

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

İNCE BAĞIRSAKTA YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sultan Seda DOĞAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Celal ILGAZ

ANKARA
Haziran 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

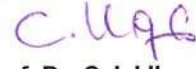
Tez Savunma Tarihi : 13/06/2008



Prof. Dr. Deniz Erdoğan
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Aydan Babül
Üye



Prof. Dr. Celal Ilgaz
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Tablolar, Grafikler, Resimler	iv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 İnce Bağırsağın Gelişimi	5
2.2 İnce Bağırsak Anatomisi	8
2.2.a Duodenum Anatomisi	9
2.2.b Jejunum Anatomisi	12
2.2.c İleum Anatomisi	13
2.3 İnce Bağırsak Histolojisi	16
2.3.a Duodenum	27
2.3.b Jejunum	28
2.3.c İleum	28
2.4.İnce Bağırsak Fizyolojisi	30
2.5 Leptin	35

3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma	41
3.2.Histokimyasal Yöntem	41
3.3.Histomorfometrik Analiz	44
3.4.İmmünohistokimyasal Yöntem	44
4. BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	78
6.SONUÇ	94
7. ÖZET	96
8.SUMMARY	98
9.KAYNAKLAR	100
10.ÖZGEÇMİŞ	116

TABLÖLAR, GRAFİKLER, RESİMLER

1. Tablo	Sıçanlarda yaş gruplarına göre mukozal yapılara ait değerler	51
2. Tablo	Sıçanlarda yaş gruplarında ikili karşılaştırmalara ait değerler	51
1. Grafik	Sıçanlarda yaş gruplarına göre mukozal yapılara ait değerler	51
1. Resim	1 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	56
2. Resim	1 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	57
3. Resim	22 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	58
4. Resim	22 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	59
5. Resim	10 Haftalık sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	60
6. Resim	10 Haftalık sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	61
7. Resim	8 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	62
8. Resim	22 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x100)	63
9. Resim	22 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesiti (PAS-AB x400)	64
10. Resim	1 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	65
11. Resim	22 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	66
12. Resim	10 Haftalık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	67
13. Resim	8 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	68
14. Resim	22 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	69
15. Resim	1 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	70
16. Resim	1 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	71
17. Resim	22 Günlük sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400)	72

18. Resim 10 Haftalık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x100) 73
19. Resim 8 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400) 74
20. Resim 8 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x400) 75
21. Resim 22 Aylık sıçan grubuna ait duodenum kesitinde leptin reseptör antikor tutulumu (İmmünperoksidaz -Hematoksilen x100) 76

I. GİRİŞ

Bağırsaklar, embriyolojik gelişimin 4.haftasının başında, embriyonun baş-kuyruk ve lateral yönde katlanmasına bağlı olarak endoderm ile dōşeli vitellus kesesinin dorsal duvarının embriyonun içine alınarak ilkel bağırsak kanalını oluşturmaya başlamasıyla gelişir. İlkel bağırsak, sefalik bölgede ön bağırsak, vitellus kesesi ile ilişkisini sürdüren orta bağırsak ve klokal membrana kadar uzanan son bağırsaktan oluşan kör sonlu bir tūp şeklindedir. Duodenum; ön bağırsağın distal kısmı ile orta bağırsağın başlangıç bölümünden oluşturulur.^{1,2}

İnce bağırsağın ilk ve en kısa bölümü olan duodenum; geniş ve kısa villuslar, mukozada tek katlı mikrovilluslu prizmatik hücreler ve bu hücreler arasında epitel yüzeyi koruyan salgı yapan goblet hücrelerini içerir. Tunika submukozada ise mideden gelen asitin etkisinden duodenum'u koruyan salgı oluşturan özel bezler olan Brunner bezlerini (gl.submucoae) kapsar.^{8,9}

Bağırsak boyutlarında histolojik farkların belirlenmesinin en bilinen yöntemi villus boyunun ölçülmesidir. Ayrıca duodenal bezler ve goblet hücreleri gibi önemli mukozal oluşumların sayısı ve yapısı ile katmanlarının kalınlık ölçümleri de ilerleyen yaşa koşut olarak farkların belirlenmesine yardımcıdır. Yapılan çalışmalarda insanlarda ve

hayvanlarda villus boyunun ve yüzey alanının proksimal bağırsakta yaşla azaldığı ve villus yapısının değişkenlik gösterdiği, Goblet hücrelerinin ve duodenal bezlerin sayılarının arttığı gösterilmiştir^{52,53,55,58}

Peristaltik hareket ve geri emilim ince bağırsağın proksimalinde son bölümüne karşı daha fazladır. İnce bağırsaktaki salgılamının çoğunluğu lümende kimusun ve duodenum'daki Brunner bezlerinin varlığına bağlıdır. Mide-bağırsak sistemi ve bezlerinde gerçekleşen salgılama ve besin hareketliliğindeki düzensizlikler yaşlanmayla artmaktadır. Bunlar mide –bağırsak bozukluklarının ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar.^{23,24,56,57}

Besin alımını, vücut ağırlığını ve enerji harcanmasını denetleyen leptin , yağ hücrelerinde Ob gen ürünü olarak sentezlenen protein yapıda bir hormondur. Etkisini dokulardaki özgün reseptörleri aracılığı ile gösterir. Leptin reseptörü, sınıf-1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olarak altı farklı leptin reseptör izoformu tanımlanmıştır. Leptin reseptörü ilk kez fare koroit pleksus'unda izole edilmiştir. Reseptör ayrıca hipotalamus, beyin korteksi, beyincik, hipokampus gibi sinir sistemi bölgelerinde ve akciğer, karaciğer, böbrek, kalp, mide, pankreas, dalak, kolon, timus, testis, prostat ovaryum, meme, plasenta, tiroit ve ince bağırsak gibi organlarda gösterilmiştir.

Leptin'in en önemli işlevi beslenme davranışını ve metabolizma hızını düzenlemektir. Ayrıca ısı düzenlenmesi, nöroendokrin ve immün işlevler, puberteye erişim üzerine etkisi, üreme, büyüme, gelişme ve kan yapımı gibi birçok olaya katıldığı da bilinmektedir.^{26,27,29,44,60}

Tüm moleküllerin emilebilecek büyüklükte son ürünlere kadar hidrolizi ve emilimi ince bağırsaklarda yapılmaktadır. İnsanlar gerekli enerjiyi ince bağırsaklardan emilen karbonhidrat, yağ, protein ve sudan sağlar. Vücutta enerji dengesinin sürdürülebilmesi için bu besinlerin uygun oranda ve yeterli miktarda alınmaları gerekir. Bu nedenle ince bağırsağın geçiş yollarından biri iştah ve genel metabolizmayı dolaylı olarak etkiler.

Leptin' in mide-bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol aldığı^{25,29,34,45} ve sıçanlarda ince bağırsak boyunu uzattığı,mukozal kütleyi artırdığı ve emilim işlevlerini geliştirdiği gösterilmiştir.^{50,65,110}

Leptin reseptörü olan Ob-Rb, sıçan ve insan ince bağırsağında immünohistokimyasal olarak belirlenmiştir. Leptin reseptörü, villuslar ve kriptalarda enterositlerin sitoplazmasında, bazolateral plazma membranında, saptanmıştır. Ayrıca insan ince bağırsağında ek olarak enterositlerin fırçamsı kenarında gösterilmiştir.^{25,32,35,45}

Şimdiye değin yapılan çalışmalarda leptin reseptörü ince bağırsakta tanımlanmış olmakla birlikte , leptin reseptörü ve ince bağırsak arasındaki etkileşimi yaşa bağlı olarak inceleyen bir araştırmaya rastlanılamamıştır.

Bu nedenle, biz de bu çalışmada yaşa bağlı olarak immunohistokimyasal yöntemler kullanarak sıçan duodenum'unda leptin reseptörünün olası konumunu ve histokimyasal yöntemler kullanarak yaşlanmayla, sıçan duodenal villus boyu, tunika muskularis kalınlığı, goblet hücre sayısı ve duodenal bezler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. İNCE BAĞIRSAĞIN GELİŞİMİ

Bağırsaklar, embriyolojik gelişimin 4. haftasının başında, embriyonun baş-kuyruk ve lateral yönde katlanmasıyla endoderm ile döşeli vitellus kesesinin bir bölümünün embriyonun içinde kalarak tüp şekilli ilkel bağırsak kanalını oluşturmasıyla gelişir. İlkel bağırsağın kranial kısmı ön,ara bölümü orta ve kaudal kısmı son (arka) bağırsak olarak isimlendirilir. Orta bağırsak, gelişimin bu evresinde omfalomezenterik kanal (vitellin kanal) aracılığı ile vitellus kesesiyle ilişkidir. Başlangıçta daha geniş olan bu kanal embriyonun büyümesiyle iyice daralır ve uzar. Orta bağırsak, vitellin kanal kapandıktan sonra vitellus kesesiyle ilişkisini yitirir ve karın boşluğu içinde yer alır. Ön bağırsak kranial uçta bukkofaringeal membran ile kapatılmıştır. Bu zar 4.haftada yırtılır ve ilkel bağırsak amniyon sıvısıyla ilişkiye geçer. Son bağırsağın distal ucu da kloaka zarı ile kapatılmıştır. Bu zarda 7. haftada yırtılır ve anüs oluşur. Bağırsak kanalı epiteli endodermden, bağırsak duvarının kas, bağ dokusu ve peritoneal yapıları splanknik mezodermden gelişir.^{1,2}

İlkel bağırsaktan gelişen yapılar 4 farklı kısımda incelenir:

1. Bukkofaringeal zardan trakeobronşiyal divertiküle kadar uzanan farinks
2. Farinks'in altından karaciğer tomurcuğuna kadar uzanan ön bağırsak
3. Karaciğer tomurcuğunun kaudalinden transvers kolon'un 2/3 proksimal kısmı ile 1/3 distal kısmının birleşim yerine kadar uzanan orta bağırsak
4. Orta bağırsağın sonlandığı kısımdan kloakal membrana dek uzanan son bağırsak.

Gelişimin ilerleyen evrelerinde ön bağırsaktan; özafagus, mide, duodenum'un 1/3'lük proksimal kısmı, karaciğer, safra kesesi ve pankreas oluşur.

Orta bağırsak ; bağırsak ve mezenterinin hızlı uzaması ile gelişir. Gelişimin 5.haftasında orta bağırsak karın arka duvarına dorsal mezenter ile tutunmuştur ve vitellin kanal aracılığıyla vitellus kesesi ile bağlantılıdır. Orta bağırsak halkasının hızla uzaması ile eş zamanlı olarak karaciğerin büyük bir hacime ulaşması ve bir çift böbreğin varlığı karın boşluğunun bağırsakları barındıramamasına neden olur. Bağırsaklar 6.haftada göbek kordonu içindeki ekstraembriyonik kölom boşluğuna göç

ederler. Bu olaya fizyolojik göbek fıtığı (umbilikal herniasyon) denir. Orta bağırsak halkası göbek kordonu içindeyken kanlanmasını sağlayan a.mesenterica superior eksenini etrafında döner. Dönüş sırasında bağırsak halkası boyca uzamasını sürdürür ve jejunum ve ileum kıvrıntılı bir görünüm alır.

Gelişimin 10.haftasından başlayarak karaciğer ve böbreğin büyüme hızının azalışı ve karın boşluğunun genişlemesine koşut göbek kordonu içindeki bağırsak halkaları karın boşluğu içine geri dönmeye başlarlar. Geri dönüş sırasında bağırsak halkaları saat hareketinin tersi yönünde 180°'lik bir dönüş daha yaparlar. Böylece bağırsaklar toplamda 270°'lik dönüş yapmış olurlar. Jejunum'un proksimal kısmı karın boşluğu içine dönen ilk bölümdür ve son olarak da çekum (caecum) döner. Bağırsaklar karın içine döndükçe mezenterleri karın arka duvarına doğru sıkışır ve parietal periton ile kaynaşarak bağırsak halkaları karın arka duvarına sabitlenmiş olurlar.^{1,2}

Orta bağırsak halkasının kranial kısmından; duodenum'un 2/3'lük distal kısmı, jejunum, ileum'un proksimal kısmı, halkanın kaudalinden ise ; ileum'un distal kısmı, çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon (colon ascendens) ve transvers (enine) kolon'un 2/3'lük proksimal kısmı gelişir.

Duodenum; ön bağırsağın distal kısmı ile orta bağırsağın başlangıç kısımlarınca oluşturulur. Bu iki parçanın birleşim yeri karaciğer tomurcuğunun hemen altındadır. Mide'nin dönüşü sırasında duodenum da dönerek C şeklinde bir halka halini alır ve anatomik konumuna yerleşir.¹

Jejunum ve ileum lümenindeki hücreler gelişimin ikinci ayında hızla bölünerek lümenin kapanmasına neden olurlar. Daha sonra bu hücreler apoptozis ile ortadan kalkar ve lümen yeniden oluşur.

Son bağırsaktan transvers kolon'un 1/3'lük distal kısmı ve inen kolon gelişir.^{1,2}

2. İNCE BAĞIRSAK ANATOMİSİ

Sindirim kanalının en uzun bölümü olan ince bağırsaklar, pilorus'tan başlayarak valva ileocaecalis'e kadar uzanır. Pylorus, ince bağırsak içeriğinin mideye, valva ileocaecalis ise, kalın bağırsak içeriğinin ince bağırsağa geçişini önler. İnce bağırsak, yaklaşık olarak 6-8 m uzunluğundadır. Karın ve pelvis boşluğunda kıvrımlar halinde bulunur. Çapı başlangıç yerinden bitiş yerine doğru gidildikçe daralır.^{3,4}

İnce bağırsaklar, karın boşluğunun orta ve alt kısmında bulunur. Ön tarafta omentum majus ve karın ön duvarı ile komşudur. Küçük bir bölümü pelvis boşluğuna girerek rektum önünde yer alır. İnce bağırsak ; duodenum, jejunum ve ileum olarak 3 bölüme ayrılır. Duodenum'un bulbus'u intraperitoneal, geri kalan kısmı ise ikincil retroperitonealdir. Jejunum ve ileum ise intraperitoneal'dir. ⁴

a. DUODENUM'UN ANATOMİSİ

İnce bağırsağın ilk ve en kısa bölümü olan duodenum, ortalama 23-25 cm uzunluğunda, 3.5 cm çapında ve 110-150 cm³ hacmindedir. Açıklığı sola bakan C harfine benzeyen yarım halka şeklindedir ve C'sinin konkavlığına caput pancreatis oturur.İnce bağırsakların en geniş çaplı, en kısa, en kalın duvarlı ve en az hareketli bölümüdür. Bulbus kısmı dışında, arka yüzü peritonsuz olduğu için karın arka duvarına yapışıktır. Duodenum'un tümü, göbek düzeyinin yukarısında bulunur. ^{4,5}

Duodenum,önden karaciğer ve safra kesesi, kolon transversum, ince bağırsak kıvrımları; arkadan sağ ureter, aorta abdominalis, ductus choledochus, v. porta ve v. cava inferior ; aşağıdan pankreas başı ile komşuluk yapar. ³

Duodenum; pars superior, pars descendes, pars horizontalis (inferior) ve pars ascendes olarak 4 kısımdan oluşur.

Duodenum'un ilk bölümü olan pars superior, en hareketli kısımdır ve yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Pyloris'ten başlar ve safra kesesinin boynu yakınında, pars descendes ile devam eder. Pars superior'un ilk 2-2,5 cm'lik şişkin bölümüne Ampulla (bulbus) duodeni adı verilir. Bursa omentalis'in ön duvarının bir bölümünü oluşturan ampulla duodeni'nin ön ve arka yüzü peritoneum ile örtülü olduğundan (intraperitoneal) hareketlidir. Pars superior'un ikinci yarısının arka yüzü peritonsuz olup karın arka duvarına yapışmıştır. Bu nedenle bu bölümün hareketi kısıtlıdır.

Duodenum'un inen parçası pars descendes, safra kesesi boynundan, L3 vertebranın alt düzeyine değin uzanır. Yaklaşık 8-10 cm uzunluğunda olan bu bölümün sadece ön yüzü peritoneum ile örtülüdür, arka yüzü peritonsuzdur. Pars descendes retroperitoneal yerleşimli olup, mesocolon transversum'u çaprazlar.

Duodenum'un üçüncü bölümü pars horizontalis (inferior), yaklaşık 8-10 cm uzunluğunda olup, L3 vertebra'nın sağ tarafından başlar, vena cava inferior'un önünden geçerek sola ve biraz da yukarı doğru uzanır. Ön yüzü; peritoneum aracılığı ile ince bağırsak kıvrımları ile

komşudur. Arka yüzü; solda kalan peritonlu küçük bir alan dışında peritonsuzdur.Üst yüzü pankreas, alt yüzü ise jejunum kıvrımları ile komşudur.

Yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olan duodenum'un son parçası pars ascendes, aorta'nın ön yüzünün sol yarısında veya biraz sol tarafında yer alır. L2 vertebra'nın üst düzeyine doğru ilerleyerek sola kıvrılır. Bu kıvrım yerine flexura duodenojejunalis denir. Pars ascendes ve flexura duodenojejunalis, ligamentum suspensorium duodeni (Treitz bağı) ile karın arka duvarına asılmıştır.^{4,5}

Duodenum'un Arterleri: Duodenum'un duvarları damar desteği yönünden oldukça zengindir. Duodenum'un üst yarısı arteria gastroduodenalis'in dalı arteria pancreaticoduodenalis superior, alt yarısı ise arteria mesenterica superior'un dalı arteria pancreaticoduodenalis inferior tarafından beslenir .Ayrıca arteria gastrica dextra, arteria supraduodenalis, arteria gastromentalis dextra'dan da duodenum duvarına dallar gelir. Duodenum'un üst bölümü,arteria hepatica propria'dan da dallar alır. Bu dallar omentum minus'un sağ bölümünde seyrederler.^{4,5}

Duodenum'un Venleri: Duodenum'un venleri v.splenica (lienalis), v.mesenterica superior ve v.portae'ye açılır.⁴

Duodenum'un Lenf Damarları: Duodenum'un ön ve arka yüzlerinde bulunan lenf damarları kendi aralarında bolca anastomoz yaparlar.Ön tarafta yer alan lenf damarları arterleri izleyerek nodi lymphatici pancreaticoduodenales superiores ile nodi lymphatici pylorici'ye açılırlar. Bu lenf düğümlerinden de nodi lymphatici coeliaci'ye katılırlar. Duodenum'un arka yüzündeki lenf damarları nodi lymphatici mesenterici inferiores'e açılırlar.^{4,5}

Duodenum'un Sinirleri: Duodenum'un sinirleri plexus coeliacus ve plexus mesentericus superior'dan çıkan sempatik ve parasempatik (nervus vagus) sinir liflerinden gelir.⁵

b. JEJENUM ANATOMİSİ

İnce bağırsağın duodenum'dan sonra gelen bölümleri jejunum ve ileum,yaklaşık 6-7 metre uzunluğunda olup, L2 vertebra düzeyinde bulunan flexura duodenojejunalis'ten başlar,kalın bağırsakla birleştiği ostium valva ileocaecalis'e kadar uzanır. İnce bağırsağın 2/5 proksimalini yapan jejunum, mesenterium denilen yelpaze şeklinde iki katlı bir periton yaprağı ile karın arka duvarına asılıdır. Jejunum'un , mesenter'in tutunduğu şerit biçimindeki dar çizgisi dışında her tarafı peritonla örtülüdür. Karın boşluğu içinde kıvrımlar yaparak yerleşmiş olan ileum ve jejunum arasında kesin bir sınır yoktur.⁵

Jejunum'un çapı yaklaşık 4 cm'dir. İleum'a karşı duvarı daha kalın ve damar desteği daha fazladır. Damarlarının daha çok olması nedeniyle rengi daha kırmızıdır. Jejunum'un mukozasındaki enine plikalar ve villus intestinales'ler daha büyük ve daha kalındır. Jejunum'da tekli lenf düğümlerinin oluşturduğu yapı folliculi lymphatici solitarii adını alır. Bu yapılar jejunum'un üst kısımlarında ve ileum'un distal yarısında daha çok sayıda bulunur.^{4,5}

Jejunum'un büyük kısmı karın boşluğu içinde regio umbilicalis'te yer alır.⁵

c. İLEUM ANATOMİSİ

Duodenum'dan sonraki ince bağırsak bölümünün 3/5 'lik distal kısmını oluşturur. İleum'un çapı başlangıçta 3-3.5 cm iken distale doğru gidildikçe azalır. Duvarı ince ve daha az damarlıdır. Bu nedenle mukoza daha soluk görölür. Enine plikalar jejunum'dakilere karşı daha küçük ve seyrektr. İleum'da kümeler oluşturan lenf follikülleri, folliculli lymphatici agregati (Peyer plakları veya tonsilla intestinalis) adını alır. Uzunlukları 2-12 cm arasında değişen Peyer plakları, mesenter'in tutunduğu kenarın tam karşıısında bulunur.^{4,5}

İleum'un büyük bölümü karın boşluğu içinde regio pubica ve pelvis boşluğunda yer alır. İleum sağ fossa iliaca'da ,caecum'un medial duvarına valvula ileocaecalis ile açılarak sonlanır. İleum karın arka duvarına mesenter ile asılı olduğundan serbestçe hareket edebilir.⁵

Meckel Divertikülü (Diverticulum İlei) :

İleum'un mezenterisiz yüzünde,valva ileocaecalis'ten yaklaşık 50-80 cm yukarıda bulunan, 5 cm uzunluğundaki Meckel divertikülü ; Ductus omphalomesentericus'un (vitellin kanalın) embriyonik kalıntısıdır. Görülme sıklığı % 2 olan dar bir bağırsak uzantısıdır. Karın ön duvarına veya diğer bağırsak bölümlerine fibröz bir bant aracılığıyla bağlı bulunabilir.Bu da bağırsak düğümlenmesine (ileus) neden olabilir. Bazı durumlarda ise bir yere tutunmaz ve hareketli olur.

