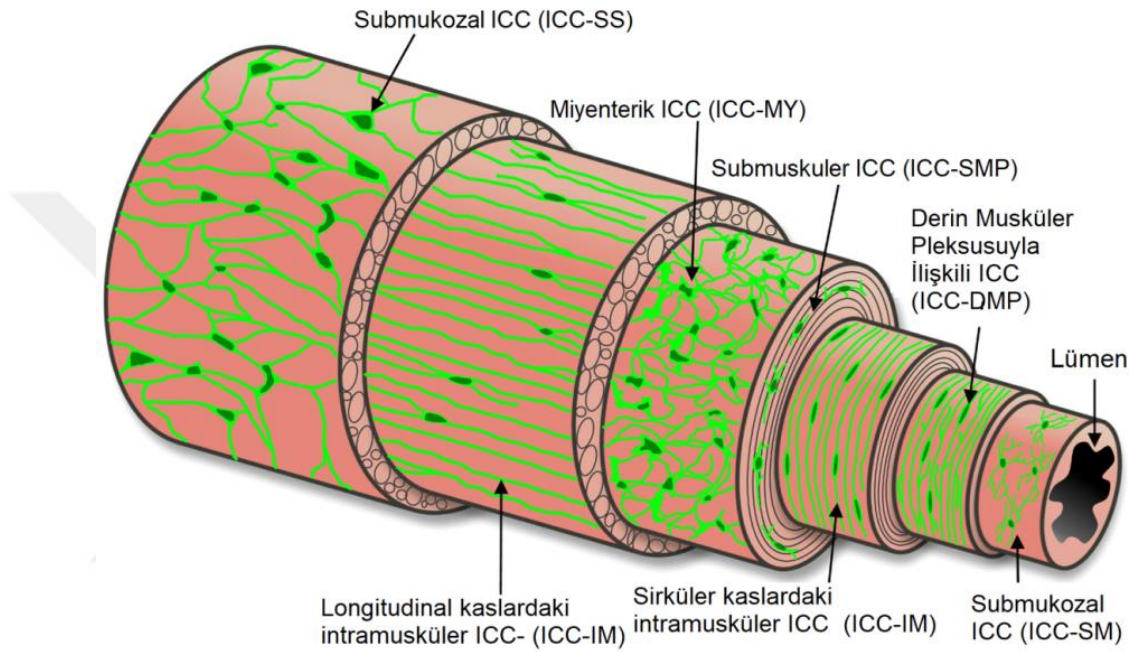
İntestinal hareket (motilite), içeriğin hem oral ve anal hareketlerini gerçekleştirmek için düz kas hücrelerinin koordineli kasılmalarına dayanmaktadır. Tek bir düz kas hücresi yalnızca birkaç yüz mikron uzunluğundadır, bu nedenle kasılmaların meydana gelmesi için bağırsağın çevresindeki birçok düz kas hücresinin aynı anda kasılması gerekir. Bu çok hücreli koordinasyon, düz kas hücresi membranı boyunca gerçekleşen iki temel elektriksel aktiviteden kaynaklanmaktadır: Bunlar *yavaş dalgalar ve diken dalgalar*'dır (Hall, 2016).

2.4.2.1. Yavaş Dalgalar

Gİ düz kas hücre zarındaki elektriksel potansiyeller, *yavaş dalgalar* olarak adlandırılan ritmik değişiklikler gösterirler ve yavaş dalgalar, düz kas hücresinin istirahat membran potansiyelindeki dalgalanma gösteren değişiklikleri olarak ifade edilirler (istirahat zar potansiyeli yaklaşık -50 ila -60 mV). Bu dalgalar, yaklaşık 5-15 mV arasında amplitüde sahip olup zarın kısmi depolarizasyon dalgalarıdır. Yavaş dalgalar aksiyon potansiyellerini oluşturmazlar, fakat kasılmaya neden olan diken dalgalarının (aksiyon potansiyeli) oluşumuna zemin hazırlamaktadırlar. Yani yavaş dalga, depolarizasyon evresinde bir eksitator uyararla uyarıldığında düz kas zar potansiyeli eşik değeri aşar ve kasılmaya neden olan aksiyon potansiyelini tetiklemektedirler. Yavaş dalga'nın zirvesinde meydana gelen aksiyon potansiyeli sayısı ne kadar fazlaysa, düz kasın kasılması o kadar güçlü olmaktadır. Yavaş dalgaların frekansı ise sindirim kanalının bölümüne göre değişiklik göstermektedir. Yavaş dalgaların sıklığı midede dakikada 3 ila 5 ve ince bağırsakta dakikada yaklaşık 12 ila 20; kolonda ise dakikada 6 ila 8'dir.

Yavaş dalgalar, gastrointestinal sistemde *Cajal'ın interstisyel hücreleri (ICC)* tarafından oluşturulmaktadır. Pacemaker aktivitesine sahip bu hücreler, gap junctionlar ile hem kendilerine hem düz kas hücrelerine bağlanırlar. Bu sayede yavaş dalgalar, ICC'lerden düz kasa, düz kas hücresinden de bir diğer düz kas hücresine iletilirler. Bu anlamda ICC, yalnızca pacemaker hücreleri olarak değil, aynı zamanda yavaş dalgaların aktif olarak yayılmasını sağlayan bir yol olarak da hizmet

etmektedir. Düz kas hücreleri, yavaş dalgaları yeniden oluşturmak için gereken iyonik mekanizmalara sahip olmadıkları için kasılma için gereken yavaş dalga oluşumunda ICC'lerin varlığı şarttır. Dolayısıyla da, ICC tarafından oluşturulan sürekli pacemaker aktivitesi düz kas kasılması için esastır. Yapılan araştırmalarda gastrointestinal kanalda bulunduğu tabakaya göre isimlendirilen 5 adet ICC hücresi tanımlanmıştır (Şekil 2.8) (Komuro, 2006; Blair et al., 2014; Sanders et al., 2014; Said, 2018).



Şekil 2.8. Cajal'ın intestisyel hücre (ICC) çeşitleri (Blair et al., 2014'ten uyarlanmıştır)

Miyenterik pleksus ile ilişkili ICC (ICC-MY); miyenterik gangliyonların çevresinde ve arasında yer almaktadırlar. Mide ve ince bağırsak için birincil, kolon için sekonder bir pacemaker aktivitesi sağlamaktadır. ICC-MY'ler büyük bir çekirdeğe ve yıldız şeklinde hücre gövdesine, zengin bir mitokondriye ve kaveola sistemine sahiptir.

Derin Musküler Pleksusuyla ilişkili ICC (ICC-DMP); gastrointestinal kanalda sadece ince bağırsak boyunca iç ve dış sirküler kas tabakasının arasında yer almaktadırlar. Birbirlerine ve düz kas hücrelerine gap junctionlar aracılığıyla bağlanmaktadır. ICC-DMP, motor nöron varikositleri ile yakından ilişkili oldukları için nöromusküler iletme aracılık ettiği de düşünülmektedir. İlaveten ICC-DMPlerin, spesifik motor hareketler (segmentasyon gibi) oluşturmak için ICC-

MP'ler ile birlikte distansiyonun olduğu yerde oluşan sekonder pacemaker aktivitesinde de önemli role sahip olduğu düşünülür.

Intramusküler ICC (ICC-IM); gastrointestinal sistem boyunca longitudinal ve sirküler kas tabakası içinde bulunurlar. ICC-IM, ICC-MP'ye bağlanır ve bu sayede pacemaker aktivitesinin kas tabakasına iletimini sağlar. Özellikle özofagus ve midedeki ICC-IM'ler vagal aferentlerle bağlantı halindedir. Bu yüzden ICC-IM'nin vagal stimülasyonu, pacemaker aktivitesini indükleyebilir. Bu sayede de ICC-IM düz kas aktivitesini, enterik ve ekstrinsik sinirlerle birlikte regüle edebilmektedir.

Submusküler Pleksusla İlişkili ICC (ICC-SMP); mide antrumunda ve kolonda bulunan ICC-SMP'ler, submukoza ve sirküler kas tabakası arasında lokalizedir. ICC-SMP'ler birbirlerine ve düz kas hücrelerine gap junctionlarla ile bağlıdır. Ayrıca ICC-SMP, ICC-IM'ye de bağlanırlar. Diğer gastrointestinal bölümlerin aksine kolonda yer alan ICC-SMP'ler yavaş dalganın oluşumunda sorumludur, bu nedenle de ICC-MY'ler burada sekonder pacemaker olarak görev yaparlar. ICC-SMP, enterik sinirlerle bağlantı halindedir ve nörokinin-1 (NK-1) gibi reseptörlere sahiptir.

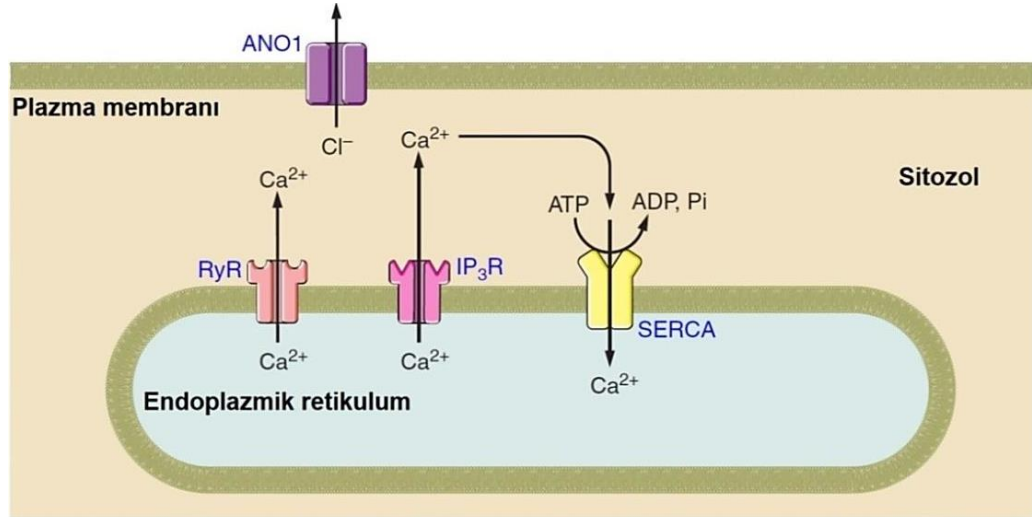
Subserozal ICC (ICC-SS); kolonda serozanın altındaki bağ dokusu içerisine dağılmış halde bulunurlar. ICC-SS'ler, besin emilimi ve lenfatik drenajla ilişkilendirilmektedir (Blair et al., 2014; Huizinga, 2018).

Yavaş Dalgalarının Oluşum Mekanizması: Tüm ICC hücre tiplerinin sitozolünde Ca^{+2} depo eden düz endoplazmik retikulum (ya da sarkoplazmik retikulum: SR) bulunur. Ca^{+2} 'nin sitozole salıverilmesi SR membranındaki ryanodin IP_3 kanalının açılmasıyla sağlanırken; Ca^{+2} 'nin sitozolden endoplazmik retikuluma geri alımı sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} -ATPaz pompası (SERCA) ile gerçekleşmektedir. Burada Ca^{+2} 'nin salınımı ve geri alımı ritmik olarak gerçekleşir ve pacemaker saat olarak ifade edilmektedir.

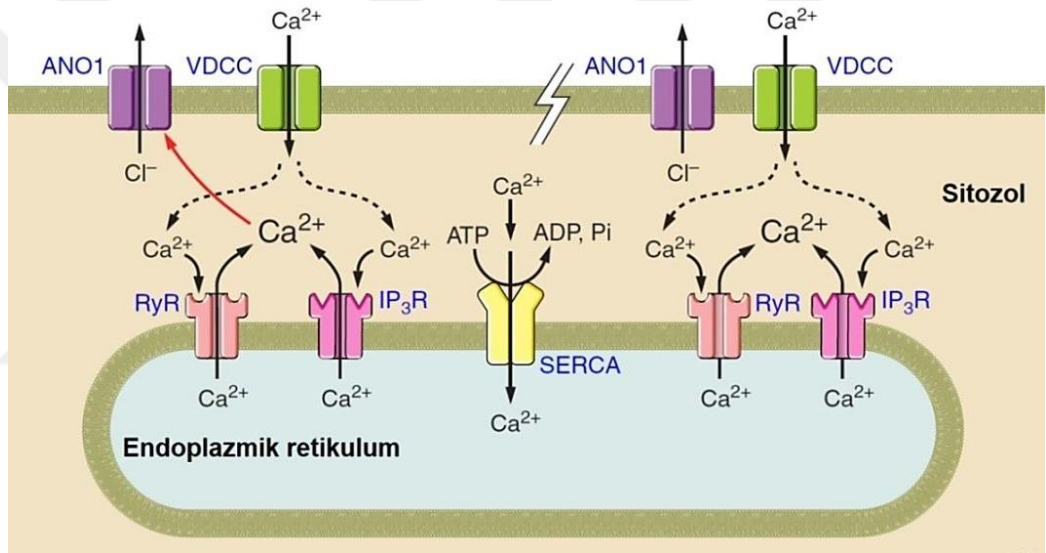
- İlk olarak ince bağırsakta primer pacemaker ICC olan ICC-MY'lerde, stokastik bir şekilde (bilinmeyen: rastlantısal) SR zarındaki IP_3 kanalı ve ryanodin kanalının açılması ile Ca^{+2} sitozole salıverilmektedir. Sitozolde artan Ca^{+2} , hücre membranındaki spesifik bir Cl^- kanalı olan anoktamin 1 (ANO1) kanalını aktive eder ve bu sayede hücre dışına Cl^- çıkışı gerçekleşmektedir. Bu durum pacemaker hücrede geçici bir spontan pozitif voltaj değişikliğine neden olur (Şekil 2.9A).

- Daha sonra pozitif voltaj değişikliği, hücre membrandaki T- tipi voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarını (VCDD) aktive eder; bu sayede ekstraselüler ortamdan hücre içine giren Ca^{+2} , SR'deki IP_3 kanalı ve rıyanodin kanallarını açarak sitozole ilave Ca^{+2} salınımı yol açar (Ca^{+2} ile indüklenen Ca^{+2} salınımı) (Şekil 2.9B).
- Yüksek sitozolik Ca^{+2} seviyesi, hücre boyunca tüm ANO1 kanallarını aktive eder. Bu da pacemaker ICC hücresinde 5-15 mV amplitüdünde depolarizasyona neden olarak yavaş dalga oluşumuna neden olur.
- Primer pacemaker hücrelerde oluşan bu yavaş dalga, gap junctionlar aracılığıyla diğer ICC tiplerinde pozitif voltaj değişikliğine neden olurlar ve bu da VCDD kanallarının aktivasyonunu tetikler. Bu sayede pacemaker ICC hücreleri diğer ICC'lerde de ANO1 kanallarını aktive ederek yeni bir yavaş dalga oluşumunu tetiklerler.
- Bu mekanizma ile tüm ICC hücre tiplerine iletilen yavaş dalgalar, yine gap junctionlar ile düz kas hücresine iletilmiş olur. Yavaş dalganın sona ermesi ise sitozolik Ca^{+2} 'un endoplazmik retikulumdaki SERCA ile geri alımı ile gerçekteşir (Blair et al., 2014; Sanders et al., 2014).

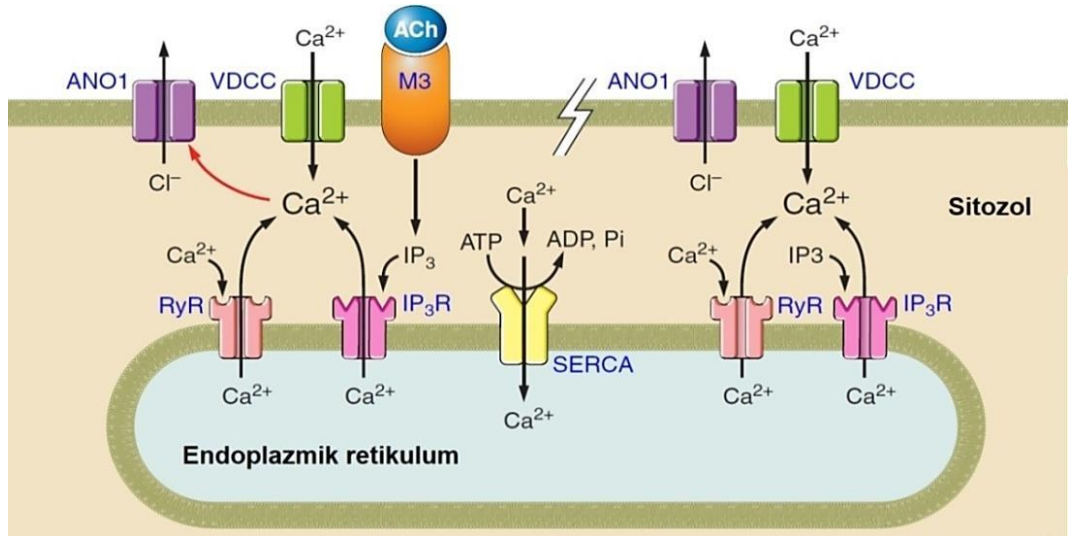
A



B

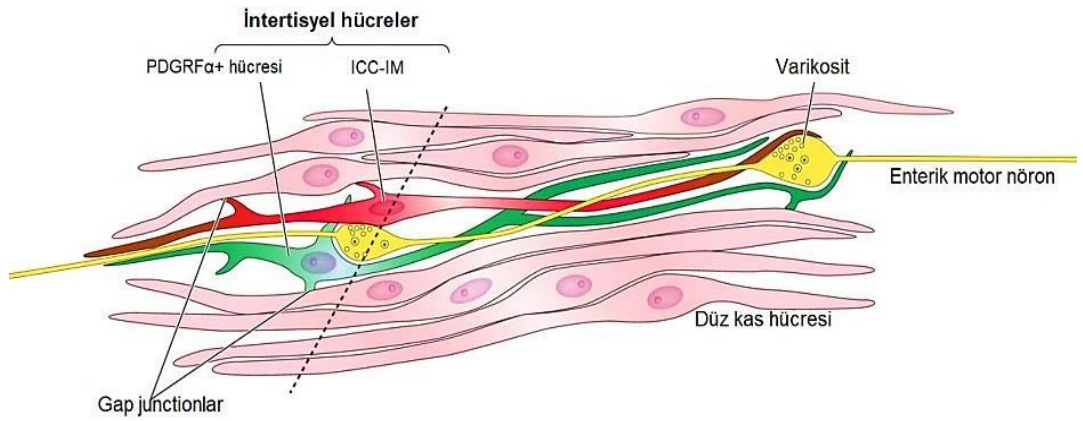


C



Şekil 2.9. Yavaş dalgaların oluşum mekanizması (Sanders et al., 2014'ten uyarlanmıştır)

Yavaş Dalga Aktivitesinin Düzenlenmesi: Yavaş dalganın amplitüdü ve daha az ölçüde frekansı, intrinsek ve ekstrinsek sinirlerin aktivitesi, hormonlar ve parakrin maddeler tarafından modüle edilebilir. Enterik sinir sistemi içindeki çeşitli uyarıcı ve inhibitör nöronlardan salınan nörotransmitterler, hem ICC'leri, hem düz kas hücrelerini hem de başka bir intertisyel hücre çeşidi olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGRF α +) hücrelerini etkileyebilir (Şekil 2.10). Örneğin, enterik kolinerjik motor nöronlardan salgılanan ACh, muskarinik-3 reseptörleri (M₃R) aracılığıyla ICC-MY ve ICC-IM tipi hücrelerde IP₃ artışına yol açar. IP₃ artışı ise IP₃ kanalını ve ANO1 kanalını aktive eder (Şekil 2.9C). Yine enterik eksitator motor nöronlardan salgılanan NK da ICC üzerindeki NK-1 reseptörleri aracılığıyla ACh gibi benzer etkiye neden olur. Bu eksitator etkiler, daha büyük amplitüdde yavaş dalgaların oluşumuna neden olur ve oluşan yavaş dalgalar düz kas hücrelerine iletilerek düz kas hücrelerinin uyarılabilirliğini arttırmaktadır. Tam aksine inhibitör enterik nöronlardan salgılanan NO direkt olarak düz kas hücrelerine ya da ICC hücrelerine difüze olarak yavaş dalga aktivitesini baskılayabilmektedir. Yine inhibitör enterik nöronlardan salgılanan VIP ise PDGRF α + hücrelerindeki spesifik reseptörleri ile yavaş dalga oluşumunu baskılamaktadırlar. Bu inhibitör yollar ise gap junctionlar aracılığıyla düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olur ve düz kas hiperpolarizasyonu, hücreleri daha zor uyarılabilir hale getirmektedir (Blair et al., 2014; Sanders et al., 2014; Huizinga, 2018).

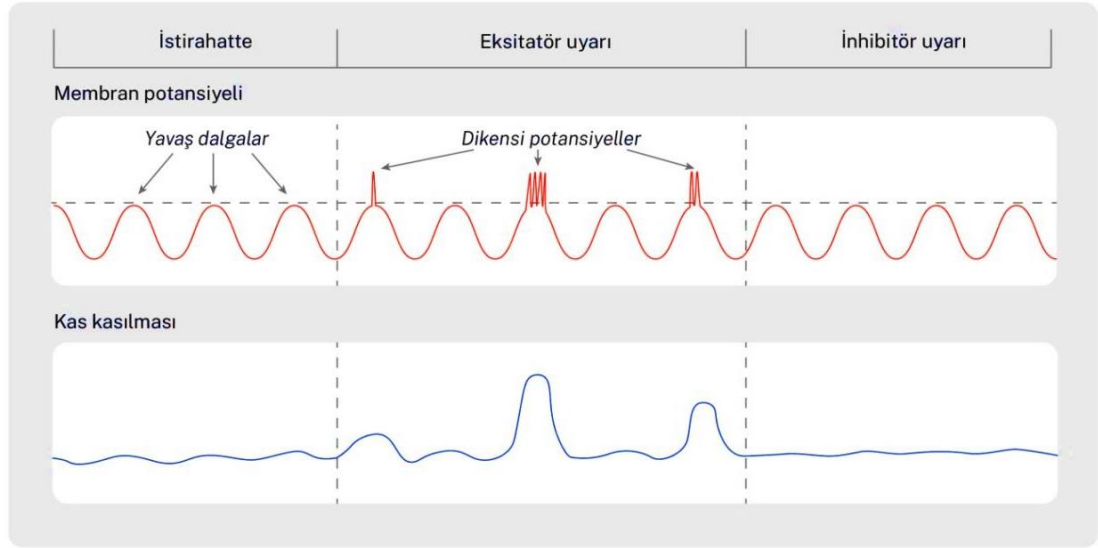


Şekil 2.10. Gastrointestinal düz kas hücrelerinin çeşitli hücre tipleriyle etkileşimi (Sanders et al., 2014'ten uyarlanmıştır)

2.4.2.2. Diken Dalgalar

Gastrointestinal düz kas hücresinde meydana gelen gerçek aksiyon potansiyelleridir. Düz kastaki yavaş dalgaların zirve noktalarında, membran potansiyeli -40 mV'dan daha pozitif olduğunda kısa süreli depolarizasyon ve repolarizasyon fazından meydana gelen aksiyon potansiyelleri oluşur (Şekil 2.11). Bir yavaş dalganın tepe noktasında oluşan aksiyon potansiyelinin frekansı 10 Hz'e kadar ulaşabilmektedir. Düz kas hücresindeki aksiyon potansiyeli frekansı ile düz kasın kasılma kuvveti doğru orantılıdır. Fakat düz kas kasılmasının frekansı, yavaş dalga frekansından fazla olamaz. Bu nedenle kasılmaların ne sıklıkta olacağını belirleyen şey diken dalga frekansı değil yavaş dalga frekansıdır. Diken potansiyellerinin özellikleri ve oluşum mekanizması diğer uyarılabilen hücrelere (nöron, iskelet ve kalp kası gibi) göre farklılık göstermektedir. Düz kas hücresinde aksiyon potansiyelinin süresi 10-20 ms'dir, bu nedenle iskelet kası hücresine göre 10-40 kat daha uzun aksiyon potansiyeli süresine sahiptir. Ayrıca düz kas hücresindeki aksiyon potansiyeli depolarizasyon fazından, yavaş açılıp kapanan L-tipi Ca^{+2} iyon kanalı sorumlu iken; iskelet kasında ise hızlı açılan Na^{+} kanalları sorumludur. Repolarizasyon fazında ise, yavaş açılan voltaja ve Ca^{+2} ya duyarlı K^{+} kanalları sorumlu iken; iskelet kasında sadece hızlı voltaja duyarlı K^{+} kanalları sorumludur. Bu farklılıklar, düz kas hücresi aksiyon potansiyeli süresinin iskelet kası hücresine göre daha uzun olmasını da açıklamaktadır (Huizinga, 1991; Hall, 2016; Moczydlowski, 2017).

Diken dalgalarının tetiklenmesi ya da inhibisyonu nöronal, hormonal ve parakrin faktörlere bağlıdır. Parasempatik uyarı, yavaş dalganın tepe noktasında eşik değeri aşmayı kolaylaştırarak aksiyon potansiyelini tetiklemekte ve dolayısıyla düz kas kasılmalarını uyarmaktadır. Tam aksine sempatik uyarı ise eşik değeri aşmayı zorlaştırarak diken potansiyel oluşumunu ve dolayısıyla da düz kas kasılmasını inhibe etmektedir. Ayrıca distansiyon ile düz kas hücre zarındaki mekanoreseptörlerin aktive olması da gerim ile aktive olan Ca^{+2} kanallarını aktive ederek aksiyon potansiyeli oluşumunu tetiklemektedir (Kito et al., 2003; Kito et al., 2005).



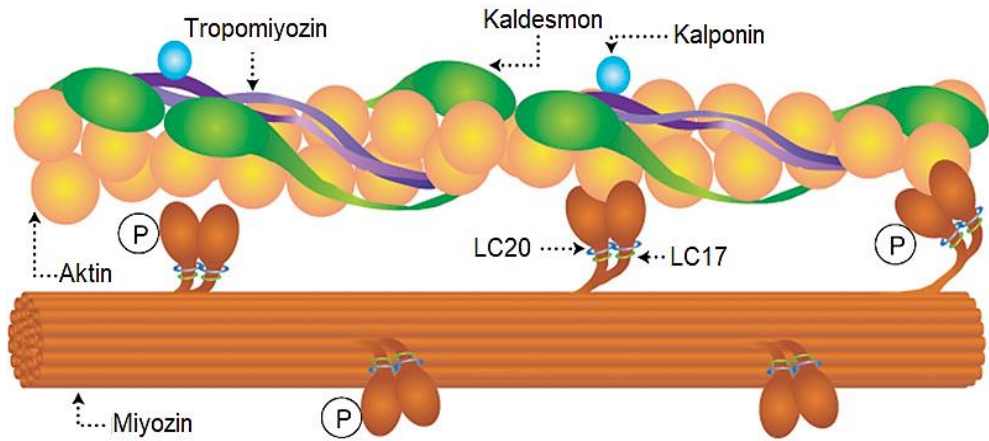
Şekil 2.11. İnce bağırsak düz kas hücresindeki yavaş ve diken dalga potansiyeli ile kasılma arasındaki ilişki (Bozkurt, 2021)

2.4.3. Düz Kasın Kasılması ve Gevşemesi

Kalsiyum iyonları, iskelet kasındaki gibi düz kas kasılmasında anahtar role sahiptir. Düz kasta kasılma için gerekli olan esas Ca^{+2} kaynağı ekstraselüler sıvıdır. Düz kas hücrelerinde, sarkoplazmik retikulumu elektriksel bağlantılar sağlayan T tübülleri yoktur. Bununla birlikte, düz kas sarkolemması, *kaveola* adı verilen uzunlamasına sıralar halinde kese benzeri küçük ceplere sahiptir. Bu cepler düz kas hücrelerinin yüzey/hacim oranını artırır. Kaveolalar voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları içermektedirler ve ekstraselüler ortamdan hücre içine kalsiyumun girişi burada gerçekleşir. Düz kas kasılması için gereken kalsiyum, ayrıca sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarından da gelmektedir. Düz kas hücresinin sarkoplazmik retikulumu (ICC hücrelerindeki gibi), hem ryanodin reseptörleri hem de IP_3 kanallarını içerir. Ryanodin kanalları, düz kas hücresinin gerim ve depolarizasyon sonucu hücre içi Ca^{+2} seviyesinin artışı ile aktive olmaktadır. IP_3 kanalları ise, Gq-kenetli reseptörlere sahip bir takım hormonların, reseptörlerine bağlanarak sitozolde IP_3 artışı sonucu aktive olmaktadır.

Düz kas hücrelerinde kasılma lifleri (ince, kalın ve ara filamentler) ve yoğun cisimcikler hücrenin iç kısmının yaklaşık %80'ini kaplamaktadır. Düz kas hücrelerinde ince aktin, kalın miyozin ve ara filamentler olmak üzere üç tip filament ayırt edilebilmektedir (Şekil 2.12). Yoğun cisimcikler ise iskelet kaslarındaki Z-çizgilerinin eşleniğidir. Globuler aktinlerin (G-aktinlerin) bir araya gelmesiyle çift

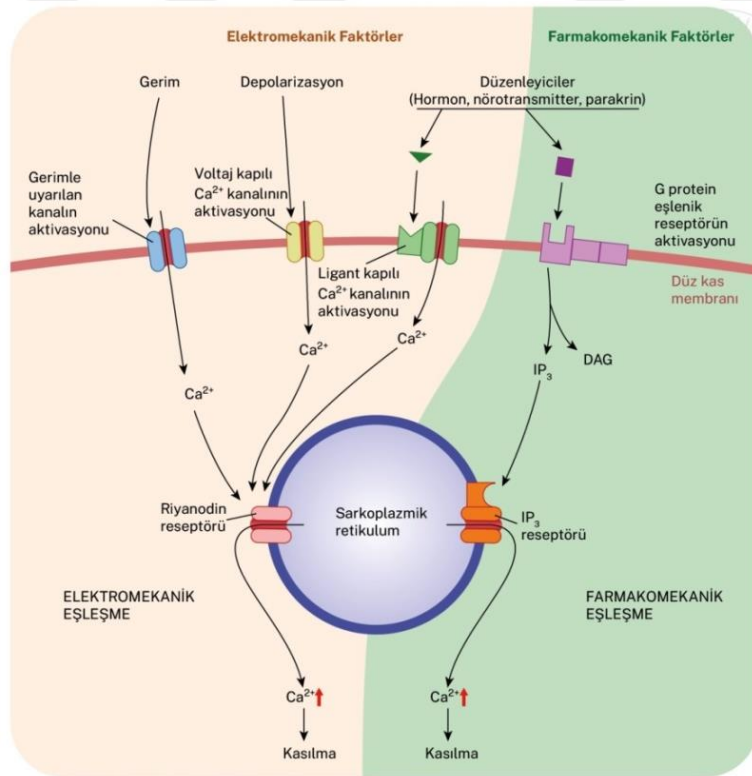
aktin sarmalı (F-aktin) oluşmaktadır ve oluşan aktin filamenti yoğun cisimciklere tutunmaktadırlar. Dinlenme durumunda aktin sarmalındaki aktif bölgeler ise başka bir protein olan tropomiyozin tarafından kapatılmaktadır (Şekil 2.12). Miyozin filamenti (~480 kDa) ise, bir çift büyük ağır zincir (~200 kDa) ve iki çift hafif zincir (~20 kDa) olmak üzere toplam 6 polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Ağır zincir, bir çift sarmal oluşturmak suretiyle α -sarmal şeklinde birbirlerine sarılmaktadır. Miyozin molekülünün bu kısmına kuyruk adı verilirken; her ağır zincirin N-terminal kısımları ise iki adet serbest küresel kafa oluşturmaktadır. Bu baş bölgesinden bir tanesi aktin için bir bağlanma bölgesini, diğer baş bölgesi ise ATP'yi hidroliz eden bir magnezyum-adenozin trifosfataz (Mg-ATP) içermektedir. Miyozin hafif zincir (light chain: LC) ise 20 kDa'luk düzenleyici (LC₂₀) olan ve esansiyel olan 17 kDa'luk (LC₁₇) iki tipi vardır. Miyozin aktivasyonu için miyozin hafif zincir kinaz enzimi tarafından LC₂₀ zincirinin fosforilasyonu şarttır. LC₁₇ ise miyozinin kolunun güçlendirmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düz kaslarda iskelet kasından farklı olarak dinlenme durumunda aktinin bağlanması ve miyozin-ATPaz etkinliğini baskılanması için kaldesmon ve kalponin proteinleri de bulunur (Şekil 2.12). Son olarak düz kas hücresinde çapları 7-15 nm arasında olan ara filamentler de belirgin şekilde mevcuttur ve bu filamentler desmin ve vimentindir. Bunlar, yoğun cisimleri hücre iskeletine bağlamaktadır (Huber, 1997; Taggart, 2001; Bitar, 2003; Léguillette and Lauzon, 2008; Moczydlowski, 2017; Watras, 2018).



Şekil 2.12. Düz kas hücresinde aktin, miyozin ve diğer proteinlerin yerleşimi (Léguillette and Lauzon, 2008'den uyarlanmıştır)

Düz Kas Kasılması

Düz kas hücresinde Ca^{+2} seviyesi iki şekilde arttırılarak kasılma başlatılabilir. Birincisi, elektromekanik faktörler (düz kas membranının gerilmesi ya da çeşitli hormonlar, nörotransmitter ve parakrinler), hücre zarından sitozole Ca^{+2} geçişini arttırarak membran potansiyelinde değişikliğe neden olur ve oluşan aksiyon potansiyeli sonucu kasılmayı başlatabilirler. Bu mekanizma *elektromekanik eşleşme* olarak ifade edilmektedir. Elektromekanik faktörler aracılığıyla hücre içinde artan kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörlerini aktive ederek, sitozolde Ca^{+2} artışına neden olurlar. Fakat diğer kas tiplerinin aksine düz kasta kasılmayı başlatmak için aksiyon potansiyeli her zaman gerekli değildir. Çeşitli farmakomekanik faktörler (hormon, nörotransmitter ve parakrin) membran potansiyelini değiştirmeksizin hücre içi Ca^{+2} seviyesini arttırarak düz kas kasılmasına neden olabilir. Bu tip kasılma mekanizması ise *farmakomekanik eşleşme* olarak adlandırılır (Şekil 2.13). Örneğin parasempatik postgangliyonik liflerden salgılanan ACh, Gq kenetli M_3R 'leri aracılığıyla hücre içinde IP_3 artışına neden olurlar. IP_3 artışı, sarkoplazmik retikulumda IP_3 kanallarını aktive ederek sitozole Ca^{+2} geçişine neden olurlar (Bozkurt, 2021).



Şekil 2.13. Düz kas hücresinde uyarılma-kasılma eşleşmesi (Bozkurt, 2021)

Hem elektromekanik hem de farmakomekanik uyarılma-eşleşme sonucunda sitolojik Ca^{+2} artışı, her 4 Ca^{+2} iyonuna bir kalmodulinin bağlanmasıyla (Ca^{+2} -CaM) sonuçlanır. Oluşan Ca^{+2} -CaM kompleksi, daha sonra miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) enzimine bağlanarak üçlü kompleks (Ca^{+2} -CaM-MLCK) oluştururlar ve MLCK enzimi aktive olur. Aktive MLCK bu aşamada iki etkiye neden olur. Birincisi, aktini bağlayan ve miyozinin ATPaz etkinliğini engelleyen kaldesmon proteinini ortamdan uzaklaştırır. İkincisi ise düzenleyici hafif zincir olan LC20'yi fosforilleyerek miyozin başının ATPaz etkinliğini arttırır. Sonuçta da miyozin başı, aktinin aktif bölgesine bağlanarak çapraz köprü oluşturur. Çapraz köprü oluşumu, intraselüler Ca^{+2} seviyesi azalınca dek devam etmektedir. İntraselüler kalsiyum seviyesi, hücre membrandaki Ca^{+2} -ATPaz pompası, Na^{+}/Ca^{+2} değiştiricisi ile hücre dışına atılarak; SERCA pompası ile de sarkoplazmik retikulum içine alınarak azaltılır. Azalan Ca^{+2} seviyesi ile Ca^{+2} -CaM-MLCK üçlü kompleksi birbirinden ayrılır. Daha sonra düzenleyici MLC₂₀, miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) enzimi tarafından defosforile edilir ve kasılma sona erer. Hücre içinde MLCK enzim seviyesi MLCP'den yüksek olduğunda kasılma olayı gerçekleşirken, tam tersi durum olursa kasılma sona erer. Bu nedenle de MLCK ve MLCP aktivitesi arasındaki denge düz kas hücresinin kasılması için kritik öneme sahiptir (Murthy et al., 1991; Makhlof ad Murthy, 1997; Bitar, 2003; Murthy, 2005; Ihara et al., 2007; Moczydowski, 2017; Watras, 2018, Bozkurt, 2021).

Düz Kas Gevşemesi

Tüm kas hücresi tiplerinde gevşeme, kasılmaya neden olan eksitator uyarının sonlanması ile gerçekleşmektedir. Fakat bu mekanizmaya ilaveten düz kasta, kas lifinin boyunun uzaması ile gerçekleşen ek bir gevşeme mekanizması mevcuttur. Sempatik postgangliyonik sinir liflerinden salıverilen norepinefrin ve/veya enterik nöronlardan salgılanan NO, VIP, PACAP gibi mediyatörler kasılmaya neden olan mekanizmaların inhibisyonu ile düz kas gevşemesini sağlamaktadır.

Gastrointestinal düz kas gevşemesinin en önemli mediyatörü olan NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden L-sitrulin oluşumu sırasında açığa çıkan gaz tabiatlı bir nörotransmitterdir. Enterik nöronlarda üretilen NO, düz kas hücresine difüze olarak hücredeki çözünebilir guanilaz siklaz enzimini aktive eder ve GTP'den (guanozin trifosfat) cGMP üretimine sebep olurlar. Artan cGMP ise protein kinaz G'yı (PKG) aktive eder. Protein kinaz G ise Ca^{+2} -bağımlı K^{+}

kanallarını fosforilleyerek düz kas hücresinde hiperpolarizasyona neden olur ve bu sayede düz kas gevşemesine neden olurlar. VIP ve PACAP ise düz kastaki Gs kenetli spesifik reseptörlerine bağlanarak adenilaz siklaz enzimini aktive ederler ve ATP'den cAMP oluşumuna aracılık etmektedir. Düz kas hücresinde artan cAMP ise protein kinaz A'yı (PKA) aktive etmektedir. Nihayetinde, VIP/PACAP yolağında aktive olan PKA, benzer mekanizma ile düz kas hücresinde hiperpolarizasyona neden olur ve düz kas gevşemesi gerçekleşmektedir (Van Geldre and Lerefbvre, 2004; Murty, 2005; Bitar et al., 2012; Karpiesiuk and Palus, 2021).

2.4.4. İnce Bağırsak Tokluk Motilite Paternleri

İnce bağırsak tunika muskularis katmanında içte sirküler ve dışta longitudinal yerleşimli iki temel düz kas hücre tabakası vardır. Sirküler kas tabakasındaki düz kas hücreleri lümen etrafında eş merkezli olarak yerleşim göstermektedir. Longitudinal katmanındaki düz kas hücreleri ise bağırsak uzunluğuna paralel olacak şekilde yerleşmiştir. Bu iki kas tabakasının koordineli bir şekilde kasılması ve gevşemesi ince bağırsak motilite paternlerini oluşturmaktadır.

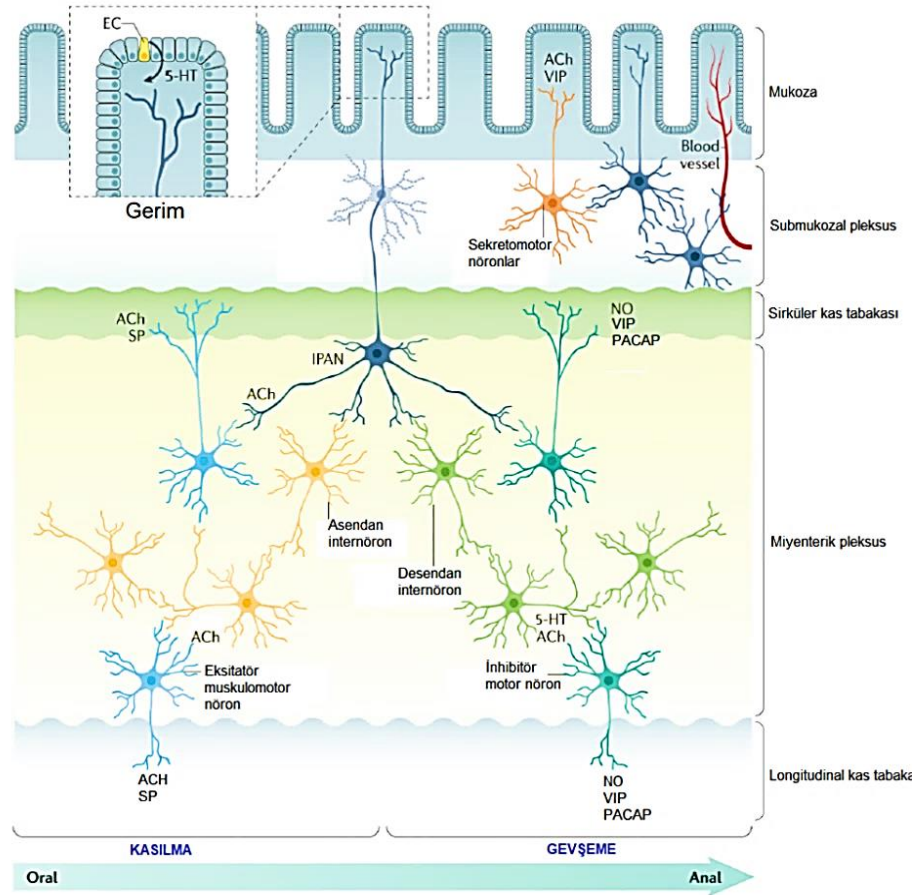
İnce bağırsak motilitesi, besinlerin ağızdan alınması ile birlikte içeriğin pankreas ve ince bağırsaktan gelen sindirim enzimleri ve safra salgısıyla etkili bir şekilde karıştırılması; ve sindirim ve emilimle uyumlu olacak şekilde ilerletilmesi; ve emilimden geriye kalan kimusun temizlenmesi için gerçekleşen, longitudinal ve sirküler kas tabakalarının koordineli kasılma-gevşeme işlevlerini kapsamaktadır. İnce bağırsak motilitesi, lümende besinlerin bulunduğu tokluk döneminde gerçekleşen karıştırıcı (segmentasyon) ve ilerletici hareketlerden (peristaltizm); ve açlık döneminde besinin olmadığına oluşan açlık motilite paterninden (göç eden motor kompleks) oluşmaktadır. Tüm motilite paternleri enterik sinirler, ICC hücreleri, düz kas hücreleri, ekstrasik sinirler ve hatta dolaşımdaki hormonlar ve lokal mediyatörlerin katılımı ile gerçekleşen kompleks süreçleri içermektedir. Peristaltizmin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde aydınlatılmış olsa da segmental hareketler ve göç eden motor kompleks gibi diğer motilite paternlerinde yer alan devreler tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.4.4.1. Peristaltizm

Peristaltizm, içeriği anal (antegrad peristaltizm) veya oral (retrograd peristaltizm) yöne doğru itebilen bağırsak düz kas sisteminin motor paterni olarak tanımlanan refleks bir yanıttır. Fakat peristaltizm denilince bolusun anal yöne doğru ilerletilmesi düşünülse de bolusun oral yöne hareketi (örneğin kusma) de peristaltik bir harekettir. Peristaltik refleksi başlatan en önemli uyaran bolusun oluşturduğu mekanik gerimdir. Peristaltizmde gerimin olduğu bağırsak segmentinin ön: oral tarafı *itici segment*; arka: anal tarafı ise *alıcı segment* olarak ifade edilmektedir. Bolusun sebep olduğu gerim, alıcı segmentteki sirküler kas tabakasını gevşetirken; aynı anda longitudinal kasların kasılmasına neden olur. Tam tersine gerim, itici segmentte ise sirküler kas tabakasının kasılmasına ve eş zamanlı longitudinal kasların gevşemesine neden olmaktadır. Bu sayede, bolusun temelde ilerletilmesi sağlanırken, bir miktar da karıştırılması sağlanır. Peristaltizmin mekanizması aşağıdaki gibidir (Şekil 2.14):

- Bolusun bağırsak lümeninde oluşturduğu gerim iki şekilde peristaltizmi uyarmaktadır. Birincisi gerim, bağırsak mukozasındaki mekanoreseptörleri direkt olarak uyarabilir. Mekanoreseptörler de asendan ve desendan internöronları aktive edebilir.
- İkincisi, gerim enterokromafin hücreleri aktive ederek serotonin salıverilmesine sebep olabilir. Daha sonra serotonin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) içeren intrinsik primer aferent nöronlarındaki (IPAN) 5HT₄ reseptörlerini bağlanarak intrinsik nöronları uyarır ve bu nöronlar da asendan ve desendan internöronları uyarır.
- Bu sayede hem mekanoreseptörler aracılı hem de serotonin aracılı internöronlar uyarılmış olur.
- Ardından internöronlar, ilerletici ve alıcı segment noktalarındaki düz kas hücrelerini inerve eden inhibitör ve eksitatör muskulomotor enterik nöronları uyarır.
- İlerletici segmentte, eksitatör muskulomotor nöronlardan ACh ve TK salıverilmesi sirküler kaslarda kasılmaya neden olurken, eş zamanlı olarak inhibitör muskulomotor nöronlardan NO, VIP ya da PACAP salıverilmesi ise longitudinal kaslarda gevşemeye neden olur.

