



**RATLARDA PERİNATAL STRESİN ENTERİK SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ece ALİM

**DOKTORA TEZİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

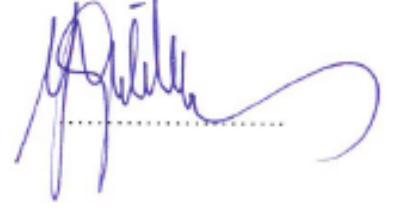
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜBİTAK 1059B141700424 NOLU 2214-A PROGRAMI VE SBAG 118S031 NO LU PROJE
İLE DESTEKLENMİŞTİR**

MAYIS 2020

Ece ALİM tarafından hazırlanan 'Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı



II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ece ALİM tarafından hazırlanan 'Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ece ALİM tarafından hazırlanan "Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ece ALİM tarafından hazırlanan 'Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

.....

II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

.....

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ece ALİM tarafından hazırlanan 'Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

.....

II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

.....

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

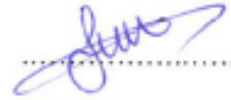
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



.....

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ece ALİM tarafından hazırlanan ‘Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

.....

II. Danışman: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

.....

Başkan: Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

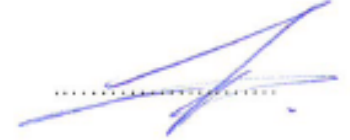
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.



Tez Savunma Tarihi: 06/05/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ece ALİM

06.05.2020

RATLARDA PERİNATAL STRESİN ENTERİK SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Ece ALİM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2020

ÖZET

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemde “bağırsakların beynini” oluşturan ve merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak işlev gören nöronların bir araya gelmesiyle oluşmuş bir sistemdir. Enterik sinir sistemi içerisinde sinir hücreleri (enterik nöronlar) ve destekleyici (glial) hücreler, küçük kümeler halinde, sinir lifi demetleriyle birbirine bağlanan enterik ganglionlarda gruplandırılır. Enterik ganglionlar, iki ana plexus olan plexus myentericus ve plexus submucosus ile bazı küçük plexuslarda toplanmışlardır. Nöroksin, presinaptik nöronal hücre adezyon proteinidir ve postsinaptik nöroligin proteinini ile bağlanırlar. Nöroliginlere bağlı olan nöroksin izoformları, örneğin sinaps spesifikasyonu, oluşumu, olgunlaşması ve plastisitesinde rol oynayan eksitator ve inhibitör sinapslarda trans-sinaptik kompleksler oluşturabilirler. ‘Stres’, vücut öz dengesini tehdit eden veya vücudun bu şekilde algılandığı bir durum olarak tanımlanır. Enterik sinir sistemi motilite, viseral duyu, sekresyon, absorpsiyon, immün ve epitel bariyer fonksiyonunu içeren çok sayıda gastrointestinal fonksiyon üzerinde düzenleyici kontrol sağlar. Bu nedenle, ESS fonksiyonundaki değişiklikler, stresle ilişkili gastrointestinal bozukluklarında merkezi bir patofizyolojik süreci temsil eden, derin klinik semptomlarına yol açabilir. Çalışmamızda, perinatal stresin, farklı embriyonik günlerdeki ratların enterik sinir sisteminde (ESS) nöroligin-1 ve nöroksin II α üzerine olan etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Genel bir değerlendirme ile, prenatal stresin duodenum, jejunum, ileum, kolon duvar kalınlığını, epitel yüksekliğini, kript derinliğini arttırdığı, postnatal stresin ise, duvar kalınlıkları, epitel yükseklikleri ve kript derinliklerinde negatif yönde etki göstererek azalttığı görülmüştür. Stres gruplarında kontrol gruplarına göre immunreaktivite yoğunluk yüzdeleri ve pozitif hücre sayılarında düşüş dikkat çekicidir. Bu düşüşte prenatal ve/veya postnatal stresin bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Bilim Kodu : 1005
Anahtar Kelimeler : Perinatal Sistem, Enterik Sinir Sistemi, Rat
Sayfa Adedi : 114
Danışman : Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PERINATAL STRESS IN THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Ece ALIM

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2020

ABSTRACT

The enteric nervous system is a system formed by the combination of neurons that form the "brain of the intestines" in the gastrointestinal tract and function independently of the central nervous system. In the enteric nervous system, nerve cells (enteric neurons) and supporting cells (glial cells) are grouped into small clusters in enteric ganglia that are connected by bundles of nerve fibers. Enteric ganglia are collected in the two main plexuses, myenteric (Auerbach) and submucosal (Meissner) plexus. Neurexin is a presynaptic neuronal cell adhesion protein, and they bind with neuroligin, the postsynaptic protein. Neurexin isoforms that are linked to neuroligins may form trans synaptic complexes in excitatory and inhibitory synapses that play a role in, for example, synapse specification, formation, maturation, and plasticity. 'Stress' is defined as a condition that threatens body self-balance. The enteric nervous system provides regulatory control over a large number of gastrointestinal functions, including motility, visceral sensation, secretion, absorption, immune and epithelial barrier function. Therefore, changes in ESS function can lead to deep clinical symptoms, representing a central pathophysiological process in stress-related gastrointestinal disorders. In our study, we aimed to investigate the effects of perinatal stress on neuroligin-1 and neurexin II α in the enteric nervous system (ESS) of rats on different embryonic days. With a general evaluation, it was observed that prenatal stress increased duodenum, jejunum, ileum, colon wall thickness, epithelial height, crypt depth, and postnatal stress negatively decreased by wall thicknesses, epithelial heights, and crypt depths. It is noteworthy that the stress reactivity density percentages and positive cell numbers decreased in the stress groups compared to the control groups. It was concluded that prenatal and/or postnatal stress had an effect on this decrease.

Science Code : 1005
Key Words : Perinatal Stress, Enteric Nervous System, Rat
Page Number : 114
Advisor : Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yetişmemde katkısı bulunan danışmanım Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON'a, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D. başkanı Prof. Dr. Tuncay Veysel PEKER'e ve değerli öğretim üyelerine, teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tez çalışmalarımda bana her zaman yol göstereren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU ve Prof. Dr. Emel ULUPINAR'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamı 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı (Başvuru numarası: 1059B141700424) kapsamında ve SBAG 118S031 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Bu program sayesinde ABD'de 1 yıl süre ile laboratuvarında bulunup, yeni bilgiler öğrenme fırsatı bulduğum hocam Prof. Dr. Ravinder MITTAL'e ve Dr. Yanfen JIANG'a minnetlerimi sunarım. Yakın çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dr. Özen AKARCA DİZAKAR'a da gösterdiği özveri ve yardımlarından ötürü çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince özellikle ayrı kaldığımız 1 yıl boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Cengiz Kemal ALİM'e ve tezimin son yazım aşamalarında bana zaman tanıyan 6 aylık minik oğlum Albert Ali ALİM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman desteklerini hissettiğim annem, babam ve ablama da çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLARIN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Enterik sinir sisteminin embriyolojisi	3
2.2. Enterik sinir sisteminin yapısı	5
2.2.1. Enterik pleksuslar	7
2.2.1.1. Plexus myentericus (Auerbach plexus)	7
2.2.1.2. Plexus submucosus (Meissner plexus)	9
2.2.1.3. Plexus subserosus	11
2.2.2. Enterik glia.....	11
2.2.3. Enterik nöronlar.....	12
2.2.3.1. Şekillerine Göre Enterik Nöronlar	13
2.2.3.2. Fizyolojik Özelliklerine Göre Enterik Nöronlar	14
2.2.3.3. Fonksiyonlarına Göre Enterik Nöronlar	15
2.2.3.3.1. Enterik Motor Nöronlar	15
2.2.3.3.2. Enterik İnternöronlar	16
2.2.3.3.3. Primer afferent nöronlar	16
2.3. Nöroligin ve nöroksin protein aileleri	17
2.4. Perinatal stres.....	18

2.4.1. ESS'nde stres iletim sistemi	20
2.4.2. Stresin ESS'nin yapısı, gelişimi ve fonksiyonu üzerine etkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney hayvanlarından dokuların eldesi ve gruplama	23
3.2. Hayvanların bakım koşulları	26
3.3. Sıçanların çiftleştirilmesi ve hayvan grupları.....	26
3.3.1.Uygulanmış olan stres prosedürleri ve hayvan grupları	26
3.4. Işık mikroskopik analizler	28
3.4.1. Hematoksilen eozin boyama yöntemi	28
3.5. İmmunohistokimyasal yöntem	29
4. BULGULAR	31
4.1. Bağırsak duvarında yapılan morfometrik analiz sonuçlarının karşılaştırılması.....	31
4.2. Nöroligin-I ve nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin gruplar arası istatistiksel analizleri ve tanımlayıcı verileri.....	39
4.3. Nöroligin-I ve Nöroksin II- α Pozitif Hücre Sayımının Gruplar Arası İstatistiksel Analizleri ve Tanımlayıcı Verileri	47
4.4. Deneysel gruplara ait immunohistokimyasal görüntüler	56
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Deney hayvanlarının gruplandırılmasını gösteren tablo.....	25
Tablo 2. Antikorların detaylı bilgilerini gösteren tablo.	30
Tablo 3. E14-16’da stres uygulanan gruplar ile kontrol gruplarının bağırsak duvar kalınlıklarının karşılaştırılması	31
Tablo 4. E14-18’de stres uygulanan gruplar ait bağırsak duvar kalınlığı tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo..	32
Tablo 5. E14-20’de stres uygulanan gruplar ile kontrol gruplarının ait bağırsak duvar kalınlığı tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	32
Tablo 6. Grup 3 ve 4’ e ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	33
Tablo 7. Grup 3 ve 4’ e ait jejunum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	33
Tablo 8. Grup 3 ve 4’ e ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	34
Tablo 9. Grup 3 ve 4’ e ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	34
Tablo 10. Grup 5 ve 6’ ya ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	35
Tablo 11. Grup 5 ve 6’ ya ait jejunum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	36
Tablo 12. Grup 5 ve 6’ ya ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	36
Tablo 13. Grup 5 ve 6’ ya ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	37
Tablo 14. Grup 7 ve 8’ e ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	38
Tablo 15. Grup 7 ve 8’ e ait jejunum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	38
Tablo 16. Grup 7 ve 8’ e ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	39

Tablo 17. Grup 7 ve 8' e ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo.....	39
Tablo 18. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	40
Tablo 19. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	40
Tablo 20. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	41
Tablo 21. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	41
Tablo 22. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	41
Tablo 23. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	42
Tablo 24. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	42
Tablo 25. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	42
Tablo 26. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	43
Tablo 27. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	43
Tablo 28. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	43
Tablo 29. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	43
Tablo 30. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	44
Tablo 31. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	44
Tablo 32. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	45
Tablo 33. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait	

tanımlayıcı verileri gösteren tablo	44
Tablo 34. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	45
Tablo 35. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	45
Tablo 36. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	46
Tablo 37. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	46
Tablo 38. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo...	46
Tablo 39. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	47
Tablo 40. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	47
Tablo 41. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.	47
Tablo 42. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	48
Tablo 43. Jejenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	48
Tablo 44. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	48
Tablo 45. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo..	49
Tablo 46. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	49
Tablo 47. Jejenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	49
Tablo 48. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	50
Tablo 49. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	50