Jejunum ve İleum'un Arterleri: Jejunum ve ileum'u arteria mesenterica superior'un dalı olan aa.jejunales ve aa.ileales besler. Bu damarlar mesenter'in iki yaprağı arasında bulunur ve bağırsak duvarına mesenter'in yapıştığı kenardan girerler. Bağırsakta, tunika muskularis ve tunika seroza arasında uzanırlar. Buradan tunika muskularis'i delen dallar hem tunika muscularis'i besler,hem de tela submukoza'da ağ oluşturur.Bu damar ağından ayrılan ince dallar, bağırsak bezlerine ve villuslara dallar gönderir.⁴

Jejenum'un damarları mesenter içinde bir ya da iki arter kavisi oluşturduktan sonra uzun damarlar şeklinde arteriae recti adı verilen kavislerden çıkarak bağırsak duvarına ulaşırlar. A.recti, jejenum'da daha uzun, düzgün ve daha fazla sayıdadır. İleum'da ise damarlar mesenter içinde dört ,beş yada daha fazla arter kavsi oluşturarak kısa dallar aracılığı ile bağırsak duvarına ulaşırlar.⁵

Jejenum ve İleum'un Venleri: Jejenum ve ileum'un venleri v.mesenterica superior'a boşalır. V.mesenterica superior duodenum'un pars horizontalis'ini ve pankreas'ın processus uncinatus'unu ön taraftan çaprazlar. Pankreas'ın boyun kısmının arkasında vena splenica ile birleşerek vena portaehepatis'e dökülürler.⁴

Jejenum ve İleum'un Lenf Damarları : Tunika mukoza ve tunika muscularis'te iki ağ oluştururlar. Tunika mukozadakiler villi intestinales'in ortasındaki vasa lymphaticum centrale'dan (lakteal damar) başlar ve tunika muscularisdeki lenfatik ağ ile birleşir. Daha sonra mezeterin iki yaprağı arasındaki nodi lymphatici mesenterici'ye ve nodi lymphatici mesenterici superiores'e açılırlar. İleum'un son bölümünün lenf damarları nodi lymphatici ileocolici'ye açılırlar.⁵

Jejenum ve İleum'un Sinirleri : Parasempatik sinir lifleri nervus vagus'tan, sempatik sinir lifleri n.splanchnicus'lardan gelir. Sempatik ve parasempatik sinir lifleri önce plexus coeliacus, daha sonra plexus mesentericus superior ile bağırsak duvarına ulaşırlar. Kas katmanları arasında plexus myentericus'u (Auerbach), tela submukoza'da plexus submucosus'u (Meissner) oluştururlar. Sempatik lifler,bağırsağın peristaltik hareketlerini baskılarken, sfinkterleri kasarlar. Parasempatik etki ise, peristaltik hareketleri ve bezlerin salgısını artırırken sfinkterleri gevşetir.⁵

3. İNCE BAĞIRSAK HİSTOLOJİSİ

İnce bağırsak, sindirim borusunda en uzun parçadır. Yaklaşık 6-8 m uzunluğunda olup pilor ve çekum arasında uzanır. Proksimalde duodenum, ortada jejenum ve distalde ileum olarak üç farklı histolojik bölüme sahiptir. İnce bağırsak, sindirimin yapıldığı ve endokrin salgının oluşturulduğu son bölümdür. İnce bağırsakta emilim yüzeyini genişletmek için çeşitli yüzey farklanmaları; dairesel katlantılar (Kerkring valfleri / valvulae conniventes,plika sirkularis), bağırsak villusları ve mikrovilluslar vardır. Dairesel katlantılar yüzeyi 3, villuslar 10, mikrovilluslar 20 kat büyütür. Tümü birden yüzeyi 600 kat artırarak 200 m²'lik alan oluştururlar.^{8,9,10}

Dairesel katlantılar (Kerkring Valfleri)

Çıplak gözle görülebilirler..Tunika mukoza ve submukozanın birlikte yaptığı sirküler, spiral yada yarım ay şeklinde katlanmalardır. Her plika ,lümeni 1/2 ya da 2/3 oranında dolandır. Bunlar pilor'dan 5-6 cm sonra görülmeye başlarlar. Duodenum'un ilk 5 cm'lik bölümü dışında çok sayıda ve uzun katlantılar gözlenir. Jejunum'da sıktır ve iyi gelişmişlerdir.^{5,9,10} Jejunum'un proksimal bölümünde çok sayıda ve büyüktürler. Buradan ileum'un ortasına kadar olan bölümde sayıları giderek azalır ve küçülürler. İleum'un distal bölümüne doğru da kaybolurlar.Dairesel katlantılar emilim yüzeyini 2-3 kat arttırılar.⁴

Villuslar

Dairesel katlantılar mikroskopik olarak incelendiğinde mukoza yüzeyinde 0,5 -1,5 mm uzunluğunda bağırsak villusları görülür. 1 mm²' de 10-40 adet villus bulunur. Damardan zengin küçük parmak şeklinde çıkıntılar olan villuslar, ince bağırsağın tüm yüzeyinde bulunur ve bağırsağın iç yüzeyine kadife görünümü verirler. Duodenum ve jejunumda çok sayıda geniş ve yassı, ileumda sayıları az ve silindir şekillidirler.^{4,8,9}

Mikrovilluslar

Mikrovilluslar, bağırsak villuslarının üzerini örten epitel hücrelerinin apikal yüzündeki yüzey farklanmasıdır. Bir miktar sitoplazma ile birlikte hücre zarının lümenine doğru yaptığı parmaklı çıkıntılardır. Uzunlukları 1 μm ; çapları ise 0,5 μm 'dir. Mikrovillusların yüzeyinde glikokaliks örtüsü bulunur. Mikrovilluslar ve glikokaliks karmaşığı ışık mikroskopunda kolayca görülür. Mikrovilluslar hücre yüzeyine dik ve birbirlerine koşut yerleşmişlerdir ve eşit boydadırlar. Bu nedenle çizgili kenar olarak isimlendirilirler. Bağırsak örtü epitelinde 1mm² de yaklaşık 3000-4000 adet mikrovillus bulunur.^{8,9,12,13}

Hücre zarıyla çevrili bulunan her bir mikrovillusun içinde 35-40 adet aktin filamanı vardır. Mikrovillusun uzunluğuna koşut duran aktin filamanları fimbrin ve villin ile çapraz bağlı halde bulunurlar. Aktin demetinin iç kısmı; plazma membranına myozin 1 ve kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmodulin ile sıkıca tutunur. Her bir aktin demeti, spektrin'in bağırsak izoformu aracılığıyla hücrenin apikal kısmına doğru uzanır. Bazalde sitokeratin içeren ara filamanlarla bağlantıdadır. Spektrin ve sitokeratin birlikte terminal ağı oluştururlar. Terminal ağın görevi; mikrovillusun şeklini ve yukarı doğru dik durma durumunun sürekliliğini sağlamaktır.^{12,14}

Bağırsaklar histolojik olarak; içten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olarak 4 katmandan oluşur.

TUNİKA MUKOZA

Epitel, lamina propria ve lamina muskularis mukoza katmanlarını içerir.

Epitel

Tek katlı prizmatiktir . 6 tip hücre kapsar: emilim yapan hücreler (epitheliocytus columnaris), Goblet hücreleri (exocrinocytus caliciformis), enteroendokrin hücreler (endocrinocytus gastrointestinalis), kök hücreler (epitheliocytus nondifferentiatus, farklanmamış hücreler), M-hücreleri (microfold hücreler, membran hücreleri), Paneth hücreleri (exocrincytuscum granulis acidophilicus) ^{6,8}

1. Emilim yapan hücreler (epitheliocytus columnaris,enterosit):

Epiteldeki hücrelerin çoğunluğunu oluşturan prizmatik şekilli bazalde yerleşik oval çekirdekli hücrelerdir.⁸ Esas işlevleri; son sindirim ürünlerinin ve suyun emilimidir. Ayrıca yüzeyi korurlar ve yağ asitlerini trigliserit ve şilomikronlara çevirirler. ^{8,9} Hücrenin apikal yüzünde çizgili

kenarı oluşturan mikrovilluslar bulunur. Apikal sitoplazmada iyi gelişmiş terminal ağ görülür. Hücre sitoplazmasında iyi gelişmiş Golgi kompleksi, mitokondriyonlar, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları vardır. Ayrıca serbest ribozom ve lizozomları kapsarlar.⁸ Epitel hücrelerinin yan yüzlerinde sıkı ve ara bağlantılar ile desmozom ve nekzuslar izlenir. Sıkı bağlantı birimleri, lümen den lamina propria'ya madde geçişini engeller. Yan yüzün bazale yakın bölgelerinde interdigitasyonlar bulunur. Bunlar taşıyıcı enzimlerin arttırılmasını sağlar.⁹

2. Goblet hücreleri (exocrinocytus caliciformis,kadeh hücreleri): Emilim yapan prizmatik hücreler arasında serpilmiş olarak bulunan Goblet hücreleri, tek hücreli endoepitelyal bezlerdir. Goblet hücrelerinin sayısı, duodenum'dan ileum'a doğru gidildikçe artar. Hücrenin bazal kısmı dardır ve yassılmış çekirdek burada yer alır. Granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ,serbest ribozomlar ve Golgi kompleksi iyi gelişmiş olup, kuvvetli bazofilik boyanan bazal sitoplazmada yerleşiktir. Hücrenin 2/3'lük apikal kısmı, açık boyanan salgı granülleriyle dolu olması nedeniyle genişlemiştir. Hücrenin apikal yüzünde az sayıda düzensiz mikrovilluslar görülür. Goblet hücreleri, epitel yüzeyinde kaygan ve koruyucu bir etki yapan mukusu salgırlarlar.⁸ Apikal sitoplazmaları Golgi kompleksinden sentezlenen musinojen granülleri ile doludur. Musinojen granüller, ince bir zarla çevrelenmiştir ve granül zarının hücre zarıyla kaynaşması ile içerik lümene verilir. Musinojen ekzositozla hücre dışına

salındığında lümendeki su ile hidrate olarak mukusu oluşturur. Bu hücrelerinin yaşamları oldukça kısadır; musinojen salgıladıktan sonra öldüklerine inanılır.^{9,14,15}

3. Enteroendokrin hücreler (endocrinocytus gastrointestinalis, Argentophilus hücreler): İnce bağırsak hücre topluluğunun % 1 'ini oluştururlar. Bağırsak bezlerinin (Lieberkühn kriptaları) bazalinde bulunurlar. Sayıları duodenumdan ileum'a gidildikçe azalır. Enteroendokrin hücreler, sitoplazmanın bazal kısmında yerleşmiş olan ince granülleri ve granüllerin üst kısmında yer alan çekirdekleri ile epitel hücrelerinden ayrılırlar. Bu hücreler gümüş ve krom tuzlarıyla boyandıkları için Arjentaaffin yada Arjirofilik hücreler olarak da bilinirler.^{6,8,11} Enteroendokrin hücrelerin bir çoğu biyojenik monoaminlerin öncü yapılarını alıp dekarboksile ettikleri için APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücreler olarak tanımlanır.¹¹ Parakrin etkili doku hormonu salgıladıklar için DNES (diffuz nöroendokrin sistem)hücreleri olarak da isimlendirilir.Salgılarını kana yada hedef hücreye verirler. Açık ve kapalı olarak 2 farklı enteroendokrin hücre tipi vardır: Açık tip hücreler ,lümene kadar ulaşırlar ve hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovilluslar bulunur.Açık tip hücrelerin görevi lümen içeriğini denetlemektir. Kapalı tip hücrelerde apikal yüz epitel hücrelerle örtülüdür ve lümene ulaşamazlar.^{8,9,13} Bu hücreler, gastrik inhibitör peptid, sekretin, motilin ve kolesistokinin de yer aldığı hormonları salgırlar. Bu hormonlar,

gastrik ve pankreatik salgıların salınımını, bağırsak hareketlerini ve safra kesesinin kasılmasını denetler.¹¹

4. Kök hücreler (epitheliocytus nondifferentiatus, farklanmamış hücreler) : Kriptaların alt yarısında bulunan mitoz bölünme erkleri çok yüksek olan hücrelerdir. Goblet ,Paneth ve epitel hücrelerine farklanarak onların yenilenmesini sağlarlar. Yeni oluşan hücrenin villusun tepesine kadar ilerleyip yerleşme süresi yaklaşık 5-7 gündür. Kök hücrelerin sitoplazmalarında birkaç serbest ribozom, bazal yerleşimli ökromatik çekirdek, apikalinde salgı granülleri, mitokondriyonlar ve granüllü endoplazma retikulum tubulusları görülür.^{9,13}

5. Paneth hücreleri (exocrincytus cum granulis acidophilicus) : Bağırsak bezlerinin en büyük hücreleridir. Eozinofilik boyanırlar. Piramidal şekillidirler. Bağırsak bezlerinin tabanında yerleşiktirler. Ortalama yaşam süreleri yaklaşık 20 gündür. Paneth hücreleri epitelin lümene bakan yüzeyini patojen mikroorganizmalardan koruyan; tümör nekroz faktör α (TNF α), lizozim ve defesin gibi hücre ürünlerini salgırlar. Kalın bağırsakta sayıları azdır. Sayılarının artması patolojik olgu göstergesidir. Sitoplazma asidofiliktir. İyi gelişmiş Golgi kompleksine, granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarına, çok sayıda ve büyük mitokondriyonlara sahiptirler. Apikal sitoplazmadaki salgı granülleri homojendir. Paneth hücreleri ince bağırsak florasını denetler.

İmmunohistokimyasal olarak Paneth hücrelerinin salgı granüllerinde bakteri hücre duvarını eriten lizozim enzimi, glikoproteinler, arjinin'ce zengin protein ve çinko varlığı belirlenmiştir.^{8,9,10,11,13}

6. M hücreleri (microfold hücreler, membran hücreleri) :

Bağırsak lümeninden lamina propria'ya antijen taşıyan ve fagositoz yapan özelleşmiş epitel hücreleridir. Lenf follikülü kümelerinin (Peyer plakları) üzerindeki prizmatik epitel hücreleri arasında bulunurlar. Yassı şekillidirler. Üst ve alt yüzlerinde çok sayıda invaginasyonlar görülür. Alt yüz invaginasyonları içinde çok sayıda B lenfositler bulunur. Bu hücreler endositozla antijenleri alır ve alttaki lenfoid dokuya geçirirler. Bazal laminanın sürekliliğini yitirmesi, lamina propria ile M hücreleri arasında geçişi kolaylaştırmaktadır.^{8,9,10} Mukozal bağışıklığın korunmasında, antijen toleransında ve bazı hastalıklara karşı korunmada M hücreleri önemli rol oynar. Antijen lenfositlere ulaştınca GALT (mide bağırsak sistemi ile ilişkili lenfoid doku) uyarılır. GALT, sindirim kanalının immunolojik bir engeldir. Antikor salgılayan plazma hücreleri, makrofajlar ve çok sayıda lenfosit sindirim kanalının lamina propria'sında yoğun olarak bulunurlar.^{10,13,14,15}

Lamina propria

Epitelin altındaki gevşek bağ dokusu katıdır. Epitelin altında başlayarak lamina muskularis mukozaya kadar uzanır. Damar ağlarından ve retiküler liflerden zengindir. Lamina propria'da makrofaj, fibroblast, eozinofil, lökosit, lenfosit ve farklı gelişim evrelerinde plazma hücreleri yoğunudur. Lamina propria'da; epitelin altındaki bağ dokusuna doğru yapmış olduğu girintilerden oluşan bağırsak bezleri (Lieberkühn bezleri) bulunur. Bezlerin çevresi gevşek bağ dokusu ile doldurulmuştur. Lamina propria epitelden belirgin bir bazal laminayla ayrılmıştır. Burada ayrıca lenfatik ağa yönelen kör sonlu lenf damarlar (lakteal) bulunur. İleum lamina propria'sında diğer bölümlerden farklı olarak Peyer plakları (folliculi lymphatici agregati) görülür. ^{8,10,11}

Lieberkühn Bezleri

Basit ya da dallı tübüler yapıda bezlerdir . Villusların arasındaki boşluklara açılırlar. Bezlerin epiteli, epitel katının devamıdır. Bu bezlerin çevresi gevşek bağ dokusu ile kuşatılmıştır. Bağırsak bezlerinde; emilim yapan prizmatik hücreler, kök hücreler, Goblet hücreleri, Paneth ve enteroendokrin hücreler bulunur. Bezin üst yarısında, emilim yapan hücreler ve Goblet hücreleri yer alırken, bezin alt yarısında emilim yapan

hücreler ile birkaç tane Goblet hücresi, farklanmamış kök hücreler ve enteroendokrin hücreler gözlemlenir.⁹

Lamina muskularis mukoza

Tunika mukozanın en dış katmanıdır. Yaklaşık 38 µm kalınlığındadır. İçte enlemesine dışta uzunlamasına düzenlenmiş düz kas hücrelerinden ve elastik liflerden oluşur. İç tabakadaki kas hücrelerinin bir hücre sırası villus içinden epitelin bazal laminasına kadar uzanır. Kaslar sindirim sırasında kasılırlar. Bu kasılma villus boyunun kısalıp uzamasını sağlayarak besinin emilimine yardımcı olur.^{8,9}

TUNİKA SUBMUKOZA

Elastik liflerden zengin düzensiz sıkı bağ dokusudur. İçinde büyük kan ve lenf damarları ile sinirler; yer yer de yağ doku kümeleri bulunur. Epitel tabakasının yakınında ve düz kas tabakası içinde bulunan sinir sonlanmalarından, bağırsak içeriğinin bileşimine ve bağırsak duvarının genişleme derecesiyle ilgili uyarıları alan nöron gruplarından oluşan submukozal pleksus'u (Meissner) içerir. Duodenum'a özgü olarak bu katmanda özel bezler (glandula submucosae, Brunner bezleri) bulunur. Bez hücrelerinde bazalde yerleşik granüllü endoplazmik retikulum

tubulusları ve çok sayıda mitokondriyonlar, Golgi kompleksi ve yassılaşımış çekirdek izlenir.^{8,9,10,11}

TUNİKA MUSKULARİS

Bu kat içte enlemesine dışta uzunlamasına yerleşim gösteren düz kas hücrelerinden yapılmıştır. İki kas katı arasındaki gevşek bağ dokuda myenterik (Auerbach's) sinir pleksus'u ,kan ve lenf damarları bulunur. İç dairesel kas katmanının kasılması mideden gelen besinlerin sindirim enzimleriyle karışmasını ve mukoza ile ilişkisini sağlar. Dıştaki uzunlamasına kas katmanının kasılması ise bağırsak içeriğinin lümende ilerlemesine yardımcı olur.^{8,9,10}

TUNİKA SEROZA

Duodenum'un ikinci ve üçüncü kısımları dışında ince bağırsaklar periton ile sarılmışlardır.Tunika seroza tek katlı yası mezotel hücreleri ve altındaki ince gevşek bağ dokusu tabakası olan tela submukoza'dan oluşur. Bağ dokusunda kan ve lenf damarları ve damarlar yakınında mast hücreleri içerir.^{8,9,14}

a. DUODENUM

İnce bağırsağın birinci bölümü duodenum, ortalama 25 cm uzunluğunda olup ince bağırsağın en kısa, en geniş çaplı, en kalın duvarlı ve en az hareketli olan bölümüdür. Histolojik olarak; içten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olarak 4 katmandan oluşur.^{4,9} Tunika submukoza tabakasında Brunner bezlerini içermesi duodenum'un diğer bölümlerden ayırdedilmesini sağlar. Villuslar daha geniş ancak kısadır. Adventisya ,seroza'dan daha yoğundur. Paneth hücreleri bezlerin alt kısımlarında gözlemlenir.¹⁴

Brunner bezleri

Brunner bezleri, dallı tubuloalveolar tiptedir. Tek katlı prizmatik epitelden yapılmışlardır. Bu bezlerin boşaltım kanalları tunika muskularis mukozaya girer ve salgılarını Lieberkühn kriptalarının bazal kısımlarından duodenum lümenine verirler. Parasempatik etki yapan ve midede salgılanan asitin etkisinden duodenumu koruyan, alkali özellikte mukus salgırlar. Aynı zamanda pankreas'a enziminin etkisi için pH' sını normal düzeye indirici etki yapar .Brunner bezlerinden salgılanan alkali salgılar, sindirim enzimlerinin sürekli işlevi için uygun ortamı sağlar ve bir polipeptid hormonu olan ürogastron'u salgırlar. Bu hormon midedeki

parietal hücrelerce salgılanan hidroklorik asit'i baskılar ve epitel hücrelerinde mitotik erki artırır.^{8,9,10,11}

b. JEJENUM

İnce bağırsağın duodenum'dan sonra gelen bölümüdür. Histolojik olarak; içten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olarak 4 katmandan oluşur.^{4,9} Villusları uzun parmaksı biçimdedir. Villusların en iç kısmında iyi gelişmiş bir merkezi lakteal içerirler. Jejunum submukoza tabakasında bez bulunmaz.¹⁴

c. İLEUM

İnce bağırsağın jejunum'u izleyen distal bölümüdür. Histolojik olarak; jejunum ile aynı katmanlardan oluşur.^{4,9} Peyer plaklarının bulunması ileum'un tanınmasına yönelik belirgin bir özelliğidir. Brunner bezleri içermez. Villuslar jejunumdakilere karşın daha kısadır.¹⁴

Peyer Plakları

İleum 'un belirleyici bir özelliği, Peyer plakları olarak adlandırılan mukozada ve kısmen submukozada yer alan lenf folliküleridir. Mide bağırsak sistemi ile ilişkili lenfoid dokunun (gut-associated lymphoid tissue-GALT) temelini bunlar oluşturur. Bir Peyer plağı, korona ve germinal merkez olarak 2 esas bölüm içerir. Peyer plakları follikül ile ilişkili M hücreleri ve enterositlerden oluşmuş bir epitelle örtülüdür. Korona kısmı IgD dışında tüm immunoglobülin izotiplerini sentezleyen B lenfositlerini kapsar. Germinal merkez IgA pozitif B lenfositleri, CD4 pozitif T lenfositler ve antijen sunucu hücreleri içerir. Follikül ile ilişkili epitelde özelleşmiş bir epitel hücresi olan M-hücresi ve dendritik hücre vardır. M-hücreleri sürekli olarak bağırsak lümenindeki antijenleri seçer ve sindirirler. Lenf follikülleri bir araya gelip birleşebilirler ve aralarındaki sınır genelde ayırt edilemez. Folliküller, lamina propria'nın yaygın lenfatik dokusundan gelişir ve folliküllerin mukoza yüzeyine ulaştığı bağırsak lümeni bölgesinde villuslar bulunmaz.^{13,14}

4. İNCE BAĞIRSAK FİZYOLOJİSİ

İnce Bağırsak Hareketleri

İnce bağırsaklarda karıştırıcı ve ilerletici (peristaltizm) hareketler görülür. İnce bağırsağın bir bölümü kimus etkisiyle genişleyince belirli bölgelerde kasılmalar olur. Bu kasılmalar bağırsağı segmentlere ayırır. Segmentlerin kasılmasıyla kimus dakikada 2-3 kez parçalara bölünerek salgıyla karışır. Peristaltizm ise bağırsağın her bölümünde görülebilir. İnce bağırsağın proksimalinde, son bölümüne karşın daha hızlıdır. Peristaltik hareket aynı zamanda kimusun mukoza boyunca yayılmasını sağlar.^{23,24}

Salgılama

İnce bağırsağın tüm yüzeyi boyunca yerleşmiş bulunan Lieberkühn kriptalarındaki Goblet hücreleri yüzeyin korunmasında ve kayganlaştırmada etkili mukus salgırlarken, çok sayıdaki enterositler de kriptalar içine bol miktarda su ve elektrolit salgırlar. Enterositlerin salgı ürünlerinde; tripsinojen'i tripsin'e çeviren enterokinaz, peptidleri aminoasitlere parçalayan peptidaz, disakkarit'leri monosakkarit'lere yıkan sakkaroz, maltaz, izomaltaz ve laktaz bulunur. Bunların yanı sıra, nötral yağları gliserol ve yağ asitlerine yıkan intestinal lipaz da bulunmaktadır..