- Alıcı segment noktasında ise inhibitör motor nöronlardan salıverilen VIP, NO ve PACAP sirküler kasları gevşetirken, eksitator motor nöron kaynaklı ACh ve TK'ler longitudinal kaslarda kasılmaya neden olur.
- Bu sayede bolusun oluşturduğu gerim, ilerletici segmentte bolusu arkadan ilerleten bir kuvvet oluşturulurken, alıcı segmentte ise ilerleyen bolusun geçebileceği bir alan oluşturmuş olur. Bu olayların tümü ise peristaltik refleks olarak ifade edilmektedir (Galligan et al., 1988; Tonini et al., 1989; Tuladhar et al., 1996; Stevens et al., 2000; Wood, 2012; Rao and Gershon, 2016).

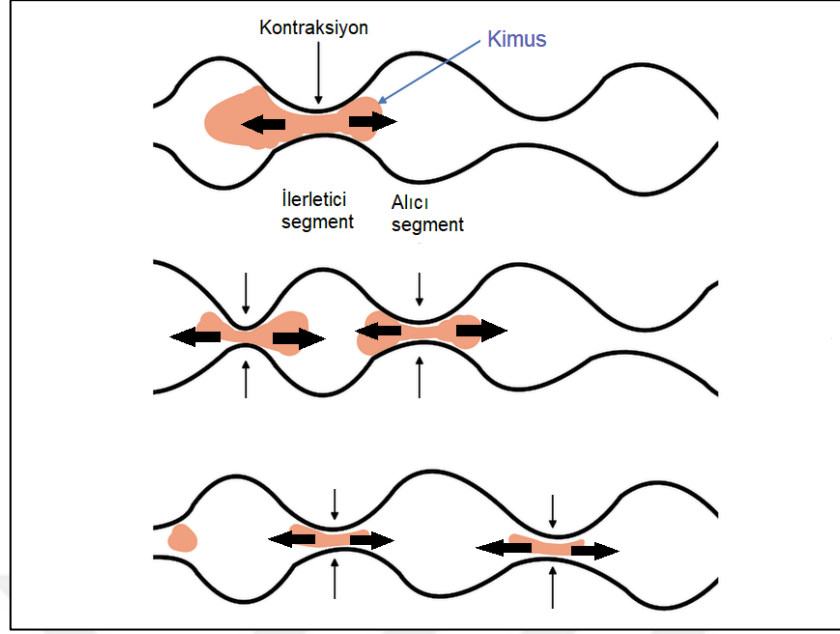


Şekil 2.14. Peristaltik refleks devresi (Rao and Gershon, 2016'dan uyarlanmıştır)

2.4.4.2. Segmentasyon

Tokluk durumunda gözlemlenen bir diğer motor patern olan karıştırıcı hareketler (segmental kasılmalar), ilk kez 1902'de Cannon tarafından X-ışını gözlemlerine dayalı olarak tanımlanmıştır. Segmental kasılmalar, kimusun sindirim sıvıları ile karıştırılmasına ve besin yapıtaşlarının etkili bir şekilde emilimine aracılık eden motor harekettir. Segmental görünümün sebebi, birçok noktada aynı anda oluşan fakat kısa kısa mesafelerde ilerleyen peristaltik kontaksiyonlardan ötürüdür. Segmental kasılmalarda, daha önce bahsedilmiş olan peristaltizmin sonucu olarak genişlemiş olan alıcı segmentler, her iki tarafında yer alan ilerletici segmentlerdeki sirküler kasların kontraksiyonu ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu sayede her bir ilerletici segment, her iki tarafa doğru açılan ve kimusu bir sonraki karıştırılacağı alıcı segmente doğru hızlı bir şekilde aktarmaktadır. Bu segmental kasılmalar, besin oluşturduğu distansiyonun etkisiyle, tüm ince bağırsak kanalı boyunca besin olduğu sürece ritmik olarak devam eder (Şekil 2.15).

Araştırmalarda segmental hareketlerin kaynağının, ICC'ler tarafından üretilen yavaş dalgalar olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple, bağırsak segmentlerinde segmentasyon kasılmalarının frekansı yavaş dalga frekansı ile aynıdır ve bunun sonucu olarak da segmentasyon frekansı, pacemaker frekansının azaldığı yerlerde düşer (örneğin, midede 3-5, ince bağırsakta 12-20, kolonda 6-8). Enterik sinir sistemi ise segmental hareketler üzerinde düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Segmental kasılmalarda görev alan devreler hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda, segmentasyonun, yan yana olan sirküler kasların resiprokal inhibisyonu ve disinhibisyonundan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca kolinerjik motor nöronların muskarinik reseptörler aracılığıyla düz kas hücrelerini periyodik olarak aktive ettiği ve kasılmayı sonlandırmak için ise inhibitör nöronları devreye soktuğu ortaya koyulmuştur. Yine başka bir çalışmada segmental kasılmaların 5-HT₃ ve 5-HT₄ ve CCK reseptör antagonisti ile engellendiği ortaya koyulmuştur. Bu nedenle, enterokromafin hücrelerden salgılanan CCK ve 5-HT'nin, intrinsik affent nöronları uyardığı ve daha sonra enterik muskulomotor nöronları aktive ederek düz kas hücrelerinin aktivasyonunu tetiklediği ileri sürülmüştür (Huizinga and Chen 2014; Binder, 2016; Barret and Raybould, 2018).



Şekil 2.15. Segmental kasılmaların şematize gösterimi

2.5. İnce Bağırsak Açlık Motilitesi

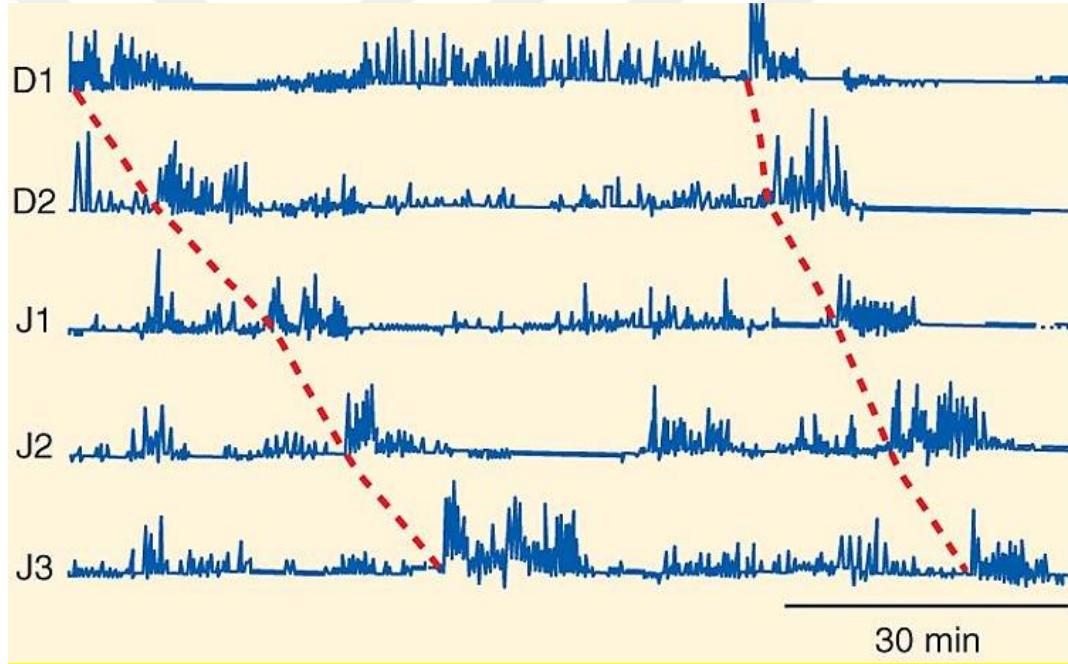
İnce bağırsakta açlık motilite paterni, öğünler arası (interdigestif) dönemde gerçekleşen bir motor aktivitedir. Açlık motilite paterni ince bağırsağın herhangi bir noktasındaki kasılma aktivitesinde düzenli olarak tekrarlayan farklılıklar göstermektedir. Bu patern, besin alımı ile kesintiye uğramaktadır; ve besin alımından 2-3 saat sonra besinlerin sindimi ve emilimi tamamlandığında tekrar bu döneme geçilmektedir.

2.5.1. Göç Eden Motor Kompleksin Özellikleri

1954 yılında Foulk ve arkadaşları tarafından ilk kez insanlarda gösterilen göç eden motor/motilite kompleksin temel görevi, sürekli olarak oral yönden anal yöne doğru olmak suretiyle, sindirilmemiş besin kalıntıları ve intestinal kaynaklı miadını doldurmuş enterositleri kolona ilerletmek ve bu sayede gastrointestinal kanalda bakterilerin çoğalmasını engellemektir. Bu açıdan açlık paterni “bağırsak temizleyicisi” olarak işlev yapmaktadır (Carlson et al., 1972). Bu paternin bozulduğu patolojik durumlarda (irritabl bağırsak sendromu, gastroparezi, intestinal yalancı obstrüksiyon) ise ince bağırsakta aşırı bakteri üremesinin görülmesi göç eden motor kompleksin önemini göstermektedir. Ayrıca intestinal açlık motilite paterninin

ölçülmesi bu gastrointestinal bozuklukların teşhisi için de önemli olabilir (Deloose et al., 2012).

Göç eden motor kompleksin kaynağını oluşturan elektriksel değişiklikler göç eden miyoelektrik kompleks olarak tanımlamaktadır (Szurszewski, 1969). Göç eden miyoelektrik kompleks (migrating myoelectric complex: MMC) ve göç eden motor kompleks (migrating motor/motility complex: MMC) ifadeleri birbirinin yerine kullanılsa da terminolojik açıdan farklılık göstermektedir. Göç eden miyoelektrik kompleks, bağırsak duvarına yerleştirilen elektrodlar ile kaydedilirken, göç eden motor/motilite kompleksi ise ince bağırsak serozasına gerimi algılayan transdüsların ya da bağırsak lümenine basınç algılayıcıların yerleştirilmesiyle gözlemlenmektedir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. İnsanda manometrik kayıtlarla elde edilen ince bağırsak göç eden motor kompleks (Barret and Raybould, 2018)

Geçmişten bugüne dek açlık motilite çalışmaları koyun, tavşan, inek, domuz, koyun, sıçan ve fare dahil birçok canlı türünde yapılmıştır ve yapılan çalışmalarda canlı türüne göre siklus süreleri, kasılma amplitüdları ve yayılım hızları farklılık gösterdiği ortaya koyulmuştur (Grivel and Ruckebusch, 1972; Bueno and Ruckebusch, 1976; Aeberhard et al., 1980; Ruckebusch and Sekiguchi, 1983).

İnsanlarda açlık motilitesinde her bir siklusun toplam süresi 84-130 dakika arasında değişir ve bu siklus ayırt edilebilir 3 fazdan oluşur.

Faz I; aksiyon potansiyellerinin yani kasılmaların olmadığı sessizlik dönemini ifade eder. Bu evrede, dikensi dalgaların sahip olmayan yavaş dalgalar görülür (Itoh et al., 1978). Yaklaşık 45-60 dk kadar sürer ve bu da toplam MMC siklus uzunluğunun %40-60'nı kapsar (Itoh and Sekiguchi, 1983; Gregersen et al., 1990).

Faz II; düzensiz, aralıklı ve düşük amplitüde sahip kasılmaların olduğu evredir. Bu evrede bazı yavaş dalgaların üzerinde az sayıda ve aralıklı diken dalgalar mevcuttur (Itoh et al., 1978). Bu faz, yaklaşık insanda 30-45 dakika kadar sürer ve siklus uzunluğunun %20-30'unu oluşturur.

Faz III; yüksek amplitüdlü, düzenli ve yoğun kasılmaların gerçekleştiği dönemdir. Tüm yavaş dalgalarda yüksek miktarlarda dikensi potansiyeller görülür. Yoğun kasılma aktivitesinin görüldüğü bu dönem, esas olarak bağırsak içeriğinin anala doğru ilerletildiği/süpürüldüğü evredir. Bu dönem insanda 5-15 dakika kadar sürer ve toplam siklusun % 5-10'luk kısmını oluşturur (Itoh et al., 1978; Soffer et al., 1998). Faz III kasılmalarının yayılma hızı, proksimal duodenumda 8-20 cm/dk iken, distal jejunuma doğru kademeli olarak azalır (Altaparmakov and Wienbeck, 1982; Jonker et al., 2000). Sağlıklı bireylerde Faz III sona erdiğinde, faz I yeniden başlar ve bu döngü bir sonraki öğüne yani besin alımına kadar devam etmektedir.

2.5.2. Göç Eden Motor Kompleksin Kontrolü

2.5.2.1. MMC'nin Nöronal Düzenlenmesi

İnce bağırsaktaki MMC'nin nöronal olarak düzenlenmesi hem intrinsik hem de ekstrinsik bileşenleri içermektedir.

Intrinsik Düzenlenmesi

Yapılan çalışmalarda enterik sinir sisteminin MMC'nin başlatılması, sürdürülmesi ve koordinasyonu için önemli olduğu ortaya koyulmuştur. Örneğin, *in vitro* ortamda bağırsak segmentinde MMC'lerin görülmeye devam etmesi enterik nöronların MMC için mutlak gerekliliğini ortaya koymaktadır (Hanani and Freund, 2000; Sanra, 2002; Romanski, 2009). Fakat ICC-MY'lerden genetik olarak yoksun farelerde yapılan çalışmalarda, MMC üretiminin ve sürdürülmesinin korunmuş olması da, MMC için yavaş dalgaların zorunlu olmadığını düşündürmektedir (Spencer et al., 2003). Ayrıca izole edilen bağırsak segmentlerinde, vücut dışında da olsa distal yönde yayılan faz III aktivitesi görülmüştür fakat bu faz III'ler *in vivo*

bağırsaktakinden farklılık göstermektedir (Sarr and Kelly, 1981). Benzer şekilde, önce kesilen ve sonra anastomoz yapılan bağırsakta, bağımsız spontan faz III aktivitesi görülmüştür (Matsumoto et al., 1986). Bu da, bağırsakta ESS'nin devamlılığı bozulduğu için MMC döngüsünde senkronizasyonun kaybolduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca anastomoztan 45. Günden sonra, koordineli MMC siklusları tekrar oluşmaya başlamış bu da enterik sinir bağlantılarının rejenere olduktan sonra MMC aktivesinin normale döndüğünü göstermektedir; bu bulgu da MMC'nin sürdürülmesi için enterik nöron devamlığını ortaya koymaktadır (Matsumoto et al., 1986; Galligan et al., 1989). Ayrıca kobaylarda, miyenterik gangliyonların haraplanması, faz III yayılımını %50-60 oranında engellemiştir. Bu durum MMC siklusun sürekliliğinde miyenterik pleksusların önemini de vurgulamaktadır (Galligan et al., 1989). Başka bir çalışmada ise benzalkonyum hidrokloridin maruziyeti ile miyenterik gangliyonların haraplanması, MMC siklusunu bozmuş fakat tamamen ortadan kaldırmamıştır (Fox and Bass, 1984). Bu bulgular, miyenterik sinir sistemindeki intramural presinaptik nöronların internal bir saat özelliğine sahip olduğunu ve internal saat intestinal kanalda besin yokluğunda MMC'nin başlatılması, sürdürülmesi ve koordineli çalışabilmesini sağladığını göstermiştir.

Ekstrinsik Düzenlenmesi

Gastrointestinal kanalın ekstrinsik inervasyonunu parasempatik vagal ve splantik sinirler ile sempatik pelvik sinirler oluşturmaktadır. Ekstrinsik inervasyon, gastrik kaynaklı MMC için temeldir fakat intestinal kökenli MMC oluşumu ve sürdürülmesi için şart değildir. Örneğin, köpeklerde bilateral transtorasik vagotomi, midenin MMC paternini engellerken, ince bağırsaktaki paterni engellememiştir (Takakuwa, 1996). Benzer şekilde, Hall et al., (1982) yaptıkları çalışmada, köpeklerde vagus sinirinin irreversible olarak bloke edilmesi, üst ince bağırsakta MMC ritmisitesini bozmazken midede MMC'nin periyodik aktivitesini engellemiştir (Hall et al., 1982). İnsanlarda yapılan bir balon kimograf çalışmasında ise, vagotomiden sonra gastrik MMC'nin inhibe edildiğini fakat ince bağırsaktaki faz III aktivitesinin hala mevcut olduğu gösterilmiştir (Illingworth and Kay, 1947; Ross et al., 1963). Bu bulgular ışığında vagal inervasyonunun, ince bağırsakta MMC'nin oluşumu ve sürekliliği için esas olmadığı ileri sürülmüştür. Fakat ekstrinsik inervasyonun kesintiye uğraması MMC paternini ortada kaldırmasa da bir takım

istenmeyen değişikliklere yol açabilir. Örneğin, jejuno-ileal tüm ekstrinsik sinirlerin kesilmesi MMC siklus süresini ve faz III süresini azaltırken aynı zamanda duodenum ve jejunumdaki faz III koordinasyonunu bozmaktadır (Heppel et al., 1983). Köpeklerde bilateral vagotomi işlemi MMC siklus süresini arttırır, başka bir çalışmada ise köpeklerde vagus sinirinin denervasyonu intestinal faz III üzerinde etkisizken, faz II süresini kısaltmaktadır (Marik and Code, 1975; Chung and Diamant, 1987). Köpeklerde nikotinik, muskarinerjik ve adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi de aynı şekilde MMC paterninin bozulmasına neden olmuş fakat tamamen ortadan kaldırmamıştır (Ormsbee et al., 1979). Bu yüzden ince bağırsakta bilateral trunkal vagotomi ya da süperiyor/inferiyor mezenterik gangliyonların ortadan kaldırılması gibi ekstrinsik müdahaleler, MMC siklusunu tamamen ortadan kaldırmaz fakat MMC'nin toplam siklus süresini ve koordinasyonunu kısmen bozmaktadır (Marik and Code, 1975; Hanani and Freund, 2000; Balint et al., 2001; Romanski, 2009).

2.5.2.2. MMC'nin Hümorale Düzenlemesi

Motilin

Açlık döneminde bağırsakta yoğun kasılmaların olduğu ve bu yüzden de süpürölme işlevinin gerçekleştiği evre faz III'dür. Faz III'ün ise, duodenum ve jejunumun M (M_0) hücrelerinde ve miyenterik pleksustaki nöronlarda salıverilen motilin hormonunun etkisiyle olduğu ileri sürölmektedir (Helmstaedter et al., 1979; Xu et al., 2005). MMC'nin düzenlenmesinde motilinin rolü, köpeklere ve insanlara eksojen verilen motilinin erken faz III aktivitesini indüklenmesiyle ortaya çıkmıştır (Itoh et al., 1976; Vantrappen et al., 1979). Eksojen motilinle indüklenen faz III aktivitesi, fizyolojik oluşan faz III aktivitesinin amplitüdü, yayılım hızı ve süresi ile aynıdır (Itoh et al., 1976). Ayrıca motilin seviyesi, faz I süresince en düşük düzeyde iken, faz III'ün başlangıcında en yüksek düzeydedir (Thielemans et al., 2001).

Farklı türlerde yapılan pek çok çalışma, hem orta hem de distal ince bağırsakta faz III aktivitesinin oluşmasının motilinden bağımsız olduğunu ileri sürmektedir (Şekil 2.17). Örneğin, motilin antikorları ya da antagonistleri, mide ve proksimal ince bağırsakta doğal olarak oluşan MMC'yi engellerken, jejunum ve ileumdaki MMC'yi etkilememiştir (Lee et al., 1983; Poitras, 1984; Monda et al., 2012). Ayrıca köpeklerde duodenektomi yapılması, mide antrumundaki faz III kasılmaları da inhibe

ederken, üst jejunumda MMC siklusu görülmeye devam etmiştir (Suzuki et al., 2001). Başka bir çalışmada Trietz ligamentinin distalinden kaynaklanan ektopik MMC komplekslerin, plazma motilin seviyesi artışları ile korrele olmadığı ortaya koyulmuştur (Poitras et al., 1980). Bu bulgular motilinin, mide ve duodeumdaki faz III aktivitesinin oluşumunda önemli rolü olduğunu fakat jejunum ve ilemunda olmadığını düşündürmektedir (Kawamura et al., 1983; Janssens et al., 1983; Takahashi, 2013).

Somatostatin (SS)

Somatostatin, esasen hipotalamusun periventriküler çekirdeğindeki nöroendokrin hücrelerde üretilir ve büyüme hormonu salgısını baskılamaktadır. Somatostatin beyin dışında, pankreastaki Langerhans adacıklarındaki δ hücrelerinden ve midenin antral/oksintik bezlerindeki D hücrelerinde de salgılanır. Somatostatin ayrıca miyenterik ve submukozal pleksustaki internöronlarda da sentezlenerek, nörotransmitter/nöromodülatör olarak işlev yapmaktadır (Hostein et al., 1984; Hoyer et al., 1994). Somatostatin en iyi bilinen etkisi, çeşitli gastrointestinal hormonların (gastrin, CCK, sekretin, motilin, enteroglukagon, VIP ve GIP) ve pankreas hormonlarının (insülin ve glukagon) salınımını inhibe etmesidir (Husebye, 1999).

Somatostatin jejunal MMC paternini inhibe etmektedir (Ormsbee et al., 1978; Poitras et al., 1980). Ayrıca fizyolojik dozlarda uygulanan SS, gastrik ve intestinal faz II oluşumunu inhibe ederken, faz III oluşumunu uyarmaktadır. Somatostatin MMC üzerindeki inhibitör etkisini SS₂ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (Abdu et al., 2002).

Pankreatik polipeptid (PP)

Pankreatik polipeptid pankreastaki PP hücreleri tarafından üretilen bir polipeptiddir ve esas bilinen etkisi, pankreasta bikarbonat ve enzimce zengin sekresyonu baskılamasıdır. Pankreatik polipeptid, ayrıca mide ve ince bağırsaktaki tokluk motor aktivitesini indükleyerek mide boşalmasını ve intestinal transiti arttırmaktadır (Lin and Chance, 1978).

Pankreatik polipeptidin MMC üzerindeki etkisi çoğunlukla inhibe edicidir. Köpeklerde ve sıçanlarda PP uygulaması, mide ve üst ince bağırsakta MMC'yi inhibe etmektedir (Hall et al., 1982; Hall et al., 1983a; Thor and Konturek, 1987; Schmidt et al., 2007). Ayrıca birkaç rapordan elde edilen sonuçlar, PP'nin MMC'de

dahil olmak üzere gastrointestinal motilitenin kontrolünde motilinin seviyesini düşürdüğü için motilinin antagonisti olarak görev yaptığını düşündürmektedir (Şekil 2.17) (Janssens et al., 1982; Hall et al., 1982; Hall et al., 1983b; Al-Saffar and Tatemoto, 1984; Chung et al., 1992). Fakat ilginç bir şekilde, eksojen motilin uygulaması ise 5-HT₃ reseptörlerinin de rol oynadığı kolinerjik yollar aracılığıyla PP salgılamasına neden olmaktadır (Mochiki et al., 1997). Pankreatik polipeptid seviyesi MMC süresince dalgalanma göstermektedir ve özellikle faz III aktivitesinden hemen önce plazma seviyesi pik yapmaktadır (Keane et al., 1980).

Serotonin (5-HT)

Serotonin gastrointestinal sistemde, trombositlerde ve merkezi sinir sisteminde bulunan bir modülatördür. Serotoninin %95 oranındaki sentezinden gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücreleri sorumludur (Deloose et al., 2012). Enterokromofin hücrelerden salgılanan 5-HT'nin, peristaltizme ilaveten bağırsakta MMC'nin düzenlenmesinde görev aldığı ileri sürülmektedir. Serotoninin lümenal konsantrasyonunu MMC süresince dalgalanma göstermektedir ve faz II ve III sırasında en yüksek seviyede bulunur. İnsan ve köpeklerde intravenöz olarak uygulanan 5-HT, faz III'lerin sıklığının ve yayılım hızının önemli ölçüde arttırmaktadır (Ormsbe et al., 1984; Lördal and Hellstrom, 1995; Lördal et al., 1998; Hansen et al., 2008). Sıçanlarda serotonerjik nöronların haraplanması ise, MMC siklusunun uzamasına ve yayılım hızının azalmasına sebep olmuştur (Pineiro-Carrero et al., 1991). Yapılan çalışmalarda 5-HT'nin MMC üzerindeki modülatör etkisini, 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Hoyer et al., 1994; Briejer et al., 1995; Taniyama et al., 2000). 5-HT₃ ve 5-HT₄ antagonistleri faz III aktivitesinin inhibisyonuna ve dolayısıyla MMC siklus süresinin uzamasına sebep olmaktadır (Itoh et al., 1991; Lördal and Hellstrom, 1999; Bush et al., 2001). 5-HT₁ reseptör agonisti olan sumatriptan ise faz II süresinin uzunluğunu arttırarak MMC siklus süresini uzatmaktadır (Calvert et al., 2004).

Ghrelin

Ghrelin mide fundusundaki P/D1 hücreleri tarafından sentezlenen endojen bir peptiddir (Kojima et al., 1999). Ghrelin ekspresyonu midenin mukozasında en yüksek düzeyde olsa da ince bağırsak, kolon, böbrek, testis, hipotalamus ve immün hücrelerde de mevcuttur (Date et al., 2000; Xu et al., 2005; Hosoda et al., 2003).

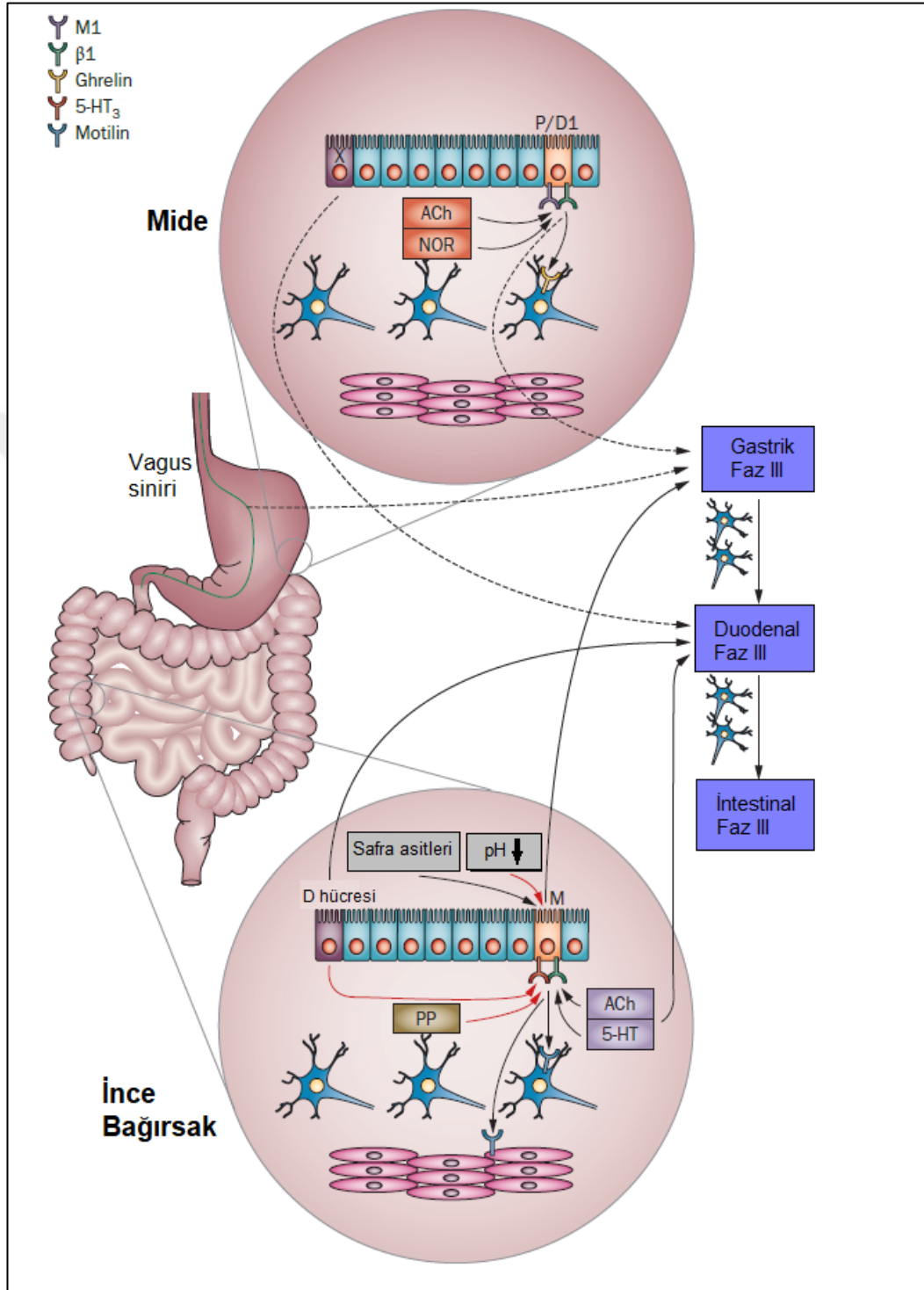
Ghrelin, aynı zamanda tip 1a büyüme hormonu salgılatıcı reseptörler (GHS-R Tip 1a) için endojen bir ligandır (Ie Roux et al., 2005). Ghrelinin en güçlü düzenleyicisi besin alımıdır (Drazen et al., 2006). Açlıkta iştahı uyarmak için ghrelin dolaşıma salıverilir (Ie Roux et al., 2005). Vagal sinirlerin blokajı ya da denervasyonu, ghrelin ile indüklenen besin alımını inhibe etmektedir (Mondal et al., 2005). Bu yüzden de ghrelinin besin alımını vagal aferent nöronları aktive ederek indüklediği ileri sürülmektedir (Şekil 2.17). Ghrelin MMC üzerine etkisi ise kolinerjik mekanizmalar aracılığıyla MMC siklusunun süresinin kısaltmasıdır ve ayrıca tokluk paternini açlık motor paterne dönüştürmesidir (Edholm et al., 2004; Fujino et al., 2003). Ayrıca plazma ghrelin seviyeleri ile MMC arasında bir ilişki vardır. Faz I ve faz III evresi başlamadan hemen önce ghrelin plazma seviyesi pik yapmaktadır (Ariga et al., 2007; Taniguchi et al., 2008).

Ksenin (Xenin)

1992 yılında, insanların mide ve duodenumundaki K (X) hücrelerinde tespit edilen bir peptiddir (Feurle et al., 1985). Kseninin bilinen etkileri besin alımını baskılaması, pankreas sekresyonunu indüklemesi ve gastrinle indüklenen asit sekresyonunu baskılamasıdır (Alexiou et al., 1998; Leckstrom et al., 2009). İnsanlarda, yemekten sonra ksenin plazma konsantrasyonu artar (Feurle et al., 1992; Alexiou et al., 1992). Ayrıca, ksenin plazma konsantrasyonu MMC siklus süresince dalgalanır ve insanlarda duodenal faz III aktivitesiyle birlikte ksenin yüksek seviyelerde seyretmektedir. Ayrıca insanlara eksojen uygulanan ksenin, duodenal faz III kasılmaların indüklenmesine neden olmaktadır (Şekil 2.17) (Feurle et al., 2001).

Yukarıda bahsedilenlerin hüморal faktörlerin dışında MMC aktivitesini değiştirebilen başka ajanlar da vardır. İnsanlarda μ -opioid reseptör agonisti olan morfin, bağırsakta prematür intestinal faz III aktivitesini indüklerken, μ -opioid reseptör antagonisti olan naloksan MMC siklus süresini 2 katına çıkarmaktadır (Telford et al., 1983; Matsumoto et al., 1986). Tok sıçanlarda μ -opioid reseptör agonisti olan dalaomid uygulaması ise tokluk süresini kısaltarak açlık paternine geçişi hızlandırmıştır. Bu çalışma sonuçları μ -opioid reseptörlere bağlanan enkefalinlerin, bağırsakta faz III aktivitenin oluşmasında ve besin alımından sonra tekrar MMC döngüsünün başlamasında rol alabileceğini ortaya koymuştur (Buéno and Fioramonti, 1985; Bueno et al., 1985). Oreksin A (OXA) ise MMC siklusunu inhibe

etmektedir ve bu inhibitör etkiye L-arginin/NO yoluyla ile OXA₁ reseptörleri aracılık etmektedir (Naslund et al., 2002; Ehrstrom et al., 2003).



Şekil 2.17. İnsanlarda MMC oluşumu/düzenlenmesinde yer alan potansiyel mekanizmaların şematik gösterimi (5-HT: serotonin; ACh: asetilkolin; M: motilin üreten M hücresi; NOR, noradrenalin; P/D1: ghrelin üreten P/D1 hücresi; PP: pankreatik polipeptid; D: somatostatin üreten hücre; X:ksenin üreten hücre) (Deloose et al., 2012'den uyarlanmıştır)

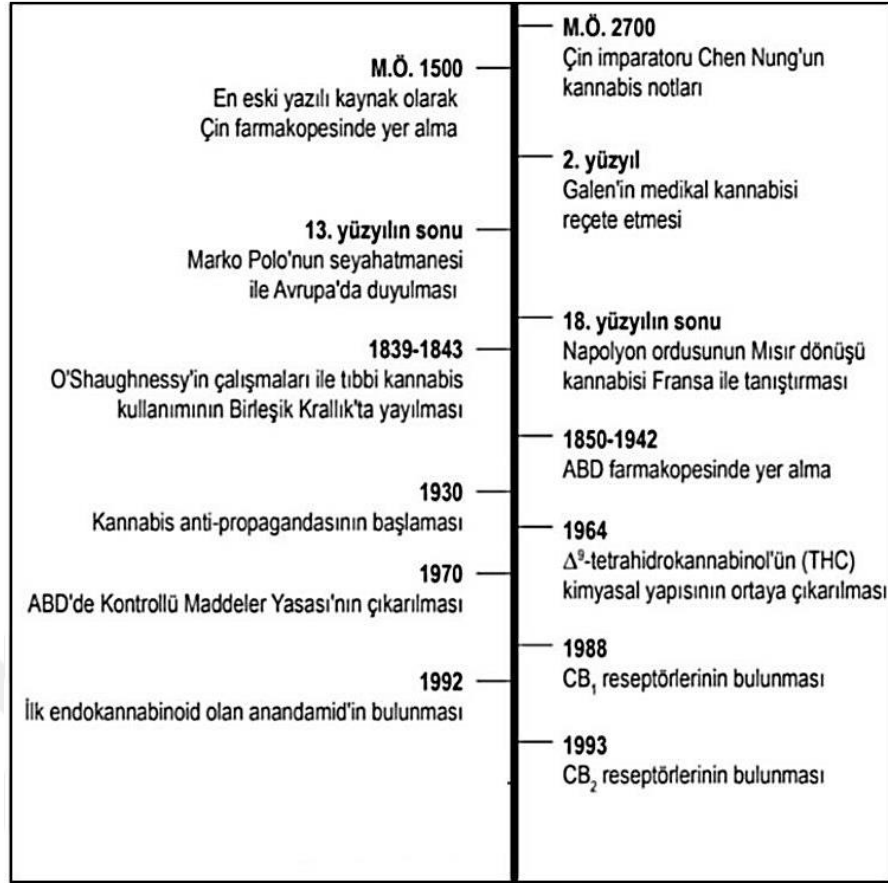
2.6. Kannabinoid Sistem

2.6.1. Tarihçesi

Kannabinoidler (CB) hint keneviri (esrar) bitkisinden (*Canabis sativa*) köken almaktadır. Bitkinin orjini antik dünyaya kadar uzanmakta ve üretildiğine dair ilk kanıt ise, M.Ö 4000 yılında Çin'den gelmektedir. Tıpta kullanımına ilişkin ilk kayıt ise, M.Ö 2700 yıllarında ait olduğu kabul edilen ve dünyanın en eski ilaç kitabı olan Pen-ts'ao Ching'den gelmektedir (Zuardi, 2006). Bu kitapta esrarın, romatizmal ağrı, gut ve sıtma dahil olmak üzere 100'den fazla rahatsızlık için yararlı olduğundan bahsedilmektedir (Hui-Lin, 1974; Mack and Joy, 2001). Fars tıbbında ise, Ortaçağın en etkili tıp yazarlarından biri olan İbn-i Sina (MS 980-1037), Canon adlı kitabında esrardan gut, ödem, bulaşıcı yaralar ve şiddetli baş ağrıları için etkili bir tedavi yöntemi olarak bahsetmiştir (Mahdizadeh et al., 2015). Batı tıbbında ise esrarın teröpatik kullanımları, ilk kez 1839'da İrlandalı bir doktorun yayınladığı bir çalışma yazısı ile tanıtılmıştır. İrlandalı doktor esrarla ilgili mevcut literatürü incelemiş ve daha sonra ilacın toksisitesini değerlendirmek için farklı esrar türlerinin (*Canabis sativa*, *Canabis rawralis* ve *Canabis indica*) ilk kez hayvanlar üzerindeki etkilerini test etmeye başlamıştır (Zuardi, 2006). İlacın güvenli olduğundan emin olduktan sonra hastalara esrar özütleri vermiş ve hem analjezik hem de yatıştırıcı özelliklere sahip olduğunu keşfetmiştir (Mikuriya, 1969). İrlandalı doktorun ilk sonuçları ile birlikte diğer Batılı doktorların çalışmaları sayesinde, esrarın Batı tıbbı aracılığıyla hem Avrupa'da hem de Kuzey Amerika'da hızla yayılması kaçınılmaz olmuştur (McMeens, 1860). Bu süreçten sonra esrarın tıpta kullanımı daha da artmaya devam etmiş ve 19. yüzyılın başlarında da zirveye ulaşmıştır (Mikuriya, 1969). Fakat 1930'lara gelindiğinde, ABD'de eğlence amaçlı esrar kullanımında kontrolsüz bir artışın olması, esrarın hem eğlence hem de tıbbi kullanımına ilişkin kısıtlayıcı yasaları getirmeye zorlamıştır. Bu nedenle 1941'de esrar tamamen Amerikan ilaç kitabından ise çıkarılmıştır (Mikuriya, 1969). Sonraki birkaç on yıl boyunca, tıpta esrar kullanımı mevcut olmamış ve esrarın tıbbi olarak yeniden kullanımı 1970'leri bulmuştur.

Esrarın kullanımı bahsedildiği gibi çok eskilere dayanmasına rağmen kimyasal etken madde (kannabinoidlerin) yapılarının ve farmakolojik etki mekanizmalarının aydınlatılmasına özellikle son 100 yılı kapsayan zaman diliminde yapılan yoğun çalışmalar ışık tutmuştur (Zuardi, 2006). Bu çalışmalarda *Canabis*

sativa bitkisinde 120'nin üzerinde bileşen tanımlanmıştır ve bu bileşenlerden en önemlileri kannabiol, kannabidiol ve $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinoldur. 1896 yılında kannabidiol ve kannabinol'un esrar reçinesinden izole edilmesinden, 1964'te ise THC'nin kimyasal yapısının aydınlatılmasına kadar geçen süreçte araştırmacıları, bitkisel kaynaklı kannabinoidlerin etki mekanizmalarını incelemeye yönlendirmiştir (Izzo, 2001). 1988 yılına geldiğimizde esrarın ana etken maddelerinden olan THC'nin sıçan beyinde bir bağlanma bölgesinin olduğunun keşfedilmesi, beyindeki muhtemel bir reseptör varlığını işaret etmiştir (Mechoulam and Gaoni., 1965) ve bunu takiben 1988 yılında ilk kannabinoid reseptörü olan kannabinoid-1 reseptör (CB_1R) tanımlanmıştır (Devane et al., 1988). Bu reseptörün THC'nin bağlanma yeri olduğu ve merkezi sinir sisteminde en bol bulunan nörotransmitter reseptörü olduğu da ortaya koyulmuştur. CB_1R 'lerini tanımlanmasını takiben endojen kannabinoidlerin de canlı dokularda olabileceği ileri sürülmüş ve yine 1990'lı yılların başında iki önemli lipit tabiatlı endojen kannabinoid olan anandamid ve 2-araşidonil gliserol keşfedilmiştir (Devane et al., 1992; Lee, 2012). Bu keşifleri, daha sonra esas olarak periferik sinir sisteminde ve bağışıklık hücrelerinde lokalize olan ikinci bir kannabinoid reseptörü olan kannabinoid-2 reseptörünün (CB_2R) tanımlanması izlemiştir (Şekil 2.18) (Johnson et al., 1993).



Şekil 2.18. Kannabinoid sistemin tarihsel kronolojisi (Ulugöl, 2018)

2.6.2. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması

Kannabinoidler kendilerine özgü reseptörler üzerinden nöronlarda nörotransmitter salınımını modüle eden çeşitli kimyasal bileşiklerin bir sınıfıdır. Kannabinoidler fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Fitokannabinoidler özellikle kenevir bitkisinde bulunur. Endokannabinoidler esas olarak sinir sisteminde ve immün hücrelerde sentezlenen endojen moleküllerdir. Sentetik kannabinoidler ise fitokannabinoidlerle fonksiyonel benzerliği olan ve laboratuvar ortamında üretilen kannabinoid türevleridir.

2.6.2.1. Fitokannabinoidler

Fitokannabinoidler, doğal/klasik kannabinoidler olarak da bilinen ve başlıca kannabis (kenevir) bitkisinden elde edilen bitkisel bileşiklerdir. Cannabis bitkisi *Cannabaceae* familyasına bağlı bir bitkidir ve *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* ve *Cannabis ruderalis* olmak üzere en az üç türü bulunmaktadır. Günümüzde

kannabis bitkisinin en az 120 fitokannabinoid bileşen içerdiği bildirilmiştir. Bu bileşenler genel olarak 11 grupta sınıflandırılır. Bu bileşenlerden ilk keşfedilen trans- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC)'dir. En önemli ve en çok incelenen fitokannabinoid Δ^9 -THC olup bunun dışında kannabidiol, kannabinol, ve kannabigerol de önemlidir (Senn et al., 2020).

Trans- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC ya da THC)

1964 yılında Mechoulam ve Gaoni tarafından, kimyasal yapısı tanımlanan ilk fitokannabinoiddir. THC, kenevir bitkisinin temel psikoaktif bileşenidir ve bağımlılık yapıcı etkisi azdır (Pervee, 2006). THC hem CB₁R hem de CB₂R'lerine kısmi agonistik etki yapmaktadır (Pervee, 2009). THC merkezi sinir sisteminde CB₁R'lerini aktive ederek psikoaktif etkisini göstermektedir (Morales et al., 2017). İlaveten THC, nöronlarda nörotransmitter salınımını modüle ederek gastrointestinal, karaciğer, kardiyovasküler fonksiyonlar ve nosiseptif süreçler dahil olmak üzere birçok farklı fizyolojik süreçte de rol oynamaktadır (Bielawiec et al., 2020). Ayrıca THC, limbik ve hipotalamik yapılarda bulunan CB₁R'lerini aktive ederek oreksijenik etkilere de neden olmaktadır (Thorens, 2012).

Kannabidiol (CBD)

Kannabidiol, THC'nin aksine kenevir bitkisinin psikotropik olmayan en yaygın bileşenlerinden biridir. Bu nedenle merkezi sinir sistemi hastalıklarının (nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi, anksiyete ve depresyon) tedavisinde psikotik yan etkiler olmaksızın terapötik potansiyele sahiptir (Bielawiec et al., 2020). Kannabidiol, CB₁R'ünün negatif bir allosterik modülatörü olarak işlev görürken; CB₂R'lerine de agonist ve ters agonist olarak bağlanmaktadır. Son araştırmalar antiinflamatuvar, antioksidan, antitümör, antinosiseptif, antikonvülzif, antiemetik ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere CBD'nin birçok terapötik özelliklerine odaklanmıştır (Mechoulam et al., 2007).

Kannabinol (CBN)

İlk kez 1896 yılında esrar reçinesinden izole edilen CBN, THC'nin enzimatik reaksiyon olmaksızın ışığa maruziyetle parçalanması sonucu oluşur (Izzo et al., 2009). CBN'nin periferik organlarda ve merkezi sinir sisteminde CB₁R ve CB₂R'lerine bağlandığı ve bu nedenle de zayıf bir psikoaktif aktiviteye neden olduğu

gösterilmiştir (Andre et al., 2016). CBN üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır, bu nedenle bilinen farmakolojik etkileri çok azdır.

2.6.2.2. Sentetik Kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler, fitokannabinoidler gibi uyuşturucu ve psikoaktif etkilere sahip ve tamamen laboratuvar ortamında sentezlenen yeni nesil maddelerdir (Le Boisselier et al., 2017). Kenevirde bulunan fitokannabinoid bileşenlere göre 2-800 kat daha güçlüdür ve metabolitleri daha uzun süre etkilidir (Kong et al., 2018; Alipour et al., 2019). Sentetik kannabinoidler (kannabinoid reseptör agonistleri olarak da adlandırılır), esrarın başlıca psikoaktif etkilerinden sorumlu madde olan THC etkilerini taklit etmektedir (Mills et al., 2015). Sentetik kannabinoidler, ilk etapta araştırma amaçlı üretildiğinden dolayı sentez metodu literatürde paylaşılmıştır, bu durum daha sonra illegal ortamlarda türevlerinin üretilmesine yol açmıştır.