Tablo 50. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	50
Tablo 51. Jejunum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	51
Tablo 52. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	51
Tablo 53. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	51
Tablo 54. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	52
Tablo 55. Jejunum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	52
Tablo 56. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	52
Tablo 57. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	52
Tablo 58. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	53
Tablo 59. Jejunum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	53
Tablo 60. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	53
Tablo 61. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	54
Tablo 62. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	54
Tablo 63. Jejunum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	54
Tablo 64. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo	55
Tablo 65. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo.....	55

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Nöral krestten köken alan prekürsör hücrelerin bağırsaktaki kolonizasyonu....	4
Şekil 2. Şekil, tüm katmanlarda (A) ve enine kesitte (B) ince bağırsaktaki enterik pleksusları tasvir etmektedir.	6
Şekil 3. Enterik pleksus yapıları.	7
Şekil 4. Kobayın ince bağırsağından gelen bir filizlenmede myenterik pleksusun üç bileşeni çizimde gösterilmiştir.	8
Şekil 5. Enterik ganglionların sindirim sistemindeki dağılımı..	10
Şekil 6. Prenatal stres modeli.....	27
Şekil 7. Postnatal stres modeli.	27
Şekil 8. Epitel yüksekliği (mavi ok), kript derinliği (kırmızı ok) ve bağırsak duvar kalınlığı (sarı ok) izlenmekte (Hematoksilen-eosin, x200)..	29
Şekil 9. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 1A, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	57
Şekil 10. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) görülmekte (Grup 1B, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	58
Şekil 11. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 1C, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	59
Şekil 12. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2A, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	60
Şekil 13. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2B, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	61
Şekil 14. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2C, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	62
Şekil 15. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin IIα immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 3, HE&DABx40, Scale bar= 50 µm).....	63

Şekil 16. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 4, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).....	64
Şekil 17. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 5, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).....	65
Şekil 18. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 6, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).....	66
Şekil 19. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 7, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).....	67
Şekil 20. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunoistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 8, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

μm	Mikrometre
mV	milivolt
%	Yüzde
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat (Centigrate) derece
M	molarite
α	Alfa
<	Küçük
>	Büyük
$\leq$	Küçük eşit
β	Beta
dk	Dakika

Kısaltmalar

Açıklamalar

MSS	Merkezi sinir sistemi
ESS	Enterik sinir sistemi
ENCDC	Enterik krest türevli hücreler
PSS	Periferik sinir sistemi
GFAP	Glial fibrilar asidik protein
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
IPAN	Intrinsik primer afferent nöronlar
ACh	Asetilkolin
NO	Nitrik oksit
ATP	Adenozin trifosfat
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat

NOS	Nitrik oksit sentetaz
5-HT	5- hidroksitriptamin
SOM	Somatostatin
EPAN	Enterik primer afferent nöronlar
NLGN	Nöroligin
NRXN	Nöroksin
α-NRXN	Alfa nöroksin
β-NRXN	Beta nöroksin
NMDAR	N-metil-D-aspartat reseptörü
PSD-95	Postsinaptik dansite-95
S-SCAM	Sinaptik iskele molekülü
HPA	Hipotalamo-pituitary-adrenal
CRF	Kortikotropin salıcı faktör
Ucn	Urocortin
E0	Embriyonik 0. gün
E16	Embriyonik 16. gün
E18	Embriyonik 18. gün
E20	Embriyonik 20. gün
P1	Postnatal 1. gün
P2	Postnatal 2. gün
P21	Postnatal 21. gün.
PBS	Phosphate Buffer Saline
HE	Hematoksilen & Eozin
DAB	Diaminobenzidine
Nlgn3 - / -	Nöroligin-3 içermeyen
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
CalR	Kalretinin
GI	Gastrointestinal
HSCR	Hirschsprung hastalığı

1. GİRİŞ

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemde “bağırsakların beynini” oluşturan ve merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak işlev gören nöronların bir araya gelmesiyle oluşmuş bir sistemdir. Bu sistem motilite, ekzokrin ve endokrin sekresyonlarını ve gastrointestinal sistemin mikro dolaşımını kontrol eder; bağışıklık ve inflamatuvar süreçleri düzenlemede de rol oynar. Son yıllarda, enterik sinir sisteminin araştırılmasındaki büyük ilerlemeler, klinik tıbbın önemini daha da artırmıştır [1].

Otonom refleks aktivitesi olan devreleri oluşturan merkezi sinir sistemi dışındaki nöronların tek önemli gruplanması olması nedeniyle enterik sinir sistemi, özellikle ilgi çekicidir. İnsanlarda, yaklaşık 20 fonksiyonel sınıfa giren yaklaşık 500 milyon nöron bulunmaktadır. Büyüklüğü, karmaşıklığı ve belirli yapısal benzerlikleri nedeniyle, ikinci bir beynine benzetilmiştir.

Enterik sinir sistemi neredeyse 150 yıl önce keşfedilmiş olsa da, 19. yüzyılda işlevleriyle ilgili çok sayıda belirgin hipotez ortaya konulmasına rağmen, yapılanlar bu çaba ile karşılaştırıldığında ilerlemenin yetersiz olduğu uzun bir dönem ortaya çıkmıştır. Çünkü enterik sinir sisteminin intrinsik devresini ve onun bileşen nöronlarının özelliklerini belirlemeye yönelik mevcut yöntemler yeterli olmamıştır. Son 20-30 yılda, yeni teknikler bulunması ve bu tekniklerin mükemmel uygulaması, enterik sinir sisteminin yapısal karmaşıklığı, nöron tipleri ve bağlanabilirliği ile enterik nöron trasmitterleri ve hücre fizyolojisi hakkında çok sayıda bilgi sağlamıştır. Daha erken bir zamanda başlayıp paralel olarak ilerledikçe, sindirim sisteminin hareket kalıpları, salgı fonksiyonları ve bunların kontrolleri hakkında araştırmalar yapılmaya başlanmıştır [2].

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal motilite, sekresyon, emilim, duyu ve bağışıklık fonksiyonlarının kontrolü için önemlidir. Embriyonik gelişim sırasında, merkezi sinir sisteminin (MSS) nöral krest hücreleri, enterik sinir sistemini (ESS) oluşturmak için gastrointestinal sisteme göç eder. Enterik sinir sistemi iki ana plexus olan plexus myentericus ve plexus submucosus ile bazı küçük plexuslardan düzenlenmiştir [3].



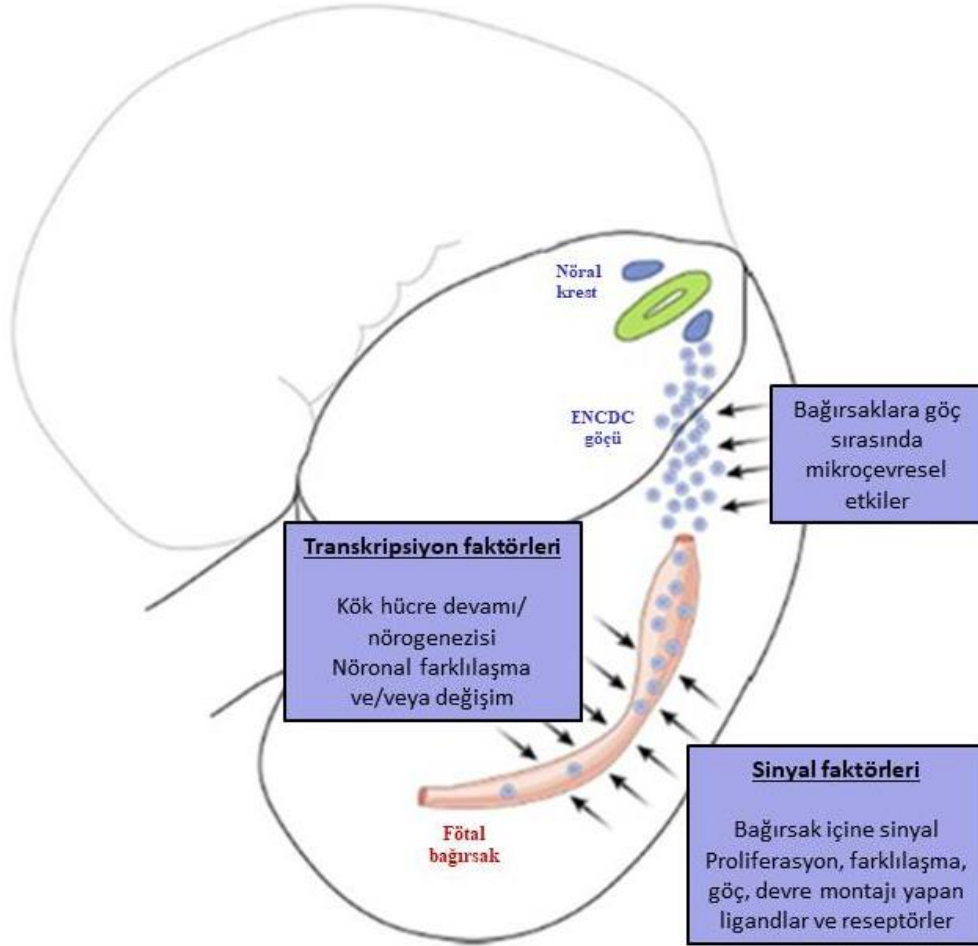
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enterik Sinir Sisteminin Embriyolojisi

Enterik sinir sistemi hücreleri direk olarak bağırsaklarda oluşmamış, crista neuralis'ten göç eden prekürsör hücrelerden köken alarak meydana gelmiştir. Enterik glia'nın orijini ile ilgili araştırmalar, farklı yaşlardaki domuz embriyoları üzerinde öncül hücreler ile truncus sympathicus, simpatik sistemin prevertebral ganglionları, plexus cardiacus ve gastrointestinal yoldaki ganglion gelişimini inceleyen Kuntz (1910) tarafından yapılmıştır [2]. Kuntz, bağırsakların gelişimi sırasında enterik nöron öncüllerinin n. vagus boyunca göç ettiği sonucuna varmıştır. Bu sonuç aslında doğrudur [4,5]. Vagal nöral krestten köken almanın deneysel olarak doğrulanması, erken dönem civciv embriyolarından alınan nöral crest üzerinde 1942 yılında Jones ve 1954 yılında Yntema ile Hammond tarafından yapılmıştır. Yntema ve Hammond (1954), rostral nöral krest bölgelerin çıkarılmasının değil, kaudal bölgelerin çıkarılmasının bağırsak boyunca enterik ganglionların gelişmesini engellediği ve vagal nöral krest hücrelerinin enterik ganglionların kaynağı olduğu sonucuna varmışlardır. En uygun tanımlama 1973, 1974 yıllarında bildiricinin nöral krest hücrelerini tavuklarda karşılığı olan aynı bölgeye transplante eden Le Douarin & Teillet tarafından yapılmıştır. Bildiricin hücreleri, tavukta bulunmayan bir nükleer işaretleyiciye sahiptir ve bu denemeler göstermiştir ki sakral krestten gelen vagal nöral prekürsör hücreler bağırsak uzunluğu boyunca göç ederek arka bağırsakta nöral popülasyonların oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Memelilerde aynı zamanda sakral nöral krest hücrelerinin, rektum hücre kolonizasyonunda katkıları vardır [6]. Her iki türde de, vagal hücreler gelene kadar sakral kökenli hücrelerin girişi gerçekleşmez. Dahası, eğer vagal kaynak ortadan kaldırılırsa, tavukta bağırsağa giren sakral hücre kuşağı, arka bağırsakta kalır, mide bağırsak yolunun geri kalanı kolonize edilmez [7]. Ön bağırsaktan (foregut), arka bağırsağa doğru dalga şeklinde ilerleyen hücre dizisinin göçü embriyonik 9,5 ve 14,5. günler arasında gerçekleşir [8, 9]. Dalga ilerledikçe olgunlaşan hücre ilerlemeleri durur ve daha sonra ganglion oluştururlar. Böylece dalga arkasında olgunlaşan bir enterik sinir sistemi vardır.