İnce bağırsaklardaki salgılayanın çoğunluğu lümende kimus'un varlığına bağlıdır. Lümendeki kimus miktarı arttıkça salgılama da artar. Ayrıca duodenum'da bulunan Brunner bezleri de bol miktarda mukus salgırlar. Bu salgı duodenum duvarını asidik mide sıvısının zararlı etkisinden korur.

İnce Bağırsakta Sindirim ve Emilim

Besin maddelerinin ağızla başlayıp mide'de süren sindirimleri, ince bağırsakta son aşamayı geçirir. İnce bağırsak mukozasından ve pankreastan salınıp duodenum'a dökülen sindirim enzimleri ve karaciğerden salınıp yine duodenum'a dökülen safra tuzları , besin maddelerinin parçalanmalarını sağlarlar. İnce bağırsakta sindirim için yüzeyi genişleten plikalar, villuslar ve mikrovilluslar mukozanın emilim yüzeyini 1000 kat arttırırlar. Mide- bağırsak sisteminde madde emilimi aktif taşınım , difüzyon ve olasılıkla çözücü sürüklenmesi ile gerçekleşir

Karbonhidratların Sindirimi ve Emilimi

Besinlerle alınan karbonhidratlar ; polisakkarit ve monosakkaritlerdir. Ağızda parotisten salgılanan pityalin, ince bağırsaklara pankreas'ın alfa amilazı, ince bağırsak mukoza hücrelerinin glukoamilaz, alfa dekstrinaz ,laktaz ve sükröz enzimleri karbonhidratları sindirirler. Bu

enzimler disakkaritleri laktoz ,sakkaroz,maltoz'a ve diğerk küçük glukoz polimerlerini de monosakkaritlere parçalar.

Besinlerle alınan karbonhidratlar, pankreas amilaz ile sindirildikten sonra ince bağırsaklarda genellikle disakkarit karbonhidratlar maltoz,sükroz ve laktoz halinde bulunurlar. Disakkaritler mikrovillus membranını geçerken monosakkaritlere parçalanırlar. Büyük bir bölümü monosakkaritler halinde aktif taşıma ile çok az bir kısmı da disakkaritler halinde emilir. Emilen monosakkaritlerin büyük kısmı glikoz oluşturur. Glukoz ve galaktoz çok hızlı emilirler ; fruktoz, mannoz ve pentozlar yavaş emilirler. Fruktoz emilimi kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşir.

Proteinlerin Sindirimi ve Emilimi

Besinlerdeki proteinler mide ve ince bağırsaklarda peptidlere ve amino asitlere parçalanırlar. Alınan proteinlerin sindirimi ve Emilimi çok hızlı olur ve % 90 kadarı sindirilir. Protein sindiriminin en büyük bölümü duodenum ve jejunum'da gerçekleşir. Proteinlerin küçük bir kısmı pankreas sıvısıyla amino asitlere kadar sindirilirken ; bir çoğu dipeptid, tripeptid ve daha büyük peptidler halinde kalır.

Esas olarak protein sindirimi duodenum ve jejunum'un villuslarını kaplayan enterositlerce gerçekleştirilir. Enterositlerin mikrovilluslarının hücre zarında bulunan peptidazlardan, aminopolipeptidaz ve dipeptidazlar büyük polipeptidleri sindirim kanalı boyunca tripeptid, dipeptid ve amino asitlere parçalarlar. Emilen son protein sindirim ürünlerinin % 99'undan fazlasını oluşturan aminoasitler buradan kana geçerler.

Proteinler çoğunlukla amino asitler halinde ,az miktarda peptid olarak epitel hücrelerinin apikal membranından emilirler. Amino asitlerin aktif olarak taşınması sodyum'a bağlıdır.

Yağların Sindirimi ve Emilimi

Besinlerle alınan yağların çoğunluğu trigliserid halindedir. Yağların sindirimi esas olarak ince bağırsaklarda gerçekleşir. Karaciğerden salgılanan safra tuzları ve fosfolipid lesitin ince bağırsakta yağların küçük parçacıklara ayrılmasını sağlar. Yağlar,küçük parçacıklara ayrıldıktan sonra emülsiyon adını alırlar. Duodenum'da iyi bir emülsiyon haline gelirler ve pankreatik lipaz tarafından parçalanırlar.

Yağlar monogliserid ve serbest yağ asitlerine sindirildikten sonra, safra tuzlarının yardımıyla eriyik hale gelirler ve böylece enterositlerin hücre zarından geçebilirler. Safra tuzlarının varlığında yağların % 97 'si emilirken ,safra tuzlarının yokluğunda emilim %40-50 oranındadır.

Su ve İyonların Emilimi

İçme yoluyla yada besinlerle vücuda alınan suyun büyük bir bölümü ince bağırsaklarda geri emilir. Suyun geri emilimi basit difüzyon ile olur. Su, osmotik dengeyi sağlamak için bağırsak lümeninden bağırsak hücrelerine pasif olarak geçer ve kana verilir.

Elektrolitlerin geri emilimi de büyük oranda ince bağırsaklarda olur. Bu geri emilim özellikle ince bağırsağın proksimalinde daha fazladır. Sodyum,potasyum,kalsiyum,magnezyum ve demir aktif olarak emilirler. Günde ortalama 25-35 gr sodyum emilimi, epitel hücreleri içinden hücrelerin yan yüzleri yoluyla parasellüler alana sodyum'un aktif taşınmasıyla sağlanır. Sodyum'un bir kısmı klorür iyonlarıyla taşınır.Klorür iyonlarının emilimi ,sodyum iyonlarına bağlı pasif difüzyonla gerçekleşir. Pankreas ve safradan gelen bol miktarda bikarbonat iyonu da bağırsağın üst bölümünde emilir. Bunun dışında kalsiyum iyonları vücudun gereksinimine göre özellikle duodenum'dan aktif olarak emilirler.^{23,2}

5. LEPTİN

Leptin ,1994 yılında bulunan, vücutta özel reseptörleriyle birleşerek vücut ağırlığını, besin alımını ve enerji harcamasını denetleyen, yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Yunanca leptos kelimesinden türetilmiştir ve “ ince, zayıf ” anlamına gelmektedir.^{26,27,29,34,35,47}

Leptin , üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış ve araştırma sonuçları hayvan ve insanlarda yiyecek alımı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde çok önemli olan bu hormonunun önemini vurgulamaktadır.

Leptin ; yiyecek alımı ve obezitede enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim ve üremede, kan yapımı, immünite , mide-bağırsak işlevleri ,sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kan damarı gelişimi, kardiyovasküler sistem, üriner sistem ve osteogenezis’de rol oynamaktadır.^{29,60,63,64}

Leptin, birincil olarak yağ hücresinde (adipositlerde) ob- gen’i tarafından m RNA ‘ya kodlanarak üretilir. Ob (obesite) geni sıçanlarda 6’ıncı kromozomda bulunur. İnsanlarda ise 7. kromozom’un uzun kolunun 31.bölgesindedir. (7q 31) Leptin’in m RNA ekspresyonu dokuya özgüdür.

Leptin mRNA'sı in situ hibridizasyon , hücre fraksizasyonu ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak adipositlerde eksprese edilmiştir. ^{26,29,50,63,65}

Leptin'in yağ hücrelerinden salgılandığının gösterilmesinden sonra bir çok dokuda leptin salgılandığı bulunmuştur. Leptin reseptörü ayrıca plasentada trofoblast hücrelerince üretilir ve mide –bağırsak sisteminde midede esas hücrelerin pepsinojen granüllerinde ve endokrin hücre granüllerinde belirlenmiştir. ^{29,27,32,49,60,66} İskelet kası, meme bezi, kemik iliği, dermal fibroblastlar, testis, ovaryum ve kıl follikülleri leptin'in diğer kaynak dokularıdır. ^{29,27,60,67,68}

Leptin Reseptörleri

Farede obezite nedeni olan pek çok mutasyon gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri ob/ob ve db/db mutasyonları olan farelerdir. Obez ve normal fareler arasında anastomoz yapılarak çapraz dolaşım elde edilen ob farelerde dolaşımdaki hormonlarla düzenlenen yağ hücresine duyarlı ve reseptörleri ile bu hormonları algılayan merkez ve yol belirlenmeye çalışılmıştır. Buradan yola çıkılarak db ve ob (leptin) genlerinin 1994 'de klonlanmasından yaklaşık bir yıl sonra leptin reseptörü (Ob-R) tanımlanmıştır.. Leptin reseptörü (Ob-R) ilk kez fare koroit

pleksus'unda “ ekspresyon-klonlama” ile izole edilmiştir. Reseptörün geni ise insanda 1p32 'de yer alır.^{27,29,31,41,44,47,60}

Leptin reseptörü, sınıf 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ; Gp130'a önemli derecede benzerlik gösterir. Ancak Gp 130 leptin sinyal mekanizmasında rol almaz.Ayrıca leptin ve leptin reseptörü'nün sitokinlere benzerlikleri nedeniyle, leptin bir sitokin olarak da sınıflandırılır. Leptin 'in yapısı İL-6 ve İL-11 ile, leptin reseptörü ise İL-6 reseptörü ile benzerlik göstermektedir.

Ob-R gen'i diabet (db) geni'nin konumsal klonlanması ve bu gen'in leptin reseptörü'nün çeşitli alternatif ek formlarını kodladığını göstermiştir. Bunlar; Ob-Ra, Ob-Rb , Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olarak leptin reseptörü'nün altı izoformudur. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf reseptör izoformları leptin reseptörünün kısa formu (Ob-R-S) olarak gösterilmekte, Ob-Rb izoformu ise genellikle uzun form (Ob-R-L) olarak bilinmektedir.

Leptin reseptörü hücre dışı, transmembran ve hücre içi zincirden oluşur. Hücre dışı reseptör zinciri olan çözünebilir leptin reseptörü , bağlayıcı protein gibi işlev görür. Ob-Rb uzun izoformları sinyal iletimi için gerekli sitoplazmik bölgeye sahiptir. Leptin 'in kısa form reseptörleri (Ob-Ra) ise sinyal iletimi için gerekli olan hücre içi bölgenin

çeşitli bölümlerini ya da tamamını taşımazlar. Bu nedenle de sinyal düzeneğinde çok az işlevleri vardır.^{27,28,29,44,47,48,60}

Leptin etkisini özel leptin reseptör'ü izoformlarını aktive ederek gösterir. Uzun ve kısa olarak iki tip leptin reseptörü izole edilmiştir. Uzun reseptör tipinin yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve birincil olarak bu reseptör'ün leptin'in sinyalizasyonunda etkili olduğu bilinmektedir.

Kısa reseptör tipinde ise reseptör'ün sinyalizasyon için gerekli hücre içi kısmı yoktur. Bu reseptör'ün ekspresyonu beyinde koroit pleksus ve leptomeninks gibi alanlarda çok fazladır. Leptin'in kan – beyin ya da kan - BOS engelinden geçişinde işlev görmektedir.^{27,41,44,47,60}

Leptin kemiricilerde toplam yağ düzeyini gösteren ya da temsil eden bir lipostat gibi hareket eder. Leptin'in bu fonksiyonları yerine getirebilmesi için beyin merkezine ulaşması gerekir ve bunu koroit pleksustaki bir leptin reseptör'ü aracılığıyla yapar. Koroit pleksus leptin'e serebrospinal sıvı aracılığıyla hipotalamus'a girme olanağı verir. Leptin reseptör'ünün bu şekli, Ob-Ra reseptör'ü; böbrek, akciğer ve beyin kapillerinde de yoğun olarak bulunur. Ob-Ra izoformlarının yoğun tutulumu bize kısa form reseptörlerinin, leptin'in merkezi sinir sistemine taşınmasında önemli rol oynadığını göstermektedir.

Ob-Rc ve Ob-Rf izoformları koroit pleksus'ta ve kan-beyin engelini oluşturan beyin damarlarında gösterilmiştir. Ancak bu izoformların dağılımının ,Ob-Ra dağılımından çok farklı olduğu görülmüştür. Ob-Rc izoformu bu alanlarda Ob-Ra'dan daha yoğun olarak bulunur.

Ob-Re izoformunun (çözülebilir leptin reseptörü) leptin'i bağlama yeteneğinde olduğu gösterilmiştir. Leptin reseptörü çözülebilir formu leptin bağlı proteinlerin %10 kadarlık bir bölümünü oluşturmaktadır. Kemirgenlerde leptin'in sinyali sadece Ob-Re izoformunca taşınabilir.^{27,29,34,44,60,69}

Ob-Rb uzun izoformu ise sinyal ileti erkine sahip tek leptin reseptör izoformudur. Sinyal iletimi için gerekli sitoplazmik bölgeyi içerir. Ob-Rb izoformunun hipotalamus'un yiyecek alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyen bölümünde yerleştiği ve leptin'in sinyal iletiminde etkili olduğu bilinmektedir.^{60,70,71}

Leptin reseptörleri hipotalamus dışında beyincik, korteks, hipokampus, talamus, koroit pleksus ve beyin kapiller endoteli gibi birçok beyin bölgesinde bulunmaktadır. Ayrıca leptin reseptör izoformları kemirgen ve insanda akciğer, karaciğer, böbrek, kalp, mide, pankreas, dalak, ince bağırsaklar, kolon, timus, testis, prostat, ovaryum, meme bezi,

plasenta, kemik iliği ve tiroit gibi periferik organ ve dokularda da gösterilmiştir.

Leptin'in en önemli biyolojik işlevleri beslenme davranışını ve metabolizma hızını düzenlemesidir. En iyi bilinen ve en önemli etkisi hipotalamustaki iştah merkezlerini etkileyerek besin alımını azaltmasıdır.^{26,107} Leptin , enerji harcanmasını da arttırarak metabolizma hızını arttırır. Ayrıca seks dürtüsünün artması, sempatik aktivitede artış, ısı düzenleme etkisi , puberteye ulaşma üzerine etkisi, üreme, büyüme , gelişme ve kan yapımı üzerine etkileri vardır.³⁹

III. GEREÇ VE YÖNTEM

1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bağırsak yapısında yaşa koşut değişimleri incelemek gereğiyle, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi ve Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden sağlanan 1 günlük, 22 günlük, 10 haftalık, 8 aylık ve 22 aylık yaş gruplarının her birinden altı adet Wistar Albino cinsi 30 adet sıçan kullanıldı.

Sıçanlar intraperitoneal ketamin (44mg/kg) enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası deneklerin karın bölgeleri açılarak duodenumları alındı. Alınan dokular % 10 'luk nötral formalinde 72 saat süreyle tespit edildi.

2. Histokimyasal Yöntem

Tespit edilen dokular bilinen ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan parafin bloklardan normal lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Parafin kesitler, etüvde 1 saat 60° C 'de deparafinize edildi.

Kesitlere, asit ve nötral mukopolisakkaritlerin ayırımını incelemek için Alcian mavisi- Periodik Acid Schiff (PAS) boyama yöntemi uygulandı :

1. Ksilol'de 10'
2. %100 alkol' de 10'
3. %96 alkol' de 10'
4. Distile su'da 10'
5. Periyodik asit'de 2'
- (Periyodik asit için: %0.5 sulu periyodik asit çözeltisi)
6. Akarsu'da 5'
7. Distile su'da 2'
8. Schiff ayıracında 15'

Schiff için:

- Bazik fuksin 1g
- Sodyum metabisülfid 1.9g
- N/1 hidroklorik asit 15ml
- Distile su 85 ml
- Aktif kömür 0.5 g

Bazik fuksin ,sodyum metabisülfid, ve hidroklorik asit suda çözündürüldü, 2 saat boyunca karıştırıldı .Aktif kömür eklenip ,1-2 dakika çalkalanıp filtre edildi ve 0-4°'de saklandı.)

9. Sülfüröz asit'de 3 kez 2'şer dakika

Sülfüröz asit için:

- %10 sulu sodyum metabisülfid çözeltisi 6 ml
- N/1 hidroklorik asit 5 ml
- Distile su 100ml
- N/1 hidroklorik asit = 4.2 ml hidroklorik asit 50 ml'ye tamamlanır.

10. Akarsu'da 5-10'

11. Alcian mavisin'de 10'

Alcian mavisi için:

- %3 glasiyal asetik asit 100ml
- Alcian mavisi 8 GX 1g

Karıştırılır. Asetik asit kullanarak pH'ı 2.5'a getirildi, Filtre edilip birkaç küçük timol kristali eklendi. Tekrar karıştırıldı.

12. Akarsu'da 5-10'

13. %96 alkol'de 5'

14. %100 alkol'de 5'

15. Ksilol'de 10'

16. Ksilol'de 1 gece bekletilip kapatıldı.

Daha sonra Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi ve fotoğraflandı.

Alcian mavisi ile asidik mukopolisakkaritleri mavi renkte izlenirken ;nötral mukopolisakkaritler, glikoprotein ve glikojen PAS (+) boyanarak parlak mor-kırmızı renkte gözlemlenirler.

3. Histomorfometrik Analiz

Morfometrik analizler için parafin bloklardan elde edilen kesitlerden 5 µm'luk kesitler alındı. PAS-Alcian mavisi ile boyanan kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında Goblet hücre sayısı, kas katmanı kalınlığı, kripta derinliği, villus uzunlukları kaydedildi. Elde edilen veriler 5 farklı zaman içinde kendi aralarında Friedman testi ile ,ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. İmmunohistokimyasal Yöntem

Hazırlanan parafin bloklardan polilizinli camlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak immunohistokimyasal boyama yapıldı.

Çalışmada duodenum'da leptin'i belirlemek için Ob (A-20) tavşan poliklonal antikoru (sc-842, Lot # I1505, Santa Cruz Biotechnology) ve leptin reseptörünü belirlemek için Ob-R (B-3) fare monoklonal antikoru (sc-8391, Lot # I1205, Santa Cruz Biotechnology) kullanıldı

Kesitler 37 ° C' deki etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak için etüv ısısı 57 ° C' ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi.

Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15 dakika olarak ksilolde bırakıldılar. Daha sonra sırasıyla %100 , %96, % 80'lik alkol serilerinden 10'ar dakika geçirilerek sudan kurtarıldılar. Dokular alkolden kurtarmak amacıyla 2 kez 5 dakika distile sudan geçirildiler

Bu işlemleri izleyerek % 3'lük hidrojen peroksit 15 dakika süreyle uygulanarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi ve PBS (fosfat tamponlu salin) ile camlar 3 kez 3 dakika yıkandı.Devam eden aşamalarda camlar yıkandıktan sonra Histostain Plus immünhistokimya kiti kullanıldı.(Histostain Plus, REF/Cat. No. 85-9043, Lot# 41080981, Zymed Laboratories Inc .) Kesitlere ilk olarak bloklama solüsyonu uygulanarak 10 dk bekletildi. Bloklama aşamasından sonra camlar yıkanmadan Ob ve Ob-R antikoruna etkin bırakılarak 1 gece +4 ° C' de bekletildi.

Ertesi gün camlar oda sıcaklığına geldikten sonra PBS ile yıkandılar ve 10 dakika süreyle biyotinli sekonder antikor uygulandı. Sonrasında camlar PBS ile yıkandıktan sonra yine 10 dakika streptavidinli peroksidaz enzim kompleksine etkin bırakıldı. Camlar tekrar PBS ile

yıkandıktan sonra kromojen olan DAB (3.3 di amino ben zidin) (DAB –Plus Substrate Kit , REF/Cat. No.00-2020, Lot ≠ 40980870, Zymed Laboratories Inc .) uygulanarak gözle görülebilen immün reaksiyonun ortaya çıkması sağlandı. Zemin boyamasında Mayer'in Hematoksileni kullanıldı ve camlar entellan ile lamelle kapatıldı. Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi ve fotoğraflandı.

IV. BULGULAR

Histokimyasal Bulgular

1 günlük (yeni doğan) gruba ait duodenum dokusunda Alcian mavisi ile yapılan incelemede, küçük büyültmede bağırsak katmanlarının son derece ince olduğu, villusların tam olarak gelişemediği çoğunlukla kısa küt yapıda oldukları belirlendi. Yüzey epitel hücreleri prizmatik şekilli idi. Çekirdekler yuvarlak-oval şekilli olup hücrenin bazal sitoplazmasında yerleşmişti. Apikal yüzde çizgili kenarın gelişkin olduğu gözlemlendi. Epitel hücreleri arasında goblet hücreleri son derece azdı. Goblet hücrelerinde salgı içeriği yoğun ve çekirdekler bazal sitoplazmaya yerleşik olarak izleniyordu (Resim 1). Bu grupta lamina propria az gelişkindi. Lamina propria- submukoza ayırımında son derece ince muskularis mukoza katmanı gözleniyordu. Postnatal 1. günde bağırsak bezlerinin biçimlenmeye başladığı ancak az geliştiği ayırt edildi. Submukozaya ait damarlar ve bağ dokusu belirgindi. Brunner bezleri gözlemlenemedi. Tunika muskularis'in ince olduğu dikkat çekti. İç enlemesine kat ve dış uzunlamasına kat ayırt ediliyordu. Yer yer sinir plexuslarına ait hücreler görüldü. (Resim 2).

22 günlük grubun küçük büyültmeli fotoğraflarında duodenumda villusların gelişkin yapı kazandığı ve kas katmanının da oldukça kalınlaştığı ayırt edildi (Resim 3a). Büyük büyültmelerde yeni doğan grubuna göre Lieberkühn bezlerinde ve yüzey epitelinde Goblet hücrelerinin oldukça fazla sayıda olduğu dikkat çekti. Muskularis mukoza katmanından ayrılan düz kas liflerinin bezlerin arasına sokulduğu gözlemlendi (Resim 3b). Submukoza katmanı ve damar yapıları yeni doğan gruba karşın gelişkindi. Submukoza'da seyrek bez oluşumları gözlemlendi. Muskularis mukozada enlemesine kas katmanı oldukça kalınlaşmıştı. Myenterik plexus'un oldukça gelişkin olduğu ilgiyi çekti. (Resim 4).

10 haftalık gruba ait duodenum kesitlerinde küçük büyültmede villus yapısının ve bağırsak bezlerinin son derece gelişkin olduğu dikkati çekti (Resim 5a). Yüzey ve bez epiteli oldukça fazla sayıda Goblet hücresi içeriyordu. Muskularis mukoza ve lamina propria gelişkindi (Resim 5b). Submukoza'da Brunner bezleri tipik yapılarıyla ayırt ediliyordu. Kas katmanı erişkin yapısına ulaşmıştı (Resim 6).

8 aylık deneklerin duodenum dokusunda, villuslar, Lieberkühn bezleri ve hücre izlenimleriyle erişkin yapısını almıştı (Resim 7a). Yüzey epitel hücreleri ve goblet hücreleri gelişkindi. Muskularis mukozadan ayrılan ince düz kas liflerinin villuslar içine uzandığı gözlemleniyordu.