İlk olarak sentetik kannabinoid sentezi 1941 yılında Amerikalı Organik Kimya Profesörü Roger Adams'ın liderliğinde gerçekleşmiştir ve fitokannabinoidlere bileşiklerle benzer olan tetrahidrokannabinol analogları sentezlemiştir (Adams et al., 1945). Daha sonra 1970'lerde Pfizer firması, sikloheksilfenoller olarak bilinen Δ^9 -THC türevlerini sentezlemiştir (Weissman et al., 1982). 1988 yılına gelince Hebrew Üniversitesi'nde Medisinal Kimya Profesörü Raphael Mechoulam ve ekibi ise HU-210 adlı maddeyi sentezlemişlerdir ve bu maddenin THC'den 100-800 kat daha fazla etkili olduğu bildirmiştir (Mechoulam et al., 1990). Çok sayıda sentetik kannabinoid sentezinin bir başka mucidi ise Clemson Üniversitesi'nden John William Huffman adlı organik kimya profesörüdür. Prof. Huffman, daha çok vücutta endokannabinoid reseptörleri aktive eden bileşik yapımına odaklanmış ve birçok organda kannabinoid reseptörlerini hedefleyen yaklaşık 450 adet sentetik kannabinoid sentezlemiştir. Huffman ve ekibinin ürettiği JWH serisi (JWH 018, JWH 081, JWH 015, JWH 073 ve benzeri), sentetik kannabinoidler içerisindeki tartışmasız en baskın sentetik kannabinoidlerdir. JWH 18, sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik etkinliği sebebiyle, tercih edilen ve kötüye kullanıma oldukça müsait olan kannabinoidlerin başında gelmektedir (Huffman et al., 1994). Sentetik kannabinoid sentezi gerçekleştiren bir başka bilim adamı Prof. Dr. Alexandros Makriyannis'dir. Prof. Makriyannis ve ekibi, çok sayıda sentetik kannabinoid moleküller sentezlemiştir ve bunların başında AM 2201 gelmektedir (Lan et al., 1999). 1941 yılından başlanarak

bugüne dek sayısız sentetik kanabinoidler üretilmiştir ve genel olarak sentetik kanabinoidler molekül yapılarına göre Tablo 2.2’ deki gibi sınıflandırılmıştır.

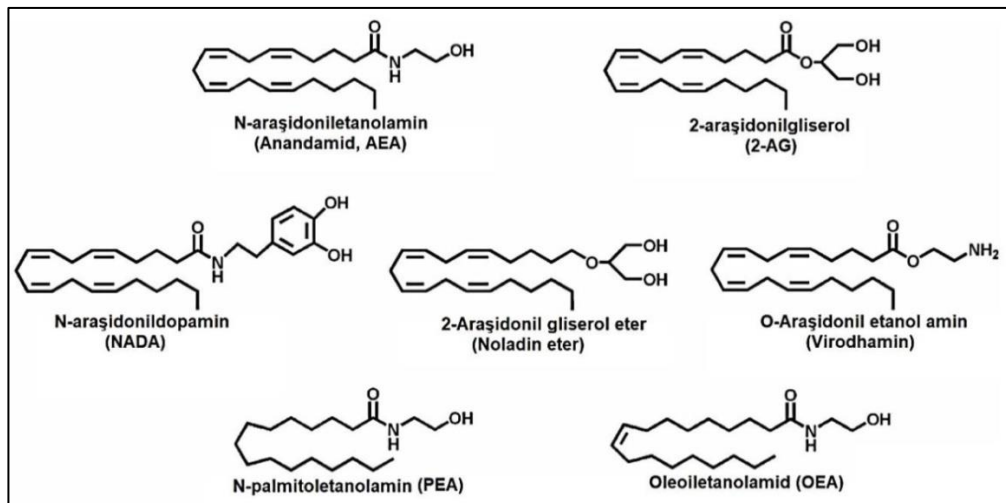
Sentetik kanabinoidlerin etki mekanizası ele alındığında, dokuda kanabinoid reseptörlerinin güçlü agonisti olarak davranırlar ve hem CB₁R hem de CB₂R’leri için tam agonisttir. Yapılan çalışmalar, sentetik kanabinoidlerin özellikle de CB₁R’lerine daha güçlü bağlanmalarından ötürü THC’den daha yüksek bir etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir. Benzer şekilde, JWH 018 ve JWH 073 CB₁R’üne bağlanma affinitesi yönünden karşılaştırıldığında Δ⁹-THC’e göre 3 ila 4 kat daha güçlü bağlanmaktadır (Grotenhermen, 2003). Bununla birlikte CB₂R’lerine JWH 122’nin yaklaşık 60 kat, JWH 210’nın 90 kat, AM 694 ise yaklaşık 500 kat daha güçlü bağlandığı ortaya konmuştur (Freund and Banning, 2017).

Tablo 2.2. Sentetik kanabinoidlerin moleküler yapısına göre sınıflandırılması (Penn et al., 2011 ve Karadeniz, vd., 2017’den uyarlanmıştır)

Klasik Kannabinoidler	Tetrahidrokannabinol ya da esrarın diğer kimyasal bileşenleri ve bunlara yapısal olarak benzer sentetik analoglar (örneğin, AM 411, AM 906, HU-210, O-1184)
Klasik Olmayan Kannabinoidler	Sikloheksilfenoller veya 3-arilsikloheksanol (örneğin, CP55,244, CP-55,940, CP-47,497)
Hibrit Kannabinoidler	AM 403
Aminoalkilindoller-a	Naftolindoller (örneğin, JWH 015, JWH 018, JWH 073, JWH 081, JWH 122, JWH 200, JWH 210, JWH 398)
Aminoalkilindoller-b	Fenilasetilindoller (örneğin, JWH 250, JWH 251)
Aminoalkilindoller-c	Benzolindoller (örn. pravadin, AM 694, RSC-4)
Aminoalkilindoller-d	Naftilmetilindoller (örneğin, JWH 184)
Aminoalkilindoller-e	Siklopropolindoller (örneğin, UR-144, XLR-11)
Aminoalkilindoller-f	Adamantolindoller (örneğin AB 001, AM 1248)
Aminoalkilindoller-g	İndol karboksamidler (örneğin, APICA, STS-135)
Eikosanoidler	Anandamid gibi endokannabinoidler ve bunların sentetik analogları (örneğin, metanandamid)
Diarilpirazoller	Selektif CB ₁ R antagonisti olan rimonabant
Naftoilpiroller	JWH 307

2.6.2.3. Endokannabinoidler

Endokannabinoidler dokuda sentezlenip; biyolojik etkilerini cannabinoid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiren ligandlardır. 1988 yılında CB₁R'lerinin tanımlanması, onların dokuda doğal ligandlarının olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan incelemelerde ilk olarak 1992 yılında Sanskritçe'de keyif ve mutluluk verici anlamına gelen "ananda" ile kimyasal yapısındaki "amit" in birleşimi olarak isimlendirilen anandamid (araşidonil etanolamid; AEA) daha sonra ise 2-araşidonil gliserol (2-AG) keşfedilmiştir (Devane et al., 1992; Basavarajappa et al., 2017) ve bu endojen ligandların CB₁R'lerine ilaveten ve CB₂R'lerine de bağlandığı gösterilmiştir (Izzo et al., 2010). İlk keşfedilen anandamid ve 2-AG dışında, vücutta N-araşidonil dopamin (NADA), araşidonil gliseril eter (noladin eter ya da 2-AGE), O-araşidonil etanolamin (virodhamin), N-palmitoletanolamin (PEA), oleiletanolamid (OEO) gibi endojen cannabinoid ligandlar da bulunmuştur (Şekil 2.19) (Battista et al., 2017). Fakat farmakolojik etkinliği ve metabolizması en çok araştırılan endokannabinoid ligandlar anandamid ve 2-AG olmuştur. Bu nedenle de günümüzde de bu iki ligand "major endokannabinoidler" olarak isimlendirilmektedir. Bu endojen ligandlar, ligandların sentez ve yıkımında görevli enzimler ve bu ligandların aktive ettiği CB₁R ve CB₂R'lerinin hepsi "endokannabinoid sistemi" oluşturmaktadırlar (Gündüz, 2018). Endokannabinoid sistem başta merkezi sinir sistemi olmak üzere birçok periferik sistemlerde de etki göstererek besin alımı, ağrı algılama, motor fonksiyonlar, kemik metabolizması, ve bağışıklık yanıtının regülasyonu gibi süreçlerde etkilidir.



Şekil 2.19. Önemli endokannabinoid bileşenler

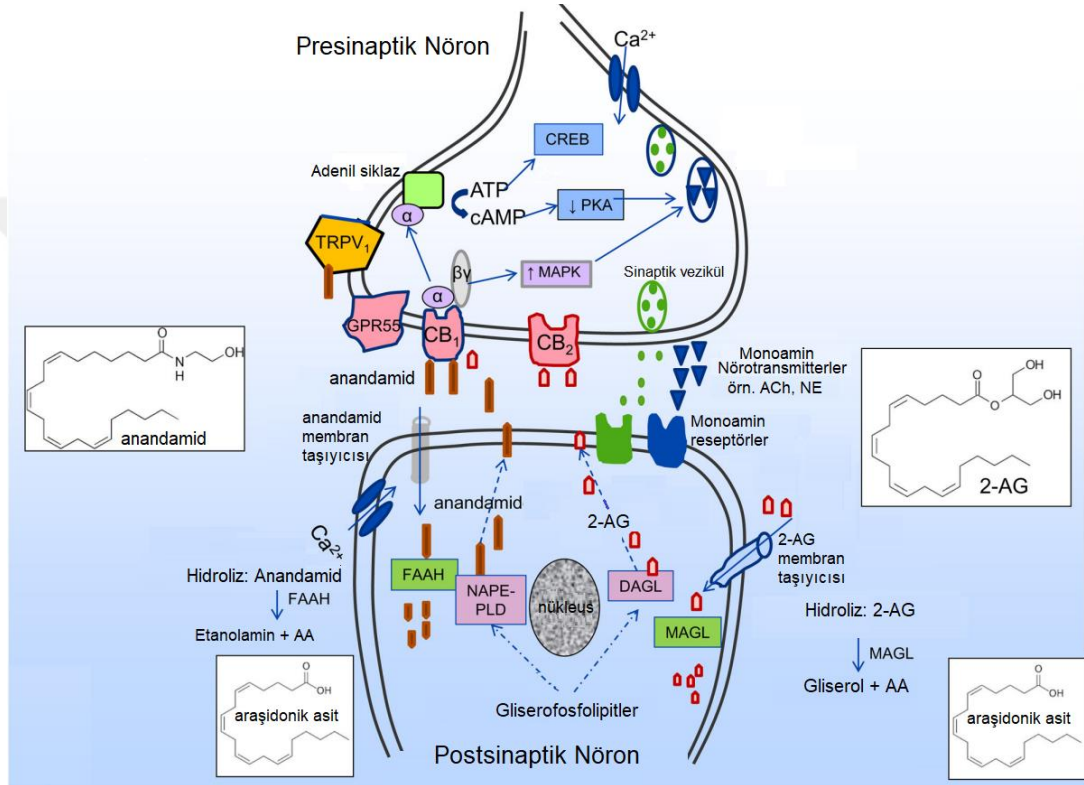
Endokannabinoidlerin Sentez ve Yıkımı

Endokannabinoid ligand ve reseptörlerinin keşfinden sonra endojen kannabinoidlerin sentez ve degradasyon mekanizmaları da aydınlatılmıştır (Şekil 2.20) (Camilleri, 2018). Endokannabinoidler, genel olarak veziküllerde depolanan ve çeşitli uyarılara yanıt olarak salınan diğer klasik nörotransmitterlerin aksine, zar lipidlerinin öncüllerinden “talep: ihtiyaç” üzerine sentezlenir ve üretilmelerini takiben retrograd mesajcı olarak hemen salıverilirler (Muccioli, 2010). Endokannabinoidlerin biyosentezini postsinaptik hücrelere kalsiyum girişi başlatır. Anandamid üretiminden esas sorumlu enzim N-açilfosfatidiletanolamin fosfolipaz D (NAPE-PLD) olarak kabul edilirken, 2-AG sentezinden ise diaçilgliserol lipaz ($DAGL_{\alpha/\beta}$) enzimi sorumludur (Ueda et al., 2011). Anandamid biyosentezinde ilk basamak, N-açiltransferazın (NAT) membran lipid prekürsörü olan fosfatidiletanolaminin (PE) N-açilfosfatidiletanolamine (NAPE) dönüşmesidir. Akabinde, NAPE, NAPE-fosfolipaz D (NAPE-PLD) ile anandamide dönüştürülür. 2-AG biyosentezine gelince, fosfotidil inositol (PI) fosfolipaz C enzimi ile hidrolize uğramaktadır; ve reaksiyon sonucu oluşan diaçilgliserol (DAG), $DAGL_{\alpha/\beta}$ enzimi ile 2-AG sentezlenmektedir (Di Marzo and Piscitelli, 2015). Sonuçta, postsinaptik hücrede enzimatik reaksiyonlarla sentezlenen endokannabinoidler, membranındaki spesifik "endokannabinoid membran taşıyıcısı (EMT)" ile hücre dışına verilip retrograd yönde etki ederek presinaptik konumlu kannabinoid reseptörlerine bağlanır ve biyolojik aktivitelerini gerçekleştirirler. Endokannabinoidlerin biyolojik etkinliğinin son bulması da yine tekrar postsinaptik hücreye geri alım ve sonrasında enzimatik yıkım ile mümkündür (Muccioli, 2010). Geri alımı takiben anandamid, yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve N-açiletanolamin hidrolizi asit amidaz (NAAA) aracılı hidroliz ile araşidonik asit (AA) ve etanolamine parçalanır (Şekil 2.20) (Freund et al., 2003). 2-AG ise, esasen monoasilgliserol lipaz (MAGL) enzimi tarafından AA ve gliserole katabolize edilerek inaktif hale getirilir (Şekil 2.20) (Blankman et al., 2007; Marrs et al., 2010).

2.6.3. Kannabinoid Reseptörleri

Başlangıçta, kannabinoidlerin vücutta zarla ilişkili non-spesifik reseptör mekanizmasıyla etki ettiği var sayılmıştır; fakat sentetik kannabinoidlerin etkisinin çok yüksek derecede stereospesifikliklik göstermesi, onların daha özel bir

mekanizmaya sahip olduğunu işaret etmiştir (Mechoulam et al., 1988). Gerçekten de daha sonra kannabinoidlerin bir bağlanma bölgelerinin varlığı gösterilmiştir ve ilk olarak beyinde CB₁R'leri tanımlanmıştır (Devane et al., 1988). Bu reseptörlerin dağılımı, kannabinoidlerin santral etkilerinin farmakolojik özellikleriyle tutarlılık da göstermiştir. (Herkenham et al., 1990). İkinci bir reseptör olan CB₂R'leri ise daha sonra dalakta gösterildi (Munro et al., 1993). Hem CB₁R hem de CB₂R'leri, G protein-bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) süper ailesine aittir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Endokannabinoidlerin sentezi, etki mekanizması ve degradasyonu (Camilleri, 2018'den uyarlanmıştır)

2.6.3.1. Kannabinoid-1 Reseptör (CB₁R)

CB₁R'ü ilk keşfedildiğinde esas olarak sadece santral sinir sisteminde eksprese edildiğine inanılmaktaydı ve bu nedenle de bir beyin kannabinoid reseptörü olarak kabul edilmekteydi. Fakat daha sonra periferik dokularda daha düşük seviyelerde olsa da birçok periferik organda da varlığı ortaya koyulmuştur. CB₁R'leri beyinde en bol bulunan G-protein kenetli reseptörler arasındadır. Beyinde CB₁R'lerinin en yüksek yoğunlukta bulunduğu yerler bazal gangliyonlar, substantia nigra, globus pallidus, serebellum ve hipokampustur (Howlett et al., 2002). Aynı zamanda enterik,

sempatik ve duyu sinirleri gibi periferik sinirler ve karaciğer, pankreas ve gastrointestinal epitel ve düz kas hücreleri gibi nöronal olmayan periferik yapılarda da bulunur (Izzo and Camilleri, 2008; Howlett et al., 2002). CB₁R'ü, embriyonal gelişimin ilk evrelerinden itibaren fetal gelişimde de mevcut ve aktiftir (Fride et al., 2009). CB₁R'lerinin dağılımı yenidoğan ve yetişkin beyinde farklılık gösterir. Erken yaşta beyaz cevher alanlarında bol miktarda bulunurken, yetişkinlikte ise çok daha az miktarda bulunur (Romero et al., 1997).

CB₁R'ü CNR1 geni tarafından kodlanır ve insanlarda 472 amino asitten oluşur (sıçanlarda ve farelerde 473 amino asit). Türler arasındaki amino asit dizi özdeşliği ise %97-99'dur (Zou and Kumar, 2018). CB₁R'leri esas olarak merkezi ve periferik nöronlarda presinaptik konumdadır (Şekil 2.20). Bu yüzden, endokannabinoid sistemin ana işlevlerinden biri olan, nörotransmitter salınımının inhibisyonuna aracılık etmektedir. Özellikle de CB₁R'leri, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlarda bulunduğundan, GABA ve glutamat nörotransmisyonunda önemli rol almaktadır (Howlett et al., 2002). CB₁R'leri, öncelikli olarak G_{i/o} proteinine kenetlidir. CB₁R'lerinin aktivasyonu, cAMP oluşumunda bir azalmaya ve dolayısıyla cAMP'ye bağlı PKA'nın inhibisyonuna yol açar. Ayrıca CB₁R aktivasyonu, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK), p38 yolağının da uyarılmasına yol açar (Howlett et al., 2002). CB₁R'leri ilaveten G proteinleri aracılığıyla Ca⁺⁺ ve K⁺ kanallarına bağlanarak da onların aktivitesini etkiler.

2.6.3.2. Kannabinoid-2 Reseptör (CB₂R)

CB₂R'leri esas olarak periferik organlarda, özellikle dalakta ve immün hücrelerde bulunur (Izzo, 2007; Pacher and Mechoulam, 2011). Bununla birlikte, beyin (özellikle mikrogliyalarda), kalp, gastrointestinal sistem, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde de CB₂R'leri tespit edilmiştir (Stella 2004; Mukhopadhyay et al., 2007; Rajesh et al., 2008; Pacher and Mechoulam, 2011). CB₂R, CNR2 geni tarafından kodlanır ve insanlarda 360 amino asitten oluşur. Protein seviyesinde CB₁R'leri ile sadece %48 dizi benzerliği paylaşır (Zou and Kumar, 2018). CB₂R'leri, CB₁ reseptörleri gibi G_{i/o} kenetlidir ve bu nedenle CB₂ reseptörlerinin aktivasyonu, cAMP oluşumunu azaltır ve dolayısıyla cAMP'ye bağlı PKA inhibisyonuna yol açar (Lynch et al., 2020). CB₂R'leri aktivasyonu MAPK, PI3K/Akt ve Ca⁺⁺ kanallarının da aktivasyonuna neden olmaktadır.

Fizyolojik koşullardan ziyade patolojik durumlarda CB₂R'leri oldukça önemlidir. Patolojik süreçlerde CB₂R ekspresyonu, yukarıda bahsi geçen periferik ve santral yapılarda artmaktadır. Bu yüzden CB₂R'leri, vücutta bir koruyucu sistemin parçası olarak düşünülmektedir ve nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli patolojik süreçlerde önemli roller aldığı ortaya koyulmuştur (Pacher and Mechoulam, 2011).

Her bir endojen kannabinoidin kannabinoid reseptörlerine bağlanma affinitesi farklılık göstermektedir. Anamid esas olarak CB₁R'lerine ve daha az ölçüde CB₂R'lerine bağlanır (Pertwee et al., 2010; Maccarone et al., 2015). 2-AG ise CB₁R ve CB₂R'lerine benzer afinite ile bağlanır ve her iki reseptörün de parsiyel agonisti olarak görev yapmaktadır (Sugiura et al., 1995). Daha sonra keşfedilen endokannabinoidlerden NADA, tercihen CB₁R'lerine bağlanır ve anamid'den daha güçlü bir CB₁ agonistidir (Bisogno et al., 2000; Redmond et al., 2016). Noladin eter ise, CB₁R'lerine yüksek affinite ile bağlanırken, CB₂R'lerine zayıf bir şekilde bağlanır (Fezza et al., 2002, Pertwee, 2015). Virodhamin ise, CB₂R'ünün tam agonisti ve CB₁R'ünün ise kısmi bir agonisttir, ancak her iki reseptör üzerinde anamid'den daha az affinitineye sahiptir (Porter et al., 2002).

Yapılan çalışmalarda endokannabinoidlerinin klasik CB₁R ve CB₂R'leri dışında farklı reseptör yolları olduğu da tespit edilmiştir (Şekil 2.20). Bunlar vanilloid tip geçici reseptör potansiyel kanalları (TRPV), G-protein kenetli reseptörler (GPCR) ve peroksizom proliferator-aktif reseptör (PPAR)'dür (Caterina et al., 1997; Huang et al., 2002; Ryberg et al., 2007; Godlewski et al., 2009; Lee et al., 2016; Ye et al., 2019).

2.6.4. Kannabinoid Sistemin Etkileri

Santral/periferik sinir sisteminde ve periferdeki birçok doku ve organda endokannabinoid sistemin (endokannabinoid ligandlar, reseptörleri ve sentez/yıkım enzimleri) yaygın yayılımı bunların pek çok fizyolojik ve patolojik etkilerine de işaret etmektedir. Bu etkilerin başında santral, kardiyovasküler, üreme sistemi, gastrointestinal ve immün sistem üzerine etkileri gelmektedir.

2.6.4.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kannabinoidlerin bilinen en eski etkisi, santral sinir sistemini etkileyerek ortaya çıkardığı psikoaktif etkileridir. Bu etkilerinin dışında santral sinir sisteminde

spesifik reseptörlerini aktive ederek besin alımı, ağrının modülasyonu, uyku, termoregülasyon, nörojenez, nöroprotektif etkinlik, anksiyete/stres, öğrenme ve bellek üzerine çok sayıda etkileri de bulunmaktadır (Pacher et al., 2006).

Besin Alımı

Esrarın hiperfajik (yeme isteği) etkilerine ilişkin referanslar, yüzyıllar boyunca farmakoloji kitaplarında yer almıştır. Esrar kullanıcıları arasında “açgözlü bir iştah, aşırma ve yemek yerken oldukça keyif alma” gibi durumlar gözlemlendiğinden halk dilinde kannabinoidler "munchies: aşırı yeme isteği" olarak da anılır (Chopra and Chopra, 1957). Bu hiperfajik etkisi bilinse de 1990’lı yılların sonundan itibaren besin alımı üzerine kannabinoid sistemin etkileri detaylıca araştırılmaya başlanmıştır. İlk çalışmalarda fitokannabinoid bileşen olan THC’in CB₁R’leri aracılığıyla besin alımını arttırdığı ortaya koyulmuştur (Williams and Kirkham, 1998; Williams and Kirkham, 2002a). Daha sonra, sistemik anandamidin CB₁R’leri aracılığıyla besin alımına aracılık ettiği ortaya koyulmuştur (Hao et al., 2000; Gomez et al, 2002; Williams and Kirkham, 2002b). İlaveten, diğer endokannabinoidlerden 2-AG ve noladin eterin kemirgenlerde besin alımını arttırdığı gösterilmiştir (Kirkham et al., 2002; Avraham et al., 2005).

Hipotalamusta arkuat nükleus başta olmak üzere besin alımını kontrol eden pek çok hipotalamik çekirdek (lateral hipotalamus, paraventriküler çekirdek gibi) mevcuttur. Arkuat nükleusta yer alan Agouti ile ilişkili protein/nöropeptit Y (AgRP/NPY) nöron grupları oreksijenik ve proopiomelanokortin (POMC) nöronları ise anoreksijenik nöron grubu olarak görev yapmaktadır (Varela and Horvath 2012). Lateral hipotalamus ise oreksijenik merkez olarak görev yaparken, paraventriküler çekirdek (PVN) anoreksijenik merkez olarak görev yapmaktadır. Açlık durumunda hipotalamik çekirdeklerde AEA ve 2-AG seviyelerinin yükseldiği, buna karşın besin alımından sonra 2-AG'nin azaldığı gösterilmiştir (Kirkham et al., 2002). Bu durum hipotalamik çekirdeklerin de tonik olarak endokannabinoid bileşenleri salgıladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca sentetik CB₁R agonistlerinin de farklı hipotalamik çekirdeklere infüzyonu, besin alımının artışıya neden olmuştur bu da hipotalamik nöronların kannabinoidlerden doğrudan etkilendiğine dair kanıt sağlar (Jamshidi and Taylor 2001; Koch and ark. 2015). Hipotalamustaki CB₁R’lerin blokajı ise arkuat nükleustaki NPY seviyelerinin azalmasına yol açar, bu da AgRP/NPY nöronları üzerinde lokal endokannabinoid kontrolün olduğuna işaret etmektedir (Verty et al.,

2009). İlaveten tokluk merkezi olarak görev yapan PVN'ye CB₁R agonistlerin verilmesi, aç farelerde besin alımını arttırdığı ve ayrıca ghrelinin hiperfajik etkilerini de arttırdığı gösterilmiştir (Soria-Gómez et al., 2014).

Ağrı

Kannabislerin yüzyıllardır bilinen bir diğere etkisi de ağrı kesici etkiye sahip olmasıdır. Fakat kannabinoidlerin söz konusu etkisinde, etki mekanizmasına dair bilgiler son 20 yıldır yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Kannabinoidlerin antinosiseptif etkinliği santral sinir sistemi, spinal kord ve periferik sinir sisteminin katıldığı karmaşık bir mekanizmanın etkileşimi ile düzenlenmektedir (Hohmann et al., 1998; Hohmann and Herkenham, 1999). Gerek endojen gerekse de sentetik kannabinoidlerin, çeşitli ağrı modellerinde mekanik ve termal akut ağrıya karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Guindon and Beaulieu, 2006; Guindon et al., 2006; Ulugol, vd., 2006). Ayrıca inflamatuvar ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda da etkinliği ortaya koyulmuştur (Li et al., 1999; Guindon and Beaulieu, 2006). Yapılan çalışmalarda özellikle CB₁R'lerinin omurilik, dorsal kök gangliyonu (DRG) ve periferik duysal sinirler gibi nosisepsiyon süreçleriyle ilişkili bölgelerde bulunduğu ve CB₁R'lerinin kannabinoidlerin bu antinosiseptif etkisiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (Hohmann and Herkenham, 1999; Hohmann et al., 1999). CB₂R'lerinin ağrı ile olan ilişkisine gelecek olursak, normal şartlarda hem omurilik hem de DRG nöronlarında CB₂R immünoreaktivitesi çok az veya hiç yoktur (Zhang et al., 2003; Wotherspoon et al., 2005). Fakat nöropatik veya inflamatuvar ağrı durumlarında, bu bölgelerde CB₂R mRNA ekspresyonunda artış görülmektedir (Zhang et al., 2003; Elmes et al., 2004). Bu bilgiyle paralel olacak şekilde, kemirgenlerde yapılan nöropatik ve inflamatuvar ağrı modellerinde CB₂R agonistlerinin antihiperalezik/antiallodinik etkili olduğu ortaya koyulurken; akut ağrı durumunda etkisi görülmemiştir (Khasabova et al., 2004; Beltramo et al., 2006)

Endojen kannabinoid yıkımında görevli olan enzimlerin inhibitörleri veya taşınmasında görevli olan hücresel taşıyıcıların inhibitörleri de analjezik etkilere aracılık etmektedir. Örneğin; anandamidin enzimatik yıkımına yol açan FAAH enzim inhibitörleri, anandamidin yıkımını engelleyerek anandamidin CB₁R'leri aracılığıyla antinosiseptif etkisine neden olurlar (Suplita et al., 2006). Hem FAAH inhibitörleri hem de endokannabinoid transport inhibitörlerinin akut ve kronik ağrı kesici etkilerinin gösterilmesi bu ajanların da tedavi amaçlı kullanılabileceğini

göstermiştir (Jayamanne et al., 2006; Suplita et al., 2006). Ayrıca fitokannabinoid bileşen olan THC ve kannabidiolun karışımını içeren *Sativex* ile yapılan çalışmalar ağrının tedavisi için oldukça umut vadetmektedir. Klinik çalışmalarda *Sativex*'in sinir hasarı ve multiple sklerozdaki nöropatik ağrıları azalttığı (Collin et al., 2010; Rog, 2010) ve ilaveten kanserli hastalarda da ağrı kesici etki gösterdiği gözlenmiştir (Johnson et al., 2010). Kannabinoid agonistlerinin santral sinir sistemini etkileyerek neden olduğu psikotropik etkileri dikkate alınırsa, santral sinir sistemine bağlı yan etkileri azaltmaya yönelik bir strateji olarak periferik sinir sistemi kaynaklı analjezide kan-beyin bariyerini geçmeyen periferik-sınırlı CB₁R agonistleri kullanılabilir.

2.6.4.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Endokannabinoid sistemin, hem direkt olarak damarlar ve miyokard üzerinden hem de indirekt olarak otonom sinir sistemi ve santral sinir sistemi üzerinden önemli kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır (Niederhoffer, 2001; Bonz et al., 2003). CB₁R'lerinin aktivasyonu kalp kasının kasılma gücünü azaltarak miyokarda negatif inotropik etki gösterir (Batkai et al., 2004), damarlarda ise vasodilatör etkiye neden olmaktadır (Gebremedhin et al., 1999). CB₁R'lerin miyokard ve damar üzerindeki etkisi de anandamidin hipotansif etkisini açıklamaktadır. Fakat anandamidin etkisinde CB₁R'leri esas yolak iken şöyle bir durum da söz konusudur. Kemirgenlere sistemik uygulanan anandamid, trifazik bir kan basıncı yanıtı ve kalp üzerinde bradikardik yanıt göstermektedir (Varga et al., 1995; Pacher et al., 2004; Bátkaı et al., 2004). Yanıtın ilk aşaması, kalp atım hızında ve kan basıncında yalnızca birkaç saniye süren ani bir düşüşten oluşur ve bu etkiye vagal sinirler ve TRPV₁ kanalları aracılık etmektedir (Varga et al., 1995; Járai et al., 1999; Pacher et al., 2004). Yanıtın 2. aşaması ise tekrar kan basıncı ve kalp atım hızının kısa süreli yükselmedir. Anandamid etkisindeki üçüncü ve en belirgin faz ise, yaklaşık 2-10 dakika süren orta dereceli bradikardi ile ilişkili hipotansiyondur ve bu evre tamamen CB₁R'ler aracılıdır (Varga et al., 1995; Stein et al., 1996; Lake et al., 1997; Calignano et al., 1997). Burada ortaya çıkan bradikardi, sempatik sinir terminallerinde lokalize presinaptik CB₁R'lerinin aktivasyonu sonucu noradrenalin salınımının inhibe edilmesiyle ortaya çıkmaktadır (Ishac et al., 1996). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, FAAH inhibitörlerinin de CB₁R'leri üzerinden antihipertansif etkiler gösterdiği bulunmuştur (Godlewski et al., 2010). Bu bulgular, endokannabinoid sistemin hipertansiyon

tedavisinde bir hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hipotansiyonun beraberinde getirdiği endotoksik, hemorajik ve kardiyojenik şok gibi durumlarda da endokannabinoid sistemin rol aldığı gösterilmiştir (Wagner et al., 1997; Varga et al., 1998). Bu eşlik eden durumların CB₁R antagonisti rimonabant ile engellenmesi de CB₁R antagonistlerinin hipotansif şokta tedavi edici olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Son olarak, kannabinoid bileşenlerin ateroskleroz, kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü ve kronik kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar için de terapötik ajan olarak kullanılabileceği de ileri sürülmektedir (Alfulaij et al., 2018).

2.6.4.3. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Kannabinoid sistemin hem dişi hem de erkek üreme sisteminde de etkisi ortaya koyulmuştur. Gelişiminin erken döneminde embriyo, ana rahminde salgılanan anandamide yanıt vererek kannabinoid reseptörlerini eksprese etmektedir. Bu sinyal, embriyonik implantasyonun zamanlaması için önemlidir. İnsanlarda, rahimdeki anandamid düzeyleri implantasyonla direkt olarak ilgilidir. Örneğin, eksojen kannabinoid (esrar) alımından sonra, yüksek anandamid seviyeleri olan kadınlarda hamilelik olasılığının azaldığı, diğer taraftan anandamid seviyeleri çok düşük olan kadınlarda hamilelik olasılığının artırabileceği ileri sürülmektedir (Maccarrone et al., 2000; Dmitrieva et al., 2010). Kadınlarda yapılan bir başka çalışmada da CB₁R'lerinin aktivasyonu oositlerin olgunlaşmasına aracılık etmektedir (Walker, et al., 2019). Erkek üreme sisteminde ise sperm üretimi ve aktivasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir (Plessis et al., 2015).

2.6.4.4. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Endokannabinoid sistem bağışıklık fonksiyonlarını modüle ederek bağışıklık homeostazında rol oynamaktadır. Bağışıklık hücreleri endokannabinoidleri salgılamakta, sentez/yıkım enzimlerini içermekte ve hem CB₁R hem de CB₂R'lerini eksprese etmektedir. Fakat immün hücrelerde CB₂R'leri CB₁R'lerine göre 10-100 kat daha fazladır. İnsandaki sırasıyla B hücreleri > NK hücreleri > monositler > polimorfonükleer nötrofiller > CD8 lenfositleri > CD4 lenfositleri kannabinoid reseptör ekspresyonuna sahiptir. Endokannabinoid sistem, lenfositlerin proliferasyonunu ve apoptozunu, sensitif hücrelerin makrofaj aracılı öldürülmesini, sitokin üretimini, immün hücre aktivasyonunu, kemotaksiyi ve inflamatuvar hücre

göçünü modüle etmektedir, fakat etki immün sistemi baskılayıcı yöndedir. Endokannabinoidlerin immün hücreler üzerindeki immünosupresif etkisinin, çoğunlukla CB₂R'leri aracılığıyla gerçekleşen cAMP/PKA yolunun inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Bu yolak ile pek çok inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ve proinflamatuvar transkripsiyonel sistemleri baskılanmaktadır. Örneğin, yapılan çalışmalarda eksojen kannabinoid uygulaması, mast hücrelerinden prostaglandinler ve histamin salınımını baskılayarak hücrenin aktivasyonunu engeller. Ayrıca kannabinoidler makrofaj, nötrofil ve NK hücrelerinde TNF- α , interferon- γ ve interleokin-4 gibi sitokinlerin üretimini baskılayarak da inflamasyonu baskılar (Pandey et al., 2009; Greineisen and Turner, 2010).

Kannabinoid sistemin yukarıda bahsedilen etkileri dışında diğer etkileri Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Endokannabinoidlerin Diğer Etkileri

Hedef Sistem	Endokannabinoid Bileşenler	Reseptörler	Etkileri
Sinir Sistemi	Anandamid ve 2-AG	CB ₁ R, CB ₂ R, TRPV ₁	Öğrenme ve Bellek (Hampson and Deadwyler, 1999) Hipokampal nörojeniz (Jiang et al., 2005) Enerji dengesi ve metabolizma (Bellocchio et al., 2008) Strese yanıt (Hill et al., 2010) Anksiyete (Haring et al., 2011) Termoregülasyon (Ross, 2003) Uyku (Wang et al., 2011) Hipotalamo-hipofizer aks (Hillard, 2015)
İskelet Sistemi	Anandamid ve 2-AG	CB ₁ R, CB ₂ R, GPR55	Kemik yapım ve yıkımının düzenlenmesi (Ofek et al., 2006; Whyte et al., 2009)
Solunum Sistemi	Anandamid	CB ₁ R, CB ₂ R	Bronkodilatasyon (Bozkurt, 2019) İnflamasyonun önlenmesi (Turcotte et al., 2016)
Endokrin Etkiler	Anandamid	CB ₁ R	FSH, LH, Testosteron, Prolaktin, TSH, İnsulin, Ghrelin, GH (Hillard, 2015)

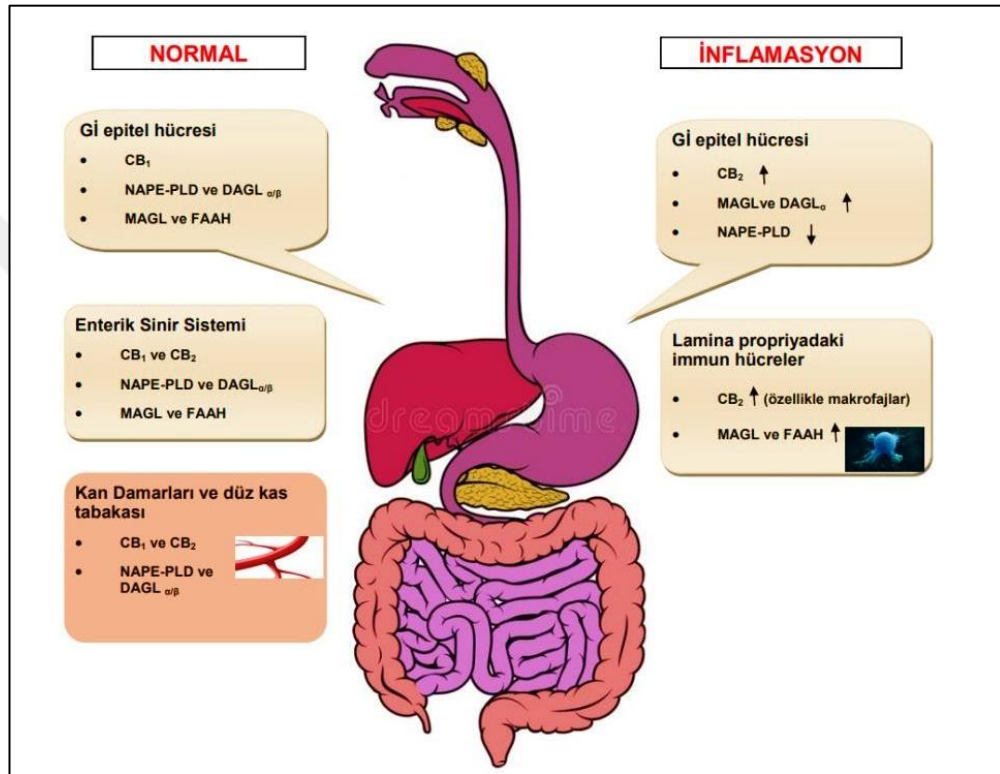
2.6.5. Kannabinoid Sistemin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Endokannabinoidlerin Gİ kanalda keşfi ilk olarak 1995 yılında köpek bağırsağından 2-AG'nin izole edilmesi ve daha sonra anandamidin fare ince bağırsağından izole edilmesiyle olmuştur (Mechoulam et al., 1995; Izzo et al., 2001). Anandamidin yıkımından sorumlu enzim olan FAAH ve taşınmasında sorumlu taşıyıcısı ise, fare ve sıçan bağırsaklarında karakterize edilmiştir (Pertwee et al., 1995; Katayama et al., 1997; Pinto et al., 2002).

CB₁R'leri ise Gİ kanalda kemirgenler, domuz ve insan dahil olmak üzere farklı türlerde tespit edilmiştir (Massa et al., 2005). İmmünohistokimyasal çalışmalar epitelyal hücrelerde, enterik sinir sisteminde (özellikle miyenterik ve submukozal pleksuslardaki nöronlarda) CB₁R proteininin varlığını gösterirken elektrofizyolojik çalışmalar, insan ileumun longitudinal düz kas tabakasında CB₁R'lerinin varlığına dair fonksiyonel kanıtlar sağladı (Şekil 2.21) (Crocì et al., 1998; Coutts et al., 2005). CB₁R'lerinin Gİ kanaldaki lokalizasyonu gereği enterik motor nöronlar, internöronlar ve duyuşal nöronlarla yakın temas halindedir. İlâveten bağırsakta, CB₁R'leri, kolinerjik nöronlar için bir belirteç olan asetilkolin transferaz ile birlikte bulunurlar ve bu bulgu endokannabinoidlerin, muhtemelen Gİ kanalda kolinerjik nörotransmisyonu inhibe ederek, bağırsak motilitesi ve sekresyonunun inhibitörü rolünü desteklemektedir (Di Carlo and Izzo, 2003). CB₁R'leri, kısmen P maddesi immünoreaktif bağırsak nöronları ile de birlikte bulunur, ancak NOS immünoreaktif nöronları birlikte bulunmazlar (Mssa et al., 2006). Son olarak, immünohistokimyasal çalışmalar, δ -opioid reseptörü için immünoreaktivite içeren bazı nöronların κ -opioid, CB₁R'leri ve TRPV₁ reseptörleri için de immünoreaktif olduğunu ortaya koydu. Bu gözlemler, bu reseptör sistemlerinin, miyenterik pleksustaki bağırsak sensorimotor fonksiyonunu modüle etmek için birbirleriyle etkileşime girebileceğini göstermektedir (Kulkarni-Narla and Brown, 2001).

Öte yandan CB₂R, esas olarak gastrointestinal kanalda subepitelyal immün hücreler (makrofajlar ve plazma hücreleri gibi) ve enterik nöronlar tarafından eksprese edilirken, epitel hücrelerinde bulunmazlar (Wright et al., 2005; Duncan et al., 2008a; Wright et al., 2008). Fakat CB₂R'leri normal fizyolojik süreçlerde değil de inflamasyon durumunda (ülseratif kolit, irritabl bağırsak sendromu) bu alanlarda ekspresyonunu artırarak etkilerini gösterdiği ileri sürülmektedir (Şekil 2.21).

Endokannabinoidlerin gastrointestinal kanalda yaygın dağılımı, burada birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde rolüne de işaret etmektedir. Endokannabinoid sistem, gastrik boşalma ve sekresyon; bağırsaklarda motilite ve sekresyon fonksiyonları; ayrıca Gİ kanaldaki nosiseptif ve inflamasyon süreçlerini de modüle ederek Gİ kanal homeostazının korunmasına yardım eder. Ayrıca sindirim sisteminin yardımcı organı olan karaciğerde de yağ ve karbonhidrat metabolizmasını modüle ederek metabolik süreçlere de katkı sağlar (Gotfried et al., 2020).



Şekil 2.21. Normal durumda ve inflamasyon durumunda insan Gİ kanalda endokannabinoid sistemin reseptörlerinin, sentez ve degradesyon enzimlerinin ekspresyonu

2.6.5.1. Özofagal Motilite

Gastrointestinal kanalda alt özofagus sfinkter, yutulan besinin mideye geçişini kontrol etmekte ve mide içeriğinin özofagusa geri akışını engellemektedir. Geçici olarak alt özofagus sfinkter gevşemesi ise, gastroözofagal reflünün altında yatan en önemli mekanizmadır. Az sayıda çalışma, cannabinoid sistemin özofagus motilitesi ve gastroözofageal reflü hastalığı patogenezi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. İnsanlarda yapılan iki çalışma, alt özofagus sfinkterinin (LES) gevşemesinin cannabinoidlerden etkilendiğini bulmuştur; kısa süreli THC uygulaması LES'i gevşetirken, CB₁R antagonisti ise LES basınçlarını arttırmıştır. Cannabinoidlerin

LES üzerindeki gevşetici etkisi, gastroözofagal reflü hastalığını da tetikleyebilir. Fakat aşağıda da bahsedileceği gibi kannabinoidler gastrik asit sekresyonunu da azalttığı için gastroözofageal reflü tedavisi için de faydalı olabilir.

2.6.5.2. Gastrik Asit Sekresyonu

Yapılan çalışmalar endokannabinoid sistemin gastrik asit sekresyonunda inhibitör etkili olduğunu göstermiştir. Kemirgenlerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda kannabinoidlerin CB₁R'lerini aktive ederek gastrik asit sekresyonunu baskıladığı ortaya koyulmuştur (Pertwee, 2001). THC, sıçanlardan izole edilen mide preperatlarında histaminle indüklenen asit sekresyonunu azaltmıştır (Rivas and Garcia, 1980). CB₁R agonistleri olan WIN55,212-2 ve HU210 ise, farelerde pentagastrin ile indüklenen gastrik sekresyonunu baskılamıştır ve bu etki CB₁R aracılıdır (Coruzzi et al., 1999; Pertwee, 2001; Frati et al., 2002). Ayrıca endokannabinoid yıkımında görevli enzim olan FAAH'ın farmakolojik inhibisyonu veya genetik olarak yok edilmesi, diklofenak kaynaklı artan mide sekresyonunu azaltmıştır (Naidu et al., 2009). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada anandamid yıkımında görevli olan MAGL inhibitörleri ise non-steroid ilaçlar tarafından indüklenen aşırı asit sekresyonunu azaltarak da midede koruyucu görev üstlenmiştir (Crowe and Kinsey, 2017). Buna karşılık, CB₁R antagonisti rimonabant uygulanan insanlarda mide asit sekresyonunda ise artış gözlemlenmiştir (Fernandez and Allison, 2004). Son olarak kannabinoidlerin CB₁R aracılı gastrik antisekretuar etkilerine, pregangliyonik ve postgangliyonik kolinerjik yollarda bulunan CB₁R aktivasyonunun aracılık ettiği de ortaya koyulmuştur (Adami et al., 2002).