Şekil 1'de nöral krestten köken alan prekürsör hücrelerin bağırsaktaki kolonizasyonu gösterilmektedir. Enterik sinir sisteminde yol açan prekürsör hücrelerin tümü nöral krestten bağırsağa göç eder. Şekilde sadece vagal krest gösterilse de, post-umbilikal bağırsak da

sakral krestten göçen ve alt bağırsağa ekstrinsik sinirlerle giren Schwann hücreleri tarafından kolonize edilir. Tüm bu enterik krest türevli hücreler (ENCDC) sonuçta bağırsakta nöronlar ve glia olarak gelişir. Göç öncesi krestteki orijinal popülasyon heterojen olmasına rağmen, ENCDC popülasyonu bir bütün olarak esnek olup, ENCDC'lerin bağırsakta ve ESS ganglionlarındaki son yerleşim yerlerinde göç ederken karşılaştığı mikroçevresel sinyallere yanıt vermektedir. Mikroçevre sinyalleri, ENCDC proliferasyonunu, farklılaşmasını ve son olarak ESS'nin mikro devrelerini birleştiren büyüme faktörlerini ve hücre dışı matris bileşenlerini içerir. ENCDC ayrıca, nöronal spesifikasyon ve/ veya farklılaşmanın yanı sıra kök hücrelerden nörojenezi düzenleyen içsel transkripsiyon faktörlerinden de etkilenir [10].



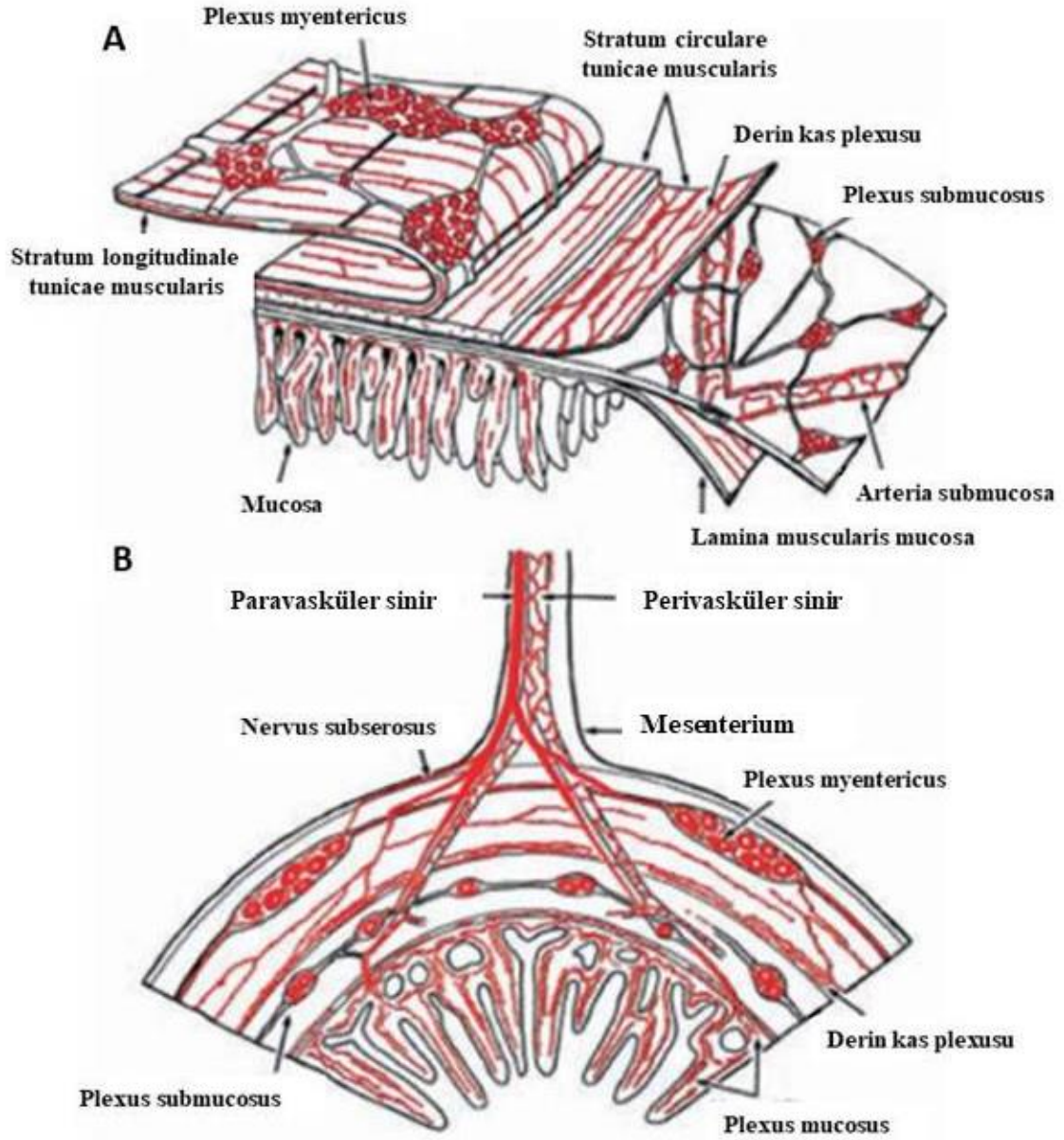
Şekil 1. Nöral krestten köken alan prekürsör hücrelerin bağırsaktaki kolonizasyonu. Gerson MD'den [10] alınmıştır

2.2. Enterik Sinir Sisteminin Yapısı

Enterik sinir sistemi, birçok nedenden dolayı periferik sinir sisteminden (PSS) benzersizdir. Bir çarpıcı özellik, fetal gelişim sırasında nöronların nasıl doğduğu ve yaşamasını sürdürdüğü ile ilgilidir. PSS'deki nöronların çoğu, ihtiyaç duyulan sayıların neredeyse iki katı kadar üretilir ve hayatta kalmak ve nörotrofik faktör desteği için rekabet ederler. Bu yarışmayı kaybeden nöronlar apoptotik hücre ölümüne uğrarlar. Buna karşılık, enterik nöronlar yeterli sayıda üretilir ve bağırsakta gelişimleri süresince, sayıca herhangi bir azalma bulgusu yoktur [11]. Postnatal gelişmeden sonra, PSS'nin diğer bölümlerinde olduğu gibi ESS'deki nöronların, uzun ömürlü ya da sınırlı yetişkin nörojenezi bulunmadığı kabul edilmiştir. Bu konseptte uygun olarak, enterik glia, in vitro olarak enterik nöronları kolayca üretir, ancak başka türlü sağlıklı hayvanlarda bunu sadece nadiren in vivo olarak yapar [12, 13].

Enterik sinir sistemini oluşturan çok büyük miktarda nöral doku, gastrointestinal sistemin duvarına yerleşmiştir. Enterik sinir sistemi içerisinde sinir hücreleri (enterik nöronlar) ve destekleyici (glial) hücreler, küçük kümeler halinde, sinir lifi demetleriyle birbirine bağlanan enterik ganglionlarda gruplandırılır (Şekil 2). Bireysel ganglionlar küçüktür, ancak bir bütün olarak sistemin milyonlarca sinir hücresi içeriği vardır. Bu sinir hücrelerinin uzantıları diğer nöronlarla bağlanır ve sindirim sisteminin kas, sekretuar epitelium ve kan damarlarının yanısıra safra sistemi ile pankreası innerve eder. Sindirim sistemi hücrelerinin dışından gelen sinir hücresi uzantıları da enterik nöronlarla bağlanır ve enterik nöronların uzantıları ile karışır. Enterik sinir sisteminin dikkat çekici bir yönü, refleks devrelerinin, beyin veya omurilikten gelen komutlara bağımlı olmaksızın sindirim sisteminin işlevlerini yönlendirebilmeleridir. Bu bağımsızlık, enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemleri arasındaki sinyallerin zengin değişimi ile modüle edilir [2].

Tübüler sindirim kanalının (özofagus, mide ve bağırsaklar) enterik sinir sistemi, birbiriyle bağlantılı ağlar veya nöronların, aksonlarının ve enterik glial hücrelerin plexuslarından oluşur (Şekil 2). İnce bağırsakta ve kolonda, çoğu sinir hücresi iki grup ganglionda, plexus myentericus ve plexus submucosus ganglionlarında bulunur. Bu sinir hücrelerinin aksonları, diğer ganglionlar ile kas tabakaları ve mukoza gibi sindirim organları dokularını innerve eder [2].