Submukoza 'da gelişkin Brunner bezleri dikkati çekiyordu. Goblet hücreleri'nin diğer gruplara karşın biraz daha az ancak salgı içeriği yönünden daha gelişkin olduğu gözlemleniyordu. Goblet hücreleri bezlerin daha çok taban bölümlerine yerleşmişti. Kas katmanı erişkin yapısındaydı. (Resim 7b).

Yaşlı (22 aylık) deneklerden alınan duodenum dokularında villus ve bez yapısının erişkindekine eşdeğer ancak goblet hücre sayısının biraz daha az olduğu ve villus bağ dokusunun arttığı dikkati çekti. (Resim 8a) Goblet hücreleri çoğunlukla bezlerin bazal bölümüne yerleşti ve çoğu salgılama evresindeydi. Submukoza'da Brunner bezlerinde şekil bozuklukları ayırt ediliyordu ve salgı içeriğinin hiç gözlemlenmediği ilgiyi çekti. Kas katmanı normal yapıdaydı. (Resim 8b, 9).

İstatistiksel Bulgular

Çalışmamızda sıçan duodenum dokusunda yaşla birlikte goblet hücre sayısı, villus uzunlukları, kripta derinliği, kas katmanı kalınlığının değişim gösterip göstermediği istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yapılan ölçümler ve değerlendirmeler sonucunda ; yeni doğandan başlayarak yaşın ilerlemesine koşut goblet hücre sayısında, kripta derinliğinde, villusların boyunda ve kas katmanında artış saptandı. (Tablo 1, Grafik 1)

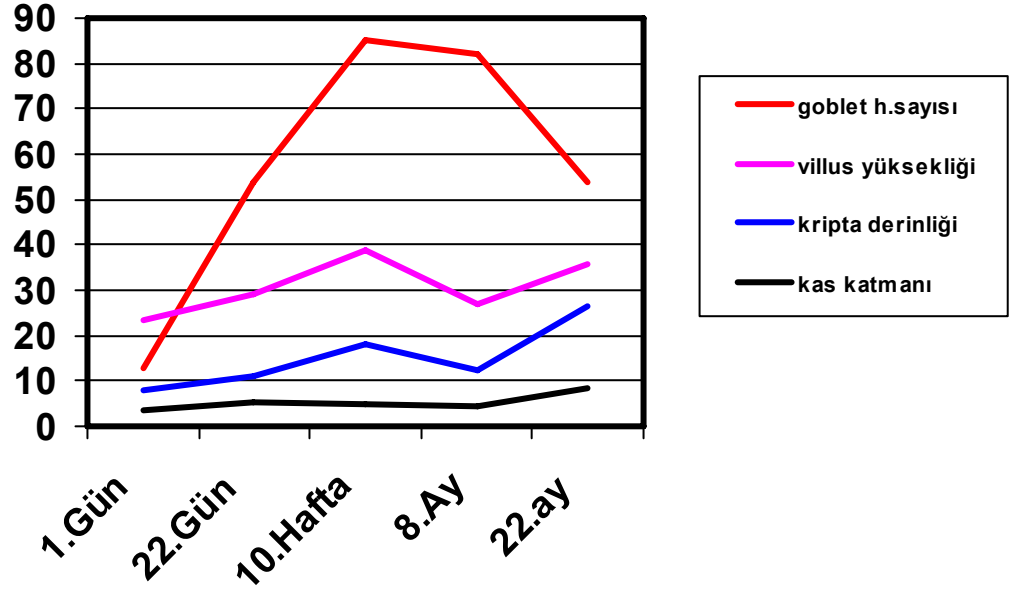
Gruplarda ve ikili karşılaştırmalarında 1. ve 22. gün arasındaki goblet hücre sayısı, kas katmanı kalınlığı, kripta derinliği ve villus uzunluklarındaki artışın diğer yaş gruplarına karşı istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenirken diğer yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. (Tablo 2)

Tablo 1 : Sıçanlarda yaş gruplarına göre duodenumdaki goblet hücre sayısı, villus yüksekliği, kripta derinliği ve kas katmanı kalınlığına ait ortalama değerler.

Sıçan yaşı (gün,hafta,ay)	Goblet Hücre Sayısı	Villus yüksekliği ort. μm	Kripta Derinliği ort. μm	Kas Katmanı Kalınlığı ort. μm
1. Gün	13	23,41 $\pm$ 1,85	7,92 $\pm$ 0,61	3,74 $\pm$ 0,4
22. Gün	58	28,96 $\pm$ 0,85	10,84 $\pm$ 0,93	5,2 $\pm$ 0,12
10. Hafta	85	38,62 $\pm$ 0,89	17,91 $\pm$ 1,2	4,83 $\pm$ 0,37
8. Ay	82	26,84 $\pm$ 2,34	12,38 $\pm$ 0,8	4,27 $\pm$ 0,42
22. Ay	54	35,89 $\pm$ 0,82	26,69 $\pm$ 0,71	8,25 $\pm$ 0,32

Tablo 2 : Sıçanlarda duodenumdaki goblet hücre sayısı, villus yüksekliği, kripta derinliği ve kas katmanı kalınlığına ait yaş grupları arasında ikili olarak karşılaştırmalar ($p < 0,05$)

	GOBLET HÜCRE SAYISI				VILLUS YÜKSEKLİĞİ				KRİPTA DERİNLİĞİ				KAS KATMANI KALINLIĞI			
y a ş	1 Gün- 22 Gün	22 Gün- 10Hf	10Hf - 8ay	8 Ay- 22Ay	1 Gün- 22 Gün	22 Gün- 10 Hf	10Hf- 8 ay	8 Ay- 22Ay	1 Gün- 22 Gün	22 Gün- 10 Hf	10 Hf - 8 ay	8 Ay- 22 Ay	1 Gün- 22 Gün	22 Gün- 10 Hf	10Hf- 8 ay	8 Ay- 22Ay
P	0,028	0,104	0,893	0,225	0,028	0,046	0,046	0,046	0,046	0,028	0,046	0,046	0,046	0,463	0,600	0,028



Grafik 1: Sıçanlarda yaş gruplarına göre duodenumdaki goblet hücre sayısı, villus yüksekliği, kripta derinliği ve kas katmanı kalınlığına ait ortalama değerler.

İmmünohistokimyasal Bulgular

1 günlük grupta Leptin antikoru ile yapılan incelemede küçük ve büyük büyütmeli resimlerde duodenum yüzey epitel hücrelerinde tutulumun bazaldan apikale doğru sitoplazmik düzeyde olduğu gözlemlendi. İmmünreaktivite bazalde yoğunken apikale doğru derece derece azalıyordu. Ancak goblet hücrelerinde immünreaktivitenin olmadığı ilgiyi çekti. Yer yer villusların birbirine bakan yan yüzünde orta dereceli membranöz tutulum belirlendi. Bu dönemde ince olan kas katmanında da oldukça kuvvetli leptin antikor tutulumu izleniyordu (Resim 10a, 10b).

Genç (22 günlük) grubun duodenum dokusunda leptin antikor tutulumunun daha çok çekirdek üstü sitoplazmada olduğu, yine aynı şekilde bağırsak bez hücrelerinde ortadan kuvvetliye değişen tutulumun varlığı ilgiyi çekti. Yine bu grupta da goblet hücrelerinde leptin antikor tutulumunun olmadığı izlendi. Submukozada az gelişkin Brunner bezlerinde kuvvetli bazal sitoplazmik immünreaktivite gözlemlendi. Submukoza bağ dokusunda bazı hücrelerde sitoplazmik tutulum ayırt edildi. Enine kas katmanında özgün olmayan leptin tutulumu izlenirken, uzunlamasına kas katmanında tutulum yoğundu. Villusların birbirine bakan yüzünde epitel hücrelerinde orta dereceli membranöz tutulum dikkati çekti. (Resim 11).

10 haftalık gruba ait duodenum dokusunda leptin antikoru ile yapılan incelemelerde yüzey epitelinde apikal sitoplazmik tutulum gözlenirken, villus bağ dokusunda bazı hücrelerin oldukça yoğun immünreaktivite gösterdikleri saptandı. Bağırsak bezlerinde de tutulum yüzey epiteline benzerdi ve genelde sitoplazmik düzeydeydi. Goblet hücrelerinde immünreaktivitenin olmadığı belirlendi. Submukozada bağ dokusu hücrelerinde yer yer zayıftan ortaya değişen immünreaktivite gözlenirken Brunner bezlerinde zayıf immünreaktivitenin varlığı dikkat çekiciydi. Enlemesine kas katmanında ise çok zayıf immünreaktivite gözlemlendi. (Resim 12).

8 aylık deneklerin duodenumlarında leptin antikor ile yapılan incelemelerde bazı yüzey epitel hücrelerinde oldukça yoğun, bazılarında ise zayıf sitoplazmik immünreaktivite dikkati çekti. Buna karşın villus ve bezlerin bazal kısımlarındaki hücrelerde ortadan kuvvetliye değişen sitoplazmik immünreaktivite belirlendi. Goblet hücrelerinde leptin antikor tutulumu saptanmadı. Submukozada bazı bağ dokusu hücrelerinde leptin immünreaktivitesi dikkati çekerken enlemesine kas katmanında tutulumun az buna karşın uzunlamasına kas katmanında tutulumun yoğun olduğu ilgiyi çekti. (Resim 13).

22 aylık yaşı deneklerin duodenum dokusunda leptin antikör immünreaktivitesi incelendiğinde villus epitelinde diğer gruplardan ayrıcalı olarak son derece kuvvetli ve yaygın tutulum dikkati çekti. Yine villus içi bağ dokusunda yer yer bazı hücrelerin orta dereceli tutulum gösterdiği saptandı. Bağırsak bezlerinde boyanma zayıftı. Enlemesine kas katmanında leptin immünreaktivitesi zayıfken, uzunlamasına kas katmanı ve tunika serozada ise orta dereceliydi. (Resim 14a, 14b,14c).

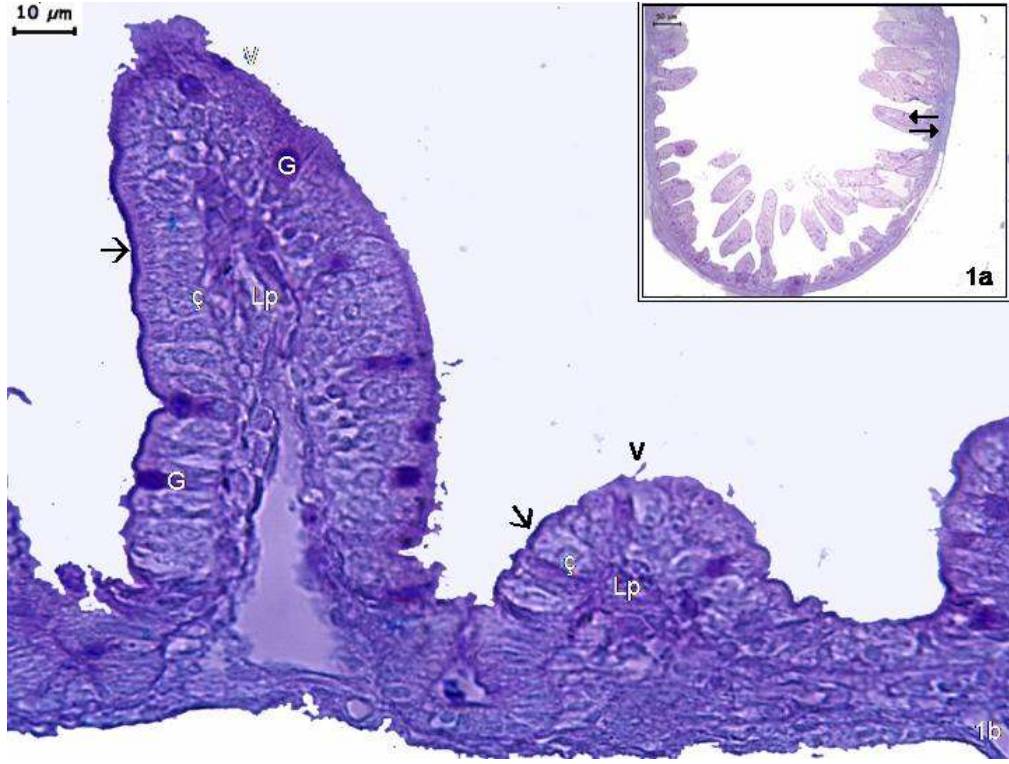
Yenidoğan (1 günlük) gruba ait duodenum dokusunda tutulumunun yüzey epitelinde apikal sitoplazmik ve zar düzeyinde olduğu izlendi. Kas katmanında leptin reseptör immünreaktivitesi gözlemlenmedi. tutulum izlenmedi. Villus bağ dokusunda damarlarda yer yer reseptör tutulumu belirgindi. (Resim 15,16)

Genç (22 günlük) grubun duodenum dokusunda leptin reseptör tutulumu yüzey epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında zayıf ancak membranöz düzeyde kuvvetliydi. (Resim 17).

10 haftalık deneklere ait duodenum dokusunda leptin reseptör tutulumunun bağırsak epiteli ve goblet hücrelerinde membranöz düzeyde olduğu ilgiyi çekti. Villus bağ dokusunda bazı hücrelerin kuvvetli leptin reseptör immünreaktivitesi gösterdiği belirlendi. (Resim18)

8 aylık grupta duodenum dokularında leptin reseptörü le yapılan incelemelerde hem yüzey epitelinde hem de goblet hücrelerinde membranöz düzeyde tutulum saptandı. (Resim 19, 20).

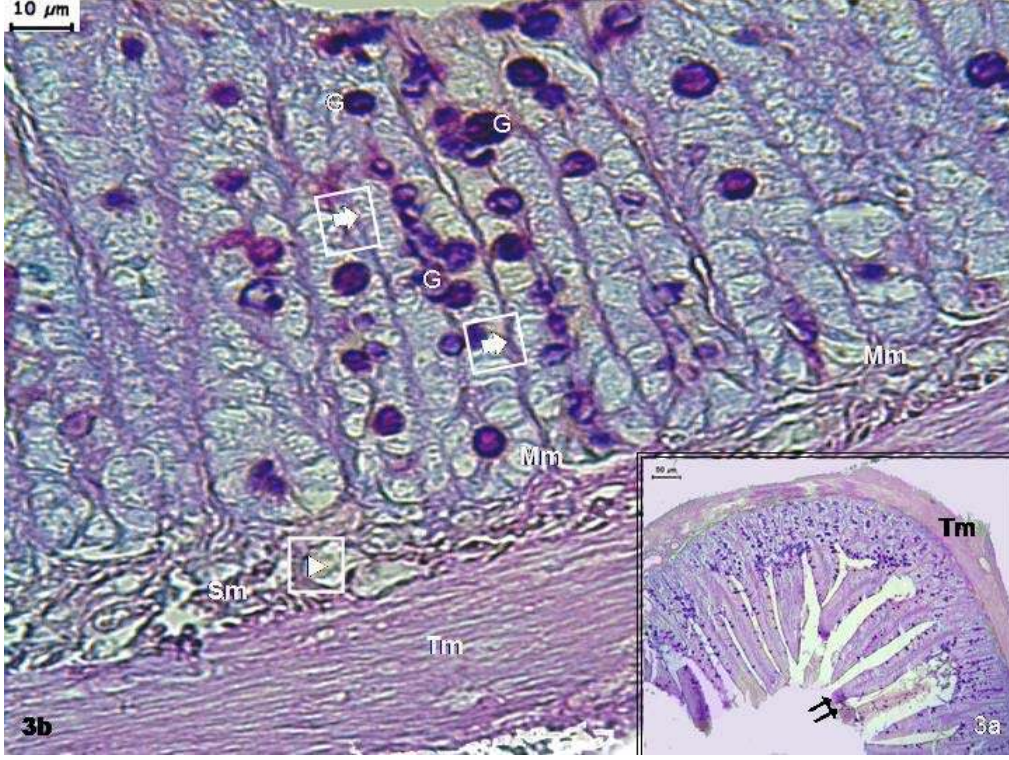
Yaşlı (22 aylık) deneklerden alınan duodenum örneklerinde leptin reseptör tutulumu yüzey epitelinde zayıftan ortaya değişen apikal sitoplazmik düzeydeydi. Goblet hücrelerinde ise zayıf membranöz düzeyde immünreaktivite gözleniyordu. Villus bağ dokusunda bazı hücrelerde zayıf leptin reseptör tutulumu saptandı. Enlemesine kas katmanında leptin reseptör immünreaktivitesi izlenmezken uzunlamasına kas katmanında zayıf reaktivite ayırt edildi. (Resim 21).



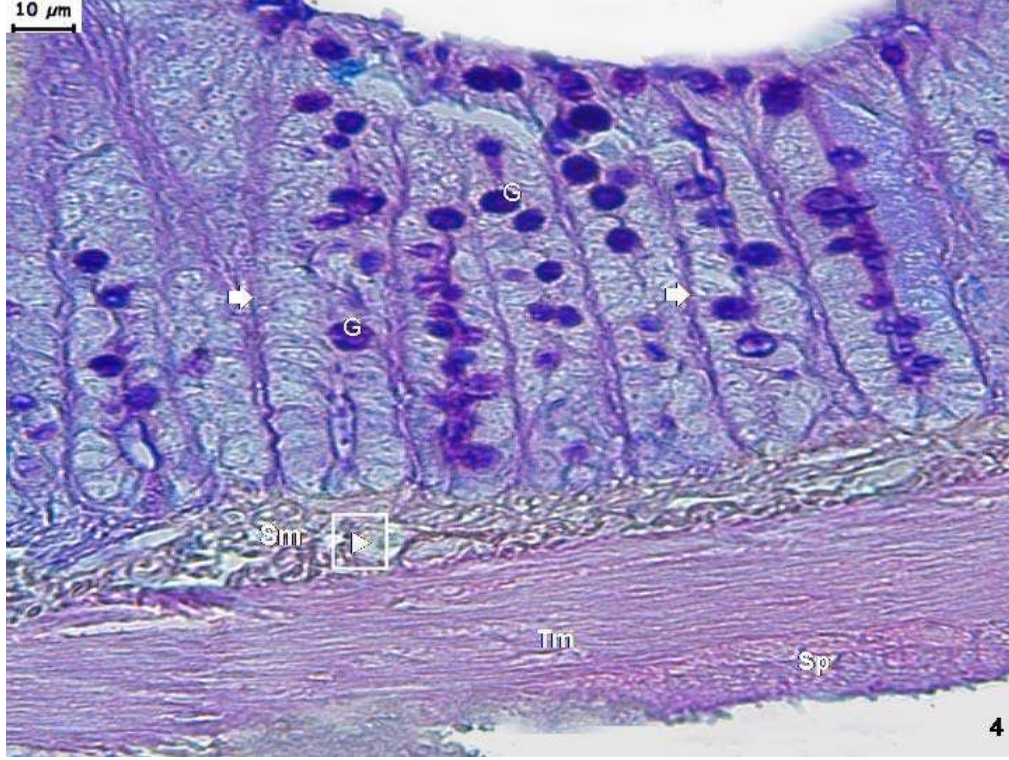
Resim 1: Yeni doğan (1 günlük) grubuna ait duodenumda küçük büyültmeli resimde ince olan bağırsak katmanları (⇔) görülüyor (Resim 1a) (PAS & Alcian Mavisi X100). Az gelişkin villuslarda (v) prizmatik şekilli yüzey epitel hücreleri yuvarlak-oval şekilli çekirdekleri (ç), apikal yüzde gelişkin çizgili kenarın (→) olduğu ve az sayıda Goblet hücrelerinin (G) varlığı izleniyor (Resim 1b) (PAS & Alcian Mavisi X 400).



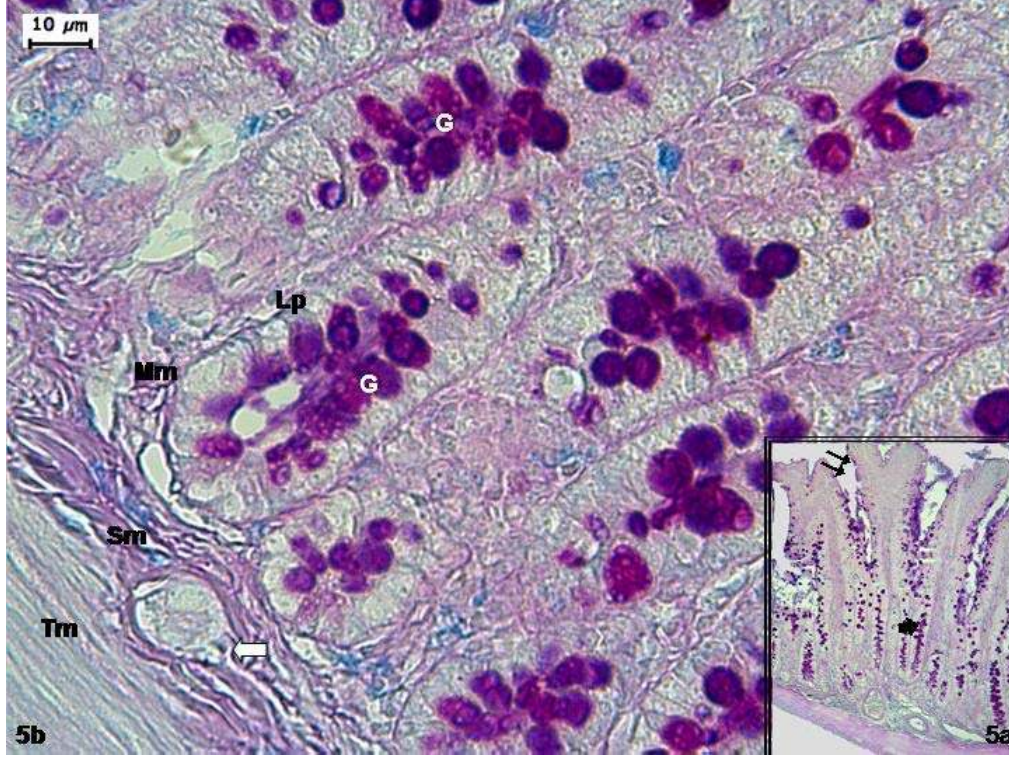
Resim 2: Aynı grupta, az gelişkin yapıdaki lamina propria (Lp), ince muskularis mukoza (Mm) ayırt ediliyor. Bu grupta bağırsak bezlerinin (★) biçimlendiği ancak az geliştiği izleniyor. Gelişkin olan Submukoza'da (Sm) Brunner bezlerinin henüz gelişmediği görülüyor. Tunika muskularis (Tm) katmanında yer yer sinir pleksusları (Sp) ayırt ediliyor (PAS & Alcian mavisi X400).