Endokannabinoidlerin asit salgısını azaltması, aşırı asit salgılanması sonucu gelişen gastrit ya da ülser gibi patolojik durumlarda önemli hal alabilir. CB₁R agonistleri, direkt olarak pariyetal hücrelerinde histamin ile uyarılan asit üretimini doğrudan azaltmasa da, vagal eferent yollarda bulunan CB₁R'leri, ACh salınımını azaltarak asit sekresyonunun azalmasına aracılık etmektedir. Fakat yine de kannabinoidlerin bu yararlı etkisinin klinik olarak kullanılıp kullanılmayacağı hala tartışma konusudur.

2.6.5.3. Gastrik Boşalma

Endokannabinoid sistemin mide boşalması üzerine inhibitör etkisi vardır ve bu etkiye parasempatik vagal sinirlerde lokalize olan CB₁R'leri aracılık etmektedir.

Örneğin, periferik uygulanan $\Delta 9$ -THC'nin, kemirgenlerde ve insanlarda mide boşalma hızını yavaşlattığı ortaya koyulmuştur (Shook and Burks, 1989; McCallum et al., 1999). Bu sonuçlar daha sonraki yapılan çalışmalarda CB₁R agonistleri olan WIN55,212-2 ve CP55,940'ın kullanımıyla da doğrulandı ve gastrik boşalma üzerine bu inhibitör etki selektif CB₁R antagonisti SR141716 tarafından bloke edilmiştir. Böylece bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu inhibitör etkinin, CB₁R aracılı olduğu kanıtlanmıştır (Izzo et al., 1999b ve c; Landi et al., 2002). Ayrıca, bir başka çalışmada intravenöz $\Delta 9$ -THC intragastrik basınçta ve pilorik kontraktilitede uzun süreli düşüslere neden olmuştur. Gastrik motor fonksiyonundaki bu değişiklikler vagotomi, gangliyonik blokaj ve CB₁R antagonizması ile ortadan kaldırılmıştır (Krowicki et al., 1999). Kadın ve erkek bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise uygulanan THC ve dronabinol gastrik boşaltmayı geciktirmiş ve bu gecikme kadınlarda daha fazla gözlemlenmiştir. Bu durum ise hormonal farklılığa bağlanmıştır (McCallum et al., 1999; Esfandyari et al., 2006).

2.6.5.4. İntestinal Motilite

Kannabinoidler, esas olarak enterik nöronlarda bulunan CB₁R'lerini aktive ederek bağırsak motilitesini etkilemektedir (Coutts and Pertwee, 1998). CB₁R'lerinin aktivasyonu, parasempatik postgangliyonik enterik vagal sinirlerde ACh salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır ve sonuç olarak bağırsak düz kas kontraktilitesinde ve peristaltizmde bir azalmaya neden olur (Pertwee, 2001). Yapılan ilk çalışmalarda, esrarın ana bileşeni olan $\Delta 9$ -THC'nin, kobay bağırsağında *iv vitro* koşullarda elektriksel olarak uyarılan kasılmaları engellediği; *in vivo* koşullarda ise bağırsak transiti azalttığı gösterilmiştir (Chesher et al., 1973; Roth, 1978). Capasso et al., (2005) ise anandamidin yıkımında sorumlu enzim olan FAAH enzim inhibitörleri tarafından bağırsak motilitesinin inhibe edildiğini ve bu etkinin CB₁R antagonistleri tarafından azaltıldığını, ancak TRPV₁ reseptör antagonistleri tarafından azalmadığını göstermiştir. Ayrıca 2-AG ve anandamidin, insan kolonik longitudinal ve sirküler kas dokusunda asetilkolin kaynaklı kasılmaları inhibe ettiği göstermiştir, ancak bu etki CB₁R veya CB₂R antagonistleri ile bloke edilmemiştir (Smid et al., 2007). Anandamidin kolondaki inhibitör etkisinin GPR55 reseptörüyle ilişkili olduğu ileriye sürülmektedir. Buna karşılık, CB₁R agonisti olan rimonabant, izole bağırsak segmentlerinde elektriksel olarak uyarılmış kasılmaları ve bağırsak motilitesini arttırmıştır (Pertwee et al., 1996a; Izzo et al., 1998; Pinto et al., 2002). Bu bulgular

ışığında endokannabinoid aktivasyonunun hipomotiliyeye sebep olabileceği ileriye sürülmüştür. Bu hipotezle ilgili olarak Mascolo et al., (2002) paralitik ileus için karakteristik olan bağırsak hipomotilitesinin, anandamid seviyelerinin ve CB₁R ekspresyonunun artmasına bağlı olduğunu göstermiştir; ve bu hipomotilite durumunun CB₁R antagonisti tarafından hafifletildiğini göstermiştir.

CB₂R'leri, enterik sinir sisteminde eksprese edilmelerine rağmen, bazal koşullar altında bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde rol oynamadığı düşünülmektedir. Fakat patofizyolojik durumlarda CB₂R'lerinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (Duncan et al., 2008b). Gerçekten de, bir CB₂R agonisti olan JWH 133, inflamasyonlu bağırsakta artan intestinal transiti azaltmıştır fakat tam aksine CB₁R agonisti olan araşidonil-2'-kloroetilamid (ACEA) etkisiz bulunmuştur (Kimball et al., 2006). Yine lipopolisakkarit ile indüklenen hipermotilitede, CB₂R agonisti uygulaması hipomotiliteyi bazal düzeylere getirmiş fakat CB₁R agonistleri etkisiz bulunmuştur (Mathison et al., 2004). Araştırmacılar bu söz konusu durum ile ilgili, çeşitli uyaranlarla indüklenen inflamasyon sonucu artan motiliteye yanıt olarak enterik CB₂R'lerinin uyarılmasının, inflamatuvar bir uyarıdan sonra normal Gİ motilitesinin yeniden kurulması için bir mekanizma olabileceğini öne sürmektedir (Duncan et al., 2008b).

Endokannabinoid sentezleyen veya parçalayıcı enzimlerin inhibisyonu da bağırsak hareketliliğini modüle etmektedir. 2-AG sentezinde görevli enzim olan DAGL α 'nın inhibisyonu, farelerde genetik olarak indüklenen kabız modelinde bağırsak hareketliliğini normalleştirdiği ortaya koyulmuştur (Bashashati et al., 2015). Major endokannabinoidlerin yıkımında görevli enzimler olan FAAH veya MAGL'nin farmakolojik inhibisyonu ise anandamid veya 2-AG seviyelerinde bir artış ve CB₁ reseptörlerinin aktivasyonunu içeren mekanizmalar yoluyla bağırsak hareketliliğinde bir azalmaya yol açmıştır (Duncan et al., 2008b; Bashashati et al., 2012; Tachler et al., 2015). Örneğin, FAAH eksikliği olan fareler, bazal bağırsak hareketliliğinde değişiklik göstermemiştir; bununla birlikte, FAAH'ın farmakolojik inhibisyonu veya genetik olarak silinmesi endotoksin kaynaklı hipermotiliteyi de azaltarak normal düzeye getirmiştir (Bashashati et al., 2012). Başka bir çalışmada MAGL eksikliği olan farelerde bazal bağırsak motilitesinde değişiklik görülmediği, ancak bağırsakta CB₁ reseptörlerinin desensitizasyonu sonucunda nonspesifik

kannabinoid reseptör agonist uygulamasına sıçanların duyarsız olduğunu ve böylece bağırsak motilitenin değişmediği vurgulanmıştır (Duncan et al., 2008b).

Özetle, çok sayıda kanıt endokannabinoidlerin, bağırsakların fonksiyonlarını etkilediğini ve Gİ kanalda terapötik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Artan endokannabinoid seviyeleri ve CB₁R'lerinin aktivasyonu ve bunun sonucu olarak yavaşlamış bir bağırsak motilitesi, hipermotilite (örn. diyare) semptomları olan hastalar için faydalı etkilere sahip olabilir. Öte yandan, endokannabinoid sentezinin inhibisyonu veya CB₁R'lerinin blokajı, hipomotilite (örn. kabız) ile ilişkili Gİ bozukluklarda bağırsak hareketliliğini artırabilir. Kannabinoidlerin santral sinir sistemi kaynaklı istenmeyen yan etkilerinin üstesinden gelinebilirse, kannabinoid seviyelerinin ve reseptörlerinin modülasyonu kesinlikle Gİ bozukluklarının tedavisi için değerli bir farmakolojik yaklaşımı temsil edecektir (Izzo et al., 2009).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Deney protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.06.2020 tarihinde 2020/22 nolu kararla onaylandı ve ayrıca TÜBİTAK 1002 projesi (proje no: 220S126) tarafından desteklendi.

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda 225-275 g ağırlığında 77 (n:7) adet erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Deneylerde Gİ motilitenin, menstural siklusun farklı dönemlerinde değişebileceği göz önünde tutularak erkek sıçanların kullanılmasına karar verildi. Deney süresince sıçanlar, ortam sıcaklığı ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve nem oranı (%60) sabit olan ve 12 saat aydınlık/karanlık siklusu ile aydınlatılan, Fizyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dallarının ortak olarak kullandığı bir ortamda (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin bir alt birimi olarak akredite olmuş birimde) tutuldu.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Çalışmamızda ince bağırsak düz kas elektromiyografik (EMG) kayıtlar için Power Lab sistemi kullanıldı. EMG kayıtlarının alınabilmesi için emaye kaplı suda erimeyen Ni/Cr (çapı: 80 mm) tel elektrotlar kullanıldı. Kimyasal ajanların miktarlarının hesaplanması için hassas terazi kullanıldı. Ajanların çözündürülmesi için 1000 µl ve 100 µl'lik kapasitelere sahip mikropipetler kullanıldı ve çözündürüldükten sonra tüm ajanlar -20°C 'de muhafaza edildi. İntravenöz enjeksiyon için, iki farklı polietilen (PE50 ve PE10) kataterlerin ısıtma yöntemiyle birbirine eklenerek oluşturulan i.v. kanüller kullanıldı. İntraserebroventriküler (i.s.v.) madde uygulaması için Hamilton enjektör (10 µl'lik) kullanıldı. Bir fişe lehimlenen elektrotların kafatasına sabitlenmesi ve kalıcı i.s.v. kanülasyon için stereotaksik cihaz (Stoelting, USA) kullanıldı.

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Ajanlar

a. Ketamin ve Klorpromazin Karışımı: Sıçanlara genel anestezi için ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (0,75 mg/kg) karışımı intraperitoneal (i.p.) olarak verildi.

b. ACEA (Araşidonil-2-kloroetanolid)

Spesifik kannabinoid-1 reseptör agonisti

Kapalı formül: $C_{22}H_{36}ClNO$

Molekül ağırlığı: 365.98

c. JWH 133 (John William Huffman 133)

Spesifik kannabinoid-2 reseptör agonisti

Kapalı formül: $C_{22}H_{32}O$

Molekül ağırlığı: 312.49

d. AM 251

Spesifik kannabinoid-1 reseptör antagonisti

Kapalı formül: $C_{22}H_{21}Cl_2IN_4O$

Molekül ağırlığı: 555.22

e. AM 630

Spesifik kannabinoid-2 reseptör antagonisti

Kapalı formül: $C_{23}H_{25}IN_2O_3$

Molekül ağırlığı: 504.36

f. Evans Mavisi

i.s.v doğrulama testi için

Kapalı formül: $C_{34}H_{24}N_6Na_4O_{14}S_4$

Molekül ağırlığı: 960.81

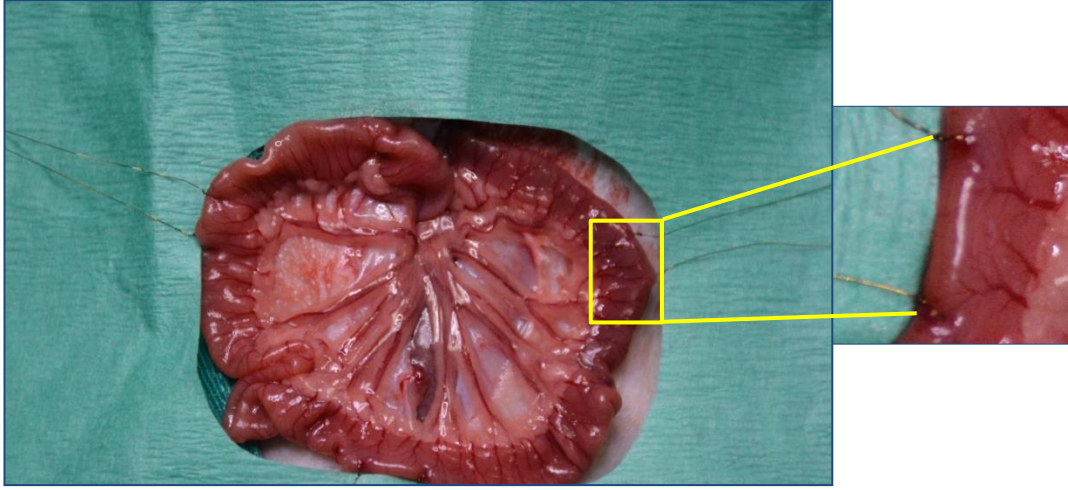
3.2. Metot

Çalışmamızda deneysel protokol, sıçanlarda santral ve sistemik CB₁R ve CB₂R agonisti ve antagonistlerinin ince bağırsak açlık miyoelektriksel aktivitesi üzerine olası etkisinin aydınlatılması amacıyla planlandı.

3.2.1. Cerrahi İşlemler

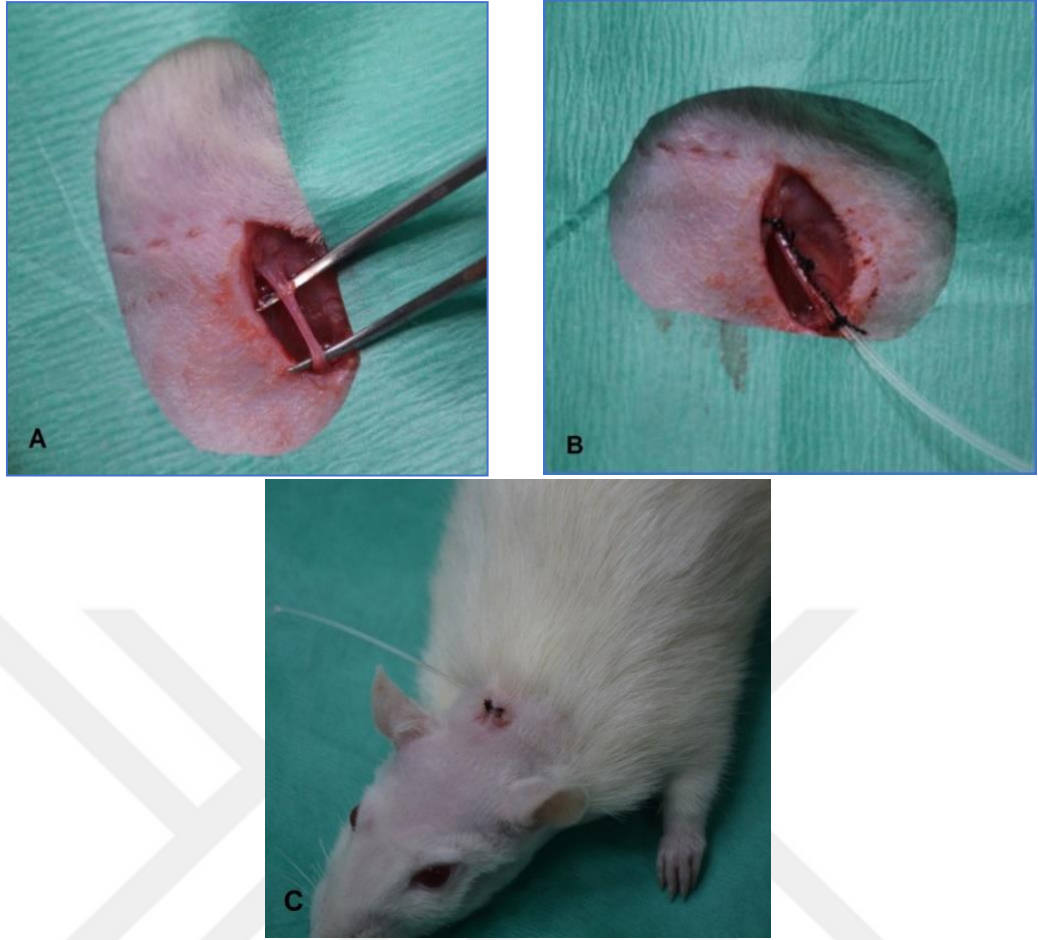
Tüm cerrahi işlemler 12 saatlik besin kısıtlamasını takiben gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler aseptik koşullarda ketamin anestezisi (100 mg/kg ketamin ve 0,75 mg/kg klorpromazin; i.p.) altında yapıldı. Anestezi altındaki sıçanların kafatası, sağ boyun ve batin bölgesi tıraşlandırarak cerrahi işlemlere hazır hale getirildi. Fakat cerrahi işlemlere başlanmadan hemen önce 100 mg/kg/günlük sefazolinin ilk dozu (diğer 2 dozu cerrahiden sonraki ilk iki gün aynı saatte) intramusküler olarak uygulandı.

İnce Bağırsak Elektrotlarının Yerleştirilmesi: Öncelikle tüm sıçanların batin bölümünün orta hattına yaklaşık 3 cm'lik kesi açıldı ve ince bağırsaklarının düz kas duvarına emaye kaplı suda erimeyen ve çapı 80 mm olan Nikel/Krom (Ni/Cr) tel elektrotlar yerleştirildi. Bu işlem için telin ucundaki yalıtkan kısım yaklaşık 0,3-0,4 mm'lik sıyrılmak suretiyle ortadan kaldırıldı. Akabinde, ortaya çıkarılan iletken kısım, ince uçlu enjektör iğnesi vasıtasıyla ince bağırsak düz kas duvarına batırılıp kendi üzerine doğru katlanarak implante edildi. Bu işlem ile, her bir sıçanın Treitz ligamentinin 10, 20 ve 30 cm distaline üç çift bipolar elektrotlar takıldı ve bu bölgeler sırasıyla J1, J2 ve J3 bölgesi olarak isimlendirildi. Ayrıca üç nokta için her bir bölgedeki bipolar elektrotların arasında mesafe yaklaşık 5 mm olarak standardize edildi (Şekil 3.1) (Bozkurt vd., 2002; Edholm et al., 2004; Darakcı, 2016). İmplant edilen elektrotların diğer ucu ise, sıçanlarda subkutan olarak ilerletilerek açılan bir kesi ile boyun kısmında ağızlaştırıldı ve daha önceden bir fişe lehimlenmiş olan elektrotlar dental akrilik ile kafatasında sabitlendi.



Şekil 3.1. İnce bağırsağa Treitz ligamentinin 10 (J1), 20 (J2) ve 30 (J3) cm distaline yerleştirilen üç çift bipolar elektrot

İntravenöz Kanülasyon: İlk olarak periferik madde enjeksiyonları yapmak amacıyla 11 cm uzunluğundaki PE-50 ve 5 cm uzunluğundaki PE-10 perfüzyon kataterleri ısı yardımıyla birleştirilerek i.v. kanül oluşturuldu ve cerrahi öncesinde tıkanıklık olup olmadığını tespit etmek için içerisinden distile su geçirildi. Daha sonra i.v. kanülün PE-10 tarafı, bir grup sıçanın sağ juguler eksterna venine implante edildi. Bu işlemde sırt üstü yatırılan her bir sıçanın sağ boyun bölgesine 1,5 cm'lik kesi açıldı ve juguler eksterna veni çevre dokulardan izole edilerek tespit edildi. Bir pens yardımıyla damarın üst tarafından tutularak, 22 G'luk enjektör iğnesi ile vende bir delik açıldı. Bu delikten i.v. kanülün PE-10 kısmı, tamamıyla damar içine ilerletildi. Kanülün damar dışına çıkışını engellemek için kanül, birleşim noktasındaki bombenin hemen üstünden 4-0 dikiş ipliyle sabitlendi. İlâveten, kanül hemen etrafındaki kas dokusuna aynı özellikteki dikiş ipi ile sabitlendi. İ.v. kanülün PE-50 ucu ise, deri altından ilerletilerek boyundan dışarı çıkarıldı. Cerrahi gününden itibaren kayıt gününe kadar her gün heparinli fizyolojik tuzlu su (FTS) infüzyonu yapılarak kateterin tıkanması engellendi ve kanülün ucu çakmak yardımıyla yakılarak kapatıldı (Şekil 3.2) (Bozkurt vd., 2002).



Şekil 3.2. A) Çevre dokulardan izole edilmiş sağ juguler ven B) İzole edilen damara kanül yerleştirilmesi C) Derinin altından ilerletilerek enseden ağızlaştırılan i.v. kanül

İntaserebroventriküler Kanülasyon: Santral ilaç enjeksiyonu için öncelikle 22 G iğne uçundan i.s.v. kanül hazırlandı. Oluşturulan eksteral i.s.v. kanülün implantasyonu için, stereotaksik cihaz ile hayvanın kafasının sabit tutulması sağlandı ve kafatasına yaklaşık 2-3 cm'lik kesi açıldı. Bir spanç sayesinde kafatası yüzeyindeki dokular temizlendi ve kanama varsa eğer tamamen durması için beklendi. Paksinos atlasındaki lateral ventrikül için koordinatları referans alınarak bregma noktası işaretlendi ve bregmanın sağ 1,5 mm laterali ve 1,1 posteriyoru tespit edilerek manuel ince diril (çap: 0,8 mm) yardımıyla kafatası delindi. Akabinde, i.s.v. kanül, bu delikten vertikal olarak 3,2 mm ilerletildi. Kanülün bu koordinatlarda sabit olarak kalması için suturlara denk gelmeyecek biçimde 2 adet frontal bölgeye, 1 adet sol pariyetal bölgeye olmak üzere aynı diril ile toplamda üç delik açıldı. Bu deliklere de paslanmaz vida implante edildi. Bu işlemlerden sonra kafatası derisinin altı tamamen akrilik ile doldurularak hem i.s.v. kanül hem de fişe lehimlenmiş

elektrotların kafatasında sabitlenmesi sağlandı ve akriliğin tamamen kuruduğu görüldükten sonra hayvanlar stereotaksik cihazdan çıkarıldı (Şekil 3.3) (İmeryüz vd., 1997). Cerrahi işlemleri biten hayvanlar, tekli sepatavutar kafeslere yerleştirildi. Ayrıca kayıtlar Bollman kafesleri içerisinde alınacağı için stres faktörünün intestinal motiliteyi değiştirebileceği göz önünde bulundurularak kayıt gününe kadar her gün günde 2 saat Bollman kafesine oturtuldu ve bu sayede deneysel şartlara alıştırılması sağlandı (Darakcı, 2016).



Şekil 3.3. A) Üç adet vida delikleri B) İ.s.v. kanülün ve ince bağırsak elektrotlarının fişinin sabitlenmesi için kafatasına yerleştirilmiş vidalar C) İşlem sonunda akrilikle sabitlenmiş i.s.v. eksternal kanül ve elektrotların fişi

3.2.2. İlaç Uygulaması

Deney gününde i.v. madde uygulaması için, öncelikle kanülün tıkanıp tıkanmadığını tespit etmek için 0,2 ml hacimde FTS ilerletildi. Bu işlem her enjeksiyondan önce her hayvan için tekrarlandı. Tıkanıklık olmadığının teyit edilmesiyle birlikte tüm i.v. ilaç uygulamaları 1 ml/kg hacimde uygulandı. İ.s.v. madde enjeksiyonu ise, bir ucu 10 µl'lik Hamilton enjektöre bağlı internal kanül ile gerçekleştirildi. Bu internal kanülün uzunluğu eksternal kanülden 1 mm daha uzundur. İ.s.v. ilaç enjeksiyonları 5 µl/sıçan hacimde uygulandı. İlaç uygulaması tamamlanan her bir hayvanın i.s.v. kanülünün lateral ventrikülerde olup olmadığını tespiti için evans mavisini 5 µl hacimde uygulandı ve yaklaşık 10 dakika sonra sıçanların her biri servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü. Sıçan beyni titizlikle çıkarılarak koronal kesitler alındı ve lateral ventrikülere evans mavisinin yayılıp yayılmadığı tespit edildi. Yayılımın olduğu hayvanların [i.s.v. (+)] verileri değerlendirilmeye alınırken; yayılımın olmadığı [i.s.v. (-)] veriler değerlendirilmeye dahil edilmedi.

3.2.3. Deney Grupları

Çalışmamızda her bir hayvan, bazal kayıtlarının normal olduğunun test edilmesi sonrasında 3 gün ara ile toplam 2-5 kez deneye tabi tutuldu. Çalışmamızda kullanılan agonist ve antagonistlerin dozları literatürde bu maddelerin Gİ kanal motilitesinde etkili olan dozları dikkate alınarak seçildi (Izzo et al., 1999a ve b; Storr et al., 2010; Li et al., 2013; Abalo et al., 2015; Li et al., 2016). Antagonist ve agonistin beraber verildiği gruplarda, antagonistler agonistlerden 5 dakika önce uygulandı.

Her bir grupta 7 hayvan olmak üzere çalışma gruplarımız aşağıdaki gibidir;

1- İntravenöz çözücü grubu: Bu gruptaki sıçanlara, kannabinoid agonist ve antagonistlerinin çözücüsü %10'luk dimetil sülfoksit (DMSO) i.v. (1 ml/kg) yoldan uygulandı.

2- İntraserebroventriküler çözücü grubu: Bu gruptaki sıçanlara, kannabinoid agonist ve antagonistlerinin çözücüsü %10'luk DMSO i.s.v. (5 µl/sıçan) yoldan uygulandı.

3- İntravenöz ACEA doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 1,25; 2,5; 5 ve 10 mg/kg dozlarında ACEA i.v. yoldan uygulandı.

4- İntraserebroventriküler ACEA doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 2,5; 5; 10 ve 20 µg/sıçan dozlarında ACEA i.s.v. yoldan uygulandı.

5- İntravenöz JWH 133 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 1,25; 2,5; 5 ve 10 mg/kg dozlarında JWH 133 i.v. yoldan uygulandı.

6- İntraserebroventriküler JWH 133 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 2,5; 5; 10 ve 20 µg/sıçan dozlarında JWH i.s.v. yoldan uygulandı.

7- İntravenöz AM 251 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg dozlarında AM 251 i.v. yoldan uygulandı.

8- İntraserebroventriküler AM 251 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 0,25; 0,5; 1 ve 2 µg/sıçan dozlarında AM 251 i.s.v yoldan uygulandı.

9- İntravenöz AM 630 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg dozlarında AM 630 i.v. yoldan uygulandı.

10- İntraserebroventriküler AM 630 doz-yanıt grubu: Bu gruptaki sıçanlara 2,5; 5; 10 ve 20 µg/sıçan dozlarında AM 630 i.s.v. yoldan uygulandı.

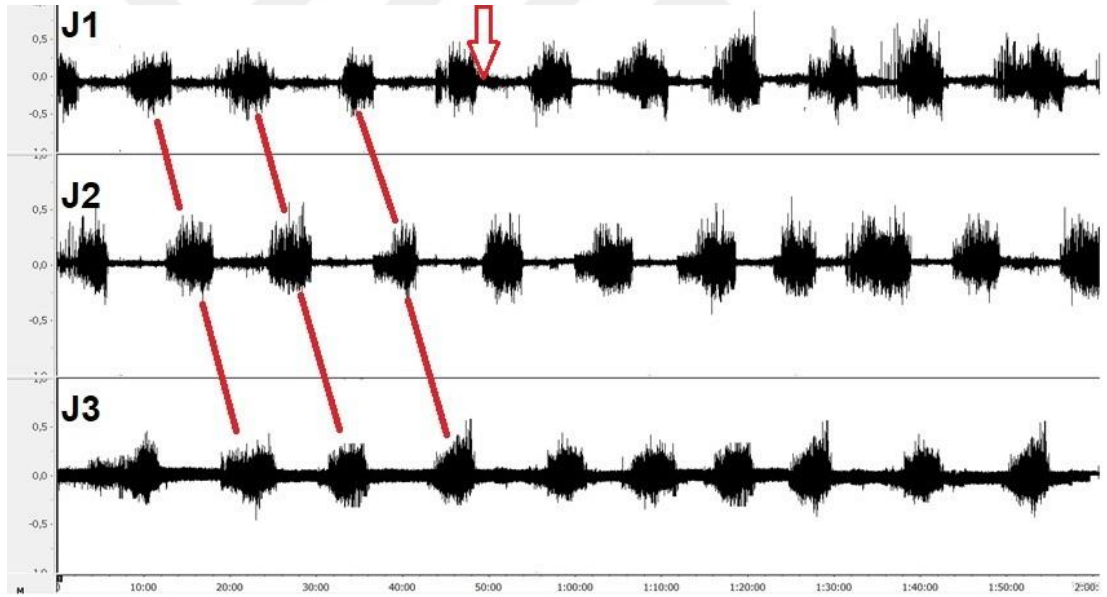
11- Seçilen i.v. AM 251 dozu + etkili i.v. ACEA dozu grubu: Bu gruptaki sıçanlara 0,25 mg/kg dozunda AM 251 ve 5 dakika sonra ACEA'nın etkili dozu olan 5 mg/kg dozu i.v. yoldan uygulandı.

3.2.4. DeneySEL Protokol

Kayıt gününde gece açlığı takiben Bollman kafeslerine oturtulan hayvanların ince bağırsak EMG aktiviteleri, elektrot fişlerinin PowerLab veri kazanım sistemine bağlanması ile kaydedildi (Şekil 3.4). EMG kaydı başlatılan sıçanların tüm kayıt noktalarında en az 3 adet düzenli MMC siklusu görüldüğü yaklaşık 1 saat açlık kontrol kaydının alınmasını takiben, en proksimal kayıt noktasındaki (J1) dördüncü MMC siklusunun faz III'ünün bitimi ile birlikte ilaç enjeksiyonları yapıldı ve uygulaması sonrasında da en az 1 saat daha kayıt alındı (Şekil 3.5). Uygulaması sonrasındaki 1 saatlik zaman dilimindeki kayıtlarda, her üç noktadaki toplam spike sayısı, frekansı ve MMC sayısı LabChart (7.0) programı ile hesaplanarak analiz edildi (Bozkurt vd., 2002).



Şekil 3.4. Bollman kafesi içerisindeki sıçanların EMG yanıtlarının alınması ve ve PowerLab veri kazanım sistemi



Şekil 3.5. Her üç noktada 3 adet düzenli MMC siklus görülmesi ve akabinde J1 noktasında faz III bitiminde ilaç enjeksiyonu

3.3. İstatiksel Analiz

Elde edilen EMG kayıtların hepsi sayısal değerlere dönüştürüldü. İstatistiksel analizler için GraphPad InStat (v3.06) yazılımı kullanıldı (San Diego, CA, USA). Deney gruplarının normal dağılıma uyup uymadığı tespit edildikten sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı ve gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma

için post-hoc Tukey-Kramer testi yapıldı. Deney gruplarına ait grafik ve ve metin içerisinde kullanılan tüm değerler, ortalama±standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Verilerden elde edilen sonuçlara göre $p < 0,05$ 'in altında olan değerler anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

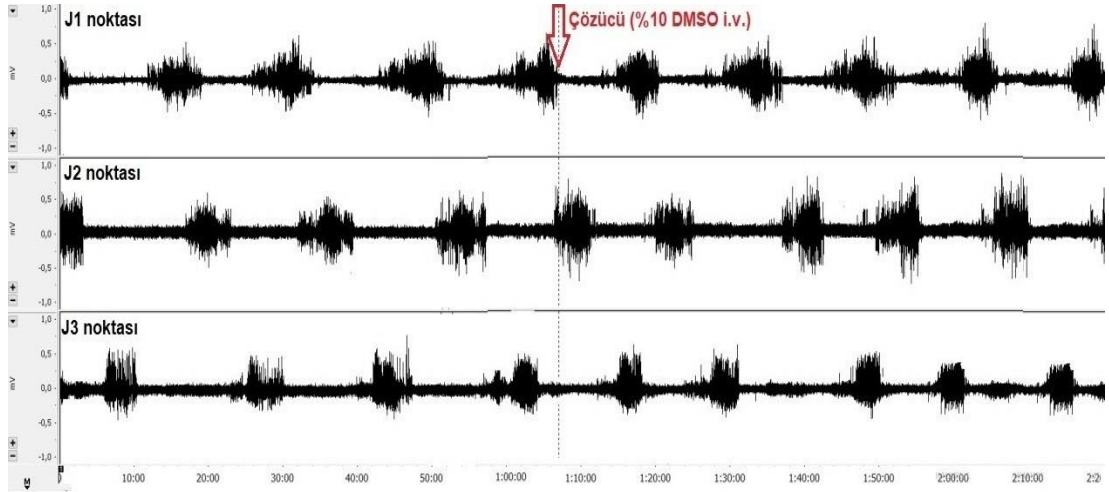
Sıçanlara farklı dozlarda CB₁R agonisti ACEA, CB₁R antagonisti AM 251, CB₂R agonisti JWH 133 ve CB₂R antagonisti AM 630 hem i.v. hem de i.s.v. yodan uygulanarak açlık motilitesinin kaynağı olan göç eden miyoelektrik kompleks (MMC) üzerine etkisi araştırıldı. Tüm ajanların çözücüsü olarak kullanılan %10'luk DMSO'nun J1, J2 ve J3 kayıt noktasındaki MMC üzerine etkisi bir saatlik bazal kayıtlarına göre kıyaslanarak araştırıldı ve MMC paterni üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görüldü. Bu sebeple tüm ajanların MMC üzerine etkisi çözücü grubuna ile kıyaslandı.

4.1. İntravenöz Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan ACEA'nın MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA'nın çözücüsü olan %10'luk 1 ml/kg DMSO veya 1,25; 2,5; 5 ve 10 mg/kg ACEA dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.v. olarak enjekte edildi.

4.1.1. ACEA Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

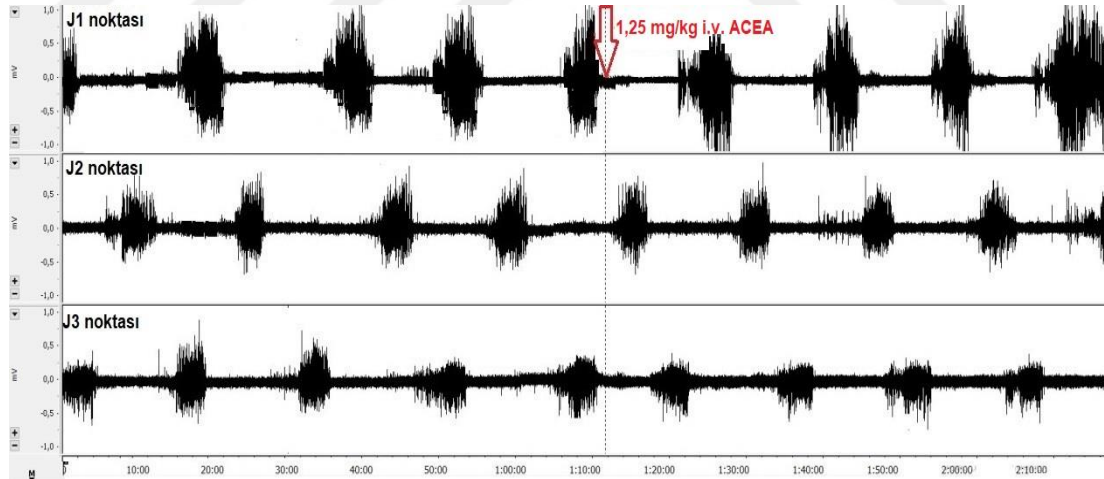
İntravenöz yoldan %10'luk DMSO uygulanması (1 ml/kg), uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç noktada toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede (Şekil 4.1). Bu nedenle de i.v. ACEA'nın dozlarının (1,25; 2,5; 5; 10 mg/kg) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı.



Şekil 4.1. İntravenöz yoldan uygulanan çözücünün (%10 DMSO, 1 ml/kg J1, J2, J3 noktasında MMC paterni üzerine etkisini gösteren örnek kaydı

4.1.2. 1,25 mg/kg ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

Şekil 4.2’deki örnek kayıta görüldüğü gibi i.v. olarak uygulanan 1,25 mg/kg ACEA dozu, çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 noktasında toplam spike sayısı, frekansı ve MMC sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($n:7$; $p>0,05$) (Şekil 4.6A, B ve C).



Şekil 4.2. 1,25 mg/kg dozunda i.v. olarak uygulanan CB₁R agonisti ACEA’nın J1, J2, J3 noktasında MMC paterni üzerine etkisini gösteren örnek kaydı

4.1.3. 2,5 mg/kg ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

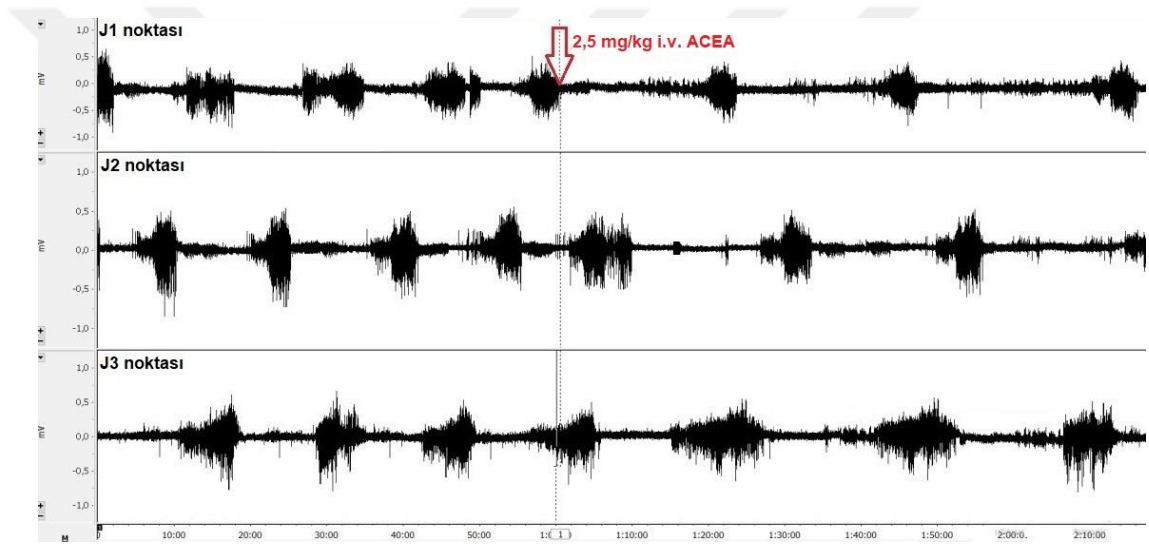
İntravenöz yoldan uygulanan 2,5 mg/kg ACEA dozu J2 ve J3 noktasında, çözücü grubu (J2: 5316 ± 244 ; J3: 5164 ± 367) ile karşılaştırıldığında spike sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaya sebep oldu (J1: 3581 ± 550 ; J3: 3157 ± 345) ($p<0,05-0,01$). Fakat J1 noktasında bu dozda ACEA uygulaması (J1:

4008±439), çözücü grubuna göre (J1: 5351±375) spike sayısında anlamlı olarak bir değişime neden olmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.6A).

2,5 mg/kg ACEA dozu çözücü grubuna göre (J1: 3,7±0,2; J2: 3,6±0,2; J3: 3,3±0,2) her üç kayıt noktasında da MMC sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (J1: 2,1±0,3; J2: 2,3±0,3; J3: 1,9±0,3), ($p<0,05-0,01$) (Şekil 4.6B).

2,5 mg/kg ACEA dozu her üç noktada çözücü grubuna göre (J1: 1,5±0,1; J2: 1,5±0,1; J3: 1,4±0,1) spike frekansı istatistiksel olarak anlamlı olarak bir düşüşe sebep olmuştur (J1: 1,1±0,1; J2: 1,0±0,2; J3: 0,9±0,1), ($p<0,05-0,01$) (Şekil 4.6C).

2,5 mg/kg ACEA dozunun MMC paterni üzerine olan etkisi Şekil 4.3'teki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. 2,5 mg/kg dozunda i.v olarak uygulanan CB₁R agonisti i.v. ACEA'nın J1, J2, J3 noktasında MMC paterni üzerine etkisini gösteren örnek kaydı

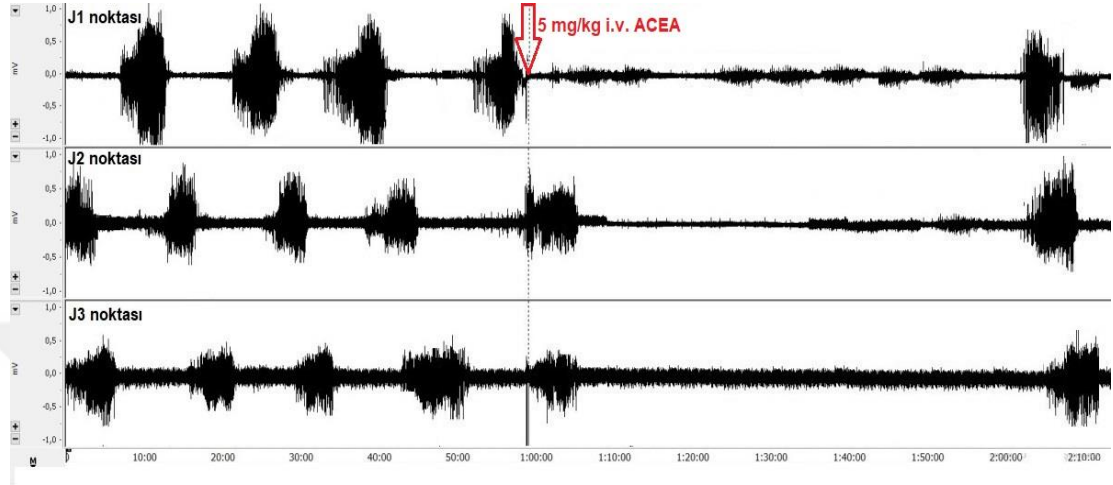
4.1.4. 5 mg/kg ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntravenöz olarak uygulanan 5 mg/kg ACEA dozu, her üç noktada çözücü grubuna (J1: 5351±375; J2: 5316±244; J3: 5164±367) göre spike sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaya sebep olmuştur (J1: 2102±384; J2: 1694±359; J3: 1828±239) ($p<0,001$) (Şekil 4.6A).

5 mg/kg ACEA dozu, çözücü grubuna göre (J1: 3,7±0,2; J2: 3,6±0,2; J3: 3,3±0,2) her üç kayıt noktasında da MMC sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (J1: 1,1±0,3; J2: 0,8±0,3; J3: 1,0±0,2) ($p<0,001$) (Şekil 4.6B).

5 mg/kg ACEA dozu, her üç noktada çözücü grubuna göre (**J1**: $1,5 \pm 0,1$; **J2**: $1,5 \pm 0,1$; **J3**: $1,4 \pm 0,1$) spike frekansı istatistiksel olarak anlamlı olarak bir düşüşe sebep olmuştur (**J1**: $0,6 \pm 0,1$; **J2**: $0,5 \pm 0,1$; **J3**: $0,5 \pm 0,1$) ($p < 0,001$) (Şekil 4.6C)

5 mg/kg ACEA dozunun MMC paterni üzerine olan etkisi Şekil 4.4'teki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4.4. 5 mg/kg dozunda i.v olarak uygulanan i.v. CB₁R agonisti ACEA'nın J1, J2, J3 noktasında MMC paterni üzerine etkisini gösteren örnek kaydı

4.1.5. 10 mg/kg ACEA'nın Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

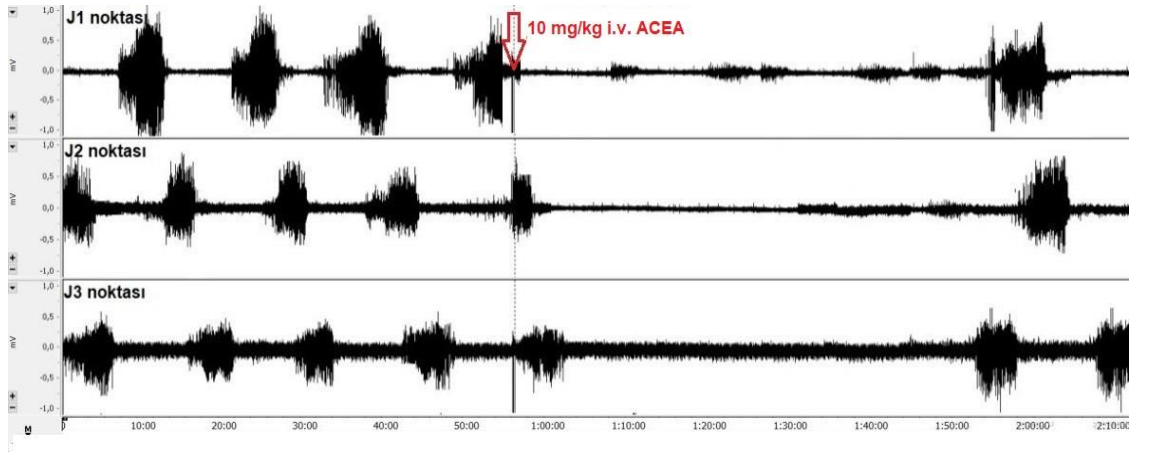
İntravenöz olarak uygulanan 10 mg/kg ACEA dozu, her üç noktada çözücü grubuna (**J1**: 5351 ± 375 ; **J2**: 5316 ± 244 ; **J3**: 5164 ± 367) göre spike sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaya sebep olmuştur (**J1**: 1948 ± 487 ; **J2**: 1652 ± 299 ; **J3**: 1297 ± 86) ($p < 0,001$) (Şekil 4.6A).