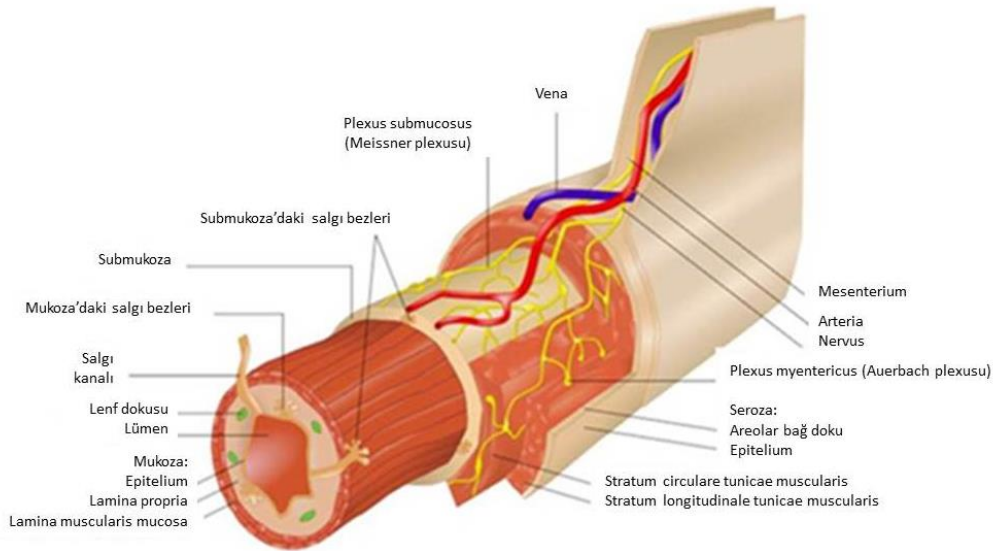
Şekil 2. Şekil, tüm katmanlarda (A) ve enine kesitte (B) ince bağırsaktaki enterik pleksusları tasvir etmektedir. Kas tabakalarını, mukoza ve intramural arteriyolları innerve eden sinir liflerine ek olarak plxus myentericus ve plexus submucosus olmak üzere iki ganglionlanmış plexus vardır. Sinir lifleri, paravasküler sinirlerde (B) mezenterik kan damarları ile bağırsağa girer [2]

2.2.1. Enterik Pleksuslar

Enterik sinir sistemi iki ana pleksus olan pleksus myentericus ve plexus submucosus ile bazı küçük pleksuslardan düzenlenmiştir [3].

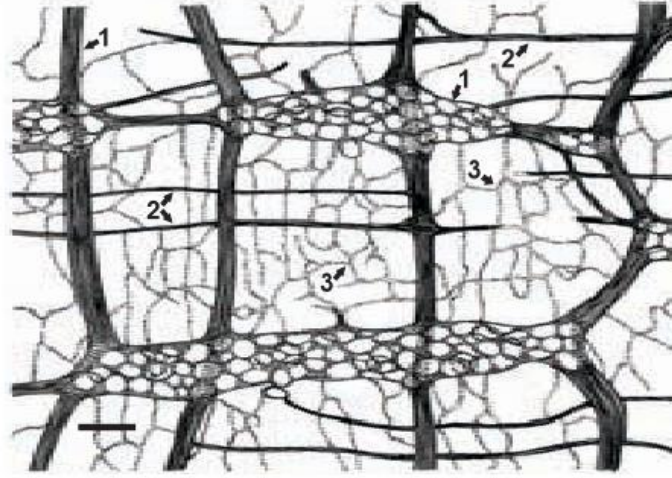
2.2.1.1. Plexus myentericus (Auerbach plexusu)

Pleksus myentericus, bağırsağın dış kas tabakasının longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında uzanan bir sinir şeridi ve küçük ganglion ağıdır ve çoğunlukla gastrointestinal motilitenin kontrolünden sorumludur [2, 3]. Ağ, daire çevresinde gastrointestinal yol boyunca sürekli (Şekil.3). Myenterik ganglionlar, hayvan türleri ile bağırsakların bir bölümünden diğerine boyut, şekil ve oryantasyon bakımından farklılık gösterir, ancak ağ yapısının şekli genellikle ana bölgede karakteristiktir ve kolayca tanımlanır. Tek sinir hücresi gövdeleri, genellikle bir sinir teline bitişik olan, pleksusun ana ağ örgüsü dışında görülür. Ganglionlar bazen pleksusun düğümleri olarak anılırlar, çünkü bunlar sinir zincirlerinin birleşme yerlerinde uzanırlar, bunlar da internodal veya interganglionik iplikler veya sıklıkla interganglionik bağlar olarak adlandırılırlar [2].



Şekil 3. Enterik pleksus yapıları [14]

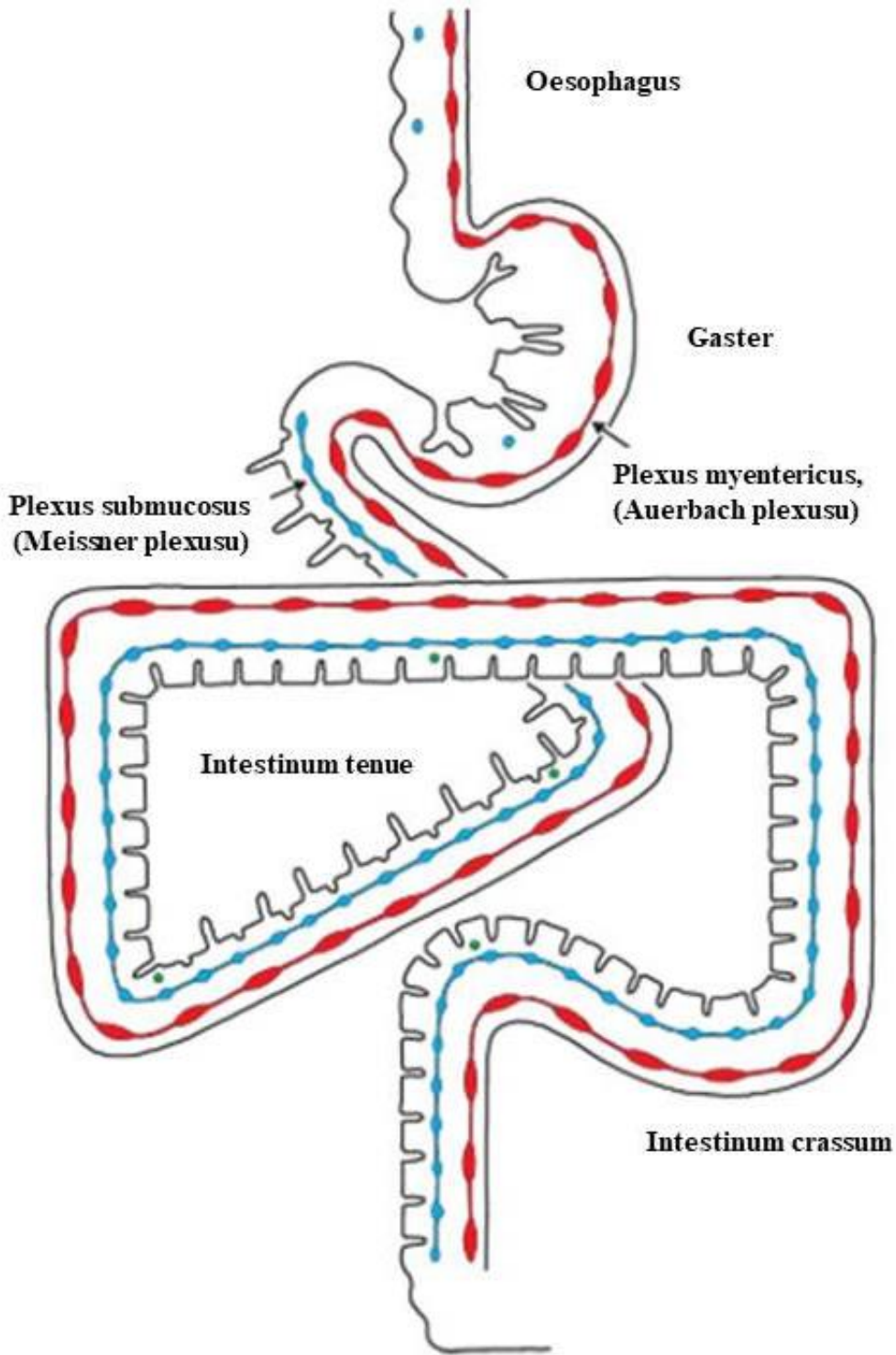
Pleksus myentericus'un üç bileşeni primer pleksus, sekonder pleksus ve tersiyer pleksus olarak tanımlanır (Şekil 4). Ganglion ve internodal iplikçikler birlikte, pleksus myentericus'un birincil örgüsünü oluştururlar. Bir internodal iplikçikteki sinir liflerinin çoğu, bir lifin bağlandığı gangliona girmez, ancak ganglion ve longitudinal kas arasında, genellikle ganglionun üzerinden geçer ve başka bir internodal iplikçikte devam eder. Pleksusun sekonder bileşenini oluşturan, daha büyük sinir ağı demetleri, birincil internodal iplikçiklerden dallar veya gangliona ortaya çıkarlar, fakat genellikle bitişik ganglionları birbirine bağlamazlar. Sekonder pleksuslar, sirküler kas demetleri ile paralel olarak uzanırlar ve çoğu zaman iç içe geçmiş şeritleri çaprazlarlar. Tersiyer pleksus, primer pleksus tarafından oluşturulan ağ örgüsü arasındaki boşluklarda dolaşan ince sinir demetlerinden oluşur. Tersiyer pleksusun sinir demetleri, primer internodal iplikçiklerden, ganglionlardan ve sekonder iplikçiklerden oluşurlar [2].



Şekil 4. Kobayın ince bağırsağından gelen bir filizlenmede pleksus myentericus'un üç bileşeni çizimde gösterilmiştir. Tüm türler için ortak olan, ganglion ve internodal iplikçiklerden (interganglionik bağlantılar) oluşan primer pleksus (1) ana bileşendir ve sekonder pleksus, sirküler kasın (sayfa boyunca) paralel uzanan sinir şeritlerinden oluşur (2). Tersiyer pleksus (3) sadece uzunlamasına kasın ince olduğu yerde bulunur; Bu bölgelerde uzunlamasına tabaka içinde az miktarda sinir lifleri bulunur. Nöron hücre gövdeleri ganglionlarda beyaz ovaler olarak tasvir edilir. Furness ve Costa'dan (1987) yeniden çizilmiştir. Kalibrasyon: 100 µm [2]

2.2.1.2. Plexus submucosus (Meissner plexusu)

İnce ve kalın bağırsakta submukozal ganglionlu plexus bulunur (Şekil 5) ve ilk olarak 19. yüzyılın ortalarında Meissner (1857) ile Billroth (1858) tarafından tanımlanmıştır. Özofagus ve midede submukozal tabakada dağınık ganglionlar bulunmasına rağmen, bunlar bağırsaklardakine benzer bir ganglion plexusu oluşturmaz. Genel olarak, submukozal plexusun birbirine bağlanan iplikleri daha incedir ve ganglionlar plexus myentericus'unkinden daha küçüktür. Plexus çevresi etrafında ve ince-kalın bağırsakların uzunluğu boyunca sürekli'dir. Plexus submucosus'ta ganglion düzeni ve bu ganglionlardaki fonksiyonel nöron tipleri, türler arasında farklılık gösterir [15-18]. Domuz ve insanda, submukozal ganglion, ilk olarak açıkça Schabadasch tarafından tarif edildiği gibi, farklı seviyelerde uzanan farklı, fakat birbirine bağlı plexuslar oluşturur. İki veya bazen üç ganglion tabakası ayrılmıştır [2, 19]. Farklı derinliklerdeki ganglionlar farklı şekil ve kimyasal içerikte nöron popülasyonları içerirler. Kobayda (Gine domuzu), genellikle tek bir submukozal ganglion tabakası vardır ve bu ganglionlar sekretomotor nöronlar içerir, fakat bunlar dış kasları besleyen motor nöronları değildir; aslında, kobayda, ince bağırsağın submukozal ganglionlarında dört ana tip nöron vardır [20]. Küçük memelilerdeki submukozal plexus ganglionları, daha büyük türlerin iç plexus submucosus'una en çok benzemektedir.