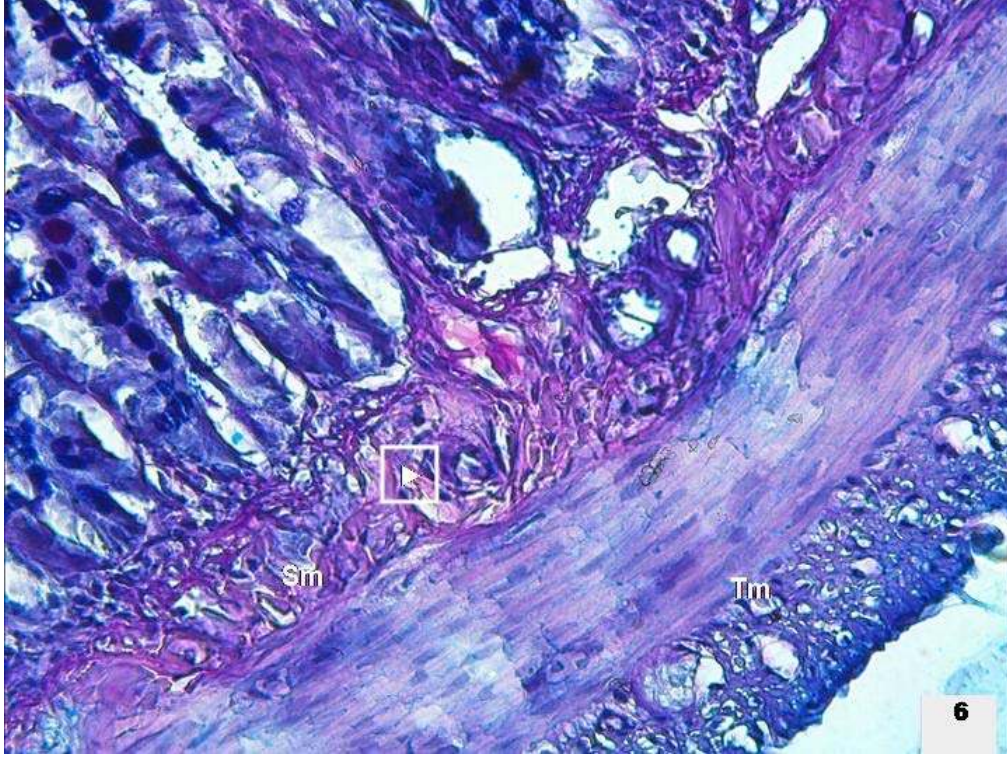
Resim 3: Genç grubun (22 günlük) panoramik görüntüsünde villusların (T) gelişkin yapı kazandığı ve Tunika muskularis'in (Tm) de oldukça kalınlaştığı ayırt ediliyor (Resim 3a) (PAS & Alcian Mavisi x100). Büyük büyültmeli resimde, Lieberkühn bezlerinde (→) ve yüzey epitelinde Goblet hücrelerinin (G) oldukça fazla sayıda olduğu dikkat çekiyor. Muskularis mukoza (Mm) katmanından ayrılan düz kas liflerinin bezlerin arasına sokulduğu görülüyor. Gelişkin olan submukoza (Sm) katmanında tek tük Brunner bez (►) oluşumları izleniyor (Resim 3b) (PAS & Alcian Mavisi X400).



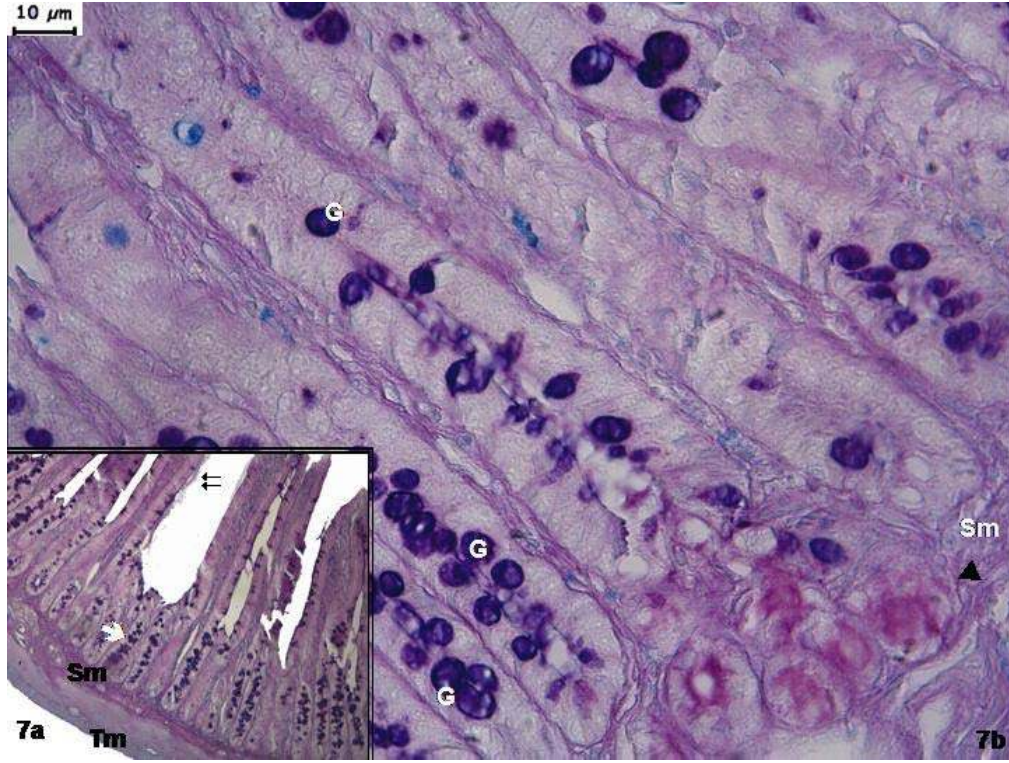
Resim 4: Aynı grupta, gelişkin olan submukoza (Sm) katmanında az sayıda Brunner bez (►) oluşumları dikkati çekiyor. Kalınlaşan Tunika muskularis (Tm) katmanında sinir pleksus'u (Sp) gelişkin olarak ayırt ediliyor (PAS & Alcian Mavisi X 400).



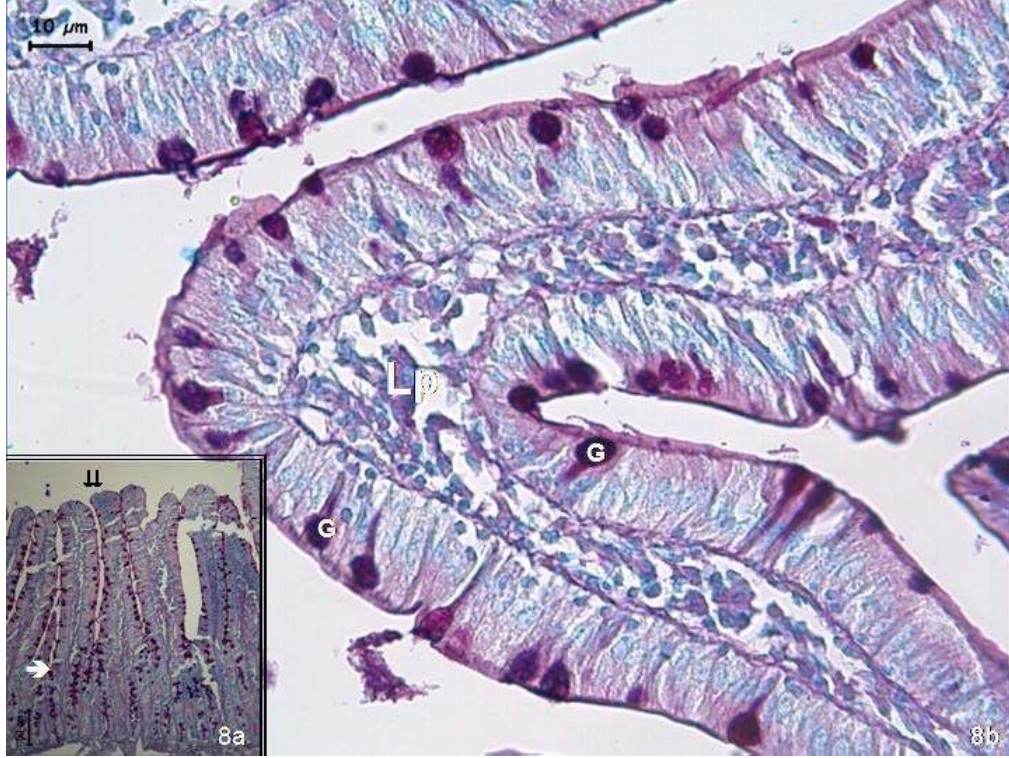
Resim 5: 10 haftalık deneklerden elde edilen duodenum dokusunda küçük büyültmeli resimlerde villus ($\Rightarrow$) yapısının ve bağırsak bezlerinin ($\rightarrow$) son derece gelişkin olduğu dikkati çekiyor (Resim 5a) (PAS & Alcian Mavisi x100). Yüzey ve bez epitelindeki Goblet hücreleri (G) görülüyor. Muskularis mukoza (Mm) ve lamina propria (Lp) gelişkin yapıları ile ayırt ediliyor (Resim 5b) (PAS & Alcian Mavisi X 400).



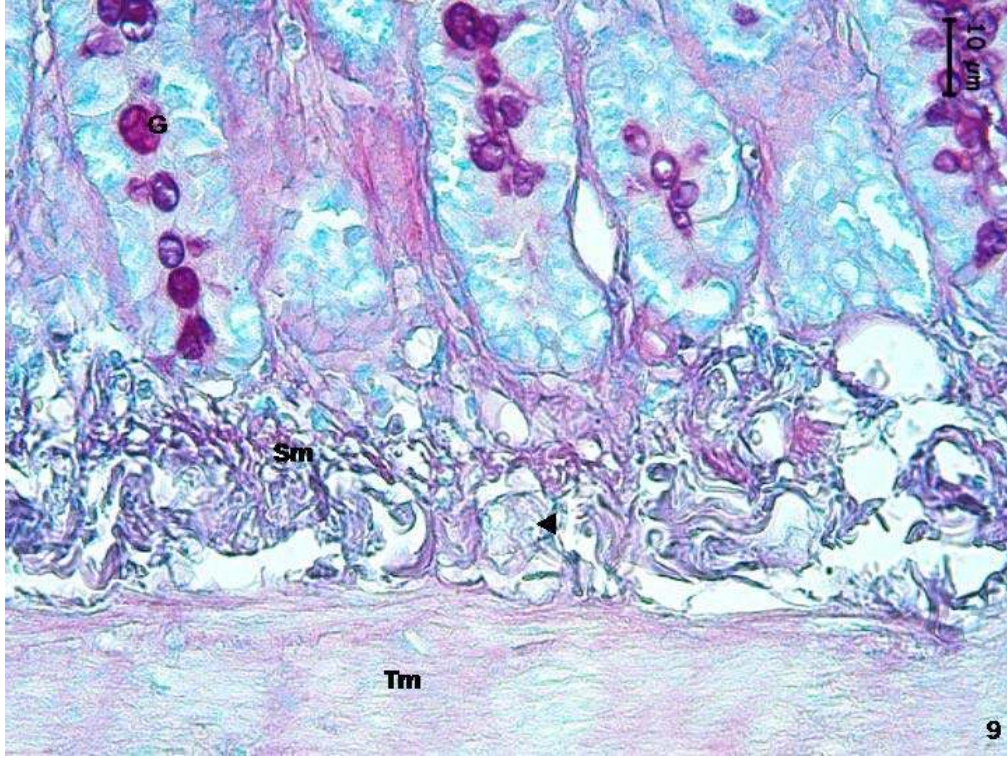
Resim 6: Aynı grupta Submukoza (Sm) katmanında Brunner bezleri (►) tipik yapılarıyla görülüyor. Tunika muskularis'in (Tm) enlemesine ve uzunlamasına kas katmanları belirgin olarak izleniyor (PAS & Alcian Mavisi X400).



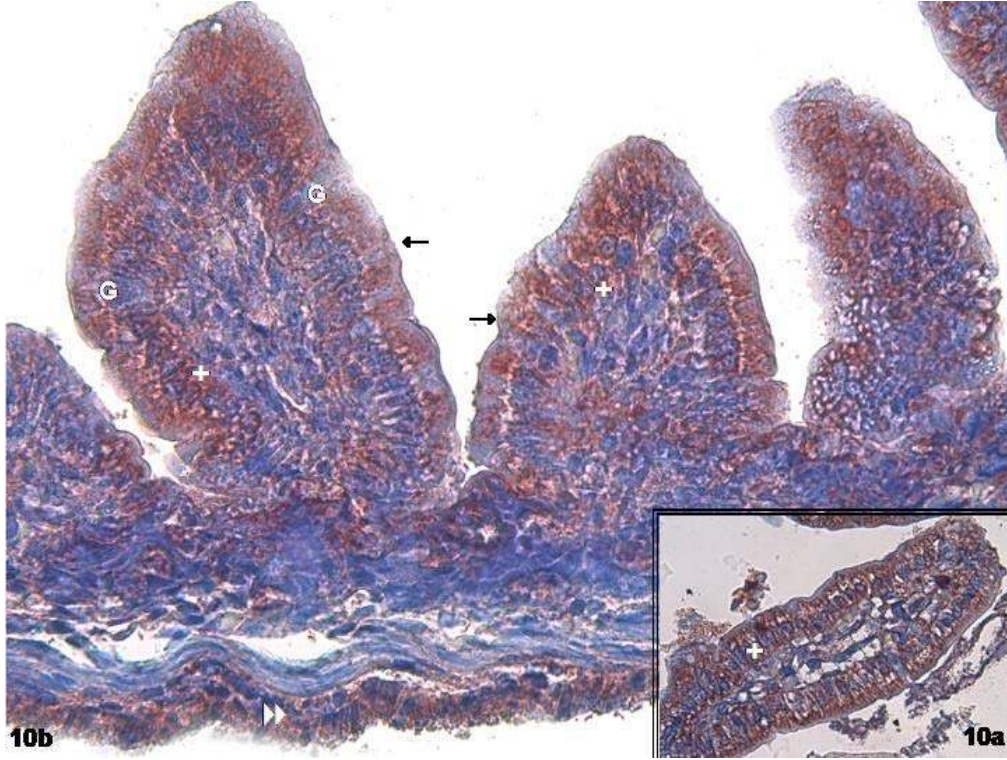
Resim 7: 8 aylık gruba ait duodenum kesitlerinde,panoramik resimde villuslar (v) ve Lieberkühn bezleri (➔) görülüyor. Tunika muskularis (Tm) katmanı gelişkin yapısı ile ayırt ediliyor. (Resim 7a- PAS & Alcian Mavisi x100). Bezlerin taban bölümlerinde goblet hücrelerinin (G) sayıca artmış oldukları dikkati çekiyor. Submukoza'da (Sm) gelişkin Brunner bezleri (►) izleniyor. (Resim 7b-PAS & Alcian Mavisi X 400).



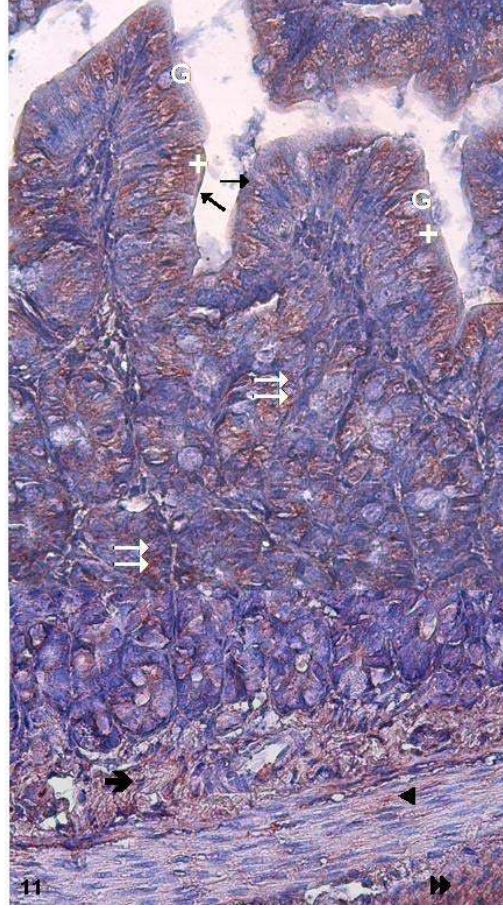
Resim 8: 22 aylık yaşlı grupta küçük büyültmeli resimde duodenumda villus (v) ve bez yapısının (→) erişkindekine eşdeğer olduğu görülüyor. Büyük büyültmeli resimde goblet hücreleri (G) ve villuslarda belirgin olarak artmış bağ dokusu (Lp) ayırt ediliyor. (Resim 8a, 8b-PAS & Alcian Mavisi x100).



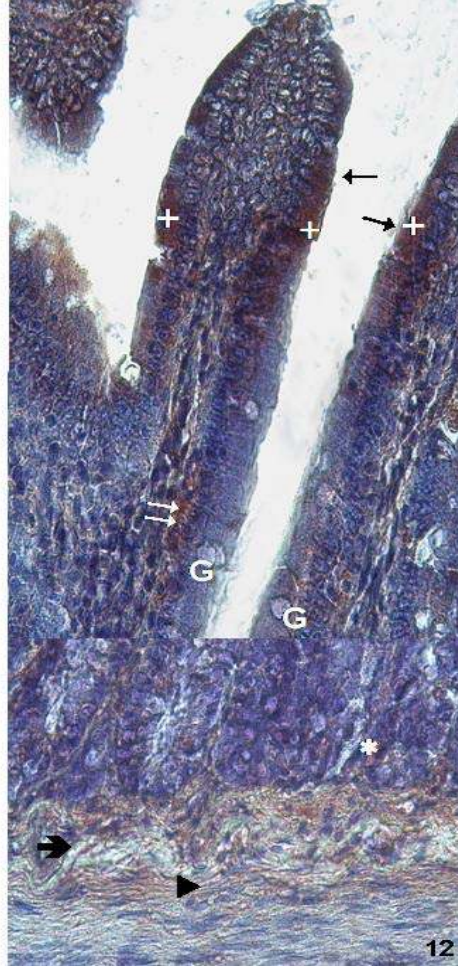
Resim 9: Aynı grupta Submukoza'daki (Sm) Brunner bezlerinde (►) şekil bozuklukları ayırt edilirken, Tunika muskularis (Tm) katmanı normal yapıda izleniyor (PAS & Alcian Mavisi X400).



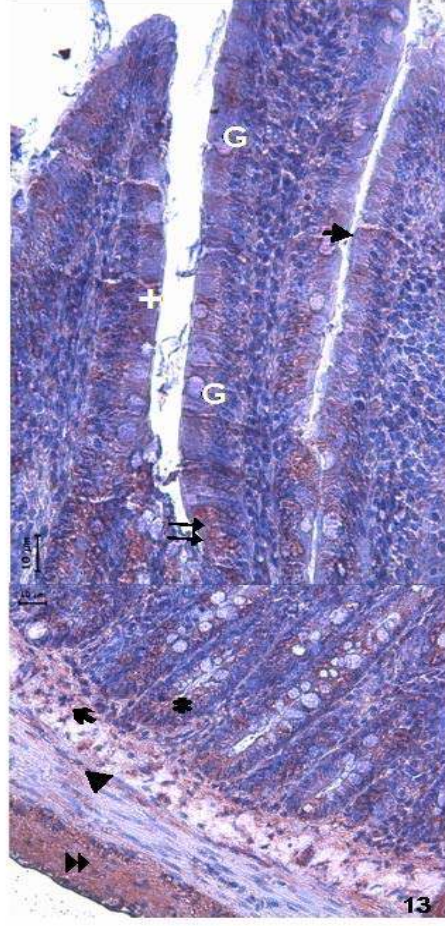
Resim 10: Yeni doğan grubunda Leptin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal incelemelerinde küçük ve büyük büyütmeli resimlerde duodenum yüzey epitel hücrelerinin bazalinde (+) yoğun sitoplazmik tutulum izlenirken Goblet hücrelerinde (G) tutulumun olmadığı dikkati çekiyor. Yer yer villusların birbirine bakan yan yüzünde (→) orta dereceli membranöz tutulum görülürken Tunika muskularisin dış kas katmanında (↗) kuvvetli leptin antikor tutulumu izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400).



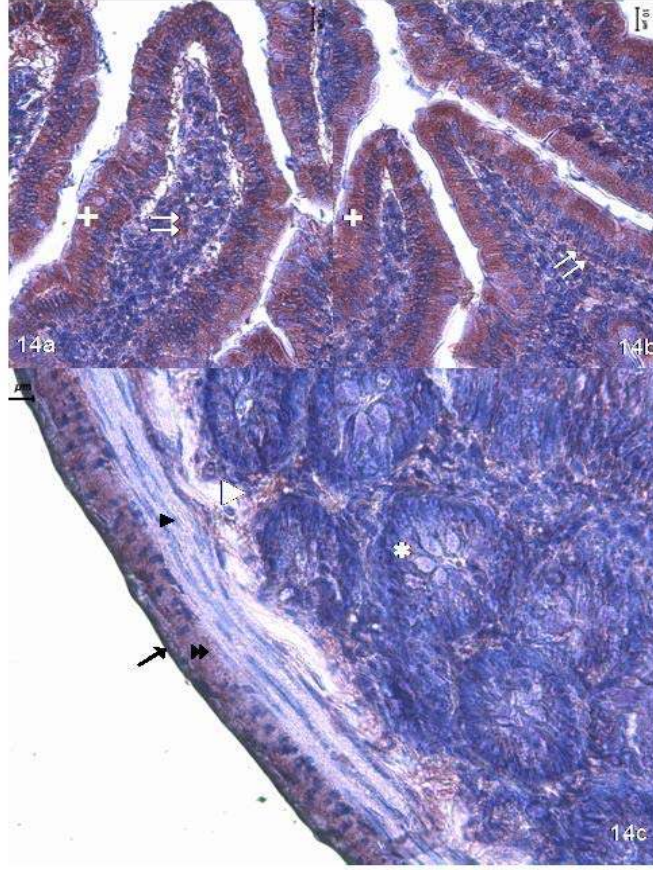
Resim 11: 22 günlük (genç) gruba ait incelemelerde duodenumda leptin antikör tutulumunun daha çok çekirdek üstü sitoplazmada (+) varlığı izlenirken Goblet hücrelerinde (G) immünreaktivitenin olmadığı görülüyor. Bağırsak bez hücrelerinde (⇒) ortadan kuvvetliye değişen tutulumun varlığı ilgiyi çekiyor. Submukozada az gelişkin Brunner bezlerinde (➔) kuvvetli bazal sitoplazmik immünreaktivite görülüyor. Enine kas katmanında (➤) özgün olmayan leptin tutulumu izlenirken, uzunlamasına kas katmanında (➞) yoğun tutulum dikkati çekiyordu. Villusların birbirine bakan yüzünde (→) orta dereceli membranöz tutulum görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400).