10 mg/kg ACEA dozu, çözücü grubuna göre (**J1**: $3,7 \pm 0,2$; **J2**: $3,6 \pm 0,2$; **J3**: $3,3 \pm 0,2$) her üç kayıt noktasında da MMC sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (**J1**: $0,7 \pm 0,2$; **J2**: $0,5 \pm 0,2$; **J3**: $0,5 \pm 0,2$) ($p < 0,001$) (Şekil 4.6B).

10 mg/kg ACEA dozu, her üç noktada çözücü grubuna göre (**J1**: $1,5 \pm 0,1$; **J2**: $1,5 \pm 0,1$; **J3**: $1,4 \pm 0,1$) spike frekansı istatistiksel olarak anlamlı olarak bir düşüşe sebep olmuştur (**J1**: $0,5 \pm 0,1$; **J2**: $0,5 \pm 0,1$; **J3**: $0,4 \pm 0,0$) ($p < 0,001$) (Şekil 4.6C).

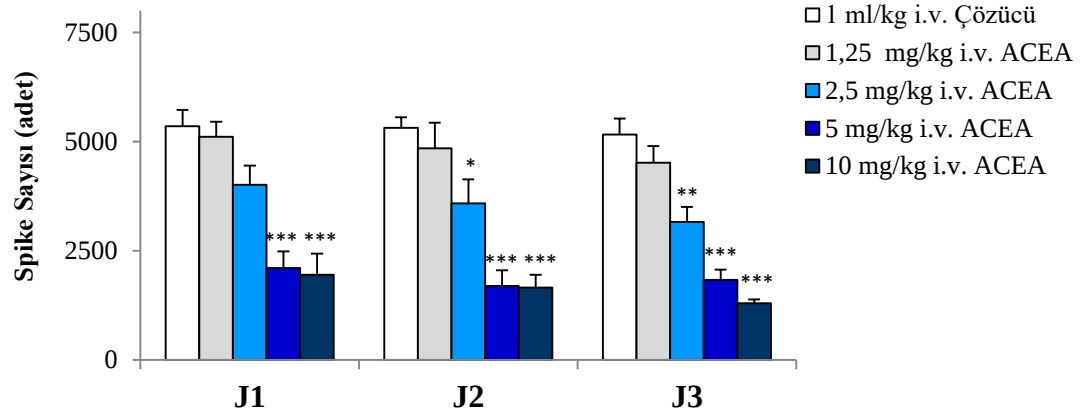
10 mg/kg ACEA dozunun MMC paterni üzerine olan etkisi Şekil 4.5'teki örnek kayıta gösterilmiştir.

MMC üzerinde etkisinde i.v. 10 mg/kg ACEA dozu ile i.v. 5 m/kg ACEA dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı için kombinasyon grubunda i.v. ACEA'nın 5 mg/kg dozu kullanılmıştır (Şekil 4.6A, B ve C).

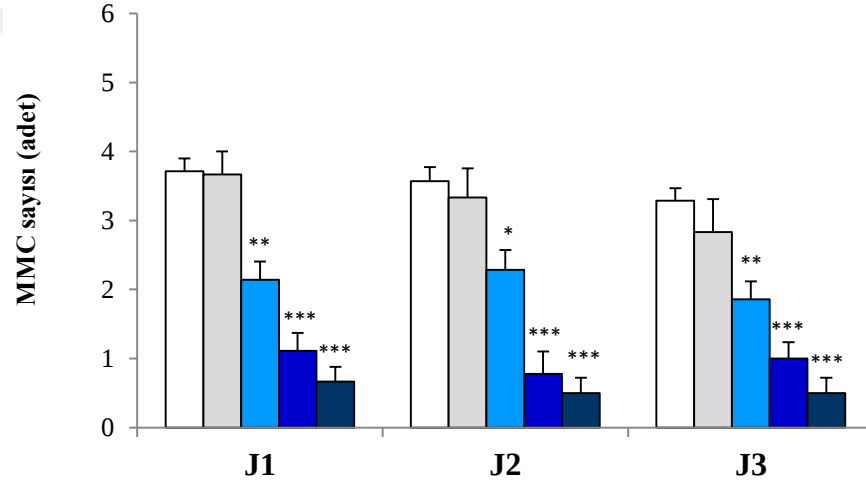


Şekil 4. 5. 10 mg/kg dozunda i.v olarak uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın J1, J2, J3 noktasında MMC paterni üzerine etkisini gösteren örnek kaydı

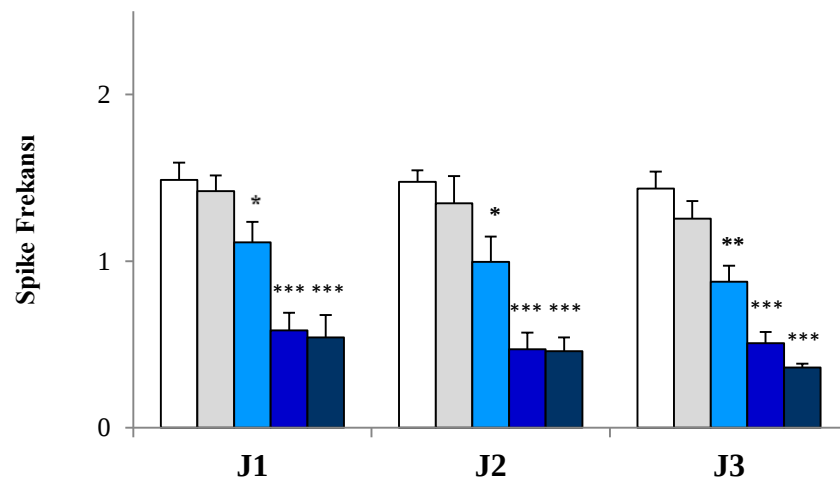
A



B



C



Şekil 4.6. İntravenöz yoldan uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.2. İntravenöz ACEA'nın MMC Paterni Üzerine İnhibitör Etkisinde CB₁R'lerin Olası Rolünün Araştırılması

ACEA'nın (5 mg/kg, i.v.) MMC'deki inhibitör etkisinde periferik CB₁R'lerinin rolünün araştırılması amacıyla i.v. ACEA uygulamasından (5 mg/kg) 5 dakika önce CB₁R antagonisti olan AM 251 (0,25 mg/kg, i.v.) kullanıldı. Hem AM 251 hem de ACEA'nın çözücüsü olan %10'luk DMSO'nun i.v. yoldan uygulanması, her üç noktada toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmedir. Bu nedenle de i.v. AM 251 + i.v. ACEA grubu ve tek başına AM 251 grubu, çözücü grubuna göre karşılaştırıldı.

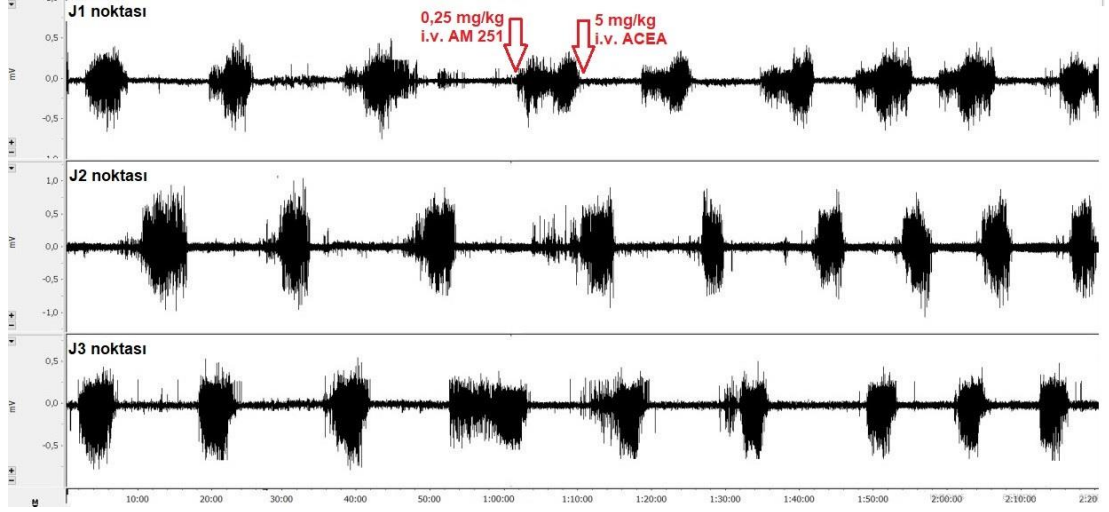
Tek başına başına 0,25 mg/kg AM 251 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında da spike sayısı, MMC sayısı ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.8A, B ve C).

5 mg/kg ACEA uygulamasından 10 dakika önce uygulanan i.v. 0,25 mg/kg AM 251, ACEA'nın spike sayısı üzerindeki inhibitör etkisini (**J1:** 2102±384; **J2:** 1694±359; **J3:** 1828±239) ortadan kaldırdı (**J1:** 5805±439; **J2:** 5280±497; **J3:** 4126±384) ($p<0,001$) (Şekil 4.8A).

5 mg/kg ACEA uygulamasından 10 dakika önce uygulanan i.v. 0,25 mg/kg AM 251, ACEA'nın MMC sayısını üzerindeki azaltıcı etkisini (**J1:** 1,1±0,3; **J2:** 0,8±0,3; **J3:** 1,0±0,2) ortadan kaldırdı (**J1:** 4,0±0,2; **J2:** 3,7±0,2; **J3:** 3,1±0,1), ($p<0,001$) (Şekil 4.8B).

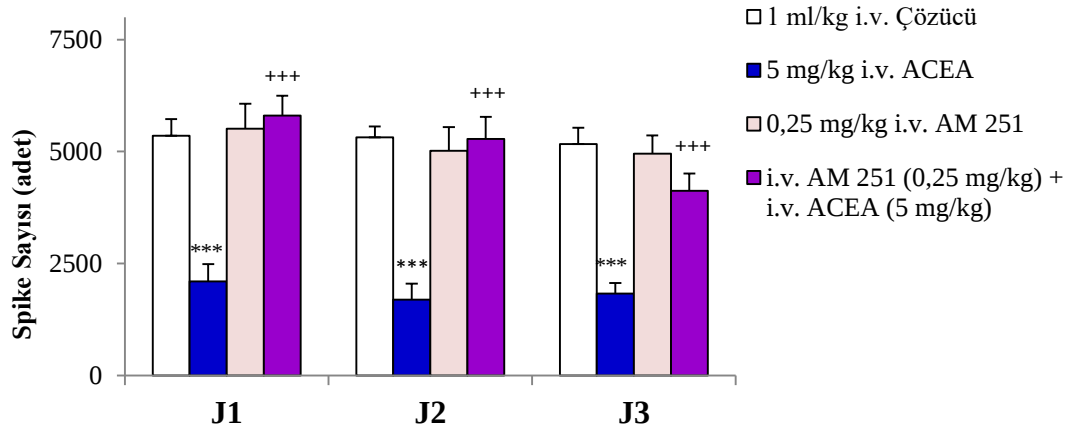
5 mg/kg ACEA uygulamasından 10 dakika önce uygulanan i.v. 0,25 mg/kg AM 251, ACEA'nın spike frekansı üzerindeki inhibitör etkisini (**J1:** 0,6±0,1; **J2:** 0,5±0,1; **J3:** 0,5±0,1) ortadan kaldırdı (**J1:** 1,6±0,1; **J2:** 1,5±0,1; **J3:** 1,1±0,1), ($p<0,001$) (Şekil 4.8C).

0,25 mg/kg AM 251 ön uygulamasının 5 mg/kg ACEA'nın MMC paterni üzerine inhibitör etkisini ortadan kaldırdığını gösteren örnek kayıt Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

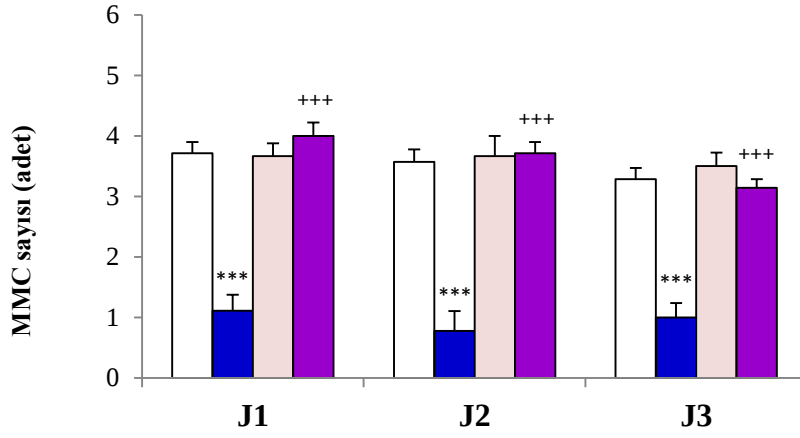


Şekil 4.7. İntravenöz yoldan uygulanan CB₁R antagonisti AM 251 ön uygulamasının, i.v. yoldan uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın MMC'de inhibitör etkisini engellediğini gösteren örnek kayıt

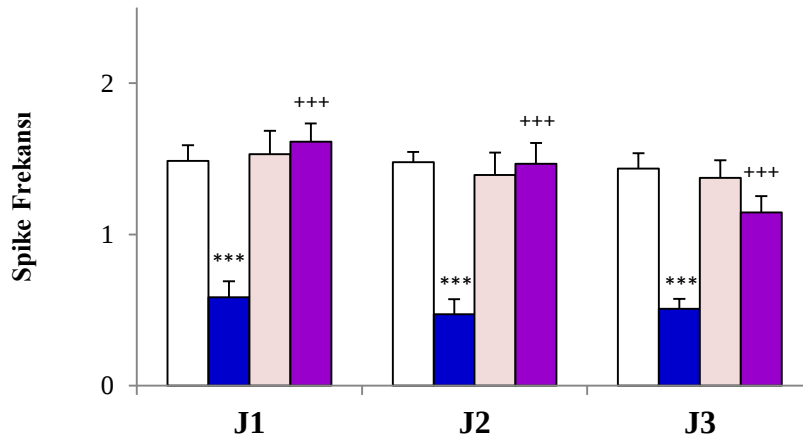
A



B



C



Şekil 4.8. İntravenöz yoldan uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın inhibitör etkisine i.v. CB₁R antagonisti AM 251'in etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre; +p<0,05, ++p<0,01, +++p<0,001 5 mg/kg ACEA grubuna göre)

4.3. İntraserebroventriküler Olarak Farklı Dozlarda Uygulanan ACEA'nın MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA'nın çözücüsü olan %10'luk 5 µl/sıçan DMSO veya 2,5; 5; 10 ve 20 µg/sıçan ACEA dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.s.v. olarak enjekte edildi.

4.3.1. ACEA çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler yoldan %10'luk 5 µl/sıçan DMSO uygulanması uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde J1, J2 ve J3 noktasındaki toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede (n:7; p>0,05). Bu nedenle de i.s.v. ACEA'nın dozlarının (2,5, 5, 10 ve 20 µg/sıçan) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı.

4.3.2. 2,5 µg/sıçan ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 2,5 µg/sıçan ACEA dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.10A, B ve C).

4.3.3. 5 µg/sıçan ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 5 µg/sıçan ACEA dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.10A, B ve C).

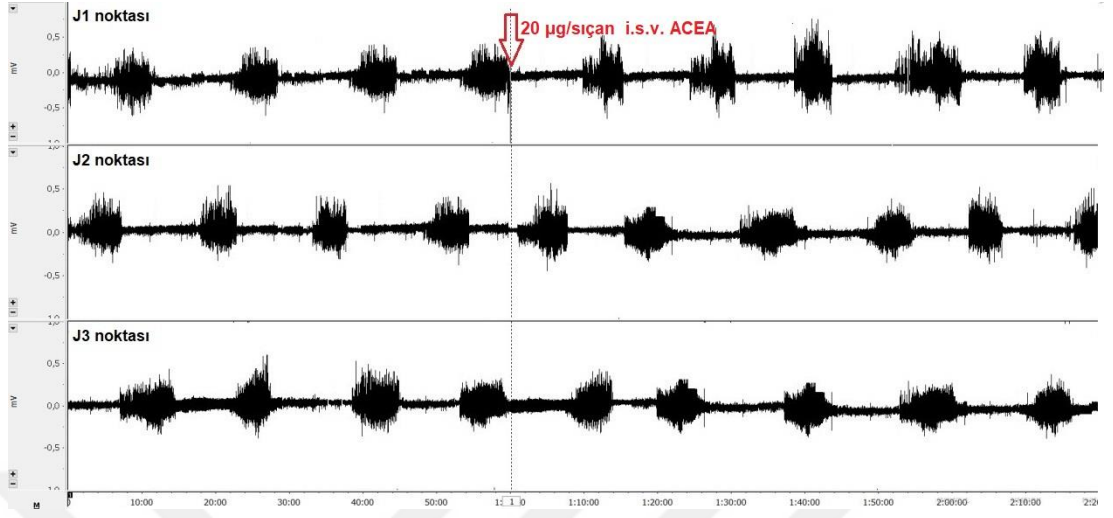
4.3.4. 10 µg/sıçan ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 10 µg/sıçan ACEA dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.10A, B ve C).

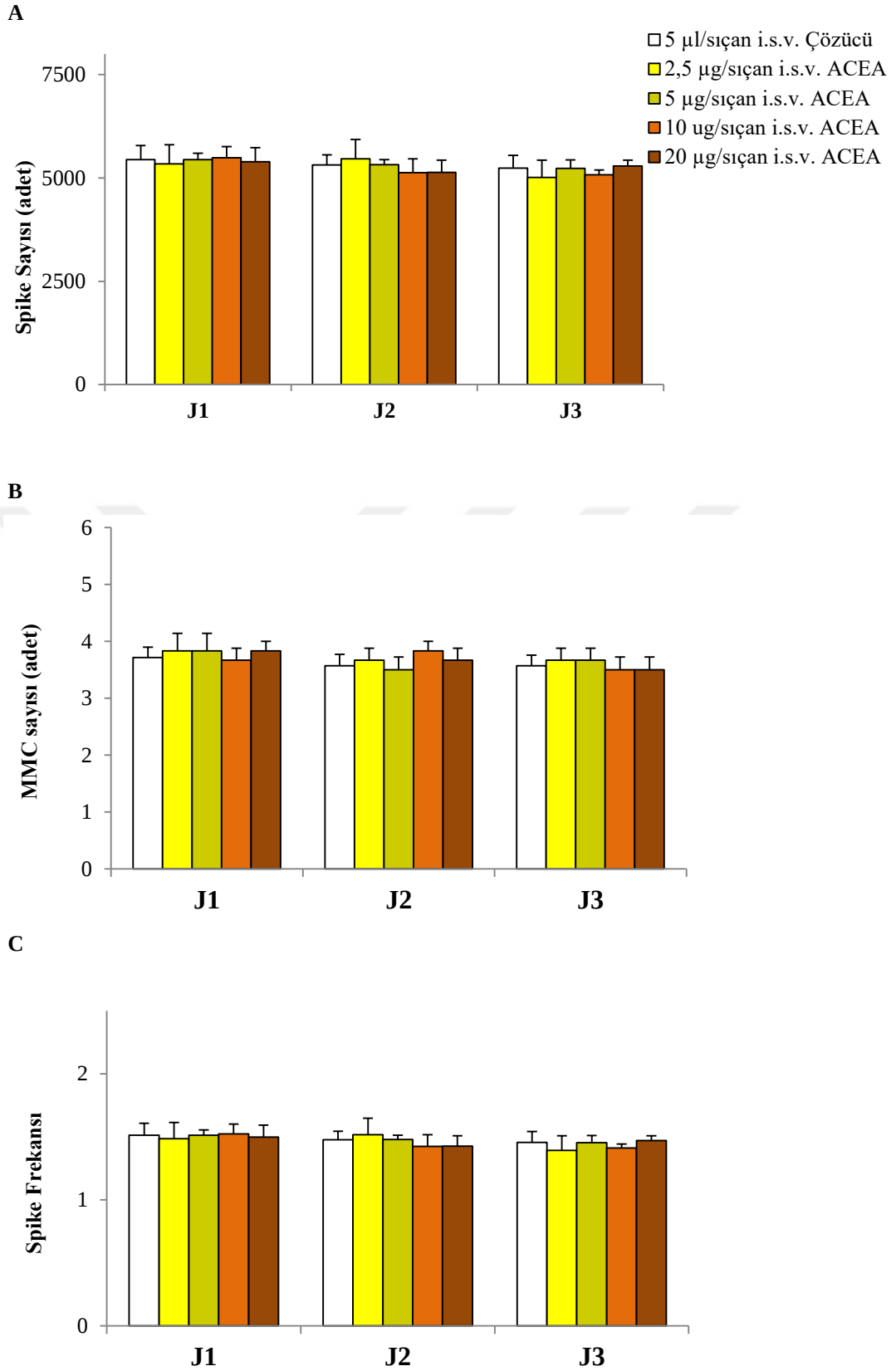
4.3.5. 20 µg/sıçan ACEA Dozunun MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 20 µg/sıçan ACEA dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.10A, B ve C).

ACEA'nın i.s.v. 20 µg/sıçan dozunun kaydedilen MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.9'daki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4.9. J1, J2, J3 noktasında i.s.v uygulanan 20 µg/sıçan CB₁R agonisti ACEA dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt



Şekil 4.10. İntraserebroventriküler yoldan uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.4. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

AM 251'in çözücüsü %10'luk 1 ml/kg DMSO veya 0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg AM 251 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.v. olarak enjekte edildi.

4.4.1. AM 251 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA ile AM 251'in çözücüsü %10'luk DMSO olduğu için i.v. ACEA çözücü grubu verileri burada da kullanıldı. Buna göre, intravenöz yoldan %10'luk DMSO uygulaması (1 ml/kg), uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde J1, J2 ve J3 noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede. Bu nedenle de i.v. AM 251 dozlarının (0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.12).

4.4.2. 0,25 mg/kg AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 0,25 mg/kg AM 251 dozu, çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.12A, B ve C).

4.4.3. 0,5 mg/kg AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 0,5 mg/kg AM 251 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.12A, B ve C).

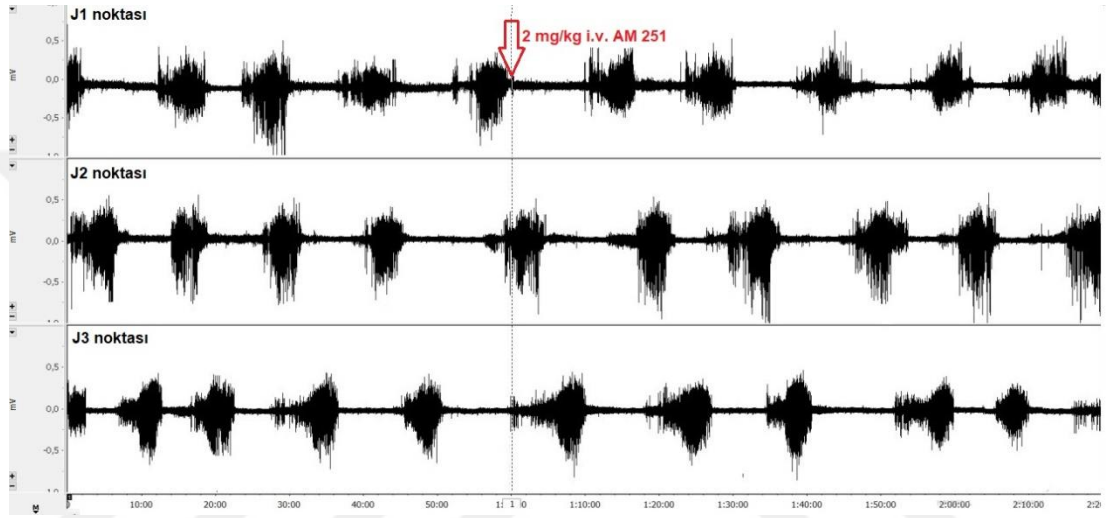
4.4.4. 1 mg/kg AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg AM 251 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.12A, B ve C).

4.4.5. 2 mg/kg AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

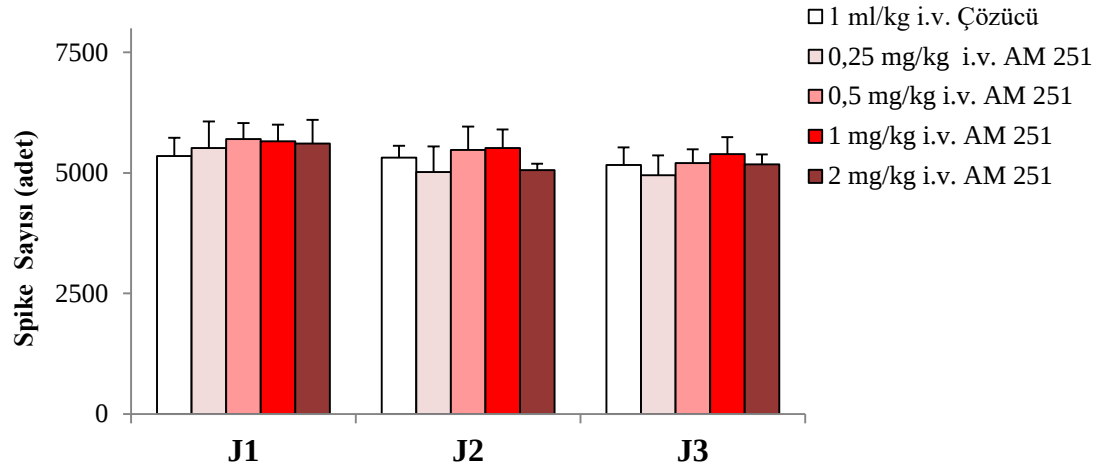
Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 2 mg/kg AM 251 dozu, çözücü grubuna göreher üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.12A, B ve C).

Tek başına i.v. yoldan uygulanan 2 mg/kg AM 251 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.11'deki örnek kayıta gösterilmiştir.

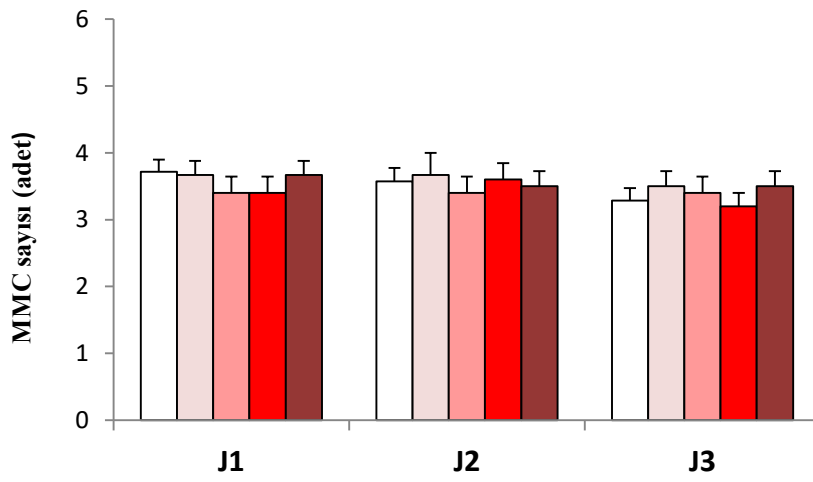


Şekil 4.11. J1, J2, J3 noktasında i.v. yoldan uygulanan 2 mg/kg CB₁R antagonisti AM 251 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

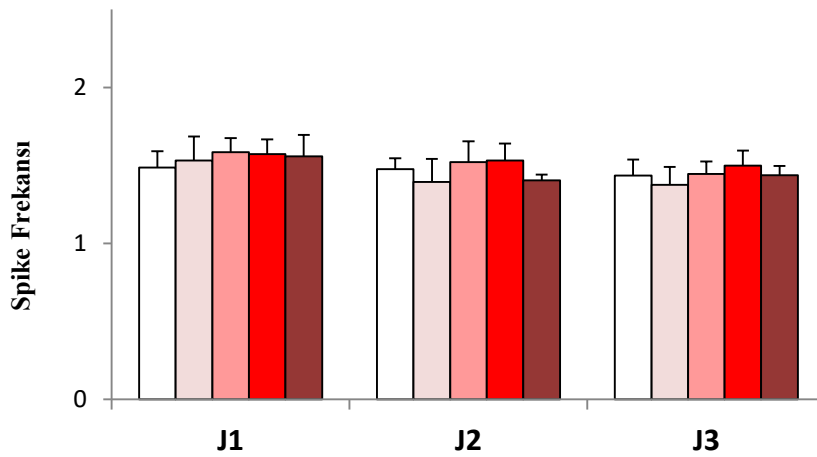
A



B



C



Şekil 4.12. Tek başına intravenöz yoldan uygulanan CB₁R antagonisti AM 251'in J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.5. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

AM 251'in çözücüsü %10'luk 5 µl/sıçan DMSO veya 0,25; 0,5; 1 ve 2 µg/sıçan AM 251 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra intraserebroventriküler olarak enjekte edildi.

4.5.1. AM 251 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA ile AM 251'in çözücüsü aynı için i.s.v. ACEA çözücü grubu verileri burada da kullanıldı. Buna göre, intraserebroventriküler yoldan %10'luk DMSO uygulaması (5 µl/sıçan) uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç kayıt noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede. Bu nedenle de i.s.v. AM 251 dozlarının (0,25; 0,5; 1 ve 2 µg/sıçan) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.14A, B ve C).

4.5.2. 0,25 µg/sıçan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 0,25 µg/sıçan AM 251 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.14A, B ve C).

4.5.3. 0,5 µg/sıçan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 0,5 µg/sıçan AM 251 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.14A, B ve C).

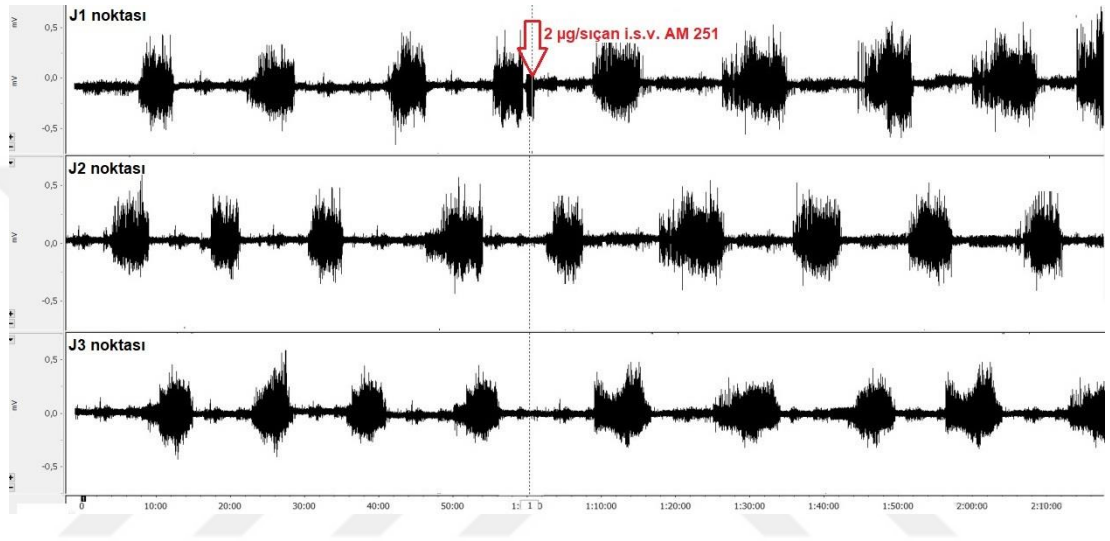
4.5.4. 1 µg/sıçan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 1 µg/sıçan AM 251 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.14A, B ve C).

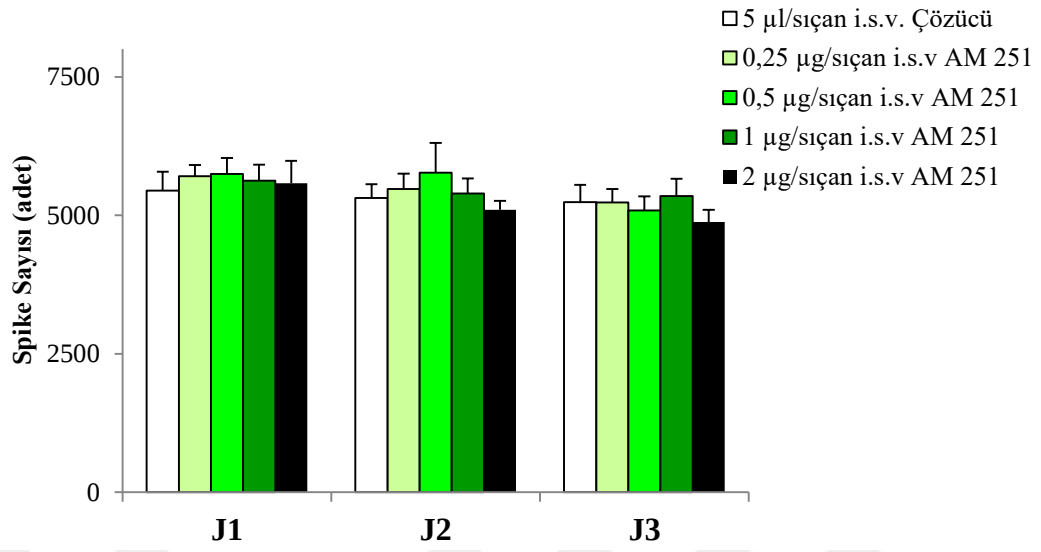
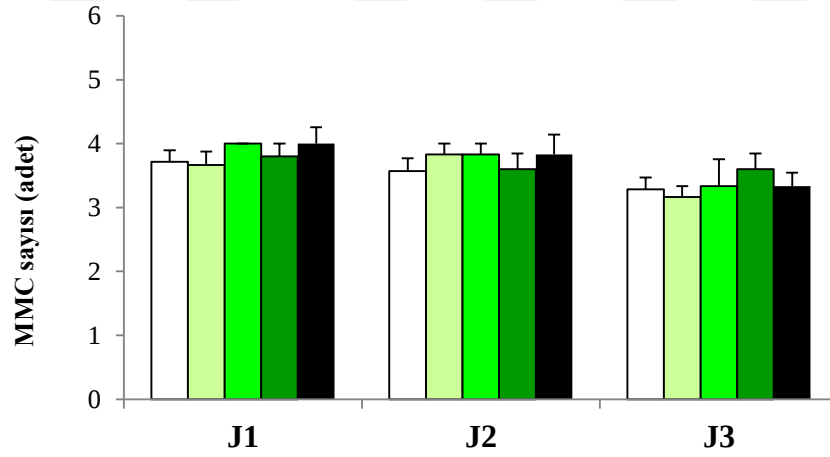
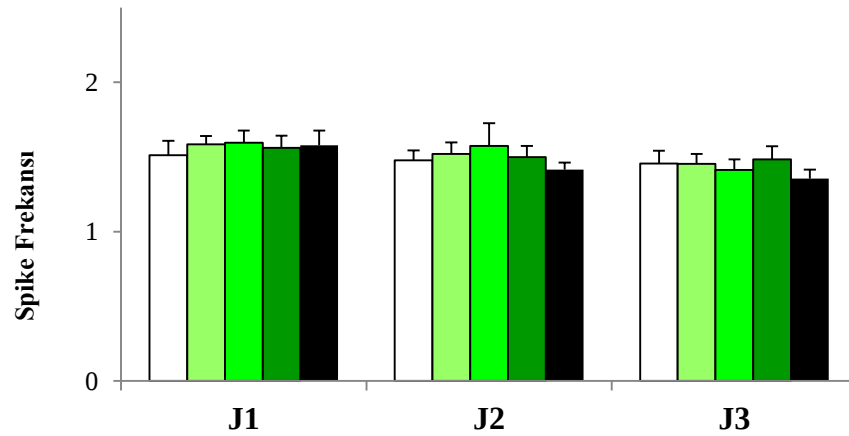
4.5.5. 2 µg/sıçan AM 251'in MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 2 µg/sıçan AM 251 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.14A, B ve C).

Tek başına i.s.v. yoldan uygulanan 2 µg/sıçan AM 251 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.13'teki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4.13. J1, J2, J3 noktasında i.s.v. yoldan uygulanan 2 µg/sıçan CB₁R antagonisti AM 251 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

A**B****C**

Şekil 4.14. Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan CB₁R antagonisti AM 251'in J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.6. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

JWH 133'ün çözücüsü %10'luk i.v. 1 ml/kg DMSO veya 1,25; 2,5; 5 ve 10 mg/kg JWH 133 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.v. olarak enjekte edildi.

4.6.1. JWH 133 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA ve AM 251 çözücüsü ile JWH 133 çözücüsü aynı olduğu için (%10'luk DMSO) i.v. ACEA ve AM 251 çözücü grubu verileri burada kullanıldı. Buna göre, intravenöz yoldan %10'luk DMSO uygulaması (1 ml/kg), uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç kayıt noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede. Bu nedenle de i.v. JWH 133 dozlarının (1,25; 2,5; 5 ve 10 mg/kg) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.16A, B ve C).

4.6.2. 1,25 mg/kg JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntravenöz yoldan uygulanan 1,25 mg/kg JWH 133 dozu, çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.16A, B ve C).

4.6.3. 2,5 mg/kg JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntravenöz yoldan uygulanan 2,5 mg/kg JWH 133 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.16A, B ve C).

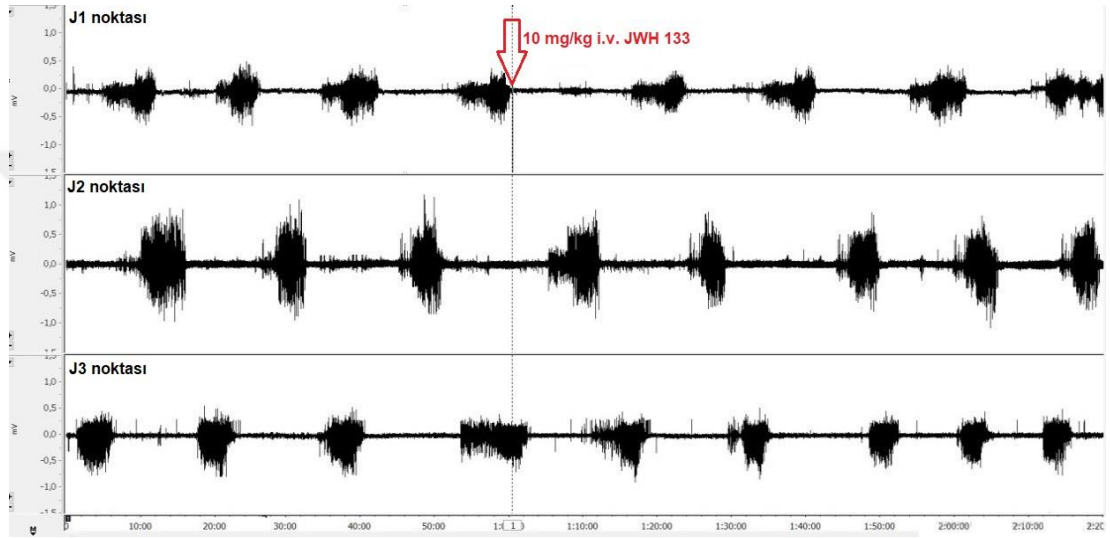
4.6.4. 5 mg/kg JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

İntravenöz yoldan uygulanan 5 mg/kg JWH 133 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.16A, B ve C).

4.6.5. 10 mg/kg JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

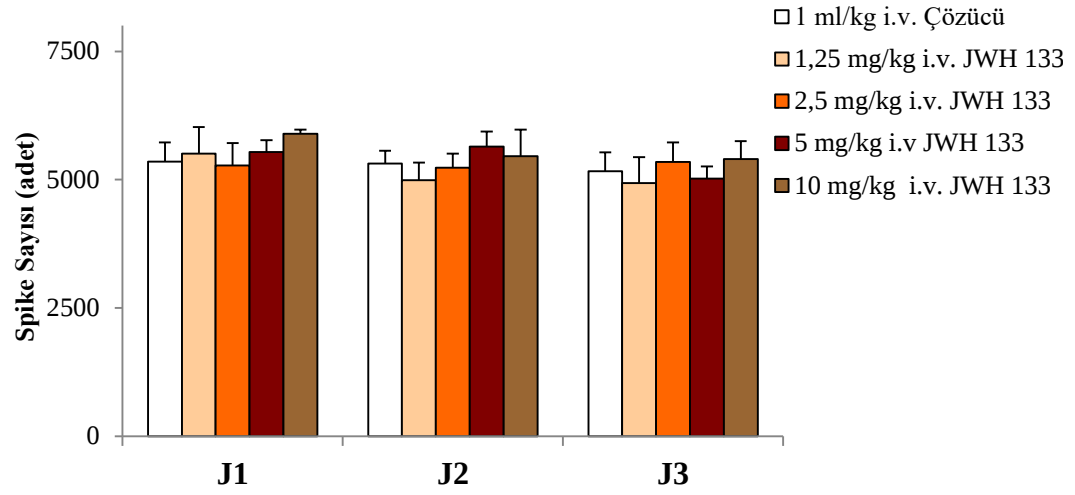
İntravenöz yoldan uygulanan 10 mg/kg JWH 133 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.16A, B ve C).

İntravenöz yoldan uygulanan 10 mg/kg JWH 133 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.15'teki örnek kayıta gösterilmiştir.

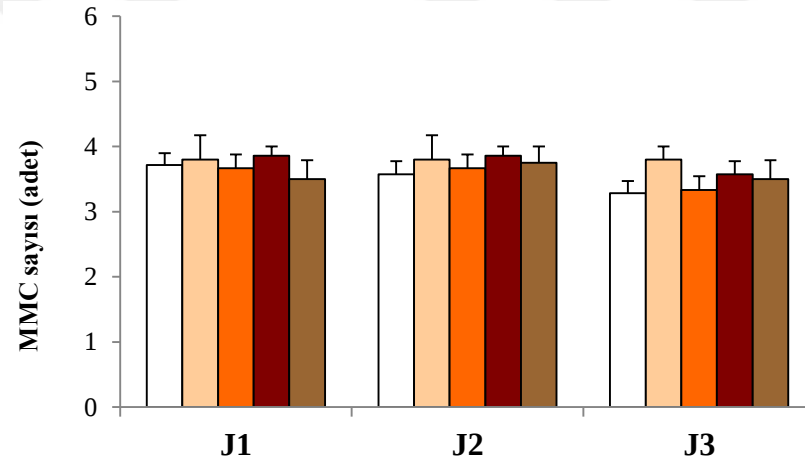


Şekil 4.15. J1, J2, J3 noktasında i.v. yoldan uygulanan 10 mg/kg JWH 133 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

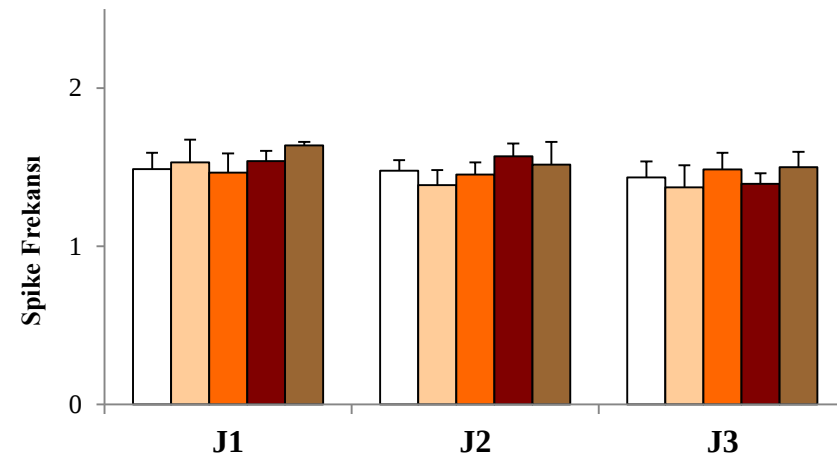
A



B



C



Şekil 4.16. İntravenöz yoldan uygulanan CB₂R agonisti JWH 133'ün J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.7. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

JWH 133'ün çözücüsü %10'luk 5 µl/sıçan DMSO veya 2,5; 5, 10 ve 20 µg/sıçan JWH 133 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.s.v. olarak enjekte edildi.

4.7.1. JWH 133 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA, AM 251 ve JWH 1333 çözücüsü aynı için i.s.v. ACEA ve AM 251 çözücü grubu verileri bu grupta da kullanıldı. Buna göre, i.s.v. yoldan %10'luk DMSO uygulaması (5 µl/sıçan) uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç kayıt noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede. Bu nedenle de i.s.v. JWH 133 dozlarının (2,5; 5, 10 ve 20 µg/sıçan) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.18A, B ve C).

4.7.2. 2,5 µg/sıçan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

2,5 µg/sıçan i.s.v. JWH 133 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.18A, B ve C).

4.7.3. 5 µg/sıçan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

5 µg/sıçan i.s.v. JWH 133 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.18A, B ve C).