Şekil 5. Enterik ganglionların sindirim sistemindeki dağılımı. Gastrointestinal sistemde, özofagustan iç anal sfinktere kadar sürekli bir plexus oluşturan myenterik ganglionlar ile ince ve kalın bağırsaklarda belirgin olan plexus submucosus uzunlamasına kesitte şematik olarak gösterilmiştir. İzole ganglionlar mide ve özofageal submukozada ve sindirim sistemi boyunca mukozada ortaya çıkar [21]

2.2.1.3. Plexus subserosus

Bu pleksus, sindirim organlarının yüzeylerindeki bağ dokusu tabakasında, örneğin cavitas peritonealis'in serozal tabakası ve bağırsağın dış kas tabakası arasında bulunan bir sinir ağı demetidir. 1864 yılında Auerbach tarafından tanımlandığı ve tarif edildiği üzere bu sinir demetleri, bağırsak duvarının derin katman sinirleri ile ekstrinsik sinirleri birbirine bağlar. Küçük ganglionlar, bazen özofagus ile midede ve bağırsağın mezenterik bağlantısına ve rektumun yüzeyine yakın olarak subserosal pleksusta görülür. Bazı subserosal ganglionlar, mide ve özofagus duvarlarına girerken vagus sinirlerinin dallarının içinde veya yanında yer alırlar [2].

2.2.2. Enterik Glia

Enterik glia'lar, enterik nöronların etrafını saran astrosit benzeri hücrelerdir. Enterik ganglionlar içindeki glial hücrelerin ilk gözlemi, Dogiel tarafından 1899'da yapılmış, ancak enterik glia büyük ölçüde göz ardı edilmiş ve 1970'li yılların başına kadar ESS'nin anatomik karakterizasyonu için Schwann hücreleri olarak tanımlanmıştır. 1970'lerin başında Gabella'nın ayrıntılı anatomik analizlerine kadar, enterik glia'nın farklı özelliklere sahip, benzersiz bir periferik glia sınıfı olarak kabul edilemediği görülmüştür [22].

Tipik olarak enterik glia, interganglionik bağlantılarda enterik gangliondaki sinir hücresi gövdeleri ve sinir lifi demetleriyle ilişkili olan oldukça düzensiz, stellat şeklinde küçük hücreler olarak tarif edilir [23]. Yıldız şeklindeki yapısı ve enterik nöronlar ile arasındaki yakın fiziksel ilişki, merkezi sinir sistemindeki astrositler ve nöronlar arasındaki ilişkiyi hatırlatır. Aslında enterik glia ve astrositler, aynı zamanda benzer elektrofizyolojik özellikleri paylaştıkları ve ara filament glial fibrillar asidik protein (GFAP) ile kalsiyum bağlayıcı protein S100 dahil olmak üzere benzer proteinleri eksprese ettikleri için moleküler seviyede benzerdirler [24- 26]. Enterik glial hücreler, sitokinlerin uyarılmasına yanıt olarak interlökinler üretir ve MHC sınıf II antijenlerini eksprese eder. Bu noktada, bağırsaktaki inflamatuvar yanıtları modüle etmek için enterik glia'nın bir rolü olduğunu düşündürmektedir [1].

2.2.3. Enterik Nöronlar

Enterik sinir sistemi; sindirim, emilim, sekresyon, motilite ve duyu gibi gastrointestinal (GI) fonksiyonları düzenler [27- 29]. Enterik nöronlar şekilleri, fizyolojik özellikleri, spesifik histokimyasal ve immünohistokimyasal boyamaları, kullandıkları yapılar, kullandıkları transmitterler ve aldıkları bağlantılar gibi diğer ayırt edici özellikler ile sınıflandırılmıştır [2]. Enterik sinir sistemi fonksiyonlarına göre üç tip nöron içerir: 1) motor nöronlar 2) internöronlar ve 3) intrinsik duyu nöronları [intrinsik primer afferent nöronlar (IPAN)] [27, 28]. İntrinsik primer afferent nöronlar bazen “intrinsik duyusal” nöronlar olarak adlandırılır [2]. İkincisi, düzenleyici fonksiyonlarına göre enterik nöronlar eksitator ve inhibitör motor nöronlar olmak üzere ikiye ayrılır [27]: eksitator motor nöronlar; asetilkolin, P maddesi ve glutamat [28] gibi nörotransmitterler içerir ve inhibitör motor nöronlar; nitrik oksit (NO), ATP ve vazomotor intestinal peptid (VIP) içerir [28, 29].

Son 15-20 yıldaki en büyük ilerlemelerden biri, kobay (gine-pig) ileumunda fonksiyonel olarak tanımlanmış enterik nöronların çoğunun başarıyla belirlenmiş olmasıdır. Her bir nöron tipi hakkında kapsamlı veriler sadece kobay için elde edilmiş olsa da, enterik sinir sistemi tüm memeli türlerinde aynı işlevleri yerine getirir ve bu nedenle tüm türler esas olarak işlevsel olarak tanımlanmış aynı nöronlara sahiptir. Örneğin, tüm memeliler gastrointestinal sistem kaslarını innerve eden eksitator ve inhibitör motor nöronlara sahiptir. Diğer türlerde, kobay için fonksiyonu tanımlanmış eşdeğer nöronları (ortologları) tanımlamak için yeterli veri vardır. Bir ipucu hücrelerin şekilleridir. Farklı türlerde aynı şekildeki nöronlar, enterik sinir sistemi içinde aynı fonksiyonlara hizmet eden nöronlardır [30, 31]. Aynı şekillere sahip ve farklı türlerde aynı işlevleri yerine getiren nöronların örnekleri; omuriliğin ventral boynuzları, serebellar Purkinje hücreleri, serebral kortekste piramidal hücreler, retinal ganglion hücreleri ve dorsal kök ganglion hücreleridir. Bu durum, morfolojik olarak farklı türlerdeki nöronların eşdeğerliğinin bir göstergesi olarak açıklanabilir. Diğer ipuçları nöronların kullandığı transmitterlerle ilgili kimyasal özellikler ve hedefe yönelik projeksiyonlardır. Şekil ile ilgili olarak, eşdeğer nöronların daha büyük hayvanlarda daha ayrıntılı dendritik dallanmalara ve daha küçük memelilerde daha az dendritlere sahip olma eğilimi olduğuna dikkat edilmelidir [2].

Enterik pleksusların her biri internodal ipliklerle birbirine bağlanmış ganglionlardan (düğümlerden) oluşur. Her ganglion, 1) morfolojik görünüm, 2) elektrofizyolojik özellikler ve 3) kimyasal veya nörotransmitter içeriği temelinde sınıflandırılabilen birçok farklı nöron tipinin bir araya gelmesinden oluşur. Plexus myntericus nöronlarının çoğunluğu, longitudinal ve sirküler kas tabakalarının kasılmasına ve gevşemesine neden olan eksitator ve inhibitör nöronlara ayrılabilir. Asetilkolin (ACh) ve P maddesi, eksitator motor nöronların başlıca nörotransmitterleridir. Öte yandan, nitrik oksit (NO) ve vazomotor intestinal peptid (VIP), inhibitör motor nöronların başlıca inhibitör nörotransmitterleridir [3].

2.2.3.1. Şekillerine Göre Enterik Nöronlar

Enterik nöronların şekillerine yönelik ilk ve en geçerli sınıflandırma Dogiel tarafından yapılmış Dogiel sınıflandırmasıdır. Dogiel; insan, kobay, tavşan, sıçan, köpek ve kedi bağırsağındaki myenterik ve submukozal pleksuslarda nöron morfolojisi hakkında kapsamlı bir açıklama yapmıştır. Onun çalışmalarının çoğunluğu kobay ve insan örnekleri üzerinedir. Dogiel tip I, II ve III olarak adlandırılan üç nöron tipini tanımlamıştır [2].

Dogiel tip I nöronlar: Düzleştirilmiş, hafif uzun, yıldız şekilli veya açısız ana hatları ile belirgindir. Hücre gövde uzunluğu 13-35 μm arasında ve 9-22 μm kalınlığındadır. Hücre, 4 ile 20 arasında dendrite ve bir aksone sahiptir.

Dogiel tip II nöronlar: İnce bağırsak ve kolon'da myenterik ve submukozal pleksusta bulunan en kalıcı nöronlardır, ancak midede seyrek olarak bulunurlar. Geniş yuvarlak veya oval hücre gövdeleri ile bir akson ve 3-10 arasında dendritleri vardır. Bazen gövdeden sonra çok kısa tek bir aksone sahip olan türleri de vardır ki; bunlar sıklıkla pseudounipolar nöronlar olarak adlandırılır. Hücrelerin uzun çapı 22-47 μm , kısa çapı 13-22 μm arasındadır.

Dogiel tip III nöronlar: Hücre gövdesinden çıkarak dallanan 2 ile 10 arasında ince dendritleri vardır. Dendritler genellikle düz ama bazen de variköz görünüştedir. Aksonlar başlangıçta pürüzsüzdür, takip edilince lif demetleri arasına girdikleri görülür.

Dogiel sınıflandırmasındaki tip IV, V, VI,VII nöronlar: Tip IV nöronlar, dikey olarak seyreden (yani, sirküler kastan mukozaya doğru) ve kısa sivrilmiş dendritlerini olan, fakat tip III nöronların dendritlerinden daha az yoğun ve tek bir aksona sahip olan nöronlardır. Çoğunlukla hücre gövdesinin bir tarafına veya bir kutbuna gruplandırılmış eksantrik olarak yerleştirilmiş bir çekirdeğe sahiptirler. Tip V nöronlar da uzun dallanmış dendritleri ile tek eksenli nöronlardır ve nükleus genellikle eksantrik olarak yerleşmiştir. Tip VI nöronları proksimal bölümünden ve hücre gövdesinden çıkan tek akson ve ince dendritlere sahiptir. Ayrıca köpek, domuz ve insan bağırsağında iki nadir nöron tipi olan, tip VII ve dev nöronlar da tanımlanmıştır [2].