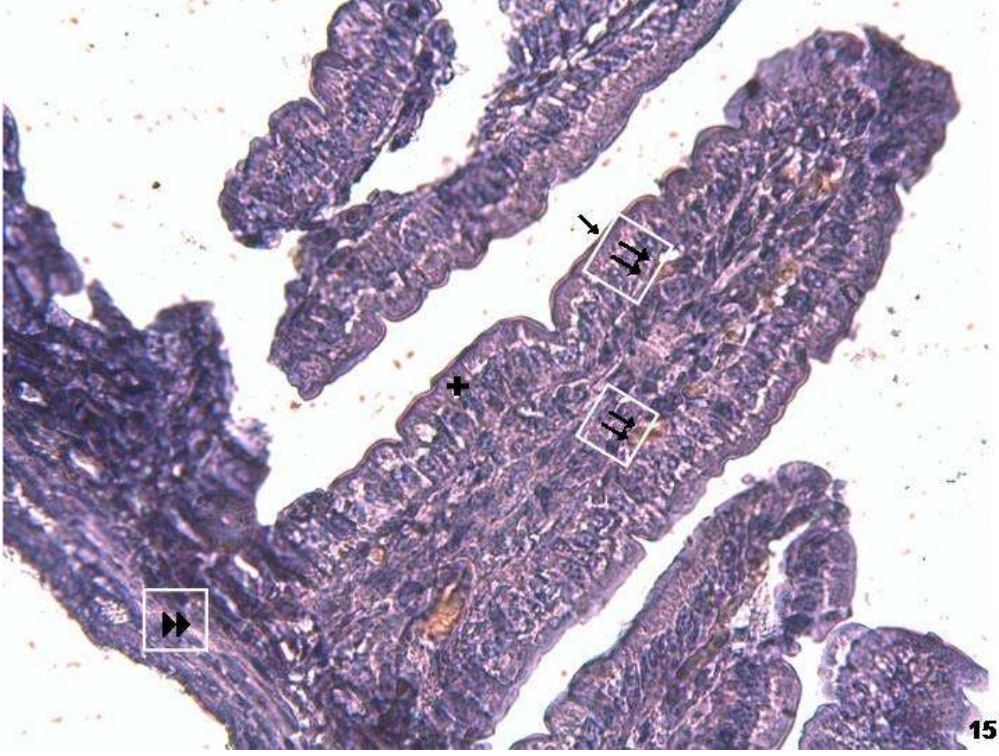
Resim 12: 10 haftalık (Ergin) gruba ait leptin antikoru ile yapılan immünohistokimyasal incelemede yüzey epitelinde apikal sitoplazmik (+) tutulum gözlenirken Goblet hücrelerinde (G) immünreaktivite görülüyor. Villus bağ dokusunda bazı hücrelerin (⇔) oldukça yoğun immunreaktivite gösterdikleri izleniyor. Bağırsak bezlerinde (*) sitoplazmik immünreaktivite görülürken, submukozada bağ dokusu hücrelerinde yer yer orta dereceli, Brunner bezlerinin (➔) genelde zayıf immünreaktivite gösterdiği ilgiyi çekiyor. Enlemesine kas katmanında (▴) ise çok zayıf immünreaktivite görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400).



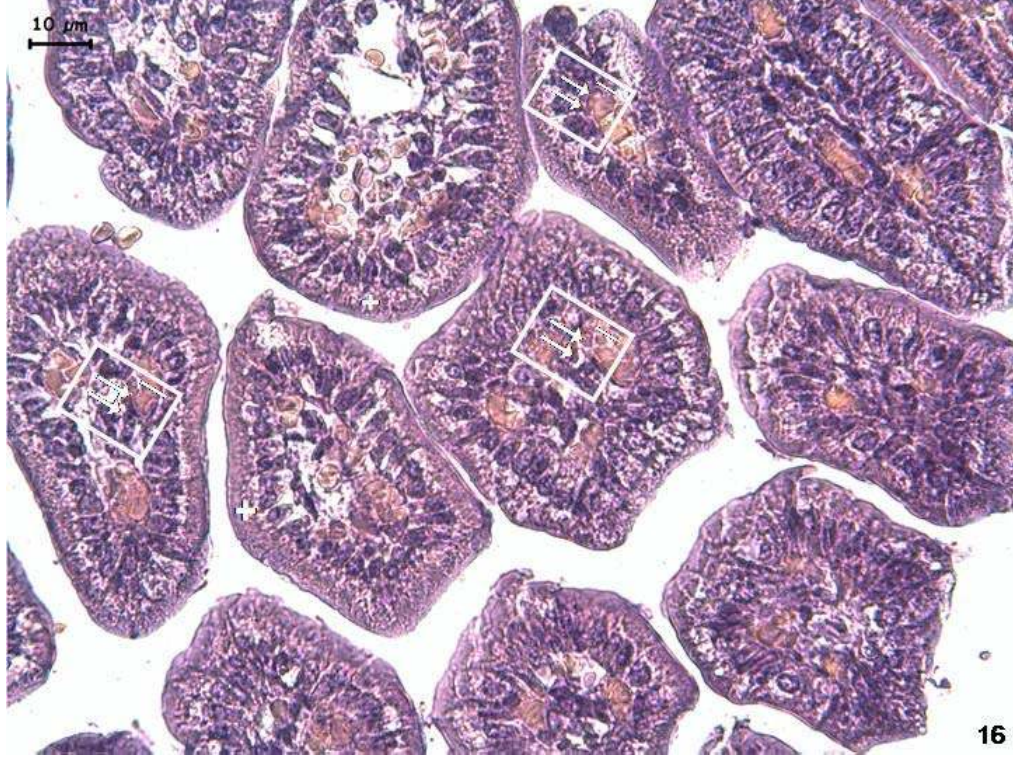
Resim 13: 8 aylık grupta alınan duodenum kesitlerinde leptin antikor ile yapılan incelemelerde bazı yüzey epitel hücrelerinde (+) oldukça yoğun, bazılarında oldukça zayıf sitoplazmik (→) immünreaktivite dikkati çekiyor. Yine Goblet hücrelerinde (G) bu grupta da immünreaktivitenin olmadığı izleniyor. Villus bazalinde (⇔) ve bezlerin (*) bazalinde ortadan kuvvetliye değişen sitoplazmik tutulum görülüyor. Submukozada (→) bazı bağ doksu hücrelerinde leptin immünreaktivitesi dikkati çekerken enlemesine kas katmanında (►) tutulumun az buna karşın uzunlamasına kas katmanında (►►) tutulumun yoğun olduğu ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400).



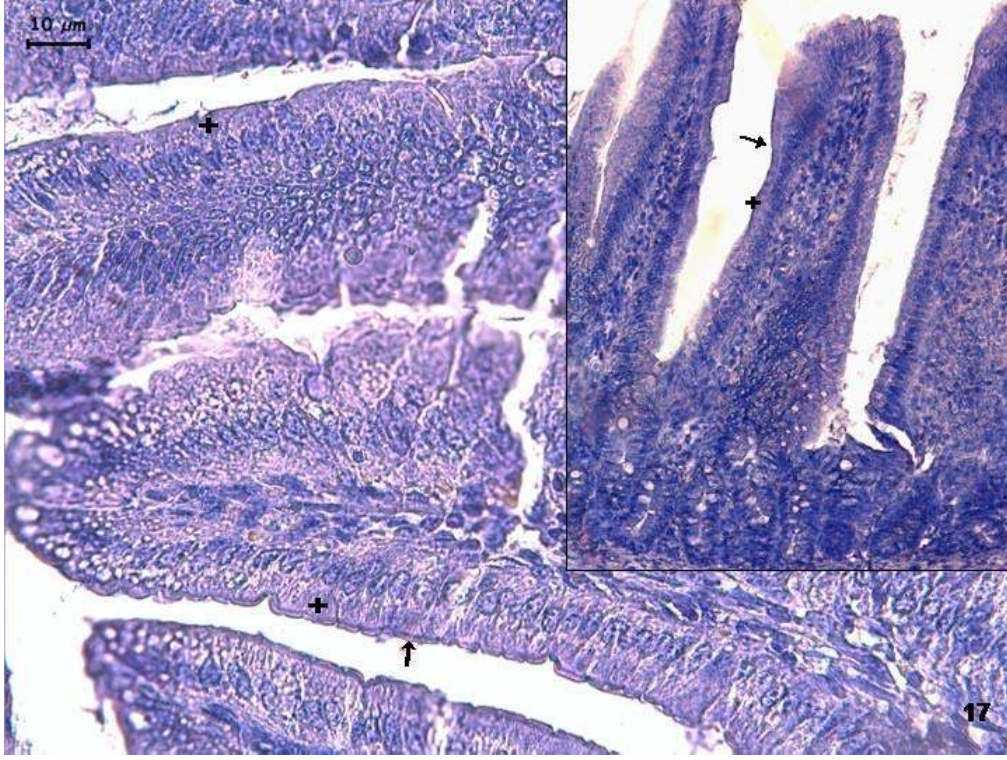
Resim 14: 22 aylık yaşlı grupta leptin antikor incelemelerinde villus epitelinde (+) diğer gruplardan ayrıcalı olarak son derece kuvvetli yaygın leptin tutulumu gösterdiği dikkati çekiyor. Yine villus içi bağ dokuda (⇔) yer yer bazı bağ dokusu hücrelerinde orta dereceli tutulumun varlığı görülüyor (Resim 14a-14b). Bağırsak bezlerinde (*) immünreaktivitenin zayıf olduğu izleniyor. Enlemesine kas katmanında (▶) immünreaktivite yine zayıfken, uzunlamasına kas katmanında (►) ve tunika serozada (→) orta dereceli tutulum ilgiyi çekiyor (Resim 14c) (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400).



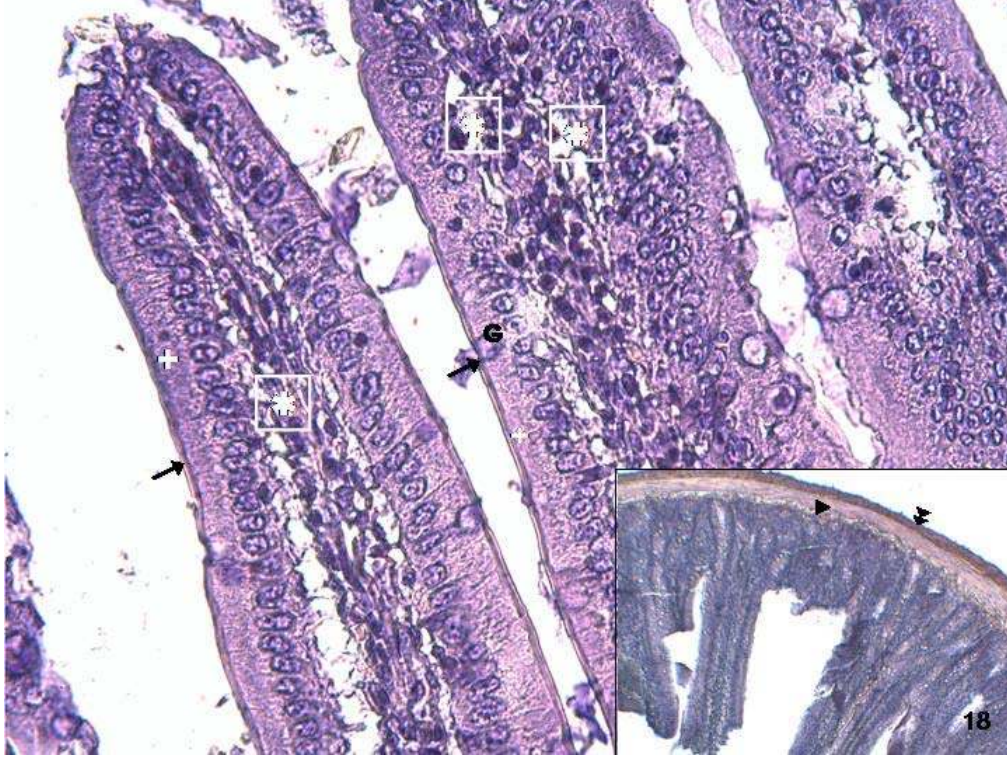
Resim 15: Yeni doğan grubunda (1 günlük) duodenumda leptin reseptör antikör incelemesinde tutulumun yüzey epitel hücrelerinde (+) apikal sitoplazmik ve zar (-) düzeyinde olduğu izleniyor. Villus bağ dokusunda (⇔) damarlarda yer yer immünreaktivitenin varlığı dikkati çekiyor Kas katmanında (⇨) leptin reseptör tutulumunun olmadığı görülüyor. (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400).



Resim 16: Aynı grupta duodenumda yüzey epitel hücrelerinde (+) ve yer yer villus bağ dokusundaki (⇒) damarlarda leptin reseptör immünreaktivitesi görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400).



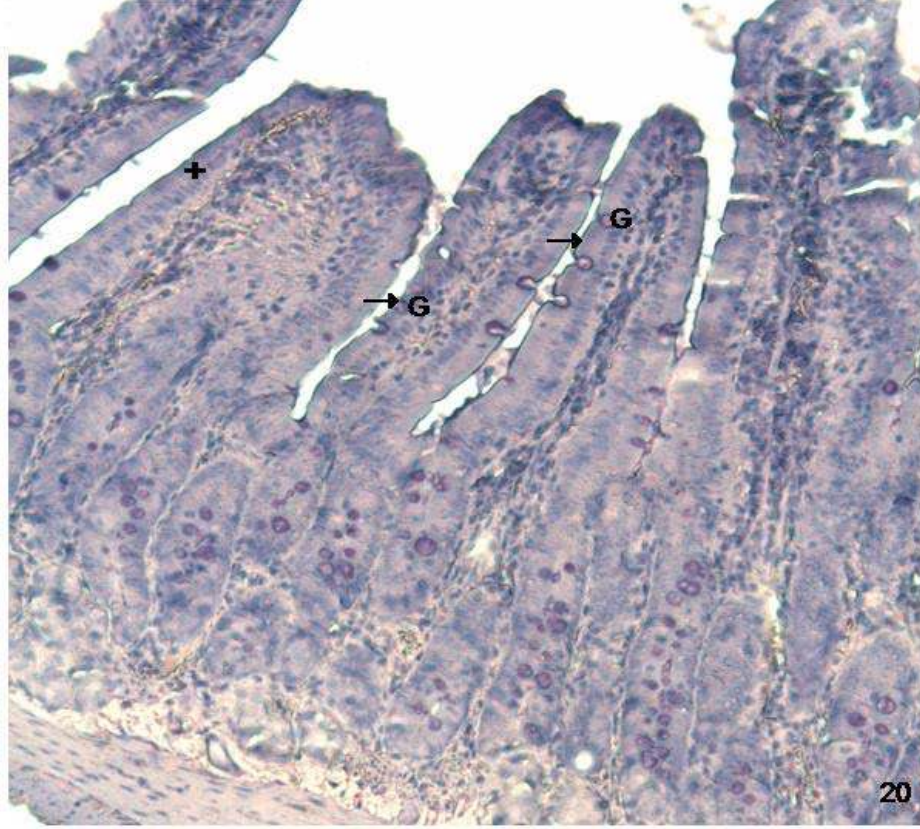
Resim 17: 22 günlük gruba ait duodenum kesitlerinde leptin reseptörü ile yapılan incelemelerde küçük ve büyük büyültmeli resimlerde tutulumun yüzey epitelinin apikal sitoplazmasında (+) zayıf ancak membranöz düzeyde kuvvetli (→) olduğu görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400)



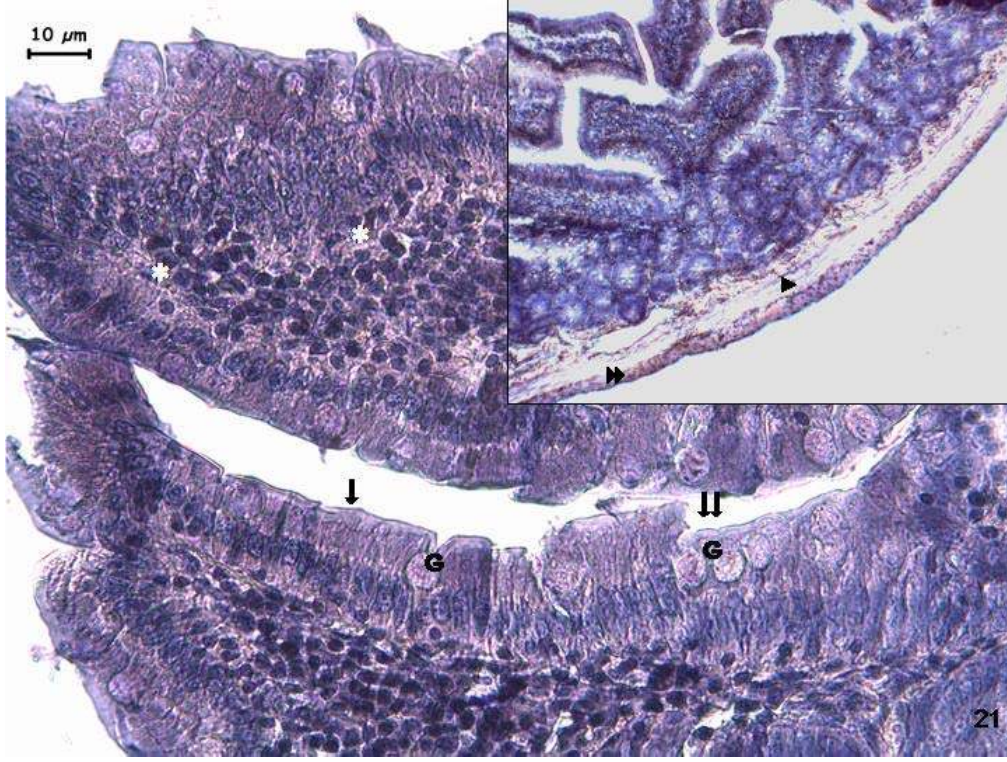
Resim 18: 10 haftalık deneklerden alınan duodenum dokusunda leptin reseptör tutulumunun bağırsak epiteli (+) ve goblet hücrelerinde(G) membranöz (→) düzeyde olduğu ayırt ediliyor. Villus bağ dokusunda bazı hücrelerin (*) kuvvetli leptin reseptör tutulumu gösterdiği görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x400). Küçük büyültmeli resim de enlemesine kas katmanında (►) zayıf immünreaktivite izlenirken, uzunlamasına kas katmanında (►►) kuvvetli tutulumun varlığı ilgiyi çekiyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x100).



Resim 19: 8 aylık deneklerden alınan duodenum kesitlerinde leptin reseptörü ile yapılan incelemelerde hem yüzey epitelinde (+) hem de goblet hücrelerinde (G) membranöz (→) düzeyde tutulum ayırt ediliyor.(İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400).



Resim 20: Aynı grupta duodenumda hem yüzey epitelinde (+) hem de goblet hücrelerinde (G) membranöz (→) düzeydeki leptin reseptör tutulumu görülüyor. Bağırsak bezlerindeki goblet hücrelerinde de immünreaktivitenin yüzey epiteli ile eşdeğer olduğu dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen x 400).



Resim 21: 22 aylık gruba ait deneklerin duodenumlarında büyük büyütmeli resimlerinde leptin reseptör immünreaktivitesinin yüzey epitelinde (+) zayıftan ortaya değişirken, Goblet hücrelerinde(G) zayıf membranöz (→) düzeyde olduğu izleniyor. Villus bağ dokusunda bazı hücrelerde (*) zayıf leptin reseptör tutulumu dikkati çekiyor. (x 400) Küçük büyütmeli resim de enlemesine kas katmanında (▶) immünreaktivite izlenmezken, uzunlamasına kas katmanında (▶▶) zayıf leptin reseptör tutulumu görülüyor (İmmünperoksidaz& Hematoksilen x 100).

V. TARTIŞMA

Leptin, yağ hücrelerinde Ob gen ürünü olarak sentezlenen bir hormondur. Etkisini dokulardaki özgün reseptörleri aracılığı ile gösterir. Leptin, ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından, adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Leptin'in bulunmasından bir yıl sonra ise leptin reseptörü ilk olarak fare koroit pleksusunda ekspresyon-klonlama yöntemi ile Tartaglia ve arkadaşlarınca belirlenmiştir.⁴⁷

Leptin 167 aminoasit içeren ,16 kDA ağırlığında protein yapıda bir hormondur. Birincil olarak yağ hücrelerinde sentezlenmektedir. Leptin'in mRNA ekspresyonu dokuya özgüdür ve esas olarak insan ve sıçan yağ hücre kültürlerinde immünohistokimya ve RT-PCR ile gösterilmiştir.^{97,98}

Midede leptin ve leptin reseptörü varlığı, ilk kez 1998 yılında Bado A ve arkadaşlarınca sıçan fundus epitelinde belirlenmiştir. Daha sonra leptin reseptörü ve sentezi insan midesinde de saptanmıştır.

40,100,101

Yağ dokusu ve mideden sonra diğer bir çok dokuda da leptin sentezi gösterilmiştir. İskelet kası¹⁰⁸, plasenta¹⁰², meme¹⁰³, kemik iliği⁴⁶, dermal fibroblastlar¹⁰⁵, testis, ovaryum ve kıl follikülleri¹⁰⁶ bunlardan bazılarıdır.