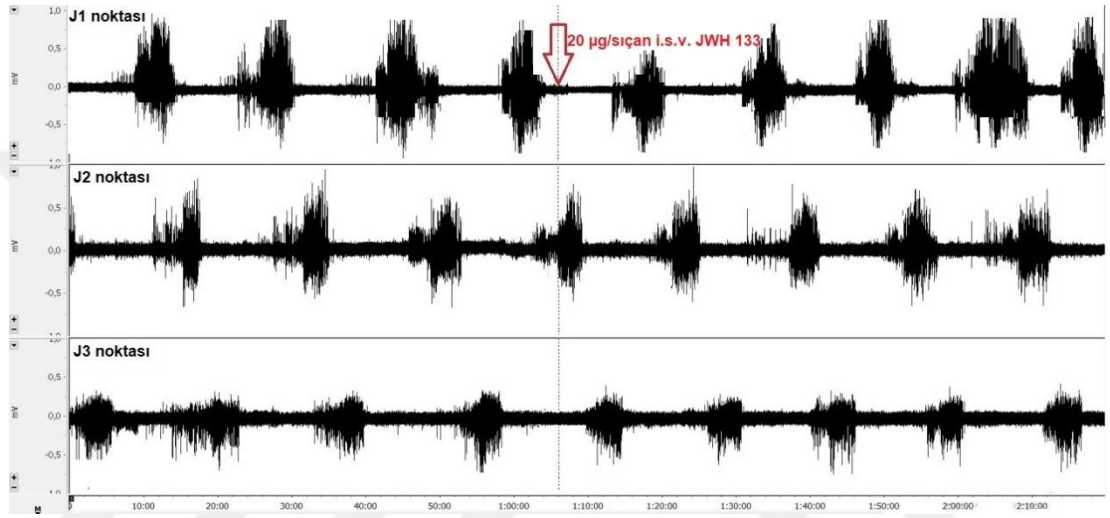
4.7.4. 10 µg/sıçan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

10 µg/sıçan i.s.v. JWH 133 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.18A, B ve C).

4.7.5. 20 µg/sıçan JWH 133'ün MMC Paterni Üzerine Etkisi

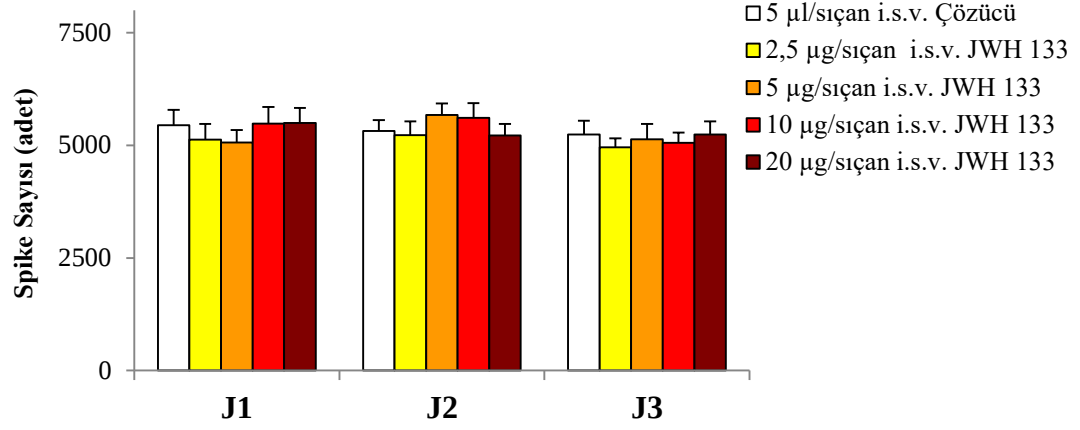
20 µg/sıçan i.s.v. JWH 133 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.18A, B ve C).

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 20 µg/sıçan JWH 133 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.17'deki örnek kayıta gösterilmiştir.

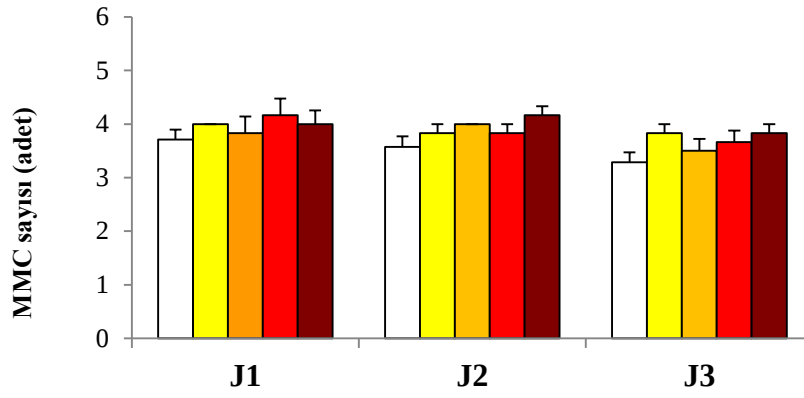


Şekil 4.17. J1, J2, J3 noktasında i.s.v. yoldan uygulanan 20 µg/sıçan CB₂R agonisti JWH 133 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

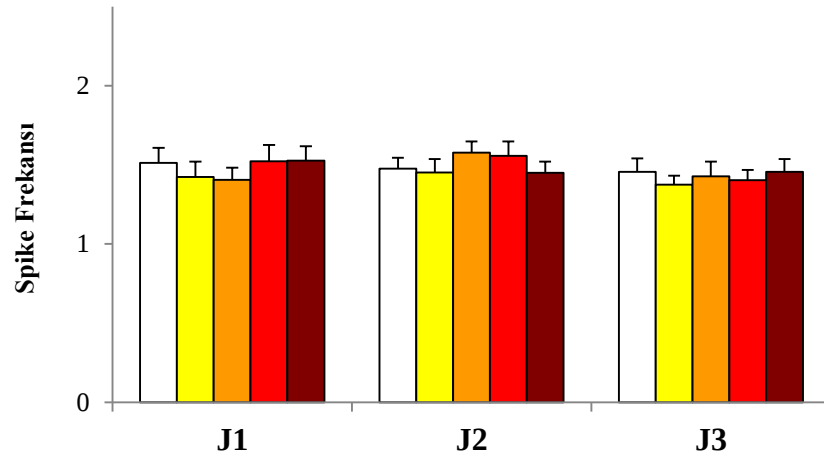
A



B



C



Şekil 4.18. İntraserebroventriküler yoldan uygulanan CB₂R agonisti JWH 133'ün J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.8. İntravenöz Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

AM 630'un çözücüsü %10'luk 1 ml/kg DMSO veya 0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg AM 630 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.v. olarak enjekte edildi.

4.8.1. AM 630 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA, AM 251 ve JWH 133 çözücüsü ile AM 630 çözücüsü aynı olduğu için (%10'luk DMSO) i.v. ACEA, AM 251, JWH 133 çözücü grubu verileri bu grupta kullanıldı. Buna göre, intravenöz yoldan %10'luk DMSO uygulaması (1 ml/kg), uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç kayıt noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmedii. Bu nedenle de i.v. AM 630 dozlarının (0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/kg) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.20A, B ve C).

4.8.2. 0,25 mg/kg AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 0,25 mg/kg AM 630 dozu, çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.20A, B ve C).

4.8.3. 0,5 mg/kg AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 0,5 mg/kg AM 630 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.20A, B ve C).

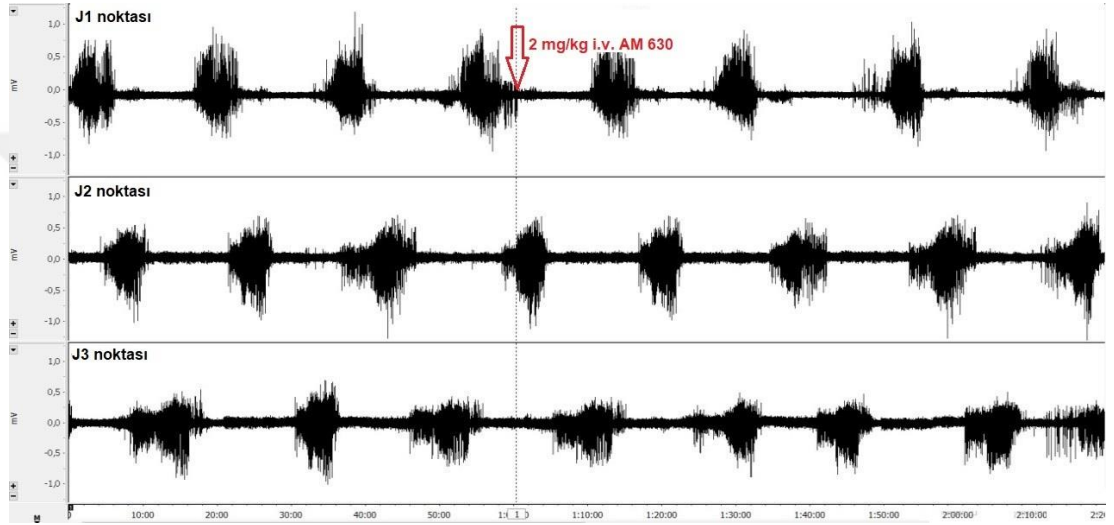
4.8.4. 1 mg/kg AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg AM 630 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.20A, B ve C).

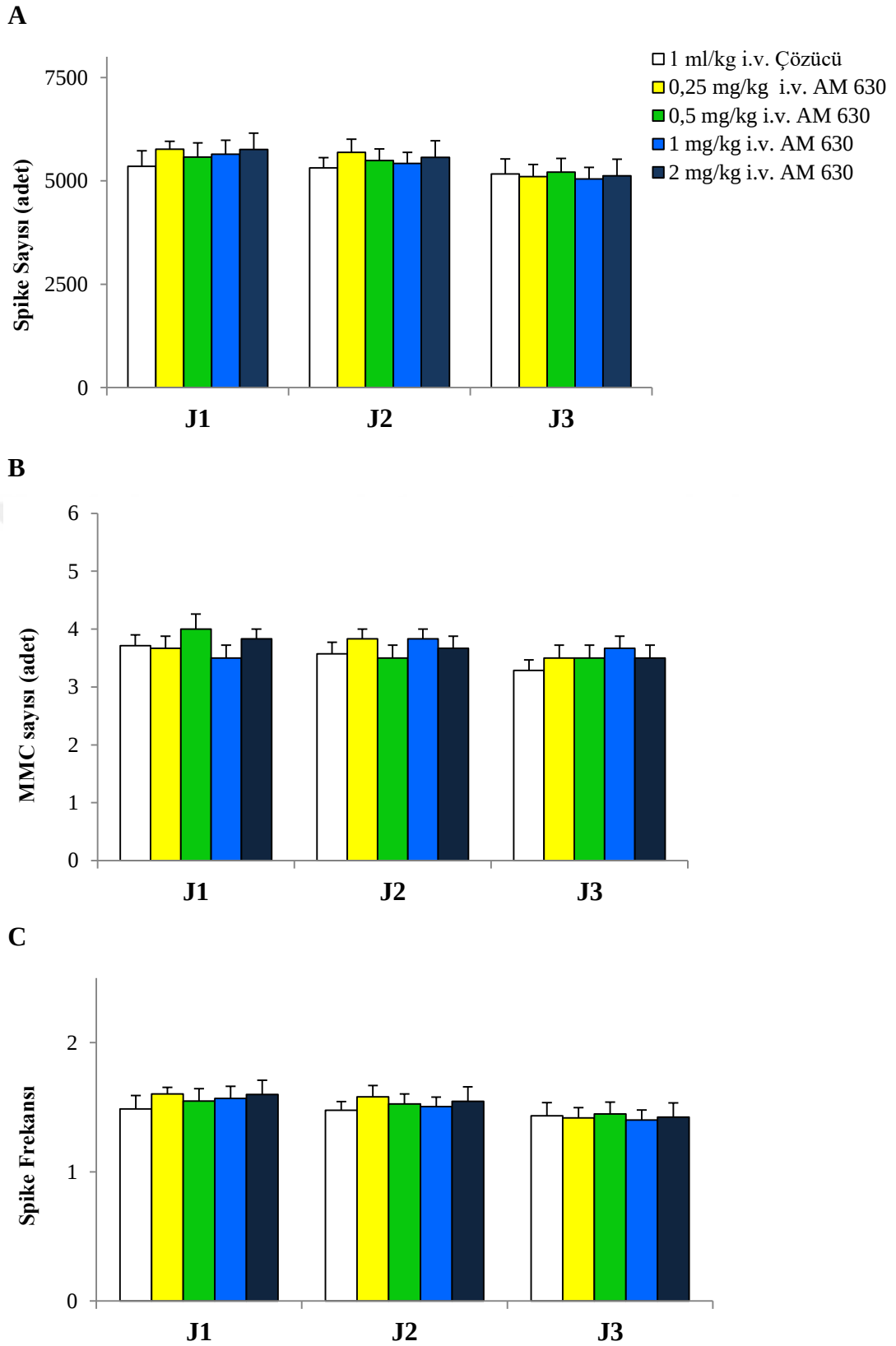
4.8.5. 2 mg/kg AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intravenöz yoldan uygulanan 2mg/kg AM 630 dozu, çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, $p>0,05$) (Şekil 4.20).

İntravenöz yoldan uygulanan 2 mg/kg AM 630 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.19'daki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4.19. J1, J2, J3 noktasında i.v. yoldan uygulanan 2 mg/kg CB₂R antagonisti AM 630 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt



Şekil 4.20. Tek başına intravenöz yoldan uygulanan CB₂R antagonisti AM 630'un J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

4.9. İntraserebroventriküler Yoldan Farklı Dozlarda Uygulanan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

AM 630'un çözücüsü 5 µl/sıçan %10'luk DMSO veya 2,5; 5, 10 ve 20 µg/sıçan JWH 133 dozları, aç sıçanlarda düzenli bir şekilde göç eden üç adet MMC paterni görülmesini takiben J1 noktasındaki dördüncü faz III evresinin bitiminden hemen sonra i.s.v. olarak enjekte edildi.

4.9.1. AM 630 Çözücüsünün MMC Paterni Üzerine Etkisi

ACEA/AM 251/JWH 1333 ile AM 630 çözücüsü aynı için i.s.v. ACEA/AM 251/JWH 133 çözücü grubu verileri burada kullanıldı. Buna göre, i.s.v. yoldan %10'luk DMSO uygulaması (5 µl/sıçan) uygulamadan sonraki bir saatlik zaman diliminde her üç kayıt noktasında toplam spike sayısı, spike frekansı ve MMC sayısını bazal kayıt dönemine göre değiştirmede. Bu nedenle de i.s.v. AM 630 dozlarının (2,5; 5, 10 ve 20 µg/sıçan) MMC üzerine etkisi çözücü grubuna göre karşılaştırıldı (Şekil 4.22).

4.9.2. 2,5 µg/sıçan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 2,5 µg/sıçan AM 630 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre J1, J2 ve J3 kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.22A, B ve C).

4.9.3. 5 µg/sıçan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 5 µg/sıçan AM 630 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.22A, B ve C).

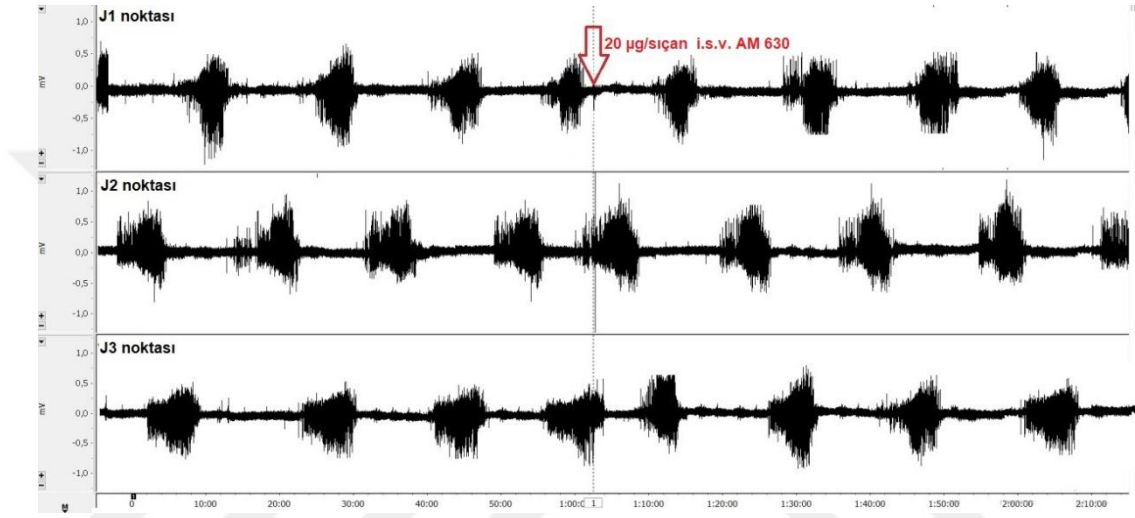
4.9.4. 10 µg/sıçan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan 10 µg/sıçan AM 630 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.22A, B ve C).

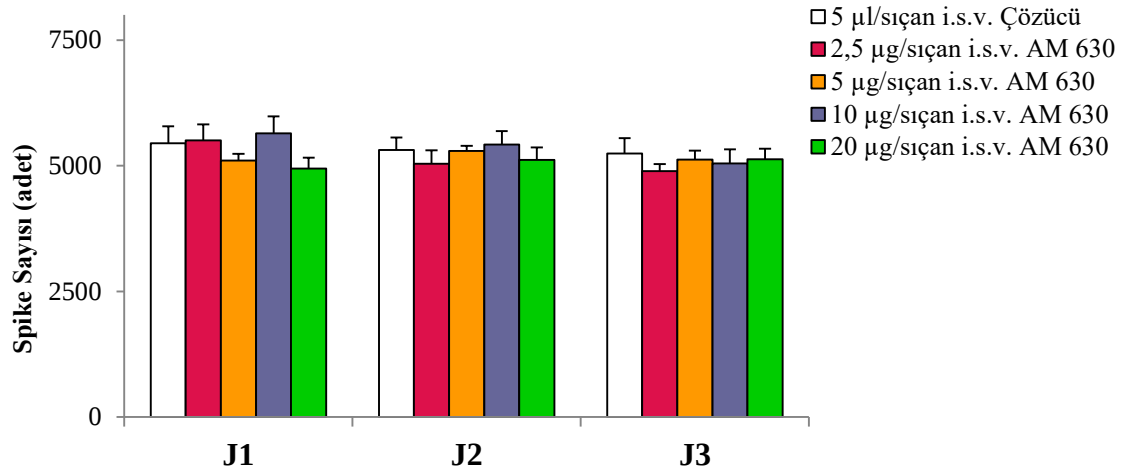
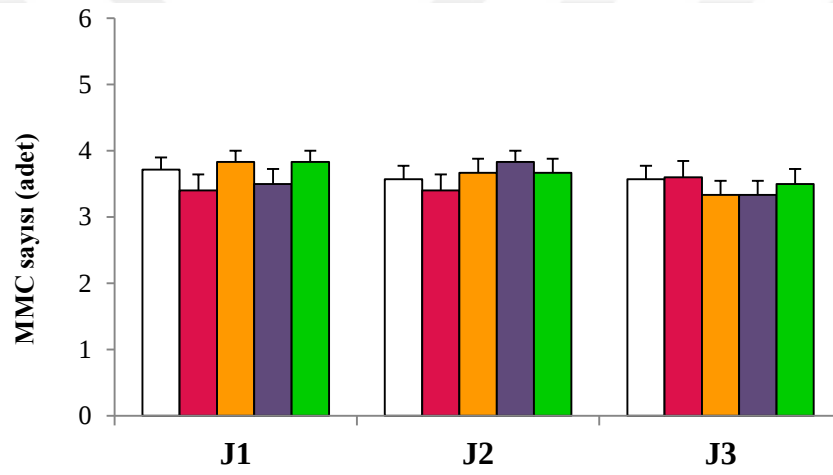
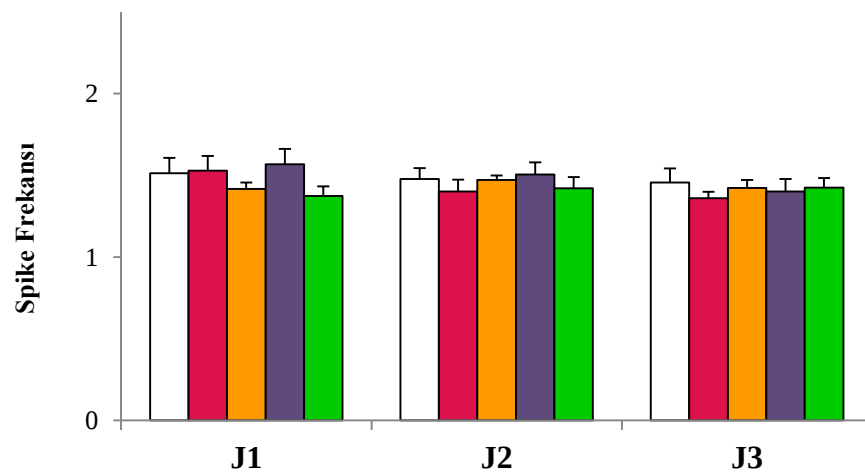
4.9.5. 20 µg/sıçan AM 630'un MMC Paterni Üzerine Etkisi

20 µg/sıçan i.s.v. AM 630 dozu, i.s.v. çözücü grubuna göre her üç kayıt noktasında toplam spike sayısında, MMC siklus sayısında ve spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (n:7, p>0,05) (Şekil 4.22A, B ve C).

İntraserebroventriküler yoldan uygulanan 20 µg/sıçan AM 630 dozunun MMC üzerine olan etkisi Şekil 4.21'deki örnek kayıta gösterilmiştir.



Şekil 4.21. J1, J2, J3 noktasında i.s.v. yoldan uygulanan 20 µg/sıçan CB₂R antagonisti AM 630 dozunun MMC üzerine etkisini gösteren örnek kayıt

A**B****C**

Şekil 4.22. Tek başına intraserebroventriküler yoldan uygulanan CB₂R antagonisti AM 630'un J1, J2 ve J3 noktasındaki spike sayısı, MMC siklus sayısı ve spike frekansı üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 çözücü grubuna göre)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, gastrointestinal sistemde yaygın bir şekilde yerleşim gösterdiği bilinen kannabinoid reseptörlerinin ince bağırsak açlık motilitesinin kaynağını oluşturan göç eden miyoelektrik kompleks aktivitesinin oluşumu ve düzenlenmesindeki rolleri sıçanlarda araştırıldı. Bu amaçla, kannabinoid-1 ve 2 reseptör agonist ve antagonistlerinin MMC üzerindeki etkisi incelendi. Çalışma sonuçlarımızda i.v. CB₁R agonisti ACEA, doza bağımlı şekilde (2,5, 5 ve 10 mg/kg) spike sayısı, MMC sayısı ve spike frekansını azaltarak MMC üzerinde inhibitör etki gösterdi. Bu inhibitör etki i.v. CB₁R antagonisti olan AM 251 (0,25 mg/kg) ön uygulaması ile engellendi. Diğer taraftan i.s.v. ACEA uygulaması (2,5-20 µg/sıçan) MMC paternini etkilemedi. Ayrıca, i.v. ve i.s.v. yoldan tek başına uygulanan CB₁R antagonisti AM 251, CB₂R agonisti JWH 133 ve CB₂R antagonisti AM 630 spike sayısı, MMC sayısı ve spike frekansını değiştirmedigi için MMC üzerine etkisiz olarak bulundu.

1954 yılında ilk olarak Carlson ve arkadaşları tarafından insanlarda tanımlanan göç eden motor/motilite kompleksinin görevi, sindirilmemiş besin artıkları, sindirim salgıları ve miadını doldurmuş enterositleri anal yönde ilerletmek ve kolondaki bakterilerin ince bağırsağa geçişini engellemektir. İnce bağırsak göç eden motor kompleks, hem nöronal hem de hümorale pek çok faktör tarafından düzenlenmektedir. Yapılan birçok çalışmada enterik sinir sisteminin MMC'nin başlatılması, sürdürülmesi ve koordinasyonu için önemli olduğu ortaya koyulmuştur (Romanski, 2009). Parasempatik vagal ve sempatik pelvik sinirler ile gerçekleşen ekstrinsik kontrolün ise MMC'nin süresini ve koordinasyonunu düzenlendiği ileri sürülmektedir. MMC'nin nörohümorale düzenlenmesinde, özellikle motilin başta olmak üzere 5-HT, SS, PP, CCK, NO, OXA, GLP-1, GİP ve ksenin gibi birçok mediyatörün rol aldığı iddia edilmektedir. Bu sebeple bu mediyatörlerin agonist ve antagonistlerin MMC'deki etkileri yoğun bir şekilde çalışılmıştır. CCK (Niederau and Karaus, 1991; Rodriguez-Membrilla and Vergara, 1997), gastrin (Marik ve Code, 1975) ve NO (Rodriguez-Membrilla et al., 1995) açlık paterninin bozulmasına yol açarak tokluk döneminde görülen düzensiz spike aktivitesinin oluşmasına yol açmaktadır. Ghrelin (Edholm et al., 2004) ve serotonin (Lördal et al., 1998) vagal kolinerjik nöronlardaki spesifik reseptörlerine bağlanması sonucu artan ACh salınımı ile MMC siklus sürelerinin kısalmasına yol açmaktadır. Somotastatin (Tolessa et al.,

1998; Abdu et al., 2002), GLP-1 (Tolessa et al., 1998), GIP (Thor et al., 1987) ve oreksin (Naslund et al., 2002; Ehrstrom et al., 2003) ise MMC siklus sürelerinin uzamasına yol açarak inhibitör etki göstermektedir. Bu mediyatörlerin MMC üzerindeki etkisinin çoğunlukla spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir. Örneğin; SS ve PP spesifik reseptörleri aracılığıyla açlık dönemindeki spike aktivitesini baskılayarak MMC üzerinde inhibitör etki göstermektedir. GLP-1, NO salınımına aracılık eden GLP-1 reseptörleri aracılığıyla MMC paternini uzatarak inhibitör etki göstermektedir. Oreksin ise yine NO salınımına neden olan OXA₁ reseptörleri aracılığıyla benzer etki göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, Gİ kanal ve merkezi sinir sisteminde bulunduğu bilinen CB₁R ve CB₂R'lerin de açlık motilitesinin oluşumunda ve/veya düzenlenmesinde rol sahibi olabileceği düşünüldü. Bu öngörüyü test etmek için çalışmamızda CB₁R ve CB₂R agonist ve antagonistlerinin sağlıklı aç sıçanlarda MMC üzerindeki etkileri incelendi.

Hint keneviri (*Cannabis sativa*) bitkisinden köken alan kannabinoidlerin kullanımı M.Ö 4000'li yıllara dayanmaktadır. Kannabinoidler tedavi edici özellikleri ve psikoaktif etkilerinden ötürü yüzyıllardır kullanılmasına rağmen yakın geçmişte kannabis bitkisindeki bileşenler tespit edilmiş ve fitokannabinoid bileşenler olarak ifade edilmiştir (Hui-Lin, 1974; Zuardi, 2006). Fitokannabinoidler arasında en çok araştırılan bileşenler Δ9-THC, kannabidiol, kannabinoldur (Senn et al., 2020). Fitokannabinoidlerle benzer etkiye sahip ve tamamıyla laboratuvar ortamında sentezlenen kannabinoidler ise sentetik kannabinoidler olarak tanımlanır ve kendilerine spesifik reseptörlerin agonist ve antagonistleri bu gruba dahildir (Freund and Banning, 2017). Ayrıca, canlı dokuda üretilip fizyolojik etkilerini vücuttaki spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiren endojen bileşenler ise endokannabinoidler olarak isimlendirilir ve en iyi bilinenleri anandamid ve 2-AG'dir. Anandamid NAPE-PLD enziminin etkisi ile, 2-AG ise DAGLα enzimlerinin etkisi postsinaptik nöronlarda membran fosfolipidlerinden gerektiğinde üretilir ve veziküllerde depolanmadan üretilmelerini takiben retrograde mesajcı olarak hemen salıverilirler. Bu endokannabinoid bileşenler retrograde yönde etki ederek, presinaptik hücredeki reseptörleri üzerine etkilerini göstermelerini takiben her iki madde de salıverildikleri presinaptik hücreye spesifik membran taşıyıcıları ile geri alınırlar. Geri alımı takiben anandamid, FAAH enzimi ile, 2-AG ise MAGL enzimi ile degrade edilerek inaktive edilir (Di Marzo and Piscitelli, 2015; Camilleri, 2018).

Endokannabinoidlerin hedef hücrelerde bağlandıkları ve başlıca CB₁R ve CB₂R olarak adlandırılan iki tip majör reseptörü vardır. Genel olarak CB₁R'leri hem periferik hem de santral sinir sistemindeki presinaptik nöronlarda yerleşim göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada CB₁R'lerin uyarılması fizyolojik koşullarda birçok nörotransmitterin salıverilmesini (GABA, glutamat, ACh gibi) baskılayarak nöronal tranmisyonun düzenlenmesine aracılık ettiği ortaya koyulmuştur. CB₂R'leri ise immün hücrelerde bulunur ve patofizyolojik durumlarda görev almaktadır. Her iki reseptör de Gi kenetlidir ve reseptörlerin aktivasyonu genellikle cAMP oluşumu azaltır ve dolayısıyla cAMP'ye bağlı PKA inhibisyonuna yol açmaktadır (Howlett et al., 2002; Zou and Kumar, 2018).

Gastrointestinal kanalda endokannabinoid bileşenlerin varlığına dair ilk çalışma Mechoulam ve arkadaşlarından gelmektedir (Mechoulam et al., 1995). Bu çalışmayla birlikte ilk defa köpek bağırsağından majör endokannabinoid bileşen olan 2-AG izole edilmiştir. Izzo et al., (2001) ise diğer bir majör endokannabinoid olan anandamidin varlığını fare ince bağırsağında göstermiştir. Başka birçok çalışmada fare ve sıçan bağırsaklarında anadamidi yıkan FAAH enzimin ve anandamidin taşınmasında sorumlu taşıyıcısının bulunduğu gösterilmiştir (Pertwee et al., 1995; Katayama et al., 1997; Pinto et al., 2002). Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla enterik sinir sisteminde, epitelyal hücrelerde CB₁R ekspresyonu gösterilmiş ve bu reseptörlerin intrinsik primer aferent nöron, motor nöron ve internöronlar ile yakın ilişki halinde olduğu ortaya koyulmuştur (Crocì et al., 1998; Coutts et al., 2005). Ayrıca bulunan birçok çalışma bulgusuna göre CB₁R immünoreaktivitesi, miyenterik pleksustaki kolin asetilkolintransferaz nöronlarda görülmüştür bu bulgular ACh içeren kolinerjik nöronlarda CB₁R'lerinin yerleşim gösterdiğini ortaya koymaktadır (Pinto et al., 2002; Di Carlo and Izzo, 2003; Hinds et al., 2006; Storr et al., 2010). Yine başka bir immünohistokimyasal çalışma ile CB₁R'lerinin P maddesi immünoreaktif nöronlarla birlikte bulunduğu gösterilmiştir (Mssa et al., 2006). Diğer taraftan CB₂R'lerin daha ziyade subepitelyal immün hücreler olan makrofaj ve plazma hücrelerinde ve epitel hücrelerinde yerleşim gösterdiği ve ayrıca inflamasyon durumlarında ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. İlaveten, inflamasyon sürecinde anandamid ve 2-AG'nin sentez ve yıkım enzimlerinin ekspresyonu da artmaktadır. Bu da CB₂R'lerin GI sistemde

fizyolojik durumlardan ziyade patolojik durumlarda işlev yaptığını düşündürmektedir (Wright et al., 2005; Duncan et al., 2008; Wright et al., 2008).

Gastrointestinal kanalda endokannabinoid bileşenlerin ve reseptörlerinin keşfinden çok önce Layman ve Milton (1971) fitokannabinoid bileşenlerin gastrointestinal sistem motilitesi üzerine etkilerini araştırmıştır (Layman and Milton, 1971). Yaptıkları izole organ banyosu çalışmalarında fitokannabinoid bileşenler olan THC ve kannabidiolün kobay ileum segmentlerinde elektriksel alan stimülasyonu (EFS) ile indüklenen kasılmaları doza bağımlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Layman and Milton, 1971). Benzer şekilde, Chesher et al., (1973), Roth (1978) ve Pertwee et al., (1992) THC'nin, kemirgen izole ileum kas striplerinde EFS ile indüklenen kasılmaları inhibe ettiğini ortaya koymuştur. 1992 yılında CB₁R'lerinin keşfiyle birlikte sentetik CB₁R agonist ve antagonistleri türetilmiştir. Yapılan bir elektrofizyolojik çalışmada, kobay ileumunda miyenterik pleksus nöronlarından alınan elektriksel kayıtlarda, bu nöronların CB₁R agonisti ile muamele edilmesiyle yavaş ve hızlı nöronal transmisyonun baskılandığı gösterilmiştir (LoÁ pez-Redondo et al., 1997). Izzo et al., (1998) anandamid ve WIN 55,212-2 uygulamasının EFS ile indüklenen kasılmaları baskıladığını fakat bazal kasılmaları ve ACh/P maddesi ile indüklenen kasılmaları etkilemediğini göstermiştir (Izzo et al., 1998). Bu bulguyu destekleyen birçok çalışmada, endokannabinoid, fitokannabinoid ya da CB₁R'lerine spesifik olan sentetik kannabinoidlerden herhangi birinin izole intestinal kas striplerine EFS öncesinde uygulanmasının, enterik nöronlardaki presinaptik CB₁R'lerinin aktivasyonu sonucunda bu nöronlardan ACh ve P madesi salınımının azalmasına yol açarak kasılma yanıtlarının inhibisyonuna neden olduğu iddia edilmektedir (Storr et al., 2010; Li et al., 2013).

Gastrointestinal kanal motilitesi ile ilgili elde edilen *in vivo* bulgular da *in vitro* bulgularla örtüşmektedir. Izzo et al., (1999a ve b), nonspesifik kannabinoid reseptör agonistleri olan WIN 55,212 (0,3 ve 1 mg/kg, i.p.) ve CP 55,9402'nin (0,1 mg/kg, i.p.) farelerde gastrointestinal transitisi baskıladığını ve bu inhibitör etkinin spesifik CB₁R antagonisti SR141716A (0,3 mg/kg, i.p.) ile engellendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca WIN 55,212 (1 ve 5 mg/kg, i.p.) ve CP 55,9402'nin (1 mg/kg, i.p.) farelerde defekasyonu da baskıladığı ve bu etkinin de SR141716A (0,3 mg/kg, i.p.) ile engellendiği gösterilmiştir. Pinto et al., (2002) ise farede kolon transitinin kannabinol (3,75–30 mg/kg, i.p.), anandamid (2,5–20 mg/kg, i.p.), WIN 55,212-2 (0,1-3 mg/kg,

i.p.) ve ACEA (0,1-3 mg/kg, i.p.) ile inhibe edildiğini ve bu inhibitör etkinin SR141716A (1 mg/kg, i.p.) ile ortadan kaldırıldığını göstermiştir. Normal ve CB₁R-knockout farelerde yapılan çalışmalarda ise WIN 55,212-2 (1 ve 3 mg/kg, i.p.) intestinal transiti knockout farelerde değiştirmezken normal farelerde geciktirmiş ve bu inhibitör etki CB₁R antagonisti rimonabant (1 mg/kg, i.p.) ile engellenmiştir (Carai et al., 2006). CB₁R-knockout farelerde agonistin inhibitör etki gösterememesi, agonistin bağlanacak CB₁R olmamasından kaynaklanmaktadır. Storr et al., (2010) farelerde yaptıkları çalışmada WIN 55,212-2'nin intestinal transiti 1 mg/kg, i.p. dozunda baskıladığı, kolon motilitesini ise 3 mg/kg, i.p. dozunda baskıladığını ortaya koymuştur. Bu inhibitör etkilerin ise sırasıyla i.p. AM 251'in 0,5 mg/kg ve 3 mg/kg dozlarıyla engellendiğini ortaya koymuştur. Li et al., (2013) farelerde yaptıkları çalışmada, WIN 55,212-2 (1 mg/kg, i.p.) tüm bağırsak transiti baskılamış ve bu etki AM 251 (0.1 mg/kg, i.p.) ile engellenmiştir.

Literatürde non-spesifik ve spesifik CB₁R agonistlerinin (anandamid, kannabinol, WIN 55,212-2, CP 55,9402 ve ACEA) arelere 0,3 ila 20 mg/kg, i.p. doz aralığında eksojen olarak uygulanmasının hem intestinal hem de kolon tokluk motilitesinde inhibitör etkiye neden olduğuna dair sonuçlardan yukarıda bahsedilmiştir. Ayrıca bu çalışmalardaki ortaya çıkan inhibitör etkinin, 0,1-1 mg/kg, i.p. doz aralığındaki spesifik CB₁R antagonistleriyle (AM 251, rimonabant veya SR141716A) engellendiği gösterilmiştir. Bizim de çalışmamızda, literatürle uyumlu olacak şekilde spesifik CB₁R agonisti ACEA'nın (2,5, 5 ve 10 mg/kg) doza bağımlı şekilde MMC siklus sayısı, spike sayısı ve frekansını azaltarak MMC üzerinde inhibitör etki gösterdiği bulundu. Yine literatürle uyumlu olacak şekilde i.v. ACEA'nın (5 mg/kg) MMC'yi inhibe edici etkisinin, CB₁R antagonisti AM 251 (i.v., 0,25 mg/kg) ön uygulamasıyla engellendiği gösterildi. Bulgularımız, periferik CB₁R'lerinin eksojen olarak uygulanan agonistler ile aktivasyonunun, sadece tokluk motilitesinde inhibitör etki göstermediğini, aynı zamanda açlık miyoelektriksel aktivitesi üzerine de inhibitör etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Sınırlı sayıda çalışmada, santral sinir sisteminde vagusun dorsal çekirdeğinden köken alan kolinerjik nöronlarda kannabinoid-1 reseptörlerinin bulunduğu ve bu reseptörlerin aktivasyonunun intestinal tokluk motilitesini inhibe edebileceği ileri sürülmüştür. Bununla ilgili olarak Izzo et al., (2000) farelerde i.s.v. olarak uygulanan WIN 55,212-2'nin (24-239 nmol/fare) üst intestinal transiti baskıladığını bu inhibitör

etkinin ise SR141716A (16 nmol/fare) ön uygulaması ile engellendiğini göstermiştir. Li et al., (2013) yaptıkları çalışmada farelerde santral yoldan uygulanan WIN 55,212-2'nin (10 µg/kg, i.s.v.) tüm bağırsak transitini (ince ve kalın bağırsak) baskıladığı ve etkinin AM 251 (50 µg/kg, i.s.v.) ile engellendiğini göstermiştir. Bir başka çalışmada ise WIN 55,212-2'nin i.s.v. yoldan 7,5 ve 10 nmol/fare dozlarında uygulanması hem intestinal hem de kolon transitini baskılamış ve bu inhibitör etki i.s.v. AM 251 (20 nmol/fare) uygulaması ile engellenmiştir (Li et al., 2016). Yukarıdaki çalışmalardaki bilgilerden ve kullanılan dozlardan yola çıkarak tarafımızca i.s.v. (2,5-20 µg/sıçan) yoldan ACEA'nın MMC üzerine olası etkisi araştırıldı. Fakat i.s.v. uygulanan ACEA'nın MMC üzerine etkisi olmadığı ortaya koyuldu. Bu farklılığın muhtemel nedeni vagal ekstrinsik yollarının, intestinal tokluk motilitesinin oluşumu ve düzenlenmesinde etkin iken, intestinal açlık motilitesindeki düzenleyici rolünün önceki bölümlerde bahsedildiği şekilde sınırlı olması olabilir.

Kannabinoid-1 reseptörlerinin endojen aktivasyonunun, bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde rol alabileceğine dair literatürde kanıtlar vardır. Gerçekten de kemirgenlerde yapılan pek çok *in vitro* çalışmada CB₁R antagonisti SR141716A'nın, miyenterik pleksusa sahip intestinal kas striplerinde EFS ve ACh ile indüklenen kasılmaların amplitüdünü arttırdığı bulunmuştur (Coutts et al. 1997; Pertwee et al. 1996b; Coutts and Pertwee, 1997; Izzo et al. 1998; Coutts et al., 2000). Benzer şekilde, başka bir CB₁R antagonisti olan rimonabantın izole ileum kas striplerinde EFS ile indüklenen kasılmaları arttırdığı gösterilmiştir (Storr et al., 2010). İzole intestinal dokulardan elde edilen sonuçlar, bazı *in vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular ile tutarlılık göstermektedir. Tek başına verilen SR141716A, fare ve sıçanlarda intestinal transit, kolon motilitesini ve defekasyonu arttırmıştır (Izzo et al., 1999a ve b; Costa and Colleoni, 1999; Pinto et al., 2002). Farklı spesifik CB₁R antagonistleri olan AM 251 ve AM 281 de kobaylarda peristaltik refleksi arttırmıştır (Izzo et al., 2000). Vianna et al., (2012) CB₁R-knockout farelerde yaptıkları çalışmada ise aferent ve eferent vagal nöronlardaki CB₁R mutasyonlu sıçanlarda, normal wild-tipi sıçanlara kıyasla intestinal transiti arttığı ortaya koyulmuştur (Vianna et al., 2012). Klinik pek çok insan çalışmalarında da rimonabantın diyareye neden olduğu ortaya koyulmuştur (Van Gaal et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Van Gaal et al., 2008; Waterlow and Chrisp, 2007). Tüm bu

çalışmalar, intestinal tokluk motilitenin düzenlenmesinde endojen CB₁R'lerin katılımını ileri sürmektedir. Bu bulgulardan hareketle, çalışmamızda MMC üzerinde etkili olabileceği fikrinden yola çıkarak sistemik (i.v.) ve santral (i.s.v.) olarak spesifik CB₁R antagonisti AM 251 uygulanarak, sıçanlarda açlık motilitesinin düzenlenmesinde CB₁R'lerinin tonik bir rolü olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda kullanılan AM 251 dozlarının tümü intestinal transit, kolon motilitesi ve defekasyon dahil yukarıda bahsedilen tüm motilite çalışmalarında kullanılan ve etkili olan dozlar olmasına rağmen, i.v. (0,25-2 mg/kg) ve i.s.v (0,25-2 µg/sıçan) AM 251 MMC üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Sonuçlarımız CB₁R'lerin MMC'nin endojen düzenlenmesinde bir katılımı olmadığını ileri sürmektedir. Açlık motilitesi ile tokluk motilitesinde farklı sonuçlar elde edilmesinin olası nedeni, her motilite paternine özgü spesifik nöronal ve/veya hüморal mekanizmaların devreye giriyor olmasıdır. Bu sebeple, tokluktaki peristaltik ve segmental hareketlerin endojen kontrolünde CB₁R rol sahibi iken, ilk kez tarafımızca açlık motilitesin kaynağı olan MMC'de CB₁R'lerinin tonik bir katılımı olmadığı ortaya koyulmuştur. Her bir motilite paterninde farklı mekanizmaların rol olması, açlık motilitesinin kontrolünde CB₁R'lerin tonik bir rolü olmamasını açıklayabilmektedir.

Birçok hayvan ve insan çalışması, intestinal transit, kolon motilitesi ve defekasyon üzerinde tonik olarak CB₁R'lerin inhibitör olarak görev yaptığını fakat CB₂R'lerinin bir katılımı olmadığını ortaya koymaktadır (İzzo et al., (1999). Sıçanlarda üst Gİ transit ve defekasyonun CB₁R'lerinin aktivasyonu ile inhibe edildiğini fakat CB₂R agonisti SR144528 (1 mg/kg, i.p.) ile değişmediği gözlemlenmiştir. Yine benzer şekilde, İzzo et al., (2000) yaptıkları çalışmada nonspesifik CBR agonisti WIN55,212-2'yi (169 nmol/fare i.v.) sağlıklı farelerde uygulamış ve intestinal transitini WIN55,212-2'nin CB₁R aktivasyonu ile yavaşlattığını fakat CB₂R'lerinin katılımı olmadığını gözlemlemişlerdir. Fakat reseptörlerin periferik mi yoksa santral kaynaklı mı bilinmemektedir. Bununla ilgili olarak Cluny et al., (2010) periferik sınırlı nonspesifik reseptör agonisti olan SAB378 (1 mg/kg, i.p.) kullandılar ve agonistin CB₁R aracılığıyla ince ve kalın bağırsak transitini yavaşlattığını fakat bu inhibitör etkide CB₂R'lerinin rolü olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu bulguyu teyit etmek için SAB378'i CB₁R ve CB₂R knockout farelerde ve normal farelerde uygulamıştır ve agonistin CB₁R-knockout farelerde tüm bağırsak motilitesini değiştirmedığını fakat CB₂R knockout farelerde transitini

yavaşlattığını ortaya koymuşlardır. Bu bulgu da intestinal transitte periferik CB₂R değil periferik CB₁R inhibitör görev aldığını desteklemektedir. Sonuç olarak, birçok çalışma sonuçları desteklemektedir ki CB₂R'leri tokluktaki bazal bağırsak hareketlerinde herhangi bir rolü yoktur. Ayrıca birçok çalışmada sağlıklı hayvanlara tek başına uygulanan CB₂R agonistleri (1 mg/kg, i.p.) bağırsak hareketlerinde etkisiz bulunmuştur (İzzo et al., 1999; Cluny et al., 2010; Abalo et al., 2012; Li et al., 2016). Fakat CB₂R'lerinin açlıktaki motiliteye katılımı olup olmadığı bilinmemekteydi ve ilk kez tarafımızca açlık motilitesinin kaynağı olan MMC üzerine CB₂R'lerinin rolü araştırıldı. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olacak şekilde hem periferik (1,25-10 mg/kg; i.v.) hem de santral yoldan (2,5-20 µg/sıçan, i.s.v.) uygulanan CB₂R agonisti JWH 133, MMC üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Ayrıca tek başına CB₂R antagonisti AM 630 hem periferik (0,25-2 mg/kg, i.v.) hem de santral (2,5-20 µg/sıçan, i.s.v.) uygulandı ve tek başına antagonist de MMC üzerinde bir değişikliğe neden olmadı. Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde bulgularımız, toklukta motilitesinde olduğu gibi bazal açlık motilitesinin kaynağı olan MMC'nin de hem oluşmasında hem de düzenlenmesinde CB₂R'lerinin katılımı olmadığını düşündürmektedir.