2.2.3.2. Fizyolojik Özelliklerine Göre Enterik Nöronlar

S nöronları: S nöronları, kısa süreli hiperpolarize edici potansiyelleri takip eden ve 20-100 ms süren kısa aksiyon potansiyelleri sergiler. Bu aksiyon potansiyelleri tetrodotoksin tarafından bloke edilir. S nöronları, Dogiel tip I ve filamentli morfolojileri içeren çeşitli şekillere sahiptir; kobay bağırsağında Dogiel tip II morfolojisi vardır ve tüm S nöronlarının tek bir aksonu vardır.

AH nöronları: Bu nöronların ana kanalları ve akımları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kobay ince bağırsağındaki AH nöronlarının aksiyon potansiyelleri hücre içi elektrotlarla ölçüldüğünde, S nöronlarıninkinden daha uzun, 75-110 mV genişliktedir. Kobay ileumundaki tüm Dogiel tip II nöronlar AH nöronlarıdır [2].

2.2.3.3. Fonksiyonlarına Göre Enterik Nöronlar

2.2.3.3.1. Enterik Motor Nöronlar

Eksitator ve inhibitör nöronlar, sindirim sistemi boyunca longitudinal ve sirküler düz kas lifleri ile muskular mukozayı innerve eder. Bunlar elektrofizyolojik olarak S tipinde, tek aksonlu nöronlardır. Eksitator (uyarıcı) nöronların primer transmitteri asetilkolin ve taşıkininlerdir. İnhibitör nöronlar, nitrik oksit, VIP ve ATP dahil olmak üzere çoklu transmittere sahiptir [2].

Eksitator sirküler kas motor nöronları; sirküler kasın (%14) son motor çıkışını temsil eder, Dogiel tip I şekline sahiptir, hızlı nikotinik ve muhtemelen lokal primer afferent nöronlarından tek kolinerjik afferent internöronlar sınıfından yavaş sinaptik girdi alırlar. Ayrıca inen internöronlardan eksitator girdiler aldıkları görülmektedir. Girdileri, derin kas pleksusunda daha geniş bir sinir uçları düzenlemesi meydana getirdikleri dairesel kaslara yansıtırlar. [32].

İnhibitör sirküler kas motor nöronları; Dogiel tip I nöronlarıdır (%17). Primer afferent nöronlardan ve uzun inen primer afferent nöronlardan, kolinerjik olmayan girdilerden hızlı nikotinik girdiler alırlar. Derin kas pleksusundaki eksitator motor nöronların yakından ilişkili olduğu dairesel kaslara uzanırlar. Nitrik oksit, adenosin trifosfat ve peptidler vazodilatör intestinal peptid ve doğrudan düz kas üzerinde etki eden veya dolaylı olarak interstisyel hücreler aracılığıyla hareket eden hipofiz aktivasyonlu c-AMP peptidi içeren çoklu inhibitör iletim mekanizmalarını kullanmaktadırlar [32].

Longitudinal kas motor nöronları; enterik primer afferent nöronlardan ve inen-çıkan yollardan gelen sinaptik girdiler alarak longitudinal kaslara yansıtan küçük uzantıları olan küçük boyuttaki nöronların nispeten büyük bir bölümünü (%25) oluştururlar [32].

2.2.3.3.2. Enterik İnternöronlar

Tüm gastrointestinal sistem bölümlerinde internöronlar tanımlanmıştır ve bölgeler arasında diğer nöron tiplerinden daha fazla farklılık görülmektedir. Örneğin, ileum ve kolon aynı veya çok benzer motor nöronları ve intrinsik primer aferent nöronları içerirken, internöronların içerikleri oldukça farklıdır.

Myenterik plexus içerisinde, internöronlar hem oral hem de anal alanda benzer nöronların zincirlerini oluştururlar [33-35]. Kobay ince bağırsağında, inen (descending) nöronların üç sınıfı ve çıkan (ascending) internöronların bir sınıfı vardır. Sinaptik bağlantılarla ilgili ayrıntılı çalışmalar, inen internöronun iki tipi tarafından oluşturulan zincirlerin birbirine bağlı olduğunu göstermektedir [36]. Çıkan internöronlar ile nitrik oksit sentetaz (NOS) ve 5- hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) içerenler iki tür inen kolinerjik nöron tiplerinin, lokal motilite refleks aktivitelerine dahil oldukları görülmektedir. Asetilkolin/Somatostatin (ACh/SOM) internöronları gibi diğer inen internöronların, miyoelektrik komplekslerin (MMC) bağırsak boyunca göçü ile bağlantılı oldukları düşünülmektedir [34]. MMC'ler, ince bağırsağın içsel sinir yolları aracılığıyla bağırsak boyunca analitik olarak gerçekleştirilen eksitator aktivite dalgalarıdır. ACh/5-HT internöronları sekretomotor ve motilite reflekslerinde görev alan internöronlardır [37].

2.2.3.3.3. Primer afferent nöronlar

Primer afferent nöronlar (aynı zamanda enterik primer afferent nöronlar (EPAN) veya intrinsik primer afferent nöronlar (IPAN) olarak adlandırılır) hem myenterik hem de submukozal ganglionda mevcuttur. Luminal kimyasal uyarılara, mukozanın mekanik deformasyonuna, radyal gerilme ve kas gerginliğine yanıt verirler. İnce bağırsak ve kolonda bağırsak hareketi, kan akışı ve sekresyon gibi fizyolojik fonksiyonların kontrolünde yer alan intrinsik refleks yolları, distansiyon, luminal kimya ve mukozanın mekanik uyarımı gibi çeşitli uyarılara yanıt veren intrinsik nöronlar aracılığıyla aktive edilir. İntinsik afferent nöronlar, kobay ince bağırsağında Dogiel tip II morfolojisine sahip AH nöronları olarak tanımlanmıştır ve diğer tür ve bölgelerde de benzer nöronlar

bulunmuştur [2]. Myenterik nöronların yaklaşık %30'unu ve submukozal nöronların %14'ünü temsil ederler ve aksiyon potansiyellerini izleyen uzun bir hiperpolarizasyona sahiptirler. Tüm bu nöronlar yerel olarak submuköz ve myenterik ganglionlar içindeki villus ve dallara yansır. Bu nöronların bir kısmı (primer afferent nöronların %10'u), ayrıca, merkezi myenterik ganglionlara uzunca inen projeksiyonlara sahiptir [32].

2.3. Nöroligin (NLGN) ve Nöroksin (NRXN) Protein Aileleri

Merkezi sinir sisteminin presinaptik nöronal hücre adezyon proteinlerinin bir ailesi olan nöroksinler, presinaptik terminallerden sinaptik vezikül ekzositozunu uyararak büyük nörotransmitterlerin tetiklenmesini sağlayan bir α -latrotoksin fonksiyonel reseptörü olarak keşfedilmiştir [38]. Omurgalılarda üç gen tarafından kodlanırlar ve geniş çaplı alternatif yapıştırma nedeniyle 1000'den fazla izoformları vardır [39]. Nöroksinlerin prototipik bir etkileşim ortağı olan nöroliginler, büyük ölçüde postsinaptik terminalde ifade edilir; presinaptik nöroksinlere bağlanma, fonksiyonel sinapsların oluşumu, farklılaşması, olgunlaşması ve plastisitesine katılmak için transsinaptik kompleksler oluşturur [40, 41]. Nöroliginler post-sinapslarda ifade edilirken, nöroksinler pre-sinapslarda ifade edilir [42]. Nöronlar arasındaki sinyalleri iletmek için pentraksinler gibi proteinlerin salgılanmasını sağlayarak MSS sinaptogenezine aracılık etmeyi koordine ederler [43, 44]. Ayrıca, farklı sinapsların (eksitator veya inhibitör sinaps) oluşumu, farklı nöroligin-nöroksin kombinasyonları tarafından aracılık edilebilir. Örneğin, nöroligin-1 eksitator glutamaterjik sinapslara lokalize edilir ve nöroligin-2 inhibitör GABAerjik sinapslara lokalize edilir [45, 46].

Nöroksinler, NRXNI, NRXNII ve NRXNIII olmak üzere 3 nöroksin geni ürünleri olan yüksek derecede polimorfik beyin spesifik proteinlerin bir ailesidir. Her bir gen, sırasıyla aynı genin üst ve alt akış destekleyicilerinden eksprese edilen 2 transkript; α -NRXN ve β -NRXN'i kodlar [47].

Memeli beyinde 3 set nöroksin-bağlayıcı ligand vardır: distrolikan, nöroksofilin ve nöroligin. En yoğun olarak incelenen ligandlar, afinite saflaştırmasıyla keşfedilen

NLGN'lerdir [48]. Farelerde ve sıçanlarda NLGN1, NLGN2 ve NLGN3 denilen üç nöroligin geni bulunmuştur; bunlar çoğunlukla merkezi sinir sisteminde ifade edilirler [49]. NLGN aile üyelerini insan dokularında kodlayan beş gen olan NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4 ve NLGN4Y ise, %70'in üzerinde hücre dışı alanlarında bir sekans özdeşliği ile tespit edilmiştir [50]. Tüm nöroligin izoformları post-sinaptik transmembran proteinlerdir. NLGN1 genellikle uyarıcı postsinaptik bölgelerdeki nöronlarda eksprese edilir ve sinaptik birleşme ile postsinaptik yoğunluklarda N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), postsinaptik dansite-95 (PSD-95) ve sinaptik iskele molekülü (S-SCAM) ile bağlantılı olarak bulunur [49, 51- 53].

Nöroliginlere bağlı olan nöroksin izoformları, örneğin sinaps spesifikasyonu, oluşumu, olgunlaşması ve plastisitesinde rol oynayan eksitatör ve inhibitör sinapslarda trans-sinaptik kompleksler oluşturabilirler. Tıbbi açıdan bakıldığında, nöroksin-nöroligin kompleksindeki mutasyonların neden olduğu bozukluklar [54], otizm spektrum bozukluğu [55] ve şizofreni patofizyolojisinde rol oynayan nöronal devrelerde inhibitör ile eksitatör aktivite dengesizliğine yol açar [56].

2.4. Perinatal Stres

'Stres', vücut öz dengesini tehdit eden veya vücudun bu şekilde algılandığı bir durum olarak tanımlanır ve homeostaz, organizmanın davranışsal ve fizyolojik adaptif yanıtlarının karmaşık bir repertuarıyla yeniden kurulur [57]. Yenidoğan ve bebek, doğumda ve süttten kesme döneminde muazzam stresli değişikliklere maruz kalmaktadır ve hem immünolojik, hem de hipotalamik sistem adaptasyonu ve plastisitesi bu mücadele için gereklidir.

Enterik sinir sistemi motilite, viseral duyu, sekresyon, absorpsiyon, immün ve epitel bariyer fonksiyonunu içeren çok sayıda gastrointestinal fonksiyon üzerinde düzenleyici kontrol sağlar [58- 60]. Bu nedenle, ESS fonksiyonundaki değişiklikler, stresle ilişkili gastrointestinal bozukluklarında merkezi bir patofizyolojik süreci temsil eden, derin klinik semptomlarına yol açabilir. ESS, MSS girişinden bağımsız olarak çalışabilmesine rağmen, ESS, bağırsak, MSS ve beyin arasındaki sinyalleme entegrasyonu esastır.