Leptin reseptörü, sınıf-1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Leptin reseptörü ilk kez fare koroit pleksus'unda izole edilmiştir. Gp 130'a önemli ölçüde benzerlik gösterir. Ob-R'nin farklı hücre içi bölgeye sahip izoformlarının varlığı belirlendikten sonra Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olarak altı tür leptin reseptörü tanımlanmıştır.⁴⁶ Uzun izoform olan Ob-Rb sinyal iletimi için gerekli sitoplazmik bölgeye sahiptir. Ob-Rb, merkezi sinir sisteminde özellikle de hipotalamus'ta in situ hibridizasyon yöntemiyle tanımlanmıştır.⁸⁸ Leptin reseptörleri ayrıca hipotalamus, beyin korteksi, beyincik, hipokampus gibi sinir sistemi bölgelerinde ve akciğer, karaciğer, böbrek, kalp, mide, pankreas, dalak, ince bağırsak, kolon, timus, testis, prostat, ovaryum, meme, plasenta ve tiroit gibi organlarda da gösterilmiştir.⁴⁴

Hoggard N ve arkadaşları, 1997 yılında yaptıkları çalışmada fare periferik dokularında RT-PCR ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile leptin reseptörlerinin yerleşimlerini incelemişlerdir. Dalak, testis, böbrek,

karaciğer, akciğer ve böbrek üstü bezinde leptin reseptörlerini göstermişlerdir.⁹²

Matteis RD ve arkadaşları leptin reseptörlerini fare böbrek üstü bezi, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, kalp, karaciğer, akciğer, lenf düğümü, ovaryum, pankreas, iskelet kası, ince bağırsak ve testis’de immunohistokimyasal olarak saptamışlardır.⁴⁰

İnsan ve memelilerde leptin ; besin alımının düzenlenmesinde rolü olan ve vücut yağ depolarının miktarındaki değişimleri negatif geri bildirimle merkezi sinir sistemine bildiren, besin alımını azaltıp enerji harcanmasını arttıran hipofajik etkili bir periferik sinyal proteindir.¹¹⁶

Leptin’in en önemli işlevi beslenme davranışını ve metabolizma hızını düzenlemektir. Biyolojik etkileri arasında tokluk hissi vermesi, sempatik aktivite artışı, insülin salgılamasını baskılaması, termogenezezin düzenlenmesi, kan yapımı, puberteye erişim üzerine etkisi, seks dürtüsünün artması, üreme, büyüme ve gelişme üzerine etkileri sayılabilir. Leptin’in sayılan bu işlevleri yerine getirebilmesi için beyine ulaşması gerekir, bunu koroit pleksus’daki reseptörü aracılığı ile yapar .^{26,107}

Bennet BD ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, leptin reseptörünün ilkel hematopoetik hücrelerden bağımsız olarak klonlanması, hematopoetik seride belirlenmesi ve proliferatif hücre sinyalizasyonunu gerçekleştirmesi ile leptin'in kan yapımında görev aldığını göstermişlerdir.⁸⁹

Couce ME ve arkadaşları, immunohistokimyasal olarak insan beyinde leptin reseptörünün tutulumunu sitoplazmada granüler halinde ve hücre zarının altındaki sitoplazmada daha kuvvetli olarak göstermişlerdir.¹¹⁹

Matteis RD ve arkadaşları, fare beyinde leptin tutulumunu ince yapı düzeyinde immunositokimyasal olarak nöronal Golgi kompleksinde belirlemişlerdir.¹¹⁸

Bornstein SR ve arkadaşları, immunohistokimyasal ve ince yapı düzeyinde Ob-Rb'in yerleşimini insan beyaz yağ dokusunda hücrelerin sitoplazmik kenarlarında kuvvetli olarak saptanmışlardır.¹¹⁷

Leptin'in mide- bağırsak sistemi üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Midede leptin salınımı hem mide lümeninde, hem de dolaşımda izlenir. Bu da leptin'in ekzokrin ve endokrin yolları kullandığını düşündürmektedir.⁶⁶

Sıçanlarda ve insanlarda mide mukozasının leptin salgıladığı ve depoladığı saptanmıştır. İnsan mide epitelinde endokrin hücrelerden ayrı olarak esas hücrelerin de salgı granülleri leptin içermektedir. Bunun yanında, normal kişilerde sekretin yada pentagastrin'in damardan verilmesi, hem mide sıvısında hem de plazmada leptin üretimini artırmaktadır. Bado A ve arkadaşları, gastrik hücrelerin bazolateral plazma membranında OB-Rb proteinini gözlemlemişlerdir. Leptin'in midede büyük olasılıkla beslenme davranışının denetimiyle ilişkili parakrin/otokrin bir role sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir.^{64,115}

Leptin'in mide üzerindeki en önemli etkilerinden birisi de koruyucu etkisidir. Sistemik leptin uygulamasının etanol, aspirin gibi ajanlarda oluşturulan akut mide lezyonlarına karşı mide mukozası bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir.^{90,91,94,95,96} Ekzojen leptin uygulaması ise ülser sınırındaki gastrik kan akımında bir artışa ve iyileşmede hızlanmaya yol açmaktadır.⁹³

Daha önce yapılmış pek çok çalışmada leptin'in besin alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkili hipotalamik nöronlar üzerine etkisi çalışılırken, ince bağırsakta leptin'in etkisi hakkında çok fazla bilgi yoktur. Son yapılan çalışmalarda, bağırsak yağ tutulumunda³⁵ ve şeker emiliminde^{45,120} leptin'in olası rolü ve fare ince bağırsağında leptin reseptörlerinin varlığı belirlenmiştir.

Biz de çalışmamızda, sıçanlarda artan yaşla birlikte duodenum'da leptin'in olası yerleşimini belirlemek için Ob (A-20) tavşan poliklonal antikoru ve leptin reseptörünün varlığını belirlemek için de Ob-R (B-3) fare monoklonal antikoru kullandık. Bulguları immünohistokimyasal olarak ortaya koymaya çalıştık.

Yapılmış bazı çalışmalar leptin'in sıçanlarda ince bağırsak boyunu uzattığını, mukozal kütleyi artırdığını ve ince bağırsaklarda emilim fonksiyonlarını geliştirdiğini göstermiştir.^{65,110} Leptin, bu özellikleri nedeniyle ince bağırsak için yeni bir büyüme faktörü olarak isimlendirilmiştir. Bunlarla birlikte leptin, büyüme hormon düzeylerini artırmakta ve ince bağırsaklarda büyüme hormonu'nun mukoza üzerindeki bariyer koruyucu etkisine katkıda bulunmaktadır.¹¹⁴

Kedilerde yapılan bir deneysel çalışmada leptin'in kolesistokinin varlığında bağırsak kasılmalarını artırdığı da gösterilmiştir.³⁴

Bizde çalışmamızda artan yaşa koşut olarak gelişen kas katmanında, enlemesine liflerin leptin immünreaktivitesi göstermediğini buna karşın uzunlamasına liflerin belirgin leptin tutulumu göstermediğini belirledik. Bunun büyük olasılıkla peristaltik hareketlerin uzunlamasına kas katmanı kasılmalarına bağlı olarak olaylanması sonucu ortaya çıktığı yargısına vardık.

Çalışmaların bazılarında, bağırsak bütünlüğü ve görevi üzerine leptin'in etkileri reseptör varlığı ile dolaylı olarak gösterilmiştir. Leptin, protein, şeker ve yağ içeren besinlerin emilimini düzenler. Hücre dışında, leptin'in bağırsaklarda galaktoz'un tutulumunda baskılayıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hücre içinde ise etkisi azdır.^{45,110,12}

Barrenetxe J ve arkadaşları immunositokimyasal teknikler kullanarak insan, fare ve sıçan ince bağırsağında uzun leptin izoformu'nun (Ob-Rb) varlığını göstermişlerdir. Tutulum hücrelerde fırçamsı kenarda, sitoplazmada ve enterositlerin bazolateral hücre membranında belirlenmiştir. Reseptör'ün bu yerleşimi, leptinin bağırsak epiteline kandan ulaştığını düşündürmüştür. Araştırmacılar aslında bu nitelendirmenin tüm preparatlarda görülmediğini, bunun nedeninin hücre içi boyanma yoğunluğunun bazolateral boyanmayı maskeleymesi yada kişinin fizyolojik koşullarının yansıması olarak bazolateral hücre membranında reseptör'ün dögüsel yokluğu olabileceğini belirtmişlerdir.²⁵

Bizim çalışmamızda, 1 günlük, 22 günlük, 10 haftalık, 8 ve 22 aylık gruplara ait sıçanlarda duodenum doksunda leptin antikor ile yapılan immunohistokimyasal incelemelerde, literatür verileri ile uyumlu olarak, yüzey epiteline ve villuslarda leptin tutulumu doğum sonrası kuvvetli olarak gözlenirken bunun erişkine kadar azaldığı sonrasında ise yeniden

arttığı ve tüm hücre sitoplazmasına yayıldığı gözlemlendi. Bunların bireysel ve beslenme alışkanlığından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Philippe G ve arkadaşları, immunositokimyasal olarak leptin reseptörlerini sıçan duodenum, jejunum ve ileum enterositlerinde göstermişlerdir. Tutulumu özellikle enterositlerin fırçamsı kenarında ve bazolateral membran çıkıntılarında belirlenmiştir. Duodenum, jejunum ve ileum bölümleri arasında reseptör yoğunluğu olarak belirli bir farklılık ise gözlenmemiştir.³²

İmmünohistokimyasal çalışmaların çoğunluğu, leptin reseptörlerinin kısa yada uzun izoformunun çoğunluğunun, beyin ependim hücrelerinde ve enterositlerde olduğu gibi hücre içinde özellikle apikal yüzeye yakın daha yoğun boyandığını bildirmektedir.²⁵

Bu çalışmada Ob-Rb, leptin reseptörünün hücre içi boyanması enterositlerde apikal sitoplazma ve zarda membranöz olarak saptanmıştır. Bu, leptin reseptörü'nün diğer dokulardaki yerleşimi ile uyusmaktadır. Bu bulgular, leptin'in enterositlerde yalnızca bazolateral sitoplazmada değil aynı zamanda fırçamsı kenara da ulaştığını ve kendi reseptörü'ne bağlanarak şeker taşınması ve yağ kullanımını düzenlediğini düşündürmektedir.

Enterositlerin apikal sitoplazmasında, leptin reseptörü taşıyan veziküllerin daha yoğun trafiğinin göstergesi olarak, hücre içi boyanma çoğunlukla güçlüdür.^{25,35,45,120}

Thomas A ve arkadaşları, 7.5 ve 9.haftalar arasındaki insan fetuslarının ince bağırsağında, OB-Rb reseptörü'nü ilkel villuslarının epitelinde göstermişlerdir. 7 ile 24 haftalık fetusların tümünde de epitel hücrelerinin apikal zarlarında güçlü boyanma saptanmıştır.³³

Lostao MP ve arkadaşları immunohistokimyasal yöntemler kullanarak, bağırsak lamina propriasında yer alan bağışıklık sistemi hücrelerinin plazma membranında leptin reseptörü'nü göstermişlerdir. Bu sonuçlar, leptin'in şeker emiliminde hızlı baskılayıcı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuş ve bağırsak mukozasında leptin reseptörlerinin varlığını kanıtlanmıştır.⁴⁵

İnsan, sıçan ve fare enterositlerinde leptin reseptörü'nün uzun izoformunun varlığı gösterilmiştir. Bu leptin'in; mide-bağırsak sisteminin fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili, yeni bir hormon olabileceği düşüncesini desteklemektedir.²⁵

Bizim çalışmamızda 1 günlük leptin reseptör antikor tutulumu immünohistokimya boyamasında tutulumun apikal sitoplazmik ve zar düzeyinde olduğu dikkati çekti. Kas katmanında tutulum görülmedi. 22 günlük gruba ait leptin reseptör antikor incelemelerinde tutulumun epitel hücre apikal sitoplazmasında zayıf ancak membranöz düzeyde kuvvetli olduğu saptandı. 10 haftalık ve 8 aylık gruplara ait leptin reseptör tutulumunun bağırsak yüzey epiteli ve goblet hücrelerinde membranöz düzeyde olduğu gözlemlendi. 22 aylık grupta ise leptin reseptör antikor tutulumu yüzey epitelinde ve goblet hücrelerinde zayıf membranöz düzeydeydi. Bulgularımız, Barrenetxe J ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak leptin reseptör yerleşiminin bağırsak yüzey epitel apikal sitoplazmasında ve membranöz düzeyde olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmada, leptin reseptör tutulumunun yaşla birlikte azaldığı bunun da leptin aktivitesine bağlı görülebilecek aşırı cevabın önlenmesine yönelik bir mekanizma ile ilgili olabileceği kanısına varılmıştır. Bulgularımızın fonksiyonel özelliklerle uyumlu olduğu düşünülmüştür. Çünkü reseptör-hormon düzeyleri arasındaki fizyolojik denge göz önüne alındığında, bulgularımız yaşla artan leptin aktivitesine karşılık, normal fonksiyonun sağlanabilmesi için hormon reseptörleri yoğunluğunun azalarak fonksiyonel adaptasyon sağlandığını destekler yöndedir.

Bağırsak boyutlarında histolojik farkların belirlenmesinin klasik yöntemi villus boyu ve kriptanın derinliğinin ölçülmesidir. Genç ve yaşlı sıçanlarda mukoza kalınlığında fazla fark olmadığı gibi villus boyları da eşdeğerdir.⁵

Bizde çalışmamızda asit ve nötral mukopolisakkaritlerin ayrımını yapan Alcian mavisi-Periodik Acid Schiff (PAS) boyama yöntemi kullanarak yaşlanmayla, sıçan duodenal villus boyu, tunika muskularis ile seroza kalınlığı, goblet hücre sayısı ve duodenal bezler arasındaki ilişkiyi inceledik.

Özdemir D ve arkadaşları, kobaylarda duodenum mukozasının doğum sonrası gelişimini Periodic Acid Schiff boyama yöntemi uygulayarak ışık mikroskopunda incelemişlerdir. Duodenum'da gözlenen villusların, kriptaları döşeyen hücrelerin, intestinal ve duodenal bezlerin doğuştan var olduğunu gözlemlemişlerdir. Yaşın ilerlemesiyle bunların sayı ve büyüklük yönünden ilerleme kaydettiklerini bildirmişlerdir. 14. günde villus yüksekliğinde ve kriptanın derinliğinde önemli bir artış gözlenmiştir. Villuslardaki goblet hücrelerinin kriptalardaki goblet hücrelerinden daha uzun ve dar oldukları belirlemişlerdir.⁵⁸

O'Conno, kriptaların üçüncü haftanın sonunda belirgin olarak derinleştğini ve villus-kripta yükseklik artışının 21.günden sonra yavaşladığını belirtmiştir.¹¹³

Merzel ve Leblond kriptalardaki goblet hücrelerinin genelde kriptaların üst yarımında bulunduğunu ve villuslardaki goblet hücrelerinin kriptalardaki goblet hücrelerinden daha uzun ve dar olduğunu bildirmişlerdir.¹²⁷

Duodenal bezlerin, submukoza'da gelişigüzel dağıldıkları, hücre görünümlerinin, fonksiyonlarına göre alçak boylu prizmatik ya da kübik şekilli olabilecekleri¹²⁹ ve goblet hücrelerinin P.A.S pozitif tepkime verdikleri saptanmıştır.¹³⁰

Araştırmacılar, yeni doğmuş sıçan ve tavşanlarda duodenal bezlerin gözlemlendiğini ve gelişmekte olan bezlerin, yakın ilişkide olduğu Lieberkühn kriptalarının değişime uğramış uzantılar olarak değerlendirilmesinin uygun olacağını bildirmişlerdir.^{111,112} Bu bezlerin hücreleri yeni doğmuş ve 1 günlük sıçanlarda açık renkli apikal ve koyu renk bazal sitoplazmaya sahiptirler. Sağ durumdaki ilkel kriptaların genelde bazal kısımlarında yerleşiklerdir.¹¹²

Çalışmamızda, 1 günlük , 22 günlük, 10 haftalık, 8 ve 22 aylık gruplara duodenumda Alsiyan mavisi ile yapılan histokimyasal boyamalarda, ışık mikroskop düzeyinde incelendiğinde, literatür ile uyumlu olarak, duodenumda gözlenen villusların, kriptaları döşeyen hücrelerin ve intestinal bezlerin doğuştan var olduğu gözlenmiştir. Özdemir D ve arkadaşlarının bulgularına koşut yeni doğanda duodenal bezler izlenmemiştir. Yine literatür ile uyumlu olarak goblet hücrelerin PAS pozitif tepkime verdikleri, villuslardaki goblet hücrelerinin kriptalardaki goblet hücrelerinden daha uzun ve dar olduğu saptanmıştır.

Özkan E ve arkadaşları yeni doğmuş ve ilerleyen yaşlardaki sıçanlarda intestinal ve duodenal bezler, villuslar, kriptalar ve goblet hücrelerinin yetişkin sıçanlardakine benzer olduğunu bildirmişlerdir. İntestinal ve duodenal bezler yeni doğanlarda seyrek olarak bulunmaktayken ilerleyen yaşla birlikte kümeler oluşturmuşlardır. Kripta derinliğinin 23 günlük sıçanlarda belirgin olduğu ve 25 günlük sıçanlarda ortalama villus yüksekliğinin, yetişkinlerdeki villus yüksekliğinin % 89.53'ü düzeyinde olduğunu belirtmişlerdir.⁵²

Sıçanlarda yaştan ilerlemesiyle kriptaların ve villusların sayısında artış gözlemlendiği bildirilmiştir.^{55,122,123,12}

Viguera ve arkadaşları, sıçan ince bağırsağında villus sayısının doğum sonrası 35. güne kadar azaldığını, ancak villus boyunun, kripta sayısı ve derinliğinin arttığını, 35. günden sonraki değişimlerin ise fazla olmadığını saptamışlardır.⁵

Buts ve De Mayer, doğum sonrası 15-30. günlerde mukozal oluşumlarda bir artışın olduğunu ve 40 günlüklerde ise yetişkin deneklere benzerlik gösterdiklerini bildirmişlerdir.¹²

Peter R ve arkadaşları, yaşlı ve genç sıçanlar arasında bağırsağın emilim yapan villus bölümlerinde ve proliferasyon gösteren kripta bölümlerindeki farkları açıklamak için çalışmışlardır. Genç ve yaşlı sıçanların proksimal bağırsağında mukozal kalınlığın birbirinden çok farklı olmadığını ve villus uzunluklarının benzer olduğunu belirlemişlerdir.⁵⁵

Giacosa A, insan duodenal mukozasının değişkenlerini morfolometrik olarak çalışmıştır. Villus şeklinde ve boyunda ve goblet hücre sayısında yaşla ilişkili olarak önemli farklar göstermediğini belirtmiştir.⁵⁴

Bizim çalışmamızda da, literatürlerdeki çalışmalarla uyumlu olarak sıçanlarda yaşın ilerlemesiyle kripta derinliğinde, villusların boyunda, goblet hücre sayısında ve kas katmanı kalınlığında artış saptanmıştır.. Ancak bu artışların villus boyu ve goblet hücre sayısında 1. ve 22. gün

arası anlamlı bir fark saptanırken , genç gruptan başlayarak diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. İlerleyen yaşla birlikte submukozadaki Brunner bezleri 10. haftada ve 8. ayda tipik yapısıyla gözlemlendi. 10.haftada kas katmanı erişkin yapısına ulaşmış olduğu ve tunika mukozanın belirgin olduğu ayırt edildi. 22 aylık yaşlı grupta villus ve bez yapısının erişkindekine eşdeğer olduğu, villus bağ dokusunun arttığı, submukoza'da Brunner bezlerinde şekil bozuklukları belirlendi.

Bi Yu ve Peter W çalışmalarında, tavşanlarda yeni doğandan olgunlaşma dönemine kadar sindirim sisteminin gelişiminden sindirim görevinin anlaşılmasını arttırmayı amaç edinmişlerdir. 2, 4, 8 ve 16. haftalardaki tavşan duodenumundan alınan örneklerde kas katmanı kalınlığının 2.haftadan 4.haftaya kadar arttığını sonra azaldığını ve villus boyunun ve kripta derinliğinin 8.haftaya kadar arttığını 16.haftada azaldığını göstermişlerdir. ⁵

Clarke R, ratlarla yaptığı çalışmada ince bağırsağın 3 bölümünden de aldığı örneklerde yaş ile birlikte kripta /villus oranının, kripta derinliğinin ve proksimal villusların uzunluğunun arttığını göstermiştir. ⁷³

Sorkun H ve Özdamar S, sıçanların ince ve kalın bağırsaklarının gelişimi sırasında gösterdikleri değişimleri çalışmışlardır. İnce bağırsak ve kalın bağırsakların morfolojisinin prenatal ve postnatal dönemde artan yaş ile değişim gösterdiklerini izlemişlerdir. Artan yaş ve katı besinlerle beslenmeye geçiş, bölgesel farklılıkların belirlenmesinde etkili olabileceğini savunmuşlardır.⁸⁷

VI. SONUÇ

Çalışmamızda artan denek yaşına koşut olarak duodenumda villus boyları uzamış, Lieberkühn bezleri derinleşmişti. Epitelde goblet hücreleri bezlerin daha çok bazal bölümünde yerleşikti. Villus bağ dokusu yaşlanmayla artmıştı ve bağ dokusunda tek çekirdekli hücre infiltrasyonu dikkat çekiyordu. Submukoza ve kas katmanı yaşlı gruplarda kalınlaşmıştı. Brunner bezleri puberteden itibaren daha aktif yapısal özellik sergiliyorlardı. Yine yaşlı grup sıçanlara ait duodenum dokularında Brunner bezlerinde yer yer şekil bozuklukları izlendi.

Deneklerimizde yaştan ilerlemesiyle duodenumda kripta derinliklerinde, villus boyunda, goblet hücre sayısında ve kas katmanı kalınlığında artış saptandı. Bu artışlar villus boyu ve goblet hücre sayısında 1. ve 22. günler arasında istatistiksel olarak anlamlıyken; genç gruptan başlayarak diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yüzey epitelinde ve villuslarda leptin antikor tutulumu doğum sonrası kuvvetli gözlenirken bunun erişkin evreye değin azaldığı sonrasında yeniden tekrar arttığı ve sitoplazmaya yayıldığı gözlemlendi.

Bunlar bireysel farklılıklar ve beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabileceği düşünöldü. Kas katmanında enlemesine liflerin immünreaktivite göstermemesi buna karşın uzunlamasına liflerin oldukça belirgin leptin immünreaktivite göstermesi; leptin'in peristaltik hareketleri denetlediğı dolayısıyla ince bağırsakta pasajın kalış süresini kontrol ettiğini göstermektedir.

Leptin reseptör tutulumunun ise yaşla birlikte azaldığı bunun da leptin aktivitesine bağılı görölebilecek aşırı cevabın önlenmesine yönelik bir mekanizma ile ilgili olabileceğı düşünölmüşür.

VII. ÖZET

Çalışmamızda sıçan duodenum'unda doğumdan sonra 1. ve 22. günlerde, 10. hafta, 8. ve 22. aylık evrelerde yaşa koşut olarak villus boyu, tunika muskularis kalınlığı, Goblet hücre sayısı ve duodenal bezler arasındaki ilişkiyi Alcian mavi - PAS boyama yöntemini kullanarak inceledik. Ayrıca duodenumda yaşa koşut leptin ve leptin reseptörü'nün olası konumu immünohistokimyasal yöntemlerle belirlemeyi amaçladık.

Histokimyasal boyamalarda yaşa koşut olarak villus boylarının uzadığı, Lieberkühn bezlerinin derinleştiği, Goblet hücrelerinin bezlerin daha çok bazalinde çoğaldığı, villus bağ dokusunun yaşlanmayla arttığı, villus bağ dokusunda tek çekirdekli hücre infiltrasyonunun varlığı, kas katmanı ve submukozanın kalınlaştığı, Brunner bezlerinin puberteden itibaren tam aktif hale geldiği saptandı. Bu artışlar villus boyu ve goblet hücre sayısında 1. ve 22. günler arasında istatistiksel olarak anlamlıyken; genç gruptan başlayarak diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Yeni doğan evresinden başlayarak ilerleyen yaş gruplarında leptin antikoru ile yapılan immünohistokimyasal incelemelerde, yüzey epitelinde ve villuslarda leptin tutulumu doğum sonrası kuvvetli gözlenirken bunun erişkine kadar azaldığı sonrasında ise yeniden arttığı ve

sitoplazmaya yayıldığını belirledik. Kas katmanında enlemesine liflerin immünreaktivite göstermediğini buna karşın uzunlamasına lifleri de immünreaktivitenin belirginliğini izledik.