Bağırsak hareketlerinde CB₂R'lerinin işlevi olmadığı düşünülse de son yıllarda ortaya koyulan veriler, CB₂R'lerinin fizyolojik durumdan ziyade patofizyolojik durumlarda değişen bağırsak hareketlerinde rol sahibi olduğunu ileri sürmektedir. Mathison et al., (2004) yaptıkları çalışmada endotoksik inflamatuvar ajan olan liposakkaritle muamele edilmiş sıçanlarda, artan Gİ transitin CB₂R agonisti JWH 133 (0,7 ve 1 mg/kg, subkutan) aracılığıyla azaldığına ve bu düzeltici etkinin AM 630 ile ortadan kalktığına dair ilk delili sunmuşlardır. Kimball et al., (2006, 2010) ise farelerdeki kolit modelinde JWH 133'ün (2,5 mg/kg, i.p.) değişen motiliteyi normalize ettiği ve ayrıca kolitli sıçan kolon dokusunda CB₂R ekspresyonunda artış göstermiştir. İlaveten, Lin et al., (2019) sıçanlarda yaptıkları çalışmada yeni bir spesifik CB₂R agonisti olan AM 1241 uygulamasının doza bağımlı şekilde (1-2-6 mg/kg, i.p.), sıçan irritabl bağırsak sendromu (IBS) modelinde artan kolon motilitesini bazal düzeye yaklaştırdığını ve IBS'li sıçanlarda kolon mukozası ve enterik nöronlarda CB₂R overekspresyonu gözlemlemişlerdir. Yukarıdaki veriler ile

birlikte bulgularımızı değerlendirildiğinde, çalışmamızda sağlıklı a sıçanlarda bazal MMC aktivitesinde CB₂R'lerinin katılımının olmaması olağan karşılanabilmektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda, *in vivo* koşullarda sağlıklı aç sıçanlara intravenöz ve intraserebroventriküler yoldan uygulanan CB₁R ve CB₂R agonist ve antagonistinin MMC aktivitesine etkisi ilk kez tarafımızdan gösterilmiştir.

- Çalışmamızda periferik yoldan uygulanan CB₁R agonisti ACEA'nın periferik CB₁R'leri aracılığıyla MMC aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak santral yoldan uygulanan ACEA'nın MMC üzerine etkisi olmadığı ortaya koyulmuştur. Bu bulgu, sıçanlarda periferik CB₁R aktivasyonunun MMC'de inhibitör etki gösterdiğini fakat santral CB₁R'lerin eksojen olarak uyarılmasının MMC'yi değiştirmediğini göstermektedir.

- Ayrıca çalışmamızda, hem santral hem de periferik yoldan uygulanan CB₂R agonisti JWH 133, uygulanan dozlarda MMC'de herhangi bir değişime neden olmamıştır. Bu bulgular, ne santral ne de periferik CB₂R aktivasyonun MMC aktivitesinde bir değişikliğe olmadığını göstermektedir.

- Son olarak tarafımızca sağlık aç sıçanlarda hem santral hem de periferik yoldan uygulanan CB₁R antagonisti AM 251 ve CB₂R antagonisti AM 630 ile santral ve periferik CB₁R ve CB₂R blokasyonu, MMC'de herhangi bir değişime neden olmamıştır. Bu da MMC'nin endojen düzenlenmesinde ne CB₁R ne de CB₂R'lerin rolü olmadığını düşündürmektedir.

- Sonuç olarak, bulgularımız eksojen olarak uygulanan ACEA'nın periferik CB₁R aracılığıyla açlık miyoelektrik aktivitesini inhibe ettiğini, ancak CB₁R'lerin MMC'nin endojen oluşumunda rolü olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bulgularımız, CB₂R'lerinin MMC'nin ne endojen oluşumunda ne de eksojen düzenlenmesinde rol almadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abalo, R, Chen, C, Vera, G, Fichna, J, Thakur, G.A, López-Pérez, A.E, Makriyannis, A, Martín-Fontelles, M.I and Storr, M. (2015). In vitro and non-invasive in vivo effects of the cannabinoid-1 receptor agonist AM841 on gastrointestinal motor function in the rat. *Neurogastroenterol Motil*, 27 (12), 1721-35.
- Abalo, R., Vera, G., López-Pérez, A. E., Martínez-Villaluenga, M., and Martín-Fontelles, M. I. (2012). The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: focus on motility. *Pharmacology*, 90 (1-2), 1–10.
- Abdu, F., Hicks, G. A., Hennig, G., Allen, J P., and Grundy, D. (2002). Somatostatin SST(2) receptors inhibit peristalsis in the rat and mouse jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 282, G624–633.
- Abumrad, N. and Storch, J. (2012). “Role of membrane and cytosolic fatty acid binding proteins in lipid processing by the small intestine”. Johnson, L. R. (ed.). In: *Physiology of the gastrointestinal tract* (pp. 1693–709). Burlington: Academic Press.
- Abumrad, N.A. and Davidson, N.O. (2012). Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*, 92 (3), 1061–85.
- Adami, M., Frati, P., Bertini, S., Kulkarni-Narla, A., Brown, D. R., de Caro, G., Coruzzi, G., and Soldani, G. (2002). Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach. *British journal of pharmacology*, 135 (7), 1598–1606.
- Adams, R., Chen, K. H., and Loewe, S. (1945). Tetrahydrocannabinol Homologs with a s-Alkyl Group in the 3-Position. *J. Am. Chem. Soc*, 67 (9), 1534–1537.
- Adibi, S. A. and Mercer, D. W. (1973). Protein digestion in human intestine as reflected in luminal, mucosal, and plasma amino acid concentrations after meals. *J Clin Invest*, 52, 1586–94.
- Aeberhard, P. F., Magnenat, L. D., and Zimmermann, W. A. (1980). Nervous control of migratory myoelectric complex of the small bowel. *Am. J. Physiol*, 238, G102–G108.
- Ağar, E. (ed.) (2021). *İnsan Fizyolojisi* (ss. 479-518). İstanbul: İstanbul Tıp Kitap evi.
- Ahlman, H. (2001). The gut as the largest endocrine organ in the body. *Annals of Oncology*, 12 Suppl 2 (suppl 2), S63–8.
- Akay, M.T. (haz.). (2004). *Sitoloji*. Ankara: Palme yayınları. Ankara: Antip.
- Alexiou, C., Zimmermann, J. P., Schick, R. R., and Schusdziarra, V. (1998). Xenin—a novel suppressor of food intake in rats. *Brain Res*, 800, 294–299
- Alfulaij, N., Meiners, F., Michalek, J., Small-Howard, A. L., Turner, H. C., and Stokes, A. J. (2018). Cannabinoids, the Heart of the Matter. *Journal of the American Heart Association*, 7 (14), e009099.
- Alipour, A., Patel, P. B., Shabbir, Z., and Gabrielson, S. (2019). Review of the many faces of synthetic cannabinoid toxicities. *The mental health clinician*, 9 (2), 93–99.
- Al-Saffar, A. and Tatemoto, K. (1984). “Effect of peptide YY and porcine pancreatic polypeptide on migrating myoelectric complexes in the small intestine of the rat”. Roman, M. T. P. (ed.). In: *Gastrointestinal Motility* (pp. 215–222). Lancaster: PressLtd.
- Altaparmakov, I. and Wienbeck, M. (1982). “Adrenergic control of interdigestive migrating myoelectric complex”. Wienbeck, M. (ed.). In: *Motility of the Digestive Tract* (pp.193-199). New York: Raven Press.

- Andre, C. M., Hausman, J. F., and Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in plant science*, 7, 19.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. (haz.). (2006). *Anatomi* (ss. 25-37). Ankara: Güneş Kitap evi.
- Ariga, H., Tsukamoto, K., Chen, C., Mantyh, C., Pappas, T. N., and Takahashi, T. (2007). Endogenous acyl ghrelin is involved in mediating spontaneous phase III-like contractions of the rat stomach. *Neurogastroenterol. Motil*, 19, 675–680.
- Arrieta, M. C., Bistriz, L., and Meddings, J. B. (2006). Alterations in intestinal permeability. *Gut*, 55 (10), 1512–1520.
- Avraham, Y., Menachem, A. B., Okun, A., Zlotarav, O., Abel, N., Mechoulam, R., and Berry, E. M. (2005). Effects of the endocannabinoid noladin ether on body weight, food consumption, locomotor activity, and cognitive index in mice. *Brain research bulletin*, 65 (2), 117–123.
- Barret, K. E. and Raybould, H. E. (2018). “Gastrointestinal Physiology”. Koeppen, B.M., Stanton, B.A (eds.). In: *Berne and Levy Physiology* (pp. 511-579). Philadelphia: Elsevier.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S. and Brooks, H.L. 2015. “Gastrointestinal Motilite”. In: *Ganong'un Tibbi Fizyolojisi*. Gökbel, H. (Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri.
- Basavarajappa, B. S., Shivakumar, M., Joshi, V., and Subbanna, S. (2017). Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *Journal of neurochemistry*, 142 (5), 624–648.
- Bashashati, M., Nasser, Y., Keenan, C. M., Ho, W., Piscitelli, F., Nalli, M., Mackie, K., Storr, M. A., Di Marzo, V., and Sharkey, K. A. (2015). Inhibiting endocannabinoid biosynthesis: a novel approach to the treatment of constipation. *British journal of pharmacology*, 172 (12), 3099–3111.
- Bashashati, M., Storr, M. A., Nikas, S. P., Wood, J. T., Godlewski, G., Liu, J., Ho, W., Keenan, C. M., Zhang, H., Alapafuja, S. O., Cravatt, B. F., Lutz, B., Mackie, K., Kunos, G., Patel, K. D., Makriyannis, A., Davison, J. S., and Sharkey, K. A. (2012). Inhibiting fatty acid amide hydrolase normalizes endotoxin-induced enhanced gastrointestinal motility in mice. *British journal of pharmacology*, 165 (5), 1556–1571.
- Bátkai, S., Pacher, P., Osei-Hyiaman, D., Radaeva, S., Liu, J., Harvey-White, J., Offertáler, L., Mackie, K., Rudd, M. A., Bukoski, R. D., and Kunos, G. (2004). Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*, 110 (14), 1996–2002.
- Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., and Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 6, 9.
- Beltramo, M., Bernardini, N., Bertorelli, R., Campanella, M., Nicolussi, E., Fredduzzi, S., and Reggiani, A. (2006). CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *The European journal of neuroscience*, 23 (6), 1530–1538.
- Berger, J. and Moller, D. E. (2002). The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med*, 53, 409–35.
- Berk, P. D. and Stump, D. D. (1999). Mechanisms of cellular uptake of long chain free fatty acids. *Mol Cell Biochem*, 192 (1–2), 17–31.
- Bertran, P. P., Kunze, W. A. and Bornstein, J. C., and Furness, J. B. (1997). Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa. *Am J Physiol*, 273 (2 Pt 1), G422–435.

- Bertrand, P. P. and Thomas, E. A. (2004). Multiple levels of sensory integration in the intrinsic sensory neurons of the enteric nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31 (11), 745–755.
- Bertrand, P. P., Spencer, N. J., and Hu, H. (1998). Electrical mapping of the projections of intrinsic primary afferent neurones to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol Motil*, 10 (6), 533–541.
- Bhutia, Y. D. and Ganapathy, V. (2018). “Protein Digestion and Absorption”. Said, H.M. (ed.). In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 1063-1086). New York: Elsevier.
- Bielawiec, P., Harasim-Symbor, E., and Chabowski, A. (2020). Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Frontiers in endocrinology*, 11, 114.
- Binder, H. J. (2016). “Organization of the Gastrointestinal System”. Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (ed.). In: *Medical Physiology* (pp. 2339-2371). Philadelphia. Saunders-Elsevier.
- Bisogno, T., Melck, D., Bobrov MYu, Gretskaya, N. M., Bezuglov, V. V., De Petrocellis, L., and Di Marzo, V. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *The Biochemical journal*, 351 (Pt 3), 817–824.
- Bitar, K. N. (2003). Function of gastrointestinal smooth muscle: from signaling to contractile proteins. *Am J Med*, 18; 115 Suppl 3A, 15S-23S.
- Bitar, K. N., Gilmont, R. R., Raghavan, S., and Somara, S. (2012). “Cellular Physiology of Gastrointestinal Smooth Muscle”. Johnson, L. R. (ed.). In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 489-509). New York: Elsevier.
- Blair, P. J., Rhee, L., Sanders, K. M., and Ward, S. M. (2014). The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil*, 20 (3), 294-317.
- Blankman, J. L., Simon, G. M., and Cravatt, B. F. (2007). A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chemistry and biology*, 14 (12), 1347–1356.
- Boeckxstaens, G., Camilleri, M., Sifrim, D., Houghton, L. A., Elsenbruch, S., Lindberg, G., Azpiroz, F., and Parkman, H. P. (2016). Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility - Sensation. *Gastroenterology*, S0016-5085 (16) 00221-3.
- Bonz, A., Laser, M., Küllmer, S., Kniesch, S., Babin-Ebell, J., Popp, V., Ertl, G., and Wagner, J. A. (2003). Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 41 (4), 657–664.
- Bozkurt, A., Näslund, E., Holst, J.J and Hellström, P.M. 2002. “GLP-1 and GLP-2 act in concert to inhibit fasted, but not fed, small bowel motility in the rat”, *Regul Pept*, 107 (1-3), 129-35.
- Bozkurt, A. (2021). “Sindirimi Sisteminde Motilite”. Ağar, E. (ed.). *İnsan Fizyolojisi* (ss. 459-475). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Bozkurt, T. E. (2019). Endocannabinoid System in the Airways. *Molecules*, 17, 24 (24), 4626.
- Brehmer, A. (2021). Classification of human enteric neurons. *Histochemistry and Cell Biology*, 156, 95–108.
- Brehmer, A., Schrödl, F., and Neuhuber, W. (2006). Morphology of VIP/nNOS immunoreactive myenteric neurons in the human gut. *Histochem Cell Biol*, 125 (5), 557–565.

- Briejer, M. R., Akkermans, L. M. A., and Schuurkes, J. A. J. (1995). Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol. Rev.*, 47, 631–651.
- Brierley, D. I., Samuels, J., Duncan, M., Whalley, B. J., and Williams, C. M. (2016). Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology*, 233 (19-20), 3603–3613.
- Broer, S. (2008). Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev.*, 88, 249–86.
- Brookes, S. J. H., Nick, J., Costa S. M and Zagorodnyuk, V. M. (2013). Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10 (5), 286-96.
- Bu  no, L., and Fioramonti, J. (1985). “Enkephalinergic control of the gastro-intestinal motility”. Poitras, P. (ed.). In: *Small Intestinal and Colonic Motility* (pp. 25-34). Montreal: Jouveinal Laboratories/Laboratories Inc.
- Bueno, L., and Ruckebusch, M. (1976). Insulin and jejunal electrical activity in dogs and sheep. *Am. J. Physiol*, 230, 1538–1544.
- Bu  no, L., Fioramonti, J., Hond  , C., Fargeas, M. J., and Primi, M. P. (1985). Central and peripheral control of gastrointestinal and colonic motility by endogenous opiates in conscious dogs. *Gastroenterology*, 88, 549–556.
- Bush, T.G., Spencer, N. J., Watters, N., Sanders, K. M., and Smith, T. K. (2001). Effects of alosetron on spontaneous migrating motor complexes in murine small and large bowel in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281, G974–G983.
- Calignano, A., La Rana, G., Beltramo, M., Makriyannis, A., and Piomelli, D. (1997). Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor, AM404. *European journal of pharmacology*, 337 (1), R1–R2.
- Calvert, E. L., Whorwell, P. J., and Houghton, L. A. (2004). Inter-digestive and postprandial antro-pyloro-duodenal motor activity in humans: effect of 5-hydroxytryptamine 1 receptor agonism. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, 805–815.
- Capasso, R., Matias, I., Lutz, B., Borrelli, F., Capasso, F., Marsicano, G., Mascolo, N., Petrosino, S., Monory, K., Valenti, M., Di Marzo, V., and Izzo, A. A. (2005). Fatty acid amide hydrolase controls mouse intestinal motility in vivo. *Gastroenterology*, 129 (3), 941–951.
- Carai, M. A., Colombo, G., Gessa, G. L., Yalamanchili, R., Basavarajappa, B. S., and Hungund, B. L. (2006). Investigation on the relationship between cannabinoid CB1 and opioid receptors in gastrointestinal motility in mice. *British journal of pharmacology*, 148 (8), 1043–1050.
- Carlson, G. M., Bedi, B. S., and Code, C. F. (1972). Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am J Physiol*, 222 (4), 1027–1030.
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., and Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389 (6653), 816–824.
- Chesher, G. B., Dahl, C. J., Everingham, M., Jackson, D. M., Marchant-Williams, H., and Starmer, G. A. (1973). The effect of cannabinoids on intestinal motility and their antinociceptive effect in mice. *British journal of pharmacology*, 49 (4), 588–594
- Chopra, I. C., and Chopra, R. N. (1957). The use of the cannabis drugs in India. *Bulletin on Narcotics*, 9, 4–29.
- Christie, B. R. and Cameron, H. A. (2006). Neurogenesis in the adult hippocampus. *Hippocampus*, 16 (3), 199–207.

- Chung, S. A., and Diamant, N. E. (1987). Small intestinal motility in fasted and postprandial states: effect of transient vagosympathetic blockade. *Am. J. Physiol*, 252, G301–G308.
- Chung, S. A., Greenberg, G. R., and Diamant, N. E. (1992). Relationship of postprandial motilin, gastrin and pancreatic polypeptide release to intestinal motility during vagal interruption. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 70, 1148–1153.
- Clevers, H.C. and Bevins, C.L. (2013). Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol*. 75: 289–311.
- Cluny, N. L., Keenan, C.M, Duncan, M, Fox, A, Lutz, B ve Sharkey, K.A. (2010). Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl) methanone (SAB378), a peripherally restricted cannabinoid CB1/CB2 receptor agonist, inhibits gastrointestinal motility but has no effect on experimental colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 334, 973-80.
- Collin, C., Ehler, E., Waberzinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., Notcutt, W., O'Leary, C., Ratcliffe, S., Nováková, I., Zapletalova, O., Píková, J., and Ambler, Z. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological research*, 32 (5), 451–459.
- Collins, J. T., Nguyen, A., and Badireddy, M. (2021 August). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved Aug 11, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>.
- Coruzzi, G., Adami, M., Coppelli, G., Frati, P., and Soldani, G. (1999). Inhibitory effect of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 on pentagastrin-induced gastric acid secretion in the anaesthetized rat. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 360 (6), 715–718.
- Costa, B. and Colleoni, M. (1999). SR141716A induces in rats a behavioral pattern opposite to that of CB1 receptor agonists. *Acta Pharmacologica Sinica*, 20, 1103–8.
- Coutts, A. A. and Pertwee, R. G. (1998). Evidence that cannabinoid-induced inhibition of electrically evoked contractions of the myenteric plexus - longitudinal muscle preparation of guinea-pig small intestine can be modulated by Ca²⁺ and cAMP. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76, 340–6.
- Coutts, A. A. and Pertwee, R.G. (1997). Inhibition by cannabinoid receptor agonists of acetylcholine release from the guinea pig myenteric plexus. *Br J Pharmacol*, 121, 1557–66.
- Coutts, A. A., Brewster, N., Ingram, T., Razdan, R. K., and Pertwee, R. G. (2000). Comparison of novel cannabinoid partial agonists and SR141716A in the guinea-pig small intestine. *British journal of pharmacology*, 129 (4), 645–652.
- Coutts, A. A., Irving, A. J., Mackie, K., Pertwee, R. G., and Anavi-Goffer, S. (2002). Localisation of cannabinoid CB (1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. *The Journal of comparative neurology*, 448 (4), 410–422.
- Croci, T., Manara, L., Aureggi, G., Guagnini, F., Rinaldi-Carmona, M., Maffrand, J. P., Le Fur, G., Mukenge, S., and Ferla, G. (1998). In vitro functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. *British journal of pharmacology*, 125 (7), 1393–1395.
- Crowe, M. S., and Kinsey, S. G. (2017). MAGL inhibition modulates gastric secretion and motility following NSAID exposure in mice. *European journal of pharmacology*, 807, 198–204.

- Czerwinski, M., Noah, F., Shroyer., and Spence, J. R. (2018). “WNT Signaling in the Intestine: Development, Homeostasis, Disease”. Johnson, L.R. (ed.). In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 185-19). New York: Elsevier.
- Dalla, M. C., Camilleri, M., and Cobelli, C. (2006). A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53 (12 Pt 1): 2472–8.
- Dalla, M. C., Caumo, A., Basu, R., Rizza, R., Toffolo, G., and Cobelli, C. (2004). Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287 (4), E637–43.
- Darakçı, Ö. (2016). Speksinin Sıçan İnce Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Annabilim Dalı, Samsun.
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141, 4255–4261.
- Deloose, E., Janssen, P., Depoortere, I., and Tack, J. (2012). The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 27; 9 (5): 271-85.
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., and Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, 34 (5), 605–613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., and Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258 (5090), 1946–1949.
- Di Carlo, G. and Izzo, A. A. (2003) Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs*, 12, 39–49.
- Di Marzo, V. and Piscitelli, F. (2015). The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12 (4), 692–698.
- Dmitrieva, N., Nagabukuro, H., Resuehr, D., Zhang, G., McAllister, S. L., McGinty, K. A., Mackie, K., and Berkley, K. J. (2010). Endocannabinoid involvement in endometriosis. *Pain*, 151 (3), 703–710.
- Dogiel, A. S. (1899). Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. *Arch Anat Physiol Leipzig Anat Abt Jg*, 130–158.
- Drazen, D. L., Vahl, T. P., D’Alessio, D. A., Seeley, R. J., and Woods, S. C. (2006). Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology*. 147: 23–30.
- Du Plessis, S. S., Agarwal, A., and Syriac, A. (2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32 (11), 1575–1588.
- Duncan, M., Thomas, A. D., Cluny, N. L., Patel, A., Patel, K. D., Lutz, B., Piomelli, D., Alexander, S. P., and Sharkey, K. A. (2008a). Distribution and function of monoacylglycerol lipase in the gastrointestinal tract. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 295 (6), G1255–G1265.
- Duncan, M., Mouihate, A., Mackie, K., Keenan, C. M., Buckley, N. E., Davison, J. S., Patel, K. D., Pittman, Q. J., and Sharkey, K. A. (2008b). Cannabinoid CB2 receptors in the

- enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 295 (1), G78–G87.
- Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. (2004). *Regul Pept.* 121: 25-30.
- Edholm, T., Levin, F., Hellström, P. M., and Schmidt, P. T. (2004). Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pep*, 121 (1-3), 25-30.
- Egerod, K. L., Engelstoft, M. S., Grunddal, K. V., Nøhri, M. K., Secher, A., Sakata, I., Pedersen, J., Windeløv, J. A., Füchtbauer, E. M., Olsen, J., Sundler, F., Christense, J. P., Wierup, N., Olsen, J. V., Holst, J. J., Zigman, J. M., Poulsen, S. S., and Schwartz, T.W. (2012). A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP- 1, PYY, and neurotensin but not somatostatin. *Endocrinology*, 153 (12), 5782–95.
- Ehrstrom, M., Naslund, E., Ma, J., Kirchgessner, A. L., and Hellstrom, P. M. (2003). Physiological regulation and NO-dependent inhibition of migrating myoelectric complex in the rat small bowel by OXA. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285, G688–G695.
- Ehrström, M., Näslund, E., Ma, J., Kirchgessner, A. L., and Hellström, P. M. (2003). Physiological regulation and NO-dependent inhibition of migrating myoelectric complex in the rat small bowel by OXA. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 285 (4), G688–G695.
- Ellis, H. and Mahadevan, V. (2013). *Clinical anatomy* (pp. 83-85). New York: WILEY Blackwell.
- Elmes, S. J., Jhaveri, M. D., Smart, D., Kendall, D. A., and Chapman, V. (2004). Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *The European journal of neuroscience*, 20 (9), 2311–2320.
- Eroschenko, V. P. (2001). *Di Fore Histoloji Atlası*. Demir, R. (ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
- Esfandyari, T., Camilleri, M., Ferber, I., Burton, D., Baxter, K., and Zinsmeister, A. R. (2006). Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 18 (9), 831–838.
- Farrimond, J. A., Whalley, B. J., and Williams, C. M. (2012). Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology*, 223 (1), 117–129.
- Fernandez, J. R. and Allison, D. B. (2004). Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 5: 430–5.
- Feurle, G. E., Carraway, R. E., Rix, E., and Knauf, W. (1985). Evidence for the presence of xenopsin-related peptide(s) in the gastric mucosa of mammals. *The Journal of clinical investigation*, 76 (1), 156–162.
- Feurle, G. E., Hamscher, G., Kusiek, R., Meyer, H. E., and Metzger, J. W. (1992). Identification of xenin, a xenopsin-related peptide, in the human gastric mucosa and its effect on exocrine pancreatic secretion. *The Journal of biological chemistry*, 267 (31), 22305–22309.

- Feurle, G. E., Pfeiffer, A., Schmidt, T., Dominguez-Munoz, E., Malfertheiner, P., and Hamscher, G. (2001). Phase III of the migrating motor complex: associated with endogenous xenin plasma peaks and induced by exogenous xenin. *Neurogastroenterology and motility the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 13 (3), 237–246.
- Fezza, F., Bisogno, T., Minassi, A., Appendino, G., Mechoulam, R., and Di Marzo, V. (2002). Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: inactivation mechanisms and a sensitive method for its quantification in rat tissues. *FEBS letters*, 513 (2-3), 294–298.
- Foong, J. P. P. and Bornstein, J. C. (2009). mGluR(1) receptors contribute to non-purinergic slow excitatory transmission to submucosal VIP neurons of guinea-pig ileum. *Front Neurosci*, 3, 46.
- Foong, J. P. P., Tough, I. R., Cox, H. M., and Bornstein, J. C. (2014). Properties of cholinergic and non-cholinergic submucosal neurons along the mouse colon. *J Physiol*, 592 (Pt 4), 777–793.
- Foulk, W. T., Code, C. F., Morlock, C. G., and Barger, J. A. (1954). A study of the motility patterns and the basic rhythm in the duodenum and upper part of the jejunum of human beings. *Gastroenterology*, 26 (4), 601–611.
- Fox, D. A., and Bass, P. (1984). Selective myenteric neuronal denervation of the rat jejunum. Differential control of the propagation of migrating myoelectric complex and basic electric rhythm. *Gastroenterology*, 87, 572–577.
- Freund, S. A. and Banning, A. S. (2017). Synthetic cannabinoids: A review of the clinical implications of a new drug of choice. *JAAPA*, 30 (11), 1-4
- Freund, T. F., Katona, I., and Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological reviews*, 83 (3), 1017–1066.
- Fride, E., Gobshtis, N., Dahan, H., Weller, A., Giuffrida, A., and Ben-Shabat, S. (2009). The endocannabinoid system during development: emphasis on perinatal events and delayed effects. *Vitamins and hormones*, 81, 139–158.
- Fujino, K., Inui, A., Asakawa, A., Kihara, N., Fujimura, M., and Fujimiya, M. (2003). Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *The Journal of physiology*, 550 (Pt 1), 227–240.
- Fung, C. and Berghe, P. V. (2020). Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 4505–4522.
- Furness, J. B. (2000). Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst*, 81 (1–3): 87–96.
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9 (5), 286–294.
- Furness, J. B., Callaghan, B. P., Rivera, L. R., and Cho, H. J. (2014). The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Bio*, 817, 39-71.
- Furness, J. B., Kunze, W. A., Bertrand, P. P., Clerc, N., and Bornstein, J. C. (1998). Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol*, 54 (1), 1–18.
- Galligan, J. J., Furness, J. B., and Costa, M. (1989). Migration of the myoelectric complex after interruption of the myenteric plexus: intestinal transection and regeneration of enteric nerves in the guinea pig. *Gastroenterology*, 97 (5), 1135–1146.

- Galligan, J. J., Tonini, M., and North, R. A. (1988). Cisapride potentiates fast nicotinic synaptic potentials in the myenteric plexus of the guinea pig ileum. *Proc West Pharmacol Soc*, 31, 9–11.
- Gartner, L. P. and Hiatt, L. J. (2001). *Color Textbook of Histology*. ABD: WB Saunder Co.
- Gebremedhin, D., Lange, A. R., Campbell, W. B., Hillard, C. J., and Harder, D. R. (1999). Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *The American journal of physiology*, 276 (6), H2085–H2093.
- Gerbel, F. and Jay, P. (2016). Intestinal tuft cells: epithelial sentinels linking luminal cues to the immune system. *Mucosal Immunol*, 9, 1353–59.
- Gill, E. W., Paton, W. D., and Pertwee, R. G. (1970). Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis. *Nature*, 228 (5267), 134–136.
- Godlewski, G., (2009). Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 89 (3–4), 105–1.
- Godlewski, G., Alapafuja, S. O., Bátкаи, S., Nikas, S. P., Cinar, R., Offertáler, L., Osei-Hyiaman, D., Liu, J., Mukhopadhyay, B., Harvey-White, J., Tam, J., Pacak, K., Blankman, J. L., Cravatt, B. F., Makriyannis, A., and Kunos, G. (2010). Inhibitor of fatty acid amide hydrolase normalizes cardiovascular function in hypertension without adverse metabolic effects. *Chemistry and biology*, 17 (11), 1256–1266.
- Gómez, R., Navarro, M., Ferrer, B., Trigo, J. M., Bilbao, A., Del Arco, I., Cippitelli, A., Nava, F., Piomelli, D., and Rodríguez de Fonseca, F. (2002). A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22 (21), 9612–9617.
- Gotfried, J., Naftali, T., and Schey, R. (2020). Role of Cannabis and Its Derivatives in Gastrointestinal and Hepatic Disease. *Gastroenterology*, 159 (1), 62–80.
- Gregersen, H., Kraglund, K., and Djurhuus, J. C. (1990). Variations in duodenal cross-sectional area during the interdigestive migrating motility complex. *The American journal of physiology*, 259 (1 Pt 1), G26–G31.
- Gregory, H. and Preston, B. M. (1977). The primary structure of human urogastrone. *International Journal of Peptide and Protein Research*, 9 (2):107-18
- Greineisen, W. E. and Turner, H. (2010). Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Int Immunopharmacol*, 10 (5), 547-55.
- Gribble, F. M., Reimann, F., and Roberts, G. P. (2018). “Gastrointestinal Hormones”. Said, H.M. (ed.). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 31-87). New York. Elsevier.
- Grivel, M. L. and Ruckebusch, Y. (1972). The propagation of segmental contractions along the small intestine. *J. Physiol*, 227, 611–625.
- Gronke, K. and Diefenbach, A. (2016). Tuft cell-derived IL-25 activates and maintains ILC2. *Immunol Cell Biol*, 94, 221–3.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*. 42 (4), 327-60.
- Guindon, J. and Beaulieu, P. (2006). Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacol*, 50 (7): 814-823.
- Guindon, J., De Léan, A., and Beaulieu, P. (2006). Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain*, 121 (1-2), 85–93.

- Gulbransen, B. D. and Sharkey, K. A. (2012). Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9 (11), 625–632.
- Gündüz, Ö. (2018). Endokannabinoid Sistem. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 6 (1), 15-24.
- Hajri, T. and Abumrad, N. A. (2002). Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Annu Rev Nutr*, 22, 383–415.
- Hall, J. E. (ed.). (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia USA. Elsevier.
- Hall, K. E., El-Sharkawy, T. Y., and Diamant, N. E. (1982). Vagal control of migrating motor complex in the dog. *The American journal of physiology*, 243 (4), G276–G284.
- Hall, K. E., Diamant, N. E., El-Sharkawy, T. Y., and Greenberg, G. R. (1983a). Effect of pancreatic polypeptide on canine migrating motor complex and plasma motilin. *The American journal of physiology*, 245 (2), G178–G185.
- Hall, K. E., Greenberg, G. R., El-Sharkawy, T. Y., and Diamant, N. E. (1983b). Vagal control of migrating motor complex-related peaks in canine plasma motilin, pancreatic polypeptide, and gastrin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 61 (11), 1289–1298.
- Hampson, R. E. and Deadwyler, S. A. (1999). Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sciences*, 65 (6–7), 715–23.
- Hanani, M. and Freund, H. (2000). Interstitial cells of Cajal-their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol. Scand*, 170, 177–190.
- Hansen, M. B., Arif, F., Gregersen, H., Bruusgaard, H., and Wallin, L. (2008). Effect of serotonin on small intestinal contractility in healthy volunteers. *Physiological research*, 57 (1), 63–71.
- Hao, S., Avraham, Y., Mechoulam, R., and Berry, E. M. (2000). Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *European journal of pharmacology*, 392 (3), 147–156.
- Häring, M., Kaiser, N., Monory, K., and Lutz, B. (2011). Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PloS one*, 6 (11), e26617.
- Hasler, W. L. (2006). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (ss. 935-964). Johnson, L.R. (ed.). New York: Elsevier.
- Helmstaedter, V., Kreppein, W., Domschke, W., Mitznegg, P., Yanaihara, N., Wunsch, E., and Forssmann, W. G. (1979). Immunohistochemical localization of motilin in endocrine non-enterochromaffin cells of the small intestine of humans and monkey. *Gastroenterology*, 76 (5 Pt 1), 897–902.
- Heppell, J., Kelly, K. A., and Sarr, M. G. (1983). Neural control of canine small intestinal interdigestive myoelectric complexes. *The American journal of physiology*, 244 (1), G95–G100.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., and Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87 (5), 1932–1936.
- Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Bingham, B., Shrestha, L., Lee, T. T., Gray, J. M., Hillard, C. J., Gorzalka, B. B., and Viau, V. (2010). Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (20), 9406–9411.

- Hillard, C. J. (2015). Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol*, 231: 317-39.
- Hinds, N. M., Ullrich, K., and Smid, S. D. (2006). Cannabinoid 1 (CB1) receptors coupled to cholinergic motoneurons inhibit neurogenic circular muscle contractility in the human colon. *British journal of pharmacology*, 148 (2), 191–199.
- Hohmann, A. G., Tsou, K., and Walker, J. M. (1998). Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55,212-2. *Neuroscience letters*, 257 (3), 119–122.
- Hohmann, A. G. and Herkenham, M. (1999). Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neurosci*, 92 (4):1171-1175.
- Hohmann, A. G., Tsou, K., and Walker, J. M. (1999). Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *Journal of neurophysiology*, 81 (2), 575–583.
- Hosoda, H., Kojima, M., Mizushima, T., Shimizu, S., and Kangawa, K. (2003). Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *The Journal of biological chemistry*, 278 (1), 64–70.
- Hostein, J., Janssens, J., Vantrappen, G., Peeters, T. L., Vandeweerdt, M., and Leman, G. (1984). Somatostatin induces ectopic activity fronts of the migrating motor complex via a local intestinal mechanism. *Gastroenterology*, 87 (5), 1004–1008.
- Howitt, M. R., Lavoie, S., Michaud, M., Blum, A. M., Tran, S. V., Weinstock, J. V., Gallini, C. A., Redding, K., Margolskee, R. F., Osborne, L. C., Artis, D., and Garrett, W. S. (2016). Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science (New York, N.Y.)*, 351 (6279), 1329–1333.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., and Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews*, 54 (2), 161–202.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., and Humphrey, P. P. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological reviews*, 46(2), 157–203.
- Hökfelt, T., Elfvin, L. G., Elde, R., Schultzberg, M., Goldstein, M., and Luft, R. (1977). Occurrence of somatostatin-like immunoreactivity in some peripheral sympathetic noradrenergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74 (8), 3587–3591.
- Huang, S. M., Bisogno, T., Trevisani, M., Al-Hayani, A., De Petrocellis, L., Fezza, F., Tognetto, M., Petros, T. J., Krey, J. F., Chu, C. J., Miller, J. D., Davies, S. N., Geppetti, P., Walker, J. M., and Di Marzo, V. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (12), 8400–8405.
- Huber, P. A. (1997). Caldesmon. *Int J Biochem Cell Biol*, 29 (8-9), 1047–1051.
- Huffman, J.W., DaiBilly, R. M., and Compton, M. D. (1994). Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4, 563-566.
- Huizinga, J. D. (1991). Action potentials in gastrointestinal smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol*, 69 (8):1133-42.

- Huizinga, J. D. (2018). "The Physiology and Pathophysiology of Interstitial Cells of Cajal: Pacemaking, Innervation, and Stretch Sensation". Said, H. M. (ed.). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 305-326). United Kingdom: Elsevier.
- Huizinga, J. D. and Chen, J. H. (2014). The myogenic and neurogenic components of the rhythmic segmentation motor patterns of the intestine. *Front Neurosci*, 8: 78.
- Hundt, M. Wu, C. Y. and Young, M. (2021). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Biliary Ducts*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Husebye, E. (1999). The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders. *Neurogastroenterol. Motil*, 11, 141–161.
- Ihara, E. Moffat, L., Ostrander, J., Walsh, M.P., and MacDonald, J. A. (2007). Characterization of protein kinase pathways responsible for Ca²⁺ sensitization in rat ileal longitudinal smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 293 (4), G699–710.
- Illingworth, C. and Kay, A. (1947). Vagotomy in the treatment of peptic ulcer. *Edinb. Med. J*, 54, 540–544.
- Ishac, E. J., Jiang, L., Lake, K. D., Varga, K., Abood, M. E., and Kunos, G. (1996). Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *British journal of pharmacology*, 118 (8), 2023–2028.
- Itoh, Z. and Sekiguchi, T. (1983). Interdigestive motor activity in health and disease. *Sc and J Gastroenterol Suppl*, 82: 121–134.
- Itoh, Z., Honda, R., Hiwatashi, K., Takeuchi, S., Aizawa, I., Takayanagi, R., and Couch, E. F. (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scandinavian journal of gastroenterology, Supplement*, 39, 93–110.
- Itoh, Z., Mizumoto, A., Iwanaga, Y., Yoshida, N., Torii, K., and Wakabayashi, K. (1991). Involvement of 5-hydroxytryptamine 3 receptors in regulation of interdigestive gastric contractions by motilin in the dog. *Gastroenterology*, 100 (4), 901–908
- Itoh, Z., Takeuchi, S., Aizawa, I., Mori, K., Taminato, T., Seino, Y., Imura, H., and Yanaihara, N. (1978). Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *The American journal of digestive diseases*, 23 (10), 929–935.
- Izzo, A. A. (2007). The cannabinoid CB (2) receptor: a good friend in the gut. *Neurogastroenterol Motil*, 19, 704–708.
- Izzo, A. A., Mascolo, N., Borrelli, F., and Capasso, F. (1998). Excitatory transmission to the circular muscle of the guinea-pig ileum: evidence for the involvement of cannabinoid CB1 receptors. *British journal of pharmacology*, 124 (7), 1363–1368.
- Izzo, A.A, Mascolo, N, Pinto, L, Capasso, R and Capasso, F. (1999b). The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defaecation and diarrhoea in rats. *Eur J Pharmacol* (384), 37-42.
- Izzo, A. A., Mascolo, N., Borrelli, F., and Capasso, F. (1999a). Defaecation, intestinal fluid accumulation and motility in rodents: implications of cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359 (1), 65–70.
- Izzo, A. A., Mascolo, N., Capasso, R., Germanò, M. P., De Pasquale, R., and Capasso, F. (1999c). Inhibitory effect of cannabinoid agonists on gastric emptying in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 360 (2), 221–223.

- Izzo, A. A., Mascolo, N., Tonini, M., and Capasso, F. (2000). Modulation of peristalsis by cannabinoid CB (1) ligands in the isolated guinea-pig ileum. *British journal of pharmacology*, 129 (5), 984–990.
- Izzo, A. A., Mascolo, N., and Capasso, F. (2001). The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids. *Current opinion in pharmacology*, 1 (6), 597–603.
- Izzo, A. A. and Camilleri, M. (2008). Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut*, 57, 1140–1155.
- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., and Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences*, 30 (10), 515–527.
- Izzo, A.A. and Sharkey, K.A. (2010). Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*, 126, 21–38.
- İmeryüz, N., Yeğen, B.Ç., Bozkurt, A., Coşkun, T., Villanueva-Peñacarrillo, M. L. and Ulusoy, N. B. 1997. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol*, 273 (4), G920-7.
- Jamshidi, N., and Taylor, D. A. (2001). Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br. J. Pharmacol*, 134, 1151–1154.
- Janssens, J., Hellemans, J., Adrian, T. E., Bloom, S. R., Peeters, T. L., Christofides, N., and Vantrappen, G. R. (1982). Pancreatic polypeptide is not involved in the regulation of the migrating motor complex in man. *Regulatory peptides*, 3 (1), 41–49.
- Janssens, J., Vantrappen, G., and Peeters, T. L. (1983). The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent. *Regulatory peptides*, 6 (4), 363–369.
- Járai, Z., Wagner, J. A., Varga, K., Lake, K. D., Compton, D. R., Martin, B. R., Zimmer, A. M., Bonner, T. I., Buckley, N. E., Mezey, E., Razdan, R. K., Zimmer, A., and Kunos, G. (1999). Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (24), 14136–14141.
- Jayamanne, A., Greenwood, R., Mitchell, V. A., Aslan, S., Piomelli, D., and Vaughan, C. W. (2006). Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *British journal of pharmacology*, 147 (3), 281–288.
- Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van Cleemput, J., Ji, S. P., Bai, G., and Zhang, X. (2005). Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *The Journal of clinical investigation*, 115 (11), 3104–3116.
- Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., and Fallon, M. T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*, 39 (2), 167–179.
- Johnson, M. R., Rice, K. C., Howlett, A., Melvin, L. S., and Herkenham, M. (1992). The cannabinoid receptor-pharmacologic identification, anatomical localization and cloning. *NIDA research monograph*, 119, 86–90.
- Jonkers, I. J., Ledebor, M., Steens, J., Smelt, A. H., and Masclee, A. A. (2000). Effects of very long chain versus long chain triglycerides on gastrointestinal motility and hormone release in humans. *Digestive diseases and sciences*, 45 (9), 1719–1726.
- Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2003). *Basic histology*, Aytekin Y., Solakoğlu, S. (eds). (ss. 291-322. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri.

- Kaji, I. and Kaunitz, J.D. (2017). Luminal chemosensing in the gastroduodenal mucosa. *Curr Opin Gastroenterol*, 33: 439–445.
- Karadeniz, H., Özer, E., Aydoğdu, İ., and Askay, M. (2017). Sentetik Kannabinoid: Sokak Dilinde “Bonzai”. *Karadeniz Chem. Sci. Tech*, 01, 1-8.
- Karam, S.M. (1999). Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut. *Front Biosci*, 4, D286–98.
- Karpiesiuk, A. and Palus, K. (2021). Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Physiological and Pathological Processes within the Gastrointestinal Tract: A Review. *Mol. Sci*, 22, 8682.
- Katayama, K., Ueda, N., Kurahashi, Y., Suzuki, H., Yamamoto, S., and Kato, I. (1997). Distribution of anandamide amidohydrolase in rat tissues with special reference to small intestine. *Biochimica et biophysica acta*, 1347 (2-3), 212–218.
- kawamura, O., Sekiguchi, T., Kusano, M., Nishioka, T., and Itoh, Z. (1993). Effect of erythromycin on interdigestive gastrointestinal contractile activity and plasma motilin concentration in humans. *Digestive diseases and sciences*, 38 (5), 870–876.
- Keane, F. B., DiMagno, E. P., Dozois, R. R., and Go, V. L. (1980). Relationships among canine interdigestive exocrine pancreatic and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide, and motilin. *Gastroenterology*, 78 (2), 310–316.
- Khasabova, I. A., Harding-Rose, C., Simone, D. A., and Seybold, V. S. (2004). Differential effects of CB1 and opioid agonists on two populations of adult rat dorsal root ganglion neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24 (7), 1744–1753.
- Kiela, P. R. and Ghishan, F. K. (2016). Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 30 (2), 145-59
- Kimball, E. S., Schneider, C. R., Wallace, N. H., and Hornby, P. J. (2006). Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 291 (2), G364–G371.
- Kimball, E. S., Wallace, N. H., Schneider, C. R., D'Andrea, M. R., and Hornby, P. J. (2010). Small intestinal cannabinoid receptor changes following a single colonic insult with oil of mustard in mice. *Frontiers in pharmacology*, 1, 132.
- Kirkham, T. C. and Tucci, S. A. (2006). Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5 (3), 272–92.
- Kito, Y. and Suzuki, H. (2003). Properties of pacemaker potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the mouse small intestine. *J Physiol*, 553, 803–818.
- Kito, Y., Ward, S. M., and Sanders, K. M. (2005). Pacemaker potentials generated by interstitial cells of Cajal in the murine intestine. *Am J Physiol Cell Physiol*, 288, C710–C720.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762), 656–660.
- Komuro, T. (2006). Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol*, 576 (Pt 3), 653-8.
- Kong, T. Y., Kim, J. H., Kim, D. K., and Lee, H. S. (2018). Synthetic cannabinoids are substrates and inhibitors of multiple drug-metabolizing enzymes. *Archives of pharmacol research*, 41 (7), 691–710.