Prenatal stres, erişkin dönemde rahatsız bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere, yetişkin gastrointestinal hastalıkların başlangıcı ve şiddeti için önemli bir risk faktörüdür. Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stres ve gastrointestinal sistem hastalıkları arasındaki bağlantıya rağmen, patofizyolojik mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır. Erken yaşta stresle ilişkili gastrointestinal sistem patofizyolojisini ve sonuçlarını incelemek için erken yaşamda stresi uygulanan hayvan modelleri kullanılmaktadır [61].

MSS ile ESS arasında bir tür iki yönlü iletişimin oluştuğunu ve bağırsak fonksiyonunun farklı psikolojik durumlardan ve beyinden iletilen streslerden etkilendiğini bilinmektedir [62]. Prenatal stres, nöronal kayıp ve kognitif fonksiyon bozukluğu ile birlikte beyin gelişimini aksi yönde etkilemektedir. Beyin kortikosteron miktarının artması, hipotalamo-pituitary-adrenal (HPA) aksın değişmesi, nörotransmitterlerin farklılaşması ve oksidatif hasar ile birlikte hücresel homeostazisin değişmesi gibi muhtemel mekanizmalar, beyinde nöronal ölümleri içeren defektlere sebep olmaktadır [63- 65]. Prenatal stresin nöronal hasara sebep olduğu mekanizmalar henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada kurulan hipoteze göre, gelişen rat beyinlerinde kusurlu antioksidan sistemi özellikle yüksek oranda oksijen tüketiminden dolayı şekillenen oksidatif strese neden olabilmektedir. Bu şekilde, nöronların savunma ve onarım mekanizması ile oksidatif stresin üstünden gelmesine rağmen, beyin gelişimindeki savunma sisteminin yokluğu buna engel olmaktadır [66].

Yapılmış çok sayıda prelinik çalışma, yaşamın farklı evrelerinde (erken yaşam, ergenlik ve erişkinlik döneminde) uygulanan çeşitli stres faktörlerinin (eksteroseptif, interoseptif) gastrointestinal yolu önemli ölçüde etkilediğini ve kemirgenler ile domuzlar üzerinde sekretomotor ve viseral ağrı işlevlerinde değişikliğe yol açtığını göstermiştir [67, 68]. Medland ve ark.'nın yaptığı çalışma ve son yıllarda artan sayıdaki raporlar, bu etkilerin özellikle hassas perinatal (prenatal ve postnatal) dönemde uygulanmış stresin, ESS plastisitesi ve fenotipinde meydana getirdiği değişikliklerden kaynaklanabileceğini öne sürülmüştür [69].

Doğum sonrası yaşam boyunca ESS'de yüksek derecede plastisite gösteren büyük gelişimsel süreçler ve adaptasyonlar gerçekleşir. Bu sistemin plastisitesi düşünüldüğünde

erken postnatal stres veya zararlı uyaranlar normal ESS gelişimini ve yaşam boyu işlevselliği değiştirme potansiyeline sahiptir. Temel ESS doğum sonrası süreçleri, fonksiyonel nöro-çevrim oluşumu, gangliogenez, nöron fenotiplerinin farklılaşması ve nöron hücre ölümünü içerir [70, 71].

Erken postnatal dönemde sıçanlar ve fareler sıcaklığa, yiyeceğe ve vücut atığının atılmasına yönelik olarak anneye bağımlıdır [72]. Maternal mevcudiyet, duyarlı stres döneminde önemli bir belirleyicidir. Anne, fizyolojik ve psikolojik süreçlerin önemli bir etkileşim ve düzenleme kaynağını temsil eder. Meaney ve ark. tarafından yapılan araştırmalar, anne-yavru etkileşimlerinin kalitesinin, özellikle maternal yalama, tımar ve emzirmenin, köreltilmiş HPA aksı yanıtının sağlanmasında önemli bir faktör olduğunu ileri sürülmektedir [73- 75]. Bu nedenle, postnatal maternal stresin etkilerinin tam psikolojik doğası tam olarak anlaşılamamasına rağmen, beyin-bağırsak bağlantısı da dahil olmak üzere çeşitli sistemlerde erken yaşam stresinin etkilerinin nörobiyolojik temelini çalışmak için kemirgen modellerinin kullanımı desteklenmektedir [76].

2.4.1. ESS'nde Stres İletim Sistemi

Vücut ve gastrointestinal yol üzerindeki stres etkilerine, CRF (kortikotropin salıcı faktör) tip 1 (CRF₁) ve CRF tip 2 (CRF₂) olmak üzere iki tip G-protein birleşimli reseptörün aktivasyonu yoluyla kortikotropin salıcı faktör (CRF) aracılık etmektedir [77]. Hem CRF₁ hem de CRF₂, memelilerin GIT'si boyunca ifade edilir. Kemirgenlerde, CRF₁ ve onun ligandları (CRF ve Ucn1), kolonda ve ileumda nöronal (ESS), endokrin ve immün hücreleri (mast hücreleri, eozinofiller, lamina propriadaki yardımcı T lenfositler.) içeren protein seviyelerinde çeşitli hücre tiplerinde bulunurlar. CRF₂ ligandları (Ucn2 ve Ucn3) ve CRF₂ de kemirgen kolonunda eksprese edilmiştir. CRF₂, CRF₁'inkinden daha az belirgin olmakla birlikte, kemirgen kolon ESS hücrelerindeki gen ve protein seviyelerinde lokalize edilir [77] Periferdeki en yaygın izoform olan ürokortinler ve CRF_{2b} transkriptleri myenterik nöronlarda saptanmıştır [78].

İnsanlarda CRF₁ ve CRF₂, kolonik ESS'de bulunur. CRF₁ ve CRF₂ ayrıca insan kolonik lamina propria mononükleer hücrelerinde (makrofajlar), subepitelyal mast hücrelerinde ve nöronal ile immün tepkilerini etkilemek için lokal bir hareketi destekleyen epitelyal hücrelerde lokalize edilir [78, 79].

2.4.2. Stresin ESS'nin Yapısı, Gelişimi ve Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Kapsamlı çalışmalar kemirgenlerde epitelyal salgılanma değişikliklerinde stresin rolünü desteklerken, stresin kolinerjik nöronlar üzerinde büyük bir etkisi olduğunu göstermiştir. Önceki bir çalışma, neonatal anneden ayırma stresinin, yeni sütten kesilmiş sıçan kolonunda kolonik mukozal sinir lifi yoğunluğu ve kolinerjik nöronları arttırdığını göstermiştir [80, 81]. Bu durum, kolinerjik nöronlar üzerinde CRF₂'nin aktivasyonu yoluyla CRF'nin aracılık ettiği bir etki olan epitelyal geçirgenliğin anormal kolinerjik düzenlemesi ile sonuçlanır. ESS'nin yapısındaki ve bileşimindeki değişiklikler, aynı zamanda, 28 gün heterotipik kronik ve akut strese maruz kalan yetişkin erkek sıçanlarda da bulunmuş, bu durum ileal submukozal pleksusta kolinerjik ve VIPerjik nöronlarda bir artış sergilerken, myenterik pleksusta; NOS-pozitif nöronlarda azalma ile kendini göstermiştir [82]. Bu konuda, Medland ve ark. ilk kez, sütten kesme stresini kullanarak, bu etkinin insanlar ile ileri derecede yapısal benzerlikleri olan daha büyük bir memeli türünde (domuzlar) tekrarlanabilir ve uzun ömürlü olduğunu göstererek, bu bilgiyi mevcut literatüre eklenmişlerdir [61, 69]. Ek olarak, kadınlarda sekretomotor nöron fonksiyonunun cinsiyete özgü aşırı duyarlılığı ve özellikle ESS'nde kolinerjik nöron artışı olduğunu gösterilmiştir [69]. Bu cinsiyet farkının arkasındaki mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve bunları ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, ancak bu veriler kadınlarda fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarının üstünlüğünü açıklayabilecek olan erken yaşam stresinin etkilerine daha yüksek bir duyarlılık olduğunu göstermektedir. Erken yaşam stresinin enterik glia fonksiyonunu ve plastisitesini de etkileyip etkilemediği bilinmemektedir ve gelecekteki çalışmalarda ele alınması önemlidir [83].



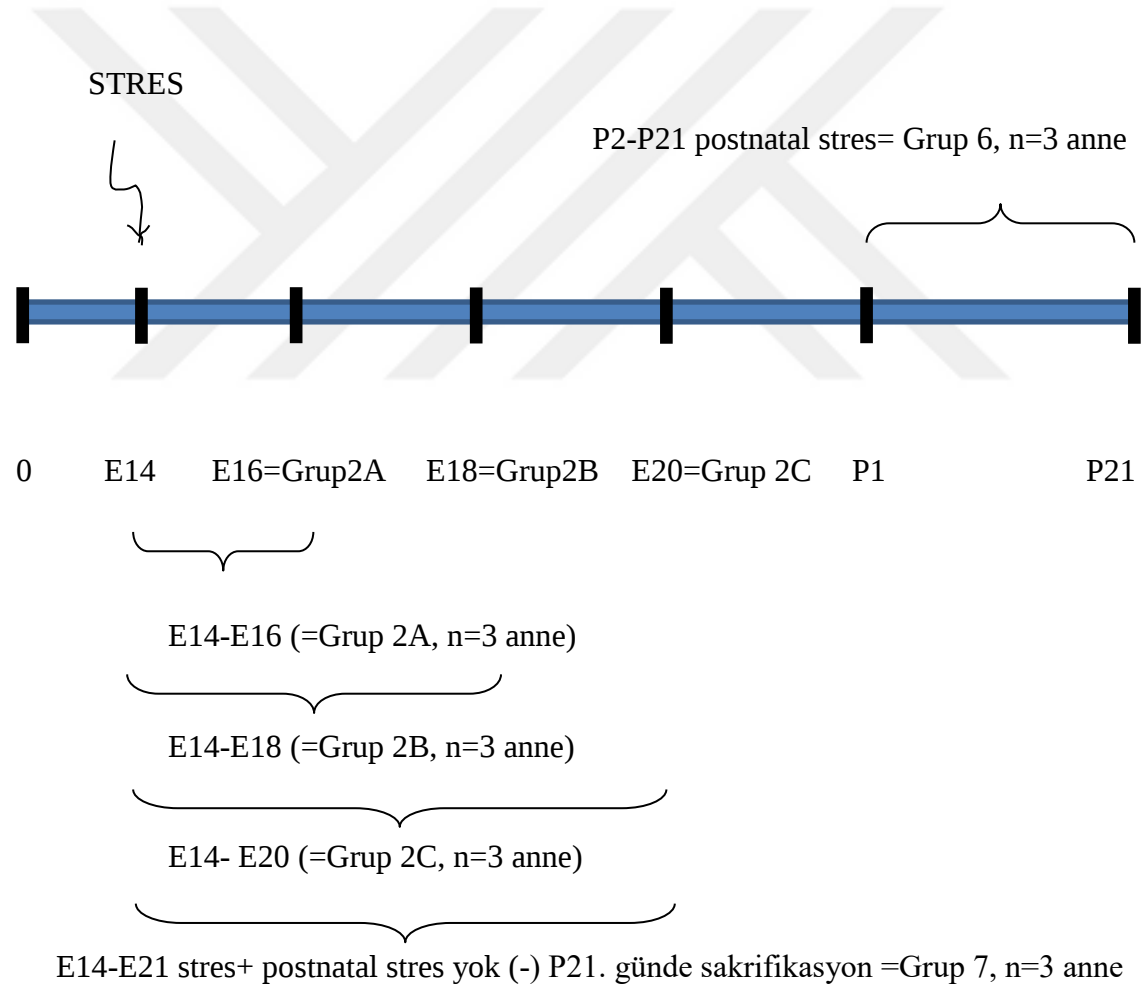
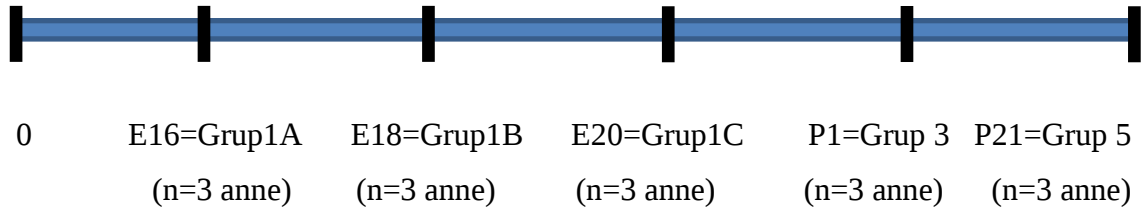
3. GEREÇ VE YÖNTEM