Leptin reseptör antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda ise tutulumunun yaşla birlikte azaldığını ve epitel hücrelerinde apikal sitoplazmik ve zar düzeyinde olduğu belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda incelediğimiz evrelerde leptin tutulumunun bireysel farklılıklar ve beslenme alışkanlığından kaynaklanabileceği kanısına vardık. Leptin reseptör tutulumunun ise yaşla birlikte azaldığı bunun da leptin aktivitesine bağlı görülebilecek aşırı cevabın önlenmesine yönelik bir mekanizma ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

VII. SUMMARY

In our study, we examined the relation between the length of villi, thickness of tunica muscularis, number of goblet cells and duodenal glands in the rat duodenum in the periods of postpartum days 1 and 22, week 10, and months 8 and 22 using Alcian blue - PAS staining method. In addition, we aimed at determining the possible location of leptin and leptin receptors according to age using immunohistochemical methods.

It was found with histochemical staining that length of villi increased with age, Lieberkühn glands grew deeper, goblet cells grew in the basal of the glands in the epithelium, connective tissue of the villi increased with the increasing age, infiltration of single-nucleus cells increased in the connective tissue of the villi, muscle layer and submucosa thickened, and Brunner glands became fully active starting from puberty. While such increases were significant in the period between days 1 and 22, no significant differences were observed in other groups starting from adolescents.

We found in the immunohistochemical examinations performed using leptin antibody in age groups starting with the neonatal period and increasing thereafter that strong holding of leptin in the superficial epithelium and villi was observed while this characteristic diminished

towards adulthood, and then it increased again and spread in the cytoplasm. We observed that horizontal fibers did not display any immunoreactivity; however, longitudinal fibers displayed immunoreactivity.

In the immunohistochemical staining performed using leptin receptor antibody, it was seen that holding decreased with increasing age, and was in the levels of apical cytoplasmic and membrane of the epithelium.

As a result of our study, it was concluded that the holding of leptin within the periods we examined could result from individual differences and eating habits. It was seen that leptin receptor holding decreased with the increasing age; and it was thought that this situation can be connected with a mechanism which could be orientated to prevent extreme answer that could be seen because of leptin activation.

IX. KAYNAKLAR

- 1. Sadler TW. Medikal Embriyoloji (Türkçe Çeviri) 9.Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık. 2005.**
- 2. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi (Türkçe Çeviri) 6.Baskı. 2002**
- 3.Hatiboğlu MT. Anatomi ve Fizyoloji. 14. Baskı. Ankara. Hatiboğlu Yayınları. 2003.**
- 4. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1.Cilt. Ankara. Güneş Kitapevi. 2006.**
- 5. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. İzmir. İzmir Güven Kitapevi. 2003.**
- 6.Hatiboğlu MT. Anatomi Sözlüğü. 6. Baskı. Ankara. Hatiboğlu Yayınları . 2005**
- 7. Hatiboğlu MT . Anatomi. 2.Baskı. Hatiboğlu Yayınları . Ankara. 2003**
- 8. Erdoğan D, Hatiboğlu M T, Görgün M , Ilgaz C. Özel Histoloji. Ankara. Hatiboğlu Yayınları. 1996**
- 9. Gartner LP , Hiatt LJ . Color Textbook of Histology. Second edition. WB Saunder Co. 2001.**
- 10. Junquera LG, Carnerira J, Kelly RO. Temel Histoloji (Türkçe Çeviri) 8.Baskı . Barış Kitapevi .1998.**
- 11. Eroschenko VP. Di Fore Histoloji Atlası (Türkçe çeviri) 9.Baskı. Palme Yayıncılık. 2001 .**
- 12. Akay MT . Sitoloji. 4. Baskı. Ankara. 2004.**

13. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI, Pwlin W. Histology A text and Atlas. 4.Baskı. Philedelphia. Williams and Wilkins Co. 2003.
14. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık. 2006.
15. Sinanoğlu B. Sıçan ileum ve kolon'undaki sinir ağlarının doğum öncesi ve sonrası gelişiminin immünohistokimyasal olarak incelenmesi. Yüksek Lisans. Ankara. Gazi Üniversitesi. 2007
16. Sternberg SS. Histology for Pathologists .Second edition. 1997.
17. Helvacıoğlu F. Laktasyon evresindeki sıçanlarda obstrüksiyon sonrasında ve yeni doğanlarda ince bağırsak yapısal değişikliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans. Ankara. Gazi Üniversitesi. 2004
18. Snell R. Anatomi (Türkçe çeviri) . 5.Baskı. İstanbul. Nobel Kitabevi. 1998.
19. Armed Forces İnstitute of Pathology : Laboratory Methods in Histotechnology . Washington D.C .1994. 8: 135-137
20. Spicer SS ,Warren L.The histochemistry of sialic acid containing mucoproteins . J Histochem Cytochem. 1960
21. Bancroft JD, Cook HC, et al. Manual of histological techniques. 1984; 52 (111): 161-2
22. Sağlam M, Aştı RN, Özer A. Genel Histoloji. 6.Baskı . Ankara. 2001.
23. Noyan A. Fizyoloji. 8.Baskı. 1993.
24. Guyton AC , H all JE . Fizyoloji (Türkçe Baskı). 1.Baskı . Nobel Tıp Kitapevleri .2001.

25. Barrenetxe J, Villaro AC, Guembe L, Pascual I, Muñoz-Navas M, Barber A, Lostao MP, et al. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and cytoplasm of enterocytes. Gut. 2002; 50:797–802.
26. Ergün A. Leptin (Ob Protein). T .Klin Tıp Bilimleri. 1999; 19.
27. Gülle K ,Karaöz E .Leptinler .T Klin Tıp Bilimleri .2000; 20:112-121
28. Keçetepen L, Dursun N . Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametreler ile ilişkisi . Sağlık Bilimleri Dergisi . 2006;15(1): 1-7
29. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil A, et al. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;30 (2): 113-118
30. Gültürk S ,Demirkazık A. Leptin ve Diyabet . C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi . 2007; 29 (1): 35-40
31. Tunçbilek E .Obesite genetik bir hastalık mıdır?. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005; 48: 101-108.
32. Cammisotto PG, Renaud C,Gingras D, Devlin E, Levy E, Bendayan M,et al. Endocrine and Exocrine Secretion of Leptin by the Gastric Mucosa. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2005; 53(7): 851–860
33. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, Guilmeau S, Hormi K, Mahieu-Caputo D, Lehy T, et al. Leptin and Ob-Rb Receptor Isoform in the Human Digestive Tract during Fetal Development. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism . 2005 ;90(11):6177–6184

34. Gaigé S, Abysique A, Bouvier M, et al. Effects of leptin on cat intestinal motility. J. Physiol. 2003.
35. Morton N, Emilsson V, Ling Liu Y, Cawthorne M, et al. Leptin Action in Intestinal Cells. The Journal Of Biological Chemistry. 1998 ;273 (40): 26194–26201
36. Özbacı D, Şahin M. Leptin ve İmmün Sistem. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007; 14 (2):51-55
37. Reichlin S. Editorial. Is Leptin A Secretion Of The Brain ? The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism. 1999 ; 84(7): 2267-2269
38. Guha P, Villarreal D, Reams G, Freeman R, et al. Role Of Leptin İn The Regulation Of Body Fluid Volume And Pressures. American Journal of Therapeutics. 2003; 10: 211-218
39. Mantzoros C. The Role Of Leptin İn Human Obesity And Disease : A Review Of Current Evidence . American society of internal medicine .1999; 130:671-680
40. Matteis RD, Dashtipour K, Ognibene A. ,Cinti S, et al. Localization of leptin receptor splice variants in mouse peripheral tissues by immunohistochemistry. Proceedings off The Nutrition Society. 1998; 57: 441-448.
41. Tartaglia LA. The Leptin Receptor. The Journal Of Biological Chemistry . 1997; 272(10): 6093–6096

42. Halaas JL , Friedman JM. Leptin and its receptor. Laboratory of Molecular Genetics. The Rockefeller University.
43. Chen H et al. Evidence That The Diabetes Gene Encodes The Leptin Receptor : Identification Of A Mutation In The Leptin Receptor Gene In db/db Mice. Cell. 1996; 84 :491-495
44. Schulz L, Widmaier E, et al. Leptin Receptors. Department Of Biology. Boston.
45. Lostao P, Urdaneta E, Martìñez-Ansoè E, Barber A, Martìñez A. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. FEBS Letters. 1998; 423: 302-306.
46. Wang M, Zhou Y, Newgard C, Unger R.,et al. A novel leptin receptor isoform in rat. FEBS Letters.1992; 392 : 87-90
47. Tartaglia L et al. Identification And Expression Cloning Of A Leptin Receptor . OB-R. Cell. 1995; 83: 1263-1271
48. Quinton D ,Smith F, Clayton E, Gill M, Shalet S ,Justice S, Simon S,Walters S, Postel-Vinay M, Blakemore A, Ross RJM.,et al. Leptin Binding Activity Changes With Age: The Link Between Leptin And Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:2336–2341
49. Sobhani I,Bado A, Vissuzainei C, Buyse M, Kermorgant , Laigneau J, AttoubS, Lehy T, Henin D, Mignon M ,Lewin M.,et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. Gut. 2000; 47 : 178 -183

50. Özkan K, İnanc F, Kılınç M, Bozan Ç.,et al. Leptin Tedavisi Yeni Doğan Rat İnce Bağırsağında Hipoksi/Reoksijenasyon Hasarına Karşı Koruyucu Mudur? . Fırat Tıp Dergisi. 2005; 10 (1) : 5-9
51. Vigueras R, Castaneda R, Hernandez R, Reyes G, et al. Histological characteristics of the intestinal mucosa of the rat during the first year of life. Laboratory Animals . 1999; 33 : 393-400
52. Özken E, Dinç Gürsel, Aydın A, et al. Ratlarda (Rattus norvegicus) Duodenum'un Morfolojik Gelişimi Üzerinde İncelemeler. F.Ü.Sağlık Bilimleri Dergisi. 1998; 12 (2) : 129-132
53. Yu Bi, Chiou P, et al. The morphological change of intestinal mucosa in growing rabbits. Laboratory Animals. 1997; 31: 254-263
54. Giacosa A. : Morphometry Of Normal Duodenal Mucosa. Scand J Gastroenterol .1989, 24 :10-12
55. Holt P , Pascal R, Kotler D . : Effect Of Aging Upon Small İntestinal Structure İn The Fischer Rat . Journal of Gerontology . 1984;39(6) :642-647
56. Hosoda S, Bamba T, Nakago S, Fujiyma Y , Senda S ,Hirata M, et al. Age- Related Changes İn the Gastrointestinal Tract .Nutrition Reviews. December 1992;50(12): 374-377
57. Thomson A and Keelan M. The aging gut. Can.J. Physicol. Pharmacol. 64 : 30-38

58. Özdemir D, Aydın A, Atalar Ö, et al. Dişi Kobaylarda (Cavia Porcellus) Duodenum Mukozasının Postnatal Gelişimi Üzerine Işık Mikroskopik İncelemeler . F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2004;18(2): 81-84
59. Zabeau L. The ins and outs of leptin receptor activation. FEBS Letters . 2003; 546 : 45-50
60. Taş M . Leptin ve leptin reseptörünün stres koşullarında tiroid bezindeki dağılımlarının immünohistokimyasal olarak incelenmesi. Ankara. Gazi Üniversitesi. 2007
61. Yanping Y, Kuropatwinski K, White D, Teresa S. Hawley T, Hawley R, Louis A, Tartaglia L, Baumann L, et al . Leptin Receptor Action İn Hepatic Cells. The Journal Of Biological Chemistry. 1997; 272(26) : 16216–16223
62. Pedini V, Scocco P, Gargiulo A, Ceccarelli P, et al. Acta Histochem. 2001; 103: 315-323
63. Chelikani PK, Glimm DR , Kennelly JJ, et al . Short Communication: Tissue Distribution of Leptin and Leptin Receptor mRNA in the Bovine. J. Dairy Sci. 2003; 86:2369–2372
64. Bado A , Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM, et al. The stomach is source of leptin. Nature. 1998; 790-3
65. Wolinski J, Biernat M , Guilloteau P , Weström BR , Zabielski R, et al. Exogenous Leptin Controls The Development Of The Small İntestine İn Neonatal Piglets. Journal Of Endocrinology. 2003; 177: 215–222

66. Pico C, Oliver P, Sacher J, Palou A, et al. Gastric leptin: A putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr.* 2003; 90 :365 -376
67. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:461–4
68. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG, et al : Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94:11073- 8.
69. Guha PK, Villarreal D, Reams GP, Freeman H, et al. Role of leptin in the regulation of body fluid volume and pressures. *Am J Therap.* 2003;10 : 211-218
70. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382:250-252
71. Zabeau L , Lavens D, Peelman F, et al. The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Lett.* 2003; 546: 45 -50
72. Hosoyamada Y, Sakai T, et al. Structural and mechanical architecture of the intestinal villi and crypts in the rat intestine: integrative reevaluation from ultrastructural analysis. *Anat Embryol.* 2005; 210: 1–12

73. Clarke RM. The effects of age on mucosal morphology and epithelial cell production in rat small intestine. J. Anat. 1977; 123(3):805-811
74. Baum B, Meneses F, Kleinschmidt S, Nolte I, Trautwein MH, et al. Age-related histomorphologic changes in the canine gastrointestinal tract: A histologic and immunohistologic study. World J Gastroenterol. 2007 January 7; 13(1): 152-157
75. Goodlad RA, Wright NA, et al. Changes in intestinal cell proliferation, absorptive capacity and structure in young, adult and old rats. J. Anat. 1990; 173:109-118
76. Uni Z, Smirnov, Sklan D, et al. Pre- and Posthatch Development of Goblet Cells in the Broiler Small Intestine: Effect of Delayed Access to Feed. Poultry Science. 2003; 82:320–327
77. Paulus U, Loeffler M, Zeidler J, Owen G, Potten C, et al. The differentiation and lineage development of goblet cells in the murine small intestinal crypt: experimental and modelling studies. Journal of Cell Science. 1993; 106: 473-484
78. Kandori H, et al. Histochemical, Lectin-Histochemical and Morphometrical Characteristics of Intestinal Goblet Cells of Germfree and Conventional Mice. Exp. Anim. 1996; 45 (2): 155-160
79. Chen Y, Zhang J, Duan X, et al. Changes of microvascular architecture, ultrastructure and permeability of rat jejunal villi at different ages. World J Gastroenterol. 2003; 9(4):795-799

80. Lipski PS, Bennett MK, Kelly PJ, James FW, et al. Ageing and duodenal morphometry .J Clin Pathol. 1992;45:450-452
81. Lev R , Spicer S, et al. Specific Staining Of Sulphate Groups With Alcian Blue At Low. Phnational Institutes Of Health.1964 ; Jan. 24
82. Wang L, Li J, Li Q, Zhang J, Duan X, et al. Morphological changes of cell proliferation and apoptosis in rat jejunal mucosa at different ages . World J Gastroenterol. 2003; 9(9): 2060-2064
83. Auwerx J, Stads B, et al. Leptin . Lancet .1998 ; 351 : 737
84. Li H, Matheny M, Nicolson M, Tümer N, Scarpace PJ, et al. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats . Diabetes. 1997; 46 : 2035-2039
85. Krause WJ. Brunner's Glands : A structural, histochemical and Pathological Profile. Progr. Histochem. Cytochem. 2000; 35(4):255-367
86. Sandström O, El-Salhy M, et al: Ageing and endocrine cells of human duodenum. Mechanisms of Ageing and Development. 1999; 108: 39-48
87. Sorkun HÇ, Özdamar S, et al. Sıçan İnce Ve Kalın Bağırsaklarının Gelişimi Ve Gastrin Hücre Dağılımı .Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005; 25 :10-19
88. Baskin D, Schwartz M, Seeley R, Woods S, Porte D, et al. Leptin Receptor Long-Form Splice Variant Protein Expressin İn Neuron Cell

- Bodies Of The Brain And Co-Localization With NPY mRNA In The Arcuat Nucleus . J Histochem Cytochem.1999; 47: 353-362
89. Bennet BD, Solar GP, Yuan JQ, et al. A Role For Leptin And Its Cognate Receptor In Hematopesis . Curr Biol. 1996; 6: 1170-1180
90. Brzozowski T, Konturak PC , Konturek SI, Pajdo R, et al. Leptin in gastroprotection induced by cholecystokinin or by a meal. Role of vagal and sensory nerves and nitric oxide. Eur J Pharmacology. 1999; 374: 263-276
91. Brzozowski T, Konturak PC , Konturek SI, Pierzchalski P, et al. Central leptin and cholecystokinin in gastroprotection against ethanol-induced damage. Digestion. 2000; 62 : 126-142
92. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM, et al: Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and situ hybridization. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 232:383-387
93. Konturek PC, Brzozowski T, Sulekova Z, Brozowska I, Duda A, Meixner H, Hahn EG, Konturek SJ, et al. Role of leptin in ulcer healing . European J Pharmacol. 2001; 414 : 87- 97
94. Konturek PC, Brzozowski T, Sulekova Z, Meixner H, Hahn EG, Konturek SJ, et al. Enhanced expression of leptin following acute gastric injury in rat . J. Physiol Pharmacol.1999;50:587 -595
95. Lewin MJM, Bado A, et al. Gastric leptin . Micros Research Techn. 2001; 53 : 372-376

96. Raguso C, Mccullough AJ, et al. Leptin and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000; 16: 160-165
97. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, Path G, Hauner H, Tsokos M, Chrousos GP, Scherbaum W, et al. Immunohistochemical and structural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes* .2000; 9(4) : 532-538
98. Fain JN, Bahouth SW,et al. Effect of tri-iodothyronine on leptin release and leptin m RNA accumulation in rat adipose tissue. *Biochem J*. 1998; 332 (2): 361-366
99. Yamabayashi S. Periodic acid- Schiff- Alcian Blue : a method for the differential staining of glycoproteins . *Histochemical Journal* .1987;19: 565-571
100. Camisotto PG, Bendayan M, et al. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histol Histopathol*. 2007; 22(2) : 199-210
101. Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Göke M, Beil W, Kuske M, Brabant G, Manns MP, Wagner S, et al. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*. 2000; 47:481–486
102. Msuzaki H, Ogowa Y, Sagawa N, et al. Non-adipose production of leptin ; leptin as a novel placenta –derived hormone in humans . *Nat Med*.1997; 3: 1029-1033

103. Casabielle X, Hawkins M, Tome M.A, et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers : a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J.Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 : 4270-4273
104. Considine RV. Regulation of leptin production . *Rev Endocrinol Metab Disord.* 2001; 2 : 357-363
105. Glasow A, Kiess W, Andergg U, et al. Expression of leptin (ob) and leptin receptor (Ob-R) in human fibroblasts : regulation of leptin secretion by insulin. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4472-4479
106. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94 : 11073-11078
107. Sandoval DA, Davis SN, et al. Leptin metabolic control and regulation . *J. Diabetes Complications.* 2003; 17(2): 108-113
108. Wang J, Lie R, Hawkins M, et al. A nutrient –sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat . *Nature.* 1998; 393 : 384-388
109. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 765-770.
110. Alavi K, Schwartz MZ, Prasad R, O'connor D, Funanage V., et al. Leptin: a new growth factor for the small intestine. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 327-330.

111. Toofanian F, Targowski SP, et al. Morphogenesis of rabbit small intestinal mucosa . Am. J. Vet. Res. 1992; 43(12) : 2213-2219
112. Krause WJ, Leeson CR, et al. The origin development and differentiation of Brunner's glands in the rat. J Anat. 1967; 101(2): 309-320
113. O'Connor TM. Cell Dynamics In The Intestine Of The Mouse From Late Fetal Life To Maturity. Am.J. Anat. 1966; 118: 525-536
114. Saleri R, Giustina A, Tamanini C, et al. Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. Neuroendocrinology. 2004; 79: 221-228.
115. Cinti S, De Matteis R, Picó C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. Int J Obes. 2000;24:789-93.
116. Ganong WF. Review of Medical Physiology, 18th ed. Appletonand-Lange. 1997.
117. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, et al. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. Diabetes. 2000;49:532-8.
118. De Matteis R, Cinti S, et al. Ultrastructural immunolocalization of leptin receptor in mouse brain. Neuroendocrinology. 1998;68:421-9.

119. Couce ME, Burguera B, Parisi JE, et al. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*. 1997;66:145–50.
120. Pearson PY, O'Connor DM, Schwartz MZ, et al. Novel effect of leptin on small intestine adaptation. *J Surg Res*. 2001;97:192–5.
121. Leblon CP. and Walker BE. Renewal of cell populations. *Physiol Rev*. 1956; 36 : 225-276
122. Borghi F, Petrino R, Bellora P, Gattuso G, Di Napoli A, Cellino G, Levi AC, et al. Postnatal development of intestinal villi in the rat. Determination of villus size gradient. *Panminerva Med*. 1994; 36: 149-151.
123. Clarke RM. The effects of age on mucosal morphology and epithelial cell production in rat small intestine. *J Anat*. 1977; 123: 805-821.
124. Ecknauer R, Vadakel T, Wepler R, et al. Intestinal morphology and cell production rate in aging rats. *J Gerontol*. 1982; 37: 151-155.
125. Moore R, Kornegay E, Grayson R, Lindemann M, et al. Growth, Nutrient Utilisation And Intestinal Morphology Of Pigs Fed High Fibre Diets. *Journal Of Animal Science*. 1988; 66: 1570-9
126. Buts JP, De Meyer R, et al. Postnatal proximodistal development of the small bowel mucosal mass in growing rats. *Biol Neonate*. 1981; 40: 62-69.
127. Merzel J and Leblond CP. Origin and renewal of the mouse small intestine. *Am J Anat*. 1969; 124: 281-306.

128. Friend DS. The fine structure of the Brunner's glands in the mouse. J Cell Biol. 1965; 25: 563-576.
- 129.Cochranen W, Davies V, Palfrey AJ, Stockwell RA, et al. The histochemistry and electron microscopy of Brunner's glands in the Guinea pig. J Anat. 1964; 98:1-10.
130. Paulini I , Mehta T, Hargis A, et al .Intestinal Structural Changes In African Gren Monkeys After Long- Term Psyllium Or Cellulose Feeding. Journal Of Nutrition. 1987; 117: 253-66

X. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Ankara’da doğdum. İlköğretim ve liseyi Ankara Yükseliş Koleji’nde okuyarak 1999 yılında mezun oldum. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü kazandım ve biyoloji eğitimimi 2004 yılında tamamladım. 2006’ da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Sağlık Bilimler Enstitüsünün Histoloji ve Embriyoloji programında yüksek lisansa başladım.

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan, tezimin hazırlamasında büyük desteğini gördüğüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Deniz Erdoğan'a, çok değerli danışmanım sayın Prof. Dr. Celal Ilgaz'a, öğretim yılı boyunca bana katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Tahir Hatipoğlu'na, Prof. Dr. Suna Ömeroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Gülnur Take'ye, Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Elmas'a, Uzman Neşe Lortlar'a, tezimin her aşamasında benden hiçbir yardımı esirgemeyen Arş. Gör. Fatma Helvacıoğlu'na, Arş. Gör. Seren Gülşen Giray'a, Arş. Gör. Güleser Çağlar'a, tüm dönem arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve beni bu günlere büyük emeklerle getiren aileme teşekkür ederim.