- Kriska, T. Pilat, A., Schmitt, J. C., and Girotti, A.W. (2010). Sterol carrier protein-2 (SCP-2) involvement in cholesterol hydroperoxide cytotoxicity as revealed by SCP-2 inhibitor effects. *J Lipid Res*, 51 (11), 3174-84.
- Krowicki, Z. K., Moerschbaecher, J. M., Winsauer, P. J., Digavalli, S. V., and Hornby, P. J. (1999). Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *European journal of pharmacology*, 371 (2-3), 187–196.
- Kulkarni-Narla, A. and Brown, D. R. (2001). Opioid, cannabinoid and vanilloid receptor localization on porcine cultured myenteric neurons. *Neurosci Lett*, (308): 153–156.
- Kunze, W. A., Bornstein, J. C., and Furness, J. B. (1995). Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ (the intestine) of a mammal. *Neuroscience*, 66, 1–4 (1995).
- La V.I. (1898). Estructura de los ganglios intestinales. *Revista Trimestral Micrografica*. 2: 187–191.
- Lake, K. D., Compton, D. R., Varga, K., Martin, B. R., and Kunos, G. (1997). Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 281 (3), 1030–1037.
- Lan, R., Gatley, J., Lu, Q., Fan, P., Fernando, S. R., Volkow, N. D., Pertwee, R., and Makriyannis, A. (1999). Design and synthesis of the CB1 selective cannabinoid antagonist AM281: a potential human SPECT ligand. *AAPS pharmSci*, 1 (2), E4.
- Landi, M., Croci, T., Rinaldi-Carmona, M., Maffrand, J. P., Le Fur, G., and Manara, L. (2002). Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB (1) receptors. *European journal of pharmacology*, 450 (1), 77–83.
- Larsen, W. (2009). “Development of the gastrointestinal tract”. Sherman L.S., Potter, S.S., Scott, W.J., (eds.). In: *Human Embryology* (pp. 435-477). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- La Villa I. Estructura de los ganglios intestinales. *Revista Trimestral Micrografica*. 1898;2:187–191.
- Layman, J. M. and Milton A.S. (1971). Some actions of D1- tetrahydrocannabinol and cannabidiol at cholinergic junctions. *Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl*, 41, 379P.
- Le Boisselier, R., Alexandre, J., Lelong-Boulouard, V., and Debruyne, D. (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 101 (2), 220–229.
- le Roux, C. W., Neary, N. M., Halsey, T. J., Small, C. J., Martinez-Isla, A. M., Ghatei, M. A., Theodorou, N. A., and Bloom, S. R. (2005). Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90 (8), 4521–4524.
- Leckstrom, A., Kim, E. R., Wong, D., and Mizuno, T. M. (2009). Xenin, a gastrointestinal peptide, regulates feeding independent of the melanocortin signaling pathway. *Diabetes*, 58 (1), 87–94.
- Lee, K. Y., Chang, T. M., and Chey, W. Y. (1983). Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentration in fasting dog. *The American journal of physiology*, 245 (4), G547–G553.
- Lee, M. A. (2012). The discovery of the endocannabinoid system. *The Prop*. 215 Era.
- Lee, Y., Jo, J., Chung, H. Y., Pothoulakis, C., and Im, E. (2016). Endocannabinoids in the gastrointestinal tract. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 311 (4), G655–G666.

- Léguillette, R. and Lauzon, A.M. (2008). Molecular mechanics of smooth muscle contractile proteins in airway hyperresponsiveness and asthma. *Proc Am Thorac Soc*, 1; 5 (1): 40-6.
- Lemoyne, M., Wassef, R., Tassé, D., Trudel, L., and Poitras, P. (1984). Motilin and the vagus in dogs. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 62 (9), 1092–1096.
- Li, J., Daughters, R. S., Bullis, C., Bengiamin, R., Stucky, M. W., Brennan, J., and Simone, D. A. (1999). The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain*, 81 (1-2), 25–33.
- Li, K., Fichna, J., Schicho, R., Saur, D., Bashashati, M., Mackie, K., Li, Y., Zimmer, A., Göke, B., Sharkey, K. A., and Storr, M. (2013). A role for O-1602 and G protein-coupled receptor GPR55 in the control of colonic motility in mice. *Neuropharmacology*, 71 (100), 255–263.
- Li, X. H., Lin, M. L., Wang, Z. L., Wang, P., Tang, H. H., Lin, Y. Y., Li, N., Fang, Q., and Wang, R. (2016). Central administrations of hemopressin and related peptides inhibit gastrointestinal motility in mice. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 28 (6), 891–899.
- Lin, M., Chen, L., Xiao, Y., and Yu, B. (2019). Activation of cannabinoid 2 receptor relieves colonic hypermotility in a rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31 (6), e13555.
- Lin, T.M. and Chance, R.E. (1978): “Spectrum of gastrointestinal actions of bovine PP”. Bloom, S.R. (ed.). In: *Gut Hormones* (pp. 242–246). London: Churchill Livingstone.
- Lomax, A. E. and Furness, J. B. (2000). Neurochemical classification of enteric neurons in the guinea-pig distal colon. *Cell Tissue Res*, 302 (1): 59–72
- Lopez, P. P., Gogna, S., and Khorasani-Zadeh, A. (2020). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Duodenum*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved Aug 15, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482390/>.
- López-Redondo, F., Lees, G. M., and Pertwee, R. G. (1997). Effects of cannabinoid receptor ligands on electrophysiological properties of myenteric neurones of the guinea-pig ileum. *British journal of pharmacology*, 122 (2), 330–334.
- Lozano, I. (2001). The therapeutic use of cannabis sativa (L.) in Arabic medicine. *J Cannabis Ther*, 1: 63-70.
- Lördal, M., Wallén, H., Hjemdahl, P., Beck, O., and Hellström, P. M. (1998a). Concentration-dependent stimulation of intestinal phase III of migrating motor complex by circulating serotonin in humans. *Clinical science (London, England: 1979)*, 94 (6), 663–670.
- Lördal, M. and Hellstrom, P.M. (1995). 5-Hydroxytryptamine: initiator of phase 3 of migrating motor complex. *Acta Physiol. Scand.* 155, 241–242.
- Lördal, M. and Hellström, P.M. (1999). Serotonin stimulates migrating myoelectric complex via 5-HT₃ receptors dependent on cholinergic pathways in rat small intestine. *Neurogastroenterol. Motil*, 11, 1–10.
- Lynch, D. L., Hurst, D. P., and Reggio, P. H. (2020). The Nucleotide-Free State of the Cannabinoid CB2/Gi Complex. *Cell*, 180 (4), 603–604.
- Mabbott, N. A., Donaldson, D. S., Ohno, H., Williams, I. R., and Mahajan, A. (2013). Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal immunology*, 6 (4), 666–677.

- Maccarrone, M., Bab, I., B    , T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., Konje, J. C., Kunos, G., Mechoulam, R., Pacher, P., Sharkey, K. A., and Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in pharmacological sciences*, 36 (5), 277–296.
- Maccarrone, M., Valensise, H., Bari, M., Lazzarin, N., Romanini, C., and Finazzi-Agr  , A. (2000). Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet (London, England)*, 355 (9212), 1326–1329.
- Mack, A., and Joy, J. (2000). Marijuana as Medicine?: The Science Beyond the Controversy. *National Academies Press (US)*.
- Mahadevan, V. (2017). *Anatomy of the small intestine*. Surgery (Oxford). 32 (8). 391-395.
- Mahdizadeh, S., Khaleghi Ghadiri, M., and Gorji, A. (2015). Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5 (3), 182–202.
- Makhlouf, G M. and Murthy, K. S. (1997). Signal transduction in gastrointestinal smooth muscle. *Cell Signal*, 9 (3–4): 269–276.
- Mang, C. F., Erbelding, D., and Kilbinger, H. (2001). Differential effects of anandamide on acetylcholine release in the guinea-pig ileum mediated via vanilloid and non-CB1 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 134 (1), 161–167.
- Mansbach, C. M. and Abumrad, N. A. (2012). Enterocyte fatty acid handling proteins and chylomicron formation. *Physiol Gastrointest Tract*, 2b (5), 1625–41.
- Margolis, K. G., Gershon, M. D., and Bogunovic, M. (2016). Cellular organization of neuroimmune interactions in the gastrointestinal tract. *Trends Immunol*, 37 (7): 487–501.
- Marik, F. and Code, C.F. (1975). Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology*, 69,387–395.
- Marqu  z, L., Su    ez, J., Iglesias, M., Bermudez-Silva, F. J., Rodr    guez de Fonseca, F., and Andreu, M. (2009). Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PloS one*, 4 (9), e6893.
- Marrs, W. R., Blankman, J. L., Horne, E. A., Thomazeau, A., Lin, Y. H., Coy, J., Bodor, A. L., Muccioli, G. G., Hu, S. S., Woodruff, G., Fung, S., Lafourcade, M., Alexander, J. P., Long, J. Z., Li, W., Xu, C., M    ller, T., Mackie, K., Manzoni, O. J., Cravatt, B. F., ... Stella, N. (2010). The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors. *Nature neuroscience*, 13 (8), 951–957.
- Mascolo, N., Izzo, A. A., Ligresti, A., Costagliola, A., Pinto, L., Cascio, M. G., Maffia, P., Cecio, A., Capasso, F., and Di Marzo, V. (2002). The endocannabinoid system and the molecular basis of paralytic ileus in mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16 (14), 1973–1975.
- Massa, F., Storr, M., and Lutz, B. (2005). The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 83 (12), 944–954.
- Mathison, R., Ho, W., Pittman, Q. J., Davison, J. S., and Sharkey, K. A. (2004). Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *British journal of pharmacology*, 142 (8), 1247–1254.
- Matsumoto, T., Sarna, S. K., Condon, R. E., Cowles, V. E., and Frantzides, C. (1986). Differential sensitivities of morphine and motilin to initiate migrating motor complex in isolated intestinal segments. Regeneration of intrinsic nerves. *Gastroenterology*, 90 (1), 61–67.

- Mazzuoli, G and Schemann, M. (2009). Multifunctional rapidly adapting mechanosensitive enteric neurons (RAMEN) in the myenteric plexus of the guinea pig ileum. *J Physiol*, 587 (Pt 19), 4681–4693.
- McCallum, R. W., Soykan, I., Sridhar, K. R., Ricci, D. A., Lange, R. C., and Plankey, M. W. (1999). Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: a double-blind, randomized study. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, 13 (1), 77–80.
- McMeens, R. R. (1860). Report of the Ohio State Medical Committee on Cannabis Indica. *Transactions of the Fifteenth Annual Meeting of the Ohio State Medical Society of Ohio White Sulphur Springs*.
- Mechoulam, R. and Gaoni, Y. (1965). A total synthesis of D1-Tetrahydeocannabinol, the active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*, 84, 3273-3275.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., and Compton, D. R. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology*, 50 (1), 83–90.
- Mechoulam, R., Feigenbaum, J. J., Lander, N., Segal, M., Järbe, T. U., Hiltunen, A. J., and Consroe, P. (1988). Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*, 44 (9), 762–764.
- Mechoulam, R., Lander, N., Breuer, A., Zahalka, J. (1990). Synthesis of the Individual, Pharmacologically Distinct, Enantiomers of a Tetrahydrocannabinol Derivative, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1 (5) 315-318.
- Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E., and Hanus, L. O. (2007). Cannabidiol--recent advances. *Chemistry and biodiversity*, 4 (8), 1678–1692.
- Meyer, J. H. and Jones, R. S. (1974). Canine pancreatic responses to intestinally perfused fat and products of fat digestion. *Am J Phys*, 226, 1178–87.
- Miller, H., Zhang, J., Kuolee, R., Patel, G. B., and Chen, W. (2007). Intestinal M cells: the fallible sentinels?. *World journal of gastroenterology*, 13 (10), 1477–1486.
- Miller, M. R., Mannowetz, N., Iavarone, A. T., Safavi, R., Gracheva, E. O., Smith, J. F., Hill, R. Z., Bautista, D. M., Kirichok, Y., and Lishko, P. V. (2016). Unconventional endocannabinoid signaling governs sperm activation via the sex hormone progesterone. *Science (New York, N.Y.)*, 352 (6285), 555–559.
- Mills, B., Yepes, A., and Nugent, K. (2015). Synthetic Cannabinoids. *The American journal of the medical sciences*, 350 (1), 59–62.
- Miner-Williams, W. M., Stevens, B. R., and Moughan, P. J. (2014). Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? *Nutr Res Rev*, 27, 308–29.
- Moczydlowski, E. G. (2017). Cellular Physiology of Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle. Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (eds.). In: *Medical Physiology* (pp. 683-696). Philadelphia. Saunders-Elsevier.
- Mondal, A., Xie, Z., Miyano, Y., Tsutsui, C., Sakata, I., Kawamoto, Y., Aizawa, S., Tanaka, T., Oda, S., and Sakai, T. (2012). Coordination of motilin and ghrelin regulates the migrating motor complex of gastrointestinal motility in *Suncus murinus*. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 302 (10), G1207–G1215.
- Mondal, M. S., Date, Y., Yamaguchi, H., Toshinai, K., Tsuruta, T., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2005). Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regulatory peptides*, 126 (1-2), 55–59.

- Moore, K. L., Dalley, A. F., and Agur, A. M. R. (2010). *Clinically oriented anatomy* (pp. 239-46). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
- Morales, P. and Reggio, P. H. (2017). An update on non-CB1, non-CB2 cannabinoid related G-protein-coupled receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2, 265–73.
- Moran, G. W., Leslie, F. C., Levison, S. E., Worthington, J., and McLaughlin, J. T. (2008). Enteroendocrine cells: neglected players in gastrointestinal disorders?. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 1 (1), 51–60.
- Muccioli, G. G. (2010). Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today*, 15, 474–483.
- Mukhopadhyay, P., Bátakai, S., Rajesh, M., Czifra, N., Harvey-White, J., Haskó, G., Zsengeller, Z., Gerard, N. P., Liaudet, L., Kunos, G., and Pacher, P. (2007). Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*, 50 (6), 528–536.
- Munro, S., Thomas, K. L., and Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365 (6441), 61–65.
- Murthy, K. S. (2005). Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol*, 68, 345-74.
- Murthy, K. S., Grider, J. R., and Makhlof, G. M. (1991). InsP3-dependent Ca^{+2} mobilization in circular but not longitudinal muscle cells of intestine. *Am J Physiol*, 261 (6 Pt 1), G937–944.
- Naidu, P. S., Booker, L., Cravatt, B. F., and Lichtman, A. H. (2009). Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 329 (1), 48–56.
- Nasir, S., Gray, J., Muir, A. I., Chambers, J. K., Randall, A. D., and Davis, J. B. (2000). The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *British journal of pharmacology*, 129 (2), 227–230.
- Näslund, E., Ehrström, M., Ma, J., Hellström, P. M., and Kirchgessner, A. L. (2002). Localization and effects of orexin on fasting motility in the rat duodenum. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 282 (3), G470–G479.
- Nasser, Y., Fernandez, E., Keenan, C. M., Ho, W., Oland, L. D., Tibbles, L. A., Schemann, M., MacNaughton, W. K., Rühl, A., and Sharkey, K. A. (2006). Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 291, G912–927.
- Navarro, G., Varani, K., Reyes-Resina, I., Sánchez de Medina, V., Rivas-Santisteban, R., Sánchez-Carnerero Callado, C., Vincenzi, F., Casano, S., Ferreiro-Vera, C., Canela, E. I., Borea, P. A., Nadal, X., and Franco, R. (2018). Cannabigerol Action at Cannabinoid CB₁ and CB₂ Receptors and at CB₁-CB₂ Heteroreceptor Complexes. *Frontiers in pharmacology*, 9, 632.
- Neal, K. B. and Bornstein, J. C. (2008). Targets of myenteric interneurons in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol Motil*, 20 (5), 566–575.
- Neunlist, M., Rolli-Derkinderen, M., Latorre, R., Van Landeghem, L., Coron, E., Derkinderen, P., and De Giorgio, R. (2014). Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology*, 147 (6), 1230–1237.
- Nick, J., Spencer, N. J., and Hu, H. (2020). Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepato*, 17 (6), 338-351.

- Niederau, C. and Karaus, M. (1991). Effects of CCK receptor blockade on intestinal motor activity in conscious dogs. *Am J Physiol*, 260, G315–G324.
- Nigam, Y., Knight, J., and Williams, N. (2019). “Gastrointestinal tract 4: anatomy and role of the jejunum and ileum”. Ford, S. (ed.). In: *Gastroenterology*, 115 (9), 43–46, from 190821-Gastrointestinal-tract-4-anatomy-and-role-of-the-jejunum-and-ileum.pdf.
- Nixon, S. E. and Mawer, G. E. (1970). The digestion and absorption of protein in man. 2. The form in which digested protein is absorbed. *Br J Nutr*, 24, 241–58.
- Ofek, O., Karsak, M., Leclerc, N., Fogel, M., Frenkel, B., Wright, K., Tam, J., Attar-Namdar, M., Kram, V., Shohami, E., Mechoulam, R., Zimmer, A., and Bab, I. (2006). Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103 (3), 696–701.
- Ormsbee, H. S., Silber, D. A., and Hardy, F. E., Jr (1984). Serotonin regulation of the canine migrating motor complex. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 231 (2), 436–440.
- Ormsbee, H. S., Telford, G. L., and Mason, G. R. (1979). Required neural involvement in control of canine migrating motor complex. *The American journal of physiology*, 237 (5), E451–E456.
- Otterson, M.F. and Sarr, M.G. (1993). Normal physiology of small intestinal motility. *Surg Clin North Am*, 73, 1173–1192.
- Pacher, P. and Mechoulam, R. (2011). Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog. Lipid Res*, 50, 193–211.
- Pacher, P., Bátkai, S., and Kunos, G. (2004). Haemodynamic profile and responsiveness to anandamide of TRPV1 receptor knock-out mice. *The Journal of physiology*, 558 (Pt 2), 647–657.
- Pacher, P., Bátkai, S., and Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological reviews*, 58 (3), 389–462.
- Pandey, R., Mousawy, K., Nagarkatti, M., and Nagarkatti, P. (2009). Endocannabinoids and immune regulation. *Pharmacological research*, 60 (2), 85–92.
- Parker, L. A., Rock, E. M., and Limebeer, C. L. (2011). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British journal of pharmacology*, 163 (7), 1411–1422.
- Peeters, T. L., Janssens, J., and Vantrappen, G. R. (1983). Somatostatin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Regulatory peptides*, 5 (3), 209–217.
- Penn, H. J., Langman, L. J., Unold, D., Shields, J., and Nichols, J. H. (2011). Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Clinical biochemistry*, 44 (13), 1163–1165.
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Hand Exp Pharmacol*, 231, 1–37.
- Pertwee, R. G. and Ross, R. A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66 (2-3), 101–21.
- Pertwee, R. G., Fernando, S. R., Griffin, G., Abadji, V., and Makriyannis, A. (1995). Effect of phenylmethylsulphonyl fluoride on the potency of anandamide as an inhibitor of electrically evoked contractions in two isolated tissue preparations. *European journal of pharmacology*, 272 (1), 73–78.
- Pertwee, R. G., Fernando, S. R., Griffin, G., Ryan, W., Razdan, R. K., Compton, D. R., and Martin, B. R. (1996a). Agonist-antagonist characterization of 6'-cyanohept-2'-yne-delta 8-tetrahydrocannabinol in two isolated tissue preparations. *European journal of pharmacology*, 315 (2), 195–201.

- Pertwee, R. G., Fernando, S. R., Nash, J. E., and Coutts, A. A. (1996b). Further evidence for the presence of cannabinoid CB₁ receptors in guinea-pig small intestine. *British journal of pharmacology*, 118 (8), 2199–2205.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Greasley, P. J., Hansen, H. S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R., and Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*, 62 (4), 588–631.
- Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Elrick, D. B., Mechoulam, R., and Corbett, A. D. (1992). Inhibitory effects of certain enantiomeric cannabinoids in the mouse vas deferens and the myenteric plexus preparation of guinea-pig small intestine. *British journal of pharmacology*, 105 (4), 980–984.
- Pertwee, R.G. (2001). Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut*, 48, 859–67.
- Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: 19 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and 19 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*, 153: 199– 215.
- Phillips, R. J. and Powley, T. L. (2007). Innervation of the gastrointestinal tract: Patterns of aging. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 136, 1–19.
- Piñeiro-Carrero, V. M., Clench, M. H., Davis, R. H., Andres, J. M., Franzini, D. A., and Mathias, J. R. (1991). Intestinal motility changes in rats after enteric serotonergic neuron destruction. *The American journal of physiology*, 260 (2 Pt 1), G232–G239.
- Pinto, L., Izzo, A. A., Cascio, M. G., Bisogno, T., Hospodar-Scott, K., Brown, D. R., Mascolo, N., Di Marzo, V., and Capasso, F. (2002). Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology*, 123 (1), 227–234.
- Pi-Sunyer, F. X., Aronne, L. J., Heshmati, H. M., Devin, J., Rosenstock, J., and RIO-North America Study Group (2006). Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295 (7), 761–775.
- Poitras P (1984). Motilin is a digestive hormone in the dog. *Gastroenterology*, 87, 909–913.
- Poitras, P., Steinbach, J. H., Van Deventer, G., Code, C. F., and Walsh, J. H. (1980). Effect of somatostatin on blood levels of motilin and the interdigestive myoelectric complex in dogs. *Endocrinologia japonica*, 27 Suppl 1, 163–166.
- Poitras, P., Steinbach, J. H., VanDeventer, G., Code, C. F., and Walsh, J. H. (1980). Motilin-independent ectopic fronts of the interdigestive myoelectric complex in dogs. *The American journal of physiology*, 239 (3), G215–G220
- Porter, A. C., Sauer, J. M., Knierman, M. D., Becker, G. W., Berna, M. J., Bao, J., Nomikos, G. G., Carter, P., Bymaster, F. P., Leese, A. B., and Felder, C. C. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB₁ receptor. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 301 (3), 1020–1024.
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., Huffman, J. W., Mackie, K., and Pacher, P. (2008). CB₂ cannabinoid receptor agonists attenuate TNF- α -induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *British journal of pharmacology*, 153 (2), 347–357.
- Rao, M. and Gershon, M. D. (2016). The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13 (9), 517–28.

- Redmond, W. J., Cawston, E. E., Grimsey, N. L., Stuart, J., Edington, A. R., Glass, M., and Connor, M. (2016). Identification of N-arachidonoyl dopamine as a highly biased ligand at cannabinoid CB1 receptors. *British journal of pharmacology*, 173 (1), 115–127.
- Rivas, V. and Garcia, R. (1980). Inhibition of histamine-stimulated gastric acid secretion by delta 9-tetrahydrocannabinol in rat isolated stomach. *Eur J Pharmacol*, 65, 317–318.
- Rock, E. M., Bolognini, D., Limebeer, C. L., Cascio, M. G., Anavi-Goffer, S., Fletcher, P. J., Mechoulam, R., Pertwee, R. G., and Parker, L. A. (2012). Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British journal of pharmacology*, 165 (8), 2620–2634.
- Rodriguez-Membrilla, A. and Vergara, P. (1997). Endogenous CCK disrupts the MMC pattern via capsaicin-sensitive vagal afferent fibers in the rat. *Am J Physiol*, 272, G100-G105.
- Rodriguez-Membrilla, A. and Vergara, P. (1997). Endogenous CCK disrupts the MMC pattern via capsaicin-sensitive vagal afferent fibers in the rat. *Am J Physiol*, 272, G100–G105.
- Rodríguez-Membrilla, A., Martínez, V., and Vergara, P. (1995). Peripheral and central cholecystokinin receptors regulate postprandial intestinal motility in the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 275 (1), 486–493
- Rog, D. J. (2010). Cannabis-based medicines in multiple sclerosis--a review of clinical studies. *Immunobiology*, 215 (8), 658-672.
- Romański, K.W. (2009). Migrating motor complex in biological sciences: characterization, animal models and disturbances. *Indian J. Exp. Biol*, 47, 229–244.
- Romero, J., Garcia-Palomero, E., Berrendero, F., Garcia-Gil, L., Hernandez, M. L., Ramos, J. A., and Fernández-Ruiz, J. J. (1997). Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. *Synapse (New York, N.Y.)*, 26 (3), 317–323.
- Ross, B., Watson, B. W., and Kay, A. W. (1963). Studies on the effect of vagotomy on small intestinal motility using the radiotelemetry capsule. *Gut*, 4 (1), 77–81.
- Ross, M.H. and Pawlina, W. (2003). *Histology: A Text and Atlas*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,
- Ross, R. A. (2003). Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *British Journal of Pharmacology*, 140 (5), 790–801.
- Roth, S. (1978). Stereospecific presynaptic inhibitory effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on cholinergic transmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 56, 968–975.
- Roth, S. H. (1978). Stereospecific presynaptic inhibitory effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on cholinergic transmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 56, 968–75.
- Ruckebusch, M. and Fioramonti, J. (1975). Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology* 68, 1500–1508.
- Ruckebusch, Y. and Bueno, L. (1973). The effect of weaning on the motility of the small intestine in the calf. *Br. J. Nutr*, 30, 491–499.
- Rumsey, D. (2005). "Small Intestine. Structure and Function". Caballero, B.(ed.). In: *Encyclopedia of Human Nutrition* (pp. 126–133). Oxford: Elsevier.

- Ryberg, E., Larsson, N., Sjögren, S., Hjorth, S., Hermansson, N. O., Leonova, J., Elebring, T., Nilsson, K., Drmota, T., and Greasley, P. J. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British journal of pharmacology*, 152 (7), 1092–1101
- Sanders, K. M., Ward, S. M., and Koh, S. D. (2014). Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiological reviews*, 94 (3), 859–907
- Sarna, S. K. (2002). “Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease”. Schuster, M. M., Crowell, M. D., Koch, K. L. (eds.). In: *Gastrointestinal Motility* (pp. 1-18). Hamilton, Canada.
- Sarr, M.G. and Kelly, K.A. (1981). Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunum. *Gastroenterology*, 81, 303–310.
- Schmidt, P. T., Bozkurt, A., and Hellström, P. M. (2002). Tachykinin-stimulated small bowel myoelectric pattern: sensitization by NO inhibition, reversal by neurokinin receptor blockade. *Regulatory peptides*, 105 (1), 15–21.
- Schmidt, P. T., Näslund, E., O’Shaughnessy, C., and Hellström, P. M. (2007). The pancreatic polypeptide family and the migrating motor complex of the rat: differential effects in the duodenum and jejunum. *Regulatory peptides*, 139 (1-3), 59–64.
- Schneider, S., Wright, C. M., and Heuckeroth, R. O. (2019). Unexpected roles for the second brain: enteric nervous system as master regulator of bowel function. *Annu Rev Physiol*, 81, 235–259.
- Schwartz, S., Shires, T., Spencer, F., Daly, J., Fisher, J., and Galloway, A. (2004). *Principles of Surgery* (ss. 1235-1282). Geçim, E.İ. (ed.). Ankara: Baskıevi.
- Senn, L., Cannazza, G., and Biagini, G. (2020). Receptors and Channels Possibly Mediating the Effects of Phytocannabinoids on Seizures and Epilepsy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13 (8), 174.
- Shook, J. E. and Burks, T. F. (1989). Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*, 249, 444–449.
- Smid, S. D., Bjorklund, C. K., Svensson, K. M., Heigis, S., and Revesz, A. (2007). The endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol inhibit cholinergic contractility in the human colon. *European journal of pharmacology*, 575 (1-3), 168–176.
- Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S., and Bettiol, S. (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015 (11), CD009464.
- Soffer, E. E., Thongsawat, S., and Ellerbroek, S. (1998). Prolonged ambulatory duodeno-jejunal manometry in humans: normal values and gender effect. *The American journal of gastroenterology*, 93 (8), 1318–1323.
- Soria-Gómez, E., Massa, F., Bellocchio, L., Rueda-Orozco, P. E., Ciofi, P., Cota, D., Oliet, S. H., Prospéro-García, O., and Marsicano, G. (2014). Cannabinoid type-1 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibit stimulated food intake. *Neuroscience*, 263, 46–53.
- Specian, R. D. and Oliver, M. G. (1991). Functional biology of intestinal goblet cells. *Am J Physiol*, 260, C183.
- Spencer, N. J. and Smith, T. K. (2004). Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J Physiol*, 558 (Pt 2), 577–596.

- Spencer, N. J., Sanders, K. M., and Smith, T. K. (2003). Migrating motor complexes do not require electrical slow waves in the mouse small intestine. *The Journal of physiology*, 553 (Pt 3), 881–893.
- Stallard, D. J., Tu, R., K., Gould, M. J., Pozniak, M. A., and Pettersen, J. C. (1994). Minor vascular anatomy of the abdomen and pelvis: a CT atlas. *Radiographics*, 14 (3), 493–513.
- Standring, S. and Gray, H. (2008). *Gray's Anatomy* (pp. 244–245). Standring, S. (ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Stein, E. A., Fuller, S. A., Edgemond, W. S., and Campbell, W. B. (1996). Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *British journal of pharmacology*, 119 (1), 107–114.
- Stella, N. (2004). Cannabinoid signaling in glial cells. *Glia*, 48, 267–77.
- Steven, R. J., Publicover, N. G., and Smith, T. K. (2000). Propagation and neural regulation of calcium waves in longitudinal and circular muscle layers of guinea pig small intestine. *Gastroenterology*, 118, 892–904.
- Stevens, B. R., Kaunitz, J. D., and Wright, E. M. (1984). Intestinal transport of amino acids and sugars: advances using membrane vesicles. *Annu Rev Physiol*, 46, 417–33.
- Sticht, M. A., Long, J. Z., Rock, E. M., Limebeer, C. L., Mechoulam, R., Cravatt, B. F., and Parker, L. A. (2012). Inhibition of monoacylglycerol lipase attenuates vomiting in *Suncus murinus* and 2-arachidonoyl glycerol attenuates nausea in rats. *British journal of pharmacology*, 165 (8), 2425–2435.
- Storr, M. A., Bashashati, M., Hirota, C., Vemuri, V. K., Keenan, C. M., Duncan, M., Lutz, B., Mackie, K., Makriyannis, A., Macnaughton, W. K. and Sharkey, K. A. (2010). Differential effects of CB (1) neutral antagonists and inverse agonists on gastrointestinal motility in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 22 (7), 787–96.
- Suárez, J., Romero-Zerbo, S. Y., Rivera, P., Bermúdez-Silva, F. J., Pérez, J., De Fonseca, F. R., and Fernández-Llebrez, P. (2010). Endocannabinoid system in the adult rat circumventricular areas: an immunohistochemical study. *The Journal of comparative neurology*, 518 (15), 3065–3085.
- Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A., and Waku, K. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 215(1), 89–97
- Suplita, R. L., Gutierrez, T., Fegley, D., Piomelli, D., and Hohmann, A. G. (2006). Endocannabinoids at the spinal level regulate, but do not mediate, nonopioid stress-induced analgesia. *Neuropharmacology*, 50 (3), 372–379.
- Suzuki, H., Mochiki, E., Haga, N., Shimura, T., Itoh, Z., and Kuwano, H. (2001). Effect of duodenectomy on gastric motility and gastric hormones in dogs. *Annals of surgery*, 233 (3), 353–359.
- Szabo, B., Nordheim, U., and Niederhoffer, N. (2001). Effects of cannabinoids on sympathetic and parasympathetic neuroeffector transmission in the rabbit heart. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 297 (2), 819–826.
- Szurszewski, J. H. (1969). A migrating electric complex of canine small intestine. *Am. J. Physiol*, 217, 1757–1763.
- Taggart, M. J. (2001). Smooth muscle excitation-contraction coupling: a role for caveolae and caveolins?. *News Physiol Sci*, 16, 61–65.

- Takahashi, T. (2013). Interdigestive migrating motor complex – its mechanism and clinical importance. *J. Smooth Muscle Res*, 49, 99–111.
- Takakuwa, K. (1982). Effects of vagotomy on gastrointestinal myoelectric pattern of the conscious dog. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi*, 18, 19–38.
- Taniguchi, H., Ariga, H., Zheng, J., Ludwig, K., Mantyh, C., Pappas, T. N., and Takahashi, T. (2008). Endogenous ghrelin and 5-HT regulate interdigestive gastrointestinal contractions in conscious rats. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 295 (2), G403–G411.
- Taniyama, K., Makimoto, N., Furuichi, A., Sakurai-Yamashita, Y., Nagase, Y., Kaibara, M., and Kanematsu, T. (2000). Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine 4 receptor, in gastrointestinal motility. *Journal of gastroenterology*, 35 (8), 575–582.
- Taschler, U., Eichmann, T. O., Radner, F. P., Grabner, G. F., Wolinski, H., Storr, M., Lass, A., Schicho, R., and Zimmermann, R. (2015). Monoglyceride lipase deficiency causes desensitization of intestinal cannabinoid receptor type 1 and increased colonic μ -opioid receptor sensitivity. *British journal of pharmacology*, 172 (17), 4419–4429.
- Telford, G.L. and Szurszewski, J.H. (1983). Blockade of migrating myoelectric complexes by naloxone. *Gastroenterol Clin Biol*, 7, 717–723.
- Thielemans, L., Depoortere, I., Van Assche, G., Bender, E., and Peeters, T. L. (2001). Demonstration of a functional motilin receptor in TE671 cells from human cerebellum. *Brain research*, 895 (1-2), 119–128.
- Thor, P., Laskiewicz, J., Konturek, J. W., Konturek, S. J., and Creutzfeldt, W. (1987). Role of GIP and insulin in glucose-induced changes in intestinal motility patterns. *The American journal of physiology*, 252 (1 Pt 1), G8–G12.
- Thor, P.J. and Konturek, J.W. (1987). Pancreatic polypeptide and intestinal motility in dogs. *Dig. Dis. Sci*, 32, 513–519.
- Thorens, B. (2012). Sensing of glucose in the brain. *Handb Exp Pharmacol*, 209, 277–94.
- Tolessa, T., Gutniak, M., Holst, J. J., Efendic, S., and Hellström, P. M. (1998). Inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 on small bowel motility. Fasting but not fed motility inhibited via nitric oxide independently of insulin and somatostatin. *The Journal of clinical investigation*, 102 (4), 764–774.
- Tonini, M., Galligan, J. J., and North, R. A. (1989). Effects of cisapride on cholinergic neurotransmission and propulsive motility in the guinea pig ileum. *Gastroenterology*, 96, 1257–1264.
- Treuting, P. M., Arends, M. J., and Dintzis, S. M. (2018). “Upper Gastrointestinal Tract”. Treuting, P.M., Dintzis, S. M., Montine, K. S. (eds.). In: *Comparative Anatomy and Histology* (pp. 191–211). San Diego: Academic Press,
- Tuladhar, B. R., Costall, B., and Naylor, R. J. (1996). 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor mediated facilitation of the emptying phase of the peristaltic reflex in the marmoset isolated ileum. *Br J Pharmacol*, 117, 1679–1684.
- Turcotte, C., Blanchet, M. R., Laviolette, M., and Flamand, N. (2016). Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Frontiers in pharmacology*, 7, 317.
- Turnberg, L. A. (1973). Absorption and secretion of salt and water by the small intestine. *Digestion*, 9 (4), 357-81.

- Turner, S. E., Williams, C. M., Iversen, L., and Whalley, B. J. (2017). Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103, 61–101.
- Turvill, J. L. and Farthing, M. J. (1999). Water and electrolyte absorption and secretion in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*, 15 (2), 108-12.
- Tyagi, S., Gupta, P., Saini, A. S., Kaushal, C., and Sharma, S. (2011). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of advanced pharmaceutical technology and research*, 2 (4), 236–240.
- Ueda, N., Tsuboi, K., Uyama, T., and Ohnishi, T. (2011). Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *BioFactors (Oxford, England)*, 37 (1), 1–7.
- Ulugöl, A. (2018). Kannabis Bitkisi ve Kannabinoidlere Giriş. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 6 (1):1-5.
- Ulugöl, A., Ozyigit, F., Yesilyurt, O., and Dogrul, A. (2006). The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesthesia and analgesia*, 102 (2), 443–447.
- Urquhart, P., Nicolaou, A., and Woodward, D. F. (2015). Endocannabinoids and their oxygenation by cyclo-oxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. *Biochimica et biophysica acta*, 1851 (4), 366–376.
- Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., Rössner, S., and RIO-Europe Study Group (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet (London, England)*, 365 (9468), 1389–1397.
- Van Gaal, L., Pi-Sunyer, X., Després, J. P., McCarthy, C., and Scheen, A. (2008). Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes care*, 31 Suppl 2, S229–S240.
- Van Geldre, L. A. and Lerefbvre, R. A. (2004). Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. *Curr Pharm Des*, 10 (20): 2483-97.
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q. J., Patel, K. D., and Sharkey, K. A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 310 (5746), 329–332.
- Van Sickle, M. D., Oland, L. D., Ho, W., Hillard, C. J., Mackie, K., Davison, J. S., and Sharkey, K. A. (2001). Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*, 121 (4), 767–774.
- Vanner, S. and Macnaughton, W. K. (2004). Submucosal secretomotor and vasodilator reflexes. *Neurogastroenterol Motil*, 16 (Suppl1), 39–43.
- Vantrappen, G., Janssens, J., Peeters, T. L., Bloom, S. R., Christofides, N. D., and Hellemans, J. (1979). Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Digestive diseases and sciences*, 24 (7), 497–500.
- Varela, L., and Horvath, T. L. (2012). Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep*, 13, 1079–1086.

- Varga, K., Lake, K., Martin, B. R., and Kunos, G. (1995). Novel antagonist implicates the CB1 cannabinoid receptor in the hypotensive action of anandamide. *European journal of pharmacology*, 278 (3), 279–283.
- Varga, K., Wagner, J. A., Bridgen, D. T., and Kunos, G. (1998). Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 12 (11), 1035–1044.
- Verty, A. N., Boon, W. M., Mallet, P. E., McGregor, I. S., and Oldfield, B. J. (2009). Involvement of hypothalamic peptides in the anorectic action of the CB receptor antagonist rimonabant (SR 141716). *Eur. J. Neurosci*, (29), 2207–2216.
- Vianna, C. R., Donato, J., Jr, Rossi, J., Scott, M., Economides, K., Gautron, L., Pierpont, S., Elias, C. F., and Elmquist, J. K. (2012). Cannabinoid receptor 1 in the vagus nerve is dispensable for body weight homeostasis but required for normal gastrointestinal motility. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32 (30), 10331–10337.
- Wagner, J. A., Varga, K., Ellis, E. F., Rzigalinski, B. A., Martin, B. R., and Kunos, G. (1997). Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. *Nature*, 390 (6659), 518–521.
- Walker, O. S., Holloway, A. C., and Raha, S. (2019). The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of ovarian research*, 12 (1), 3.
- Wang, L., Yang, T., Qian, W., and Hou, X. (2011). The role of endocannabinoids in visceral hyposensitivity induced by rapid eye movement sleep deprivation in rats: regional differences. *International journal of molecular medicine*, 27 (1), 119–126.
- Wang, Y. F. and Daniel, E. E. (2001). Gap junctions in gastrointestinal muscle contain multiple connexins. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281 (2): G533-43
- Waterlow M. and Chrisp, P. (2007). Rimonabant: the evidence for its use in the treatment of obesity and the metabolic syndrome. *Core Evid.* 2 (3), 173–187.
- Watras J.M. (2018). “Muscle”. Koeppen, B.M. and Stanton, B.A (eds.). In: *Berne and Levy Physiology* (pp. 280-299). Philadelphia: Elsevier. 2018.
- Weissman, A., Milne, G. M., and Melvin, L. S., Jr (1982). Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 223 (2), 516–523.
- Whalley, B. (2007). Cannabis and epilepsy from recreational abuse to therapeutic use. *University of Reading*. URL: http://www.medicinalgenomics.com/wp-content/uploads/2013/11/Cannabis_Epilepsy_ben-whalley.pdf.
- Whyte, L. S., Ryberg, E., Sims, N. A., Ridge, S. A., Mackie, K., Greasley, P. J., Ross, R. A., and Rogers, M. J. (2009). The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106 (38), 16511–16516.
- William, K.J. (2005). *Krause's Essential Human Histology for Medical Students* (p. 3). Florida: Universal-Publishers.
- Williams, C. M., and Kirkham, T. C. (2002a). Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (71), 333–340.
- Williams, C. M., and Kirkham, T. C. (2002b). Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiological Behaviour* (76), 241–250.

- Williams, C. M., Rogers, P. J., and Kirkham, T. C. (1998). Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiology and behavior*, 65 (2), 343–346
- Wilmer, A., Tack, J., Coremans, G., Janssens, J., Peeters, T., and Vantrappen, G. (1993). 5-hydroxytryptamine-3 receptors are involved in the initiation of gastric phase-3 motor activity in humans. *Gastroenterology*, 105 (3), 773–780
- Wingate, D. L. (1981). Backwards and forwards with the migrating complex. *Dig. Dis. Sci*, 26, 641–666.
- Wood, J. D. “Integrative Functions of the Enteric Nervous System”. Johnson LR (eds.). In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 671-688). New York: Elsevier.
- Wood, T.B., Easterfield, T. H. and Spivey. (1896). Charas. the resin of Indian hemp. *J Chem Soc Trans*, 69, 539–46.
- Wotherspoon, G., Fox, A., McIntyre, P., Colley, S., Bevan, S., and Winter, J. (2005). Peripheral nerve injury induces cannabinoid receptor 2 protein expression in rat sensory neurons. *Neuroscience*, 135 (1), 235–245.
- Wright, E. M., Loo, D. D. F., and Hirayama, B. A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 91, 733–94.
- Wright, E. M., Sala-Rabanal, M., Loo, D. D. F., and Hirayama, B. A. (2012). “Sugar absorption”. Johnson, L.R., (eds.). In: *Physiology of the gastrointestinal tract* (pp. 1583–93). Oxford: Academic Press.
- Wright, K. L., Duncan, M., and Sharkey, K. A. (2008). Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *British journal of pharmacology*, 153 (2), 263–270.
- Wright, K., Rooney, N., Feeney, M., Tate, J., Robertson, D., Welham, M., and Ward, S. (2005). Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology*, 129 (2), 437–453
- Wu, Y., Kuntz, J. D., Carpenter, A. J., Fang, J., Sauls, H. R., Gomez, D. J., Ammala, C., Xu, Y., Hart, S., and Tadepalli, S. (2010). 2,5-Disubstituted pyridines as potent GPR119 agonists. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 20 (8), 2577–2581.
- Xu, L., Depoortere, I., Tomasetto, C., Zandecki, M., Tang, M., Timmermans, J. P., and Peeters, T. L. (2005). Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regulatory peptides*, 124 (1-3), 119–125.
- Ye, L., Cao, Z., Wang, W., and Zhou, N. (2019). New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Current molecular pharmacology*, 12 (3), 239–248.
- Yuece, B., Sibaev, A., Broedl, U. C., Marsicano, G., Göke, B., Lutz, B., Allescher, H. D., and Storr, M. (2007). Cannabinoid type 1 receptor modulates intestinal propulsion by an attenuation of intestinal motor responses within the myenteric part of the peristaltic reflex. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 19 (9), 744–753.
- Zhang, J., Hoffert, C., Vu, H. K., Groblewski, T., Ahmad, S., and O'Donnell, D. (2003). Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *The European journal of neuroscience*, 17 (12), 2750–2754.
- Zou, S. and Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci*, 19, 833.
- Zuardi, A.W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*, 28, 153-7.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.9598
Konu : Hadyek izini hk

05/06/2020

PROF.DR.AYHAN BOZKURT
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. Ayhan BOZKURT'un 2020/22 Kabul nolu **"Kannabinoid reseptörlerinin sıçan açlık ince bağırsak miyoelektrik aktivitesi üzerine etkisi"** başlıklı projesi 05.06.2020 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYEK'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Ek: ETİK KURUL KARARI 2020 - 22 A.BOZKURT

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>



Kep Adresi:
omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 81TO-Z6P9-0UTI kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Özge DARAKCI SALTİK, Samsun Çarşamba Lisesi'ni bitirdikten sonra Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldu. 2016 yılında OMÜ LEE Fizyoloji Yüksek Lisans programını bitirdi. Mezuniyetinden bu yana araştırma görevlisi olarak görev yapan Özge DARAKCI SALTİK orta derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, gastrointestinal fizyoloji, nörofizyoloji, ağrı fizyolojisidir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-2871-2435

Yayınlar:

1. Bilge, S.S., İlkaya, F., Darakcı, Ö., Çiftcioğlu, E. and Bozkurt, A. (2018). Opioid Receptors Contribute to Antinociceptive Effect of Tianeptine on Colorectal Distension-Induced Visceral Pain in Rats. *Pharmacology*, 101, 96-103.
2. Avcı, B., Bilge, S. S., Arslan, G., Alici, O., Darakcı, Ö., Baratzada, T., Ciftcioglu, E., Yardan, T. and Bozkurt, A. (2018). Protective effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on organophosphate poisoning. *Toxicol Ind Health*, 34 (2), 69-82.
3. Bilge, S.S., Akyüz, B., Gündoğdu, D., Balcı, H., Darakcı, Ö. And Bozkurt, A. (2017). Venlafaxine Inhibits Detrusor Contractions In Rats: A Role For Extracellular Calcium, *International Journal of Pharmacology*, 13 (6), 612-619.

Kazanılan Ödüller, Teşvikler ve Burslar

1. Araştırmacı-TÜBİTAK 1002 (2020-2021), Proje No: 220S126. "Kannabinoid Reseptörlerinin Sıçan Açlık İnce Bağırsak Miyoelektrik Aktivitesi Üzerine Etkisi".