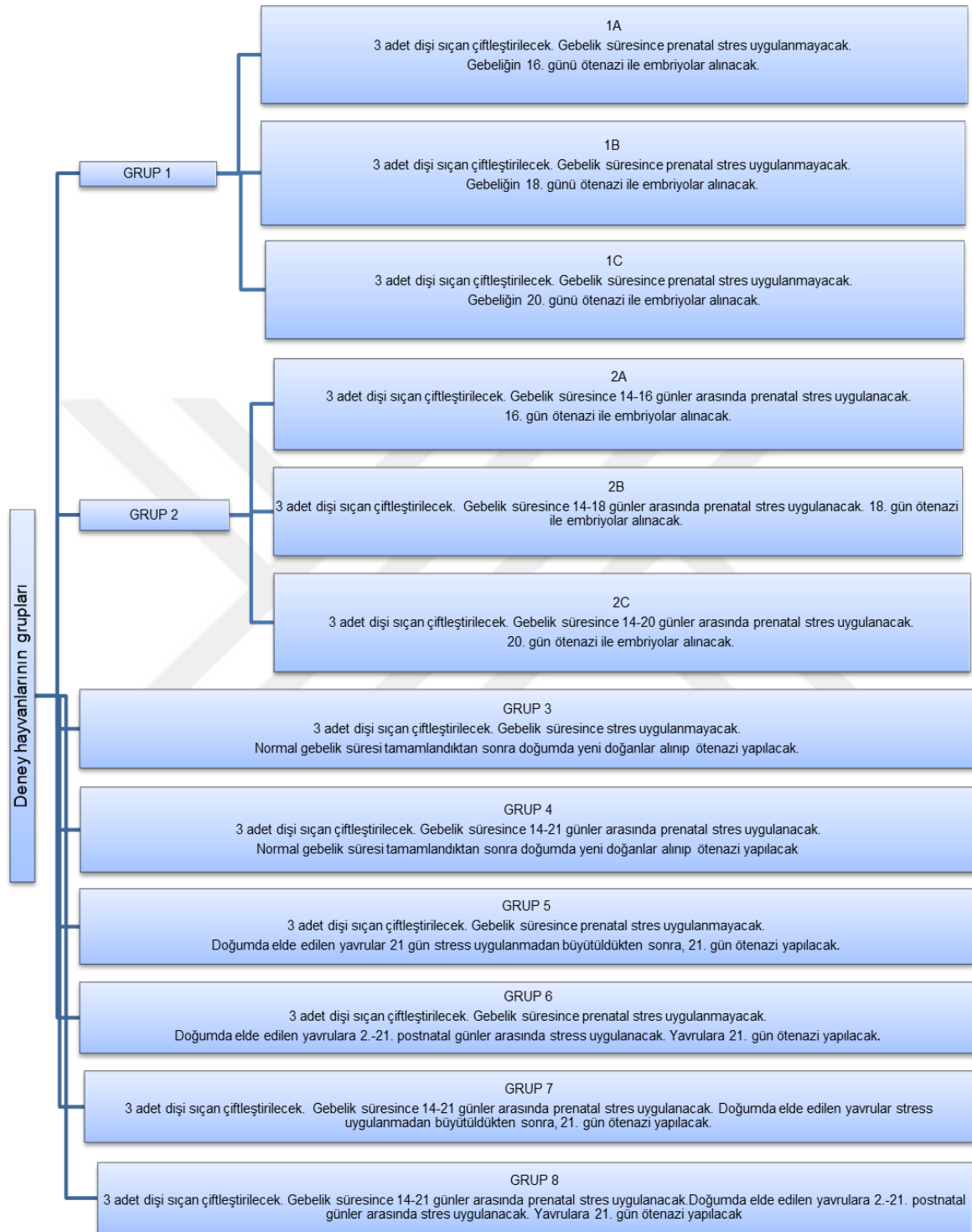
3.1. Deney Hayvanlarından Dokuların Eldesi ve Gruplama

Bu çalışmada 36 adet dişi Wistar albino tipi sıçanlar çiftleştirilmiş ve dişilerden alınan vajinal simirlerdeki sperm mevcudiyetine göre embriyoların yaşları belirlenmiştir. Gebe sıçanların E16, E18, E20. embriyonik günlerde ötenazisini takiben uterus tüpleri diseke edilerek alınan embriyolar ile normal yolla doğan ve süttten kesilene dek (postnatal 21. güne kadar) anneleri ile birlikte büyütülecek deney hayvanları kullanılmıştır. Elde edilen embriyolar ve yeni doğanlar her grupta 6 embriyo/ yavru olacak şekilde alt gruplara ayrılmıştır. Deneyde kullanılan annelerden embriyo elde edilmiş olanlara ötenazi uygulanmış, normal doğum yapan annelere ise ötenazi yapılmamıştır.

Deney hayvanlarının gruplaması aşağıdaki doğru grafikte ve tabloda detaylı olarak açıklanmaktadır:

Kontrol Grubu



Tablo 1. Deney hayvanlarının gruplandırılmasını gösteren tablo

3.2. Hayvanların Bakım Koşulları

Sıçanlar, sabit sıcaklık (21 °C) ve nem kontrollü ortamda 12:12 saat aydınlık/karanlık döngüde muhafaza edilmiş, standart gıda ve su ile ad libitum ile beslenmiştir. Sıçanların yerleştirilmesi için kabuk/talaş altlıklı kafes kullanılmıştır.

3.3. Sıçanların Çiftleştirilmesi ve Hayvan Grupları

Üç dişi sıçan ile bir cinsel olarak aktif damızlık erkek çiftleştirilmek üzere gece boyu aynı kafeste bırakılmıştır (her grup için ayrı erkek sıçanlar kullanılmıştır). Ertesi sabah, dişi sıçanlar ayrılmış ve gebeliğin doğrulanması amacıyla sperm varlığını saptamak için vajinal simirleri alınarak ve gebe sıçanlar embriyonik günleri belirlemek üzere gebeliğin ilk günü embriyonik gün 0 (=E0) olarak işaretlenmiştir. Gebe sıçanlar ayrı bir kafeste bireysel olarak gebelik gününü belirten uygun etiketle kafeslerine yerleştirilecek ve planlanan ötenazi dönemlerine uygun olarak anestezi uygulandıktan sonra sakrifikasyon işlemlerine geçilmiştir. Deneyde kullanılan annelerden fetüs elde edilecek olanlara ötenazi uygulanmış, normal doğum yapan annelere ise ötenazi yapılmamıştır.

3.3.1.Uygulanmış olan stres prosedürleri ve hayvan grupları

Prenatal stres: Gebe sıçanlara gestasyonel dönemin son haftasında (embriyonik 14.-21. günler) hareketsiz bırakma (immobilizasyon) stresi uygulanmak üzere; sıçanlar her gün 3 kere, aynı saatlerde (09.00-13.00-17.00 saatlerinde), 45 dakika boyunca, şeffaf ve hava delikleri bulunan plastik kaplarda, parlak ışık altında hareketsiz bırakılmıştır.

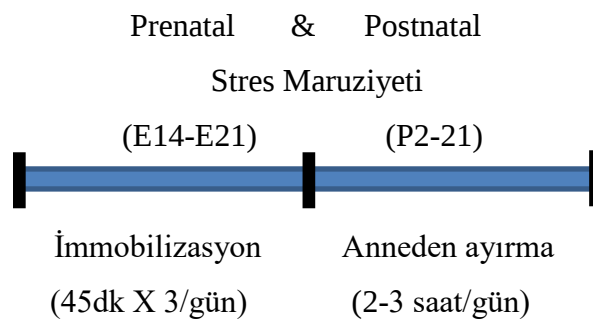


Şekil 6. Prenatal stres modeli

Postnatal stres: Neonatal anneden ayrılma stres modeli (maternal seperasyon): Doğum sonrası yavru ratlara postnatal P2-P21 arasındaki günlerde hergün aynı saatlerde, günde 2-3 saat farklı kafeslerde anneden ayırma stresi uygulanmıştır. Anneden ayrılma sürecinde yavrular tek başlarına sabit sıcaklıktaki izole kutucuklarda barındırılmıştır. Anneden ayırma protokolü sonrası 21. günde sıçanlar sakrifiye edilmiştir.



Şekil 7. Postnatal stres modeli



Sıçanlara, ksilazin hidroklorid ile preanesteziyi takiben ketamin hidroklorür ile anestezi uygulanmış ve intrakardiyak kan alınarak ötenazi uygulanmasının ardından, ince ve kalın bağırsak dokuları elde edilmiştir. Dokular, histokimyasal ve immünohistokimyasal analizler için % 4' lük paraformaldehit solüsyonunda 72 saat süreyle fikse edilmiş, ardından rutin histolojik takip basamaklarından geçirilerek parafin blok haline getirilmiştir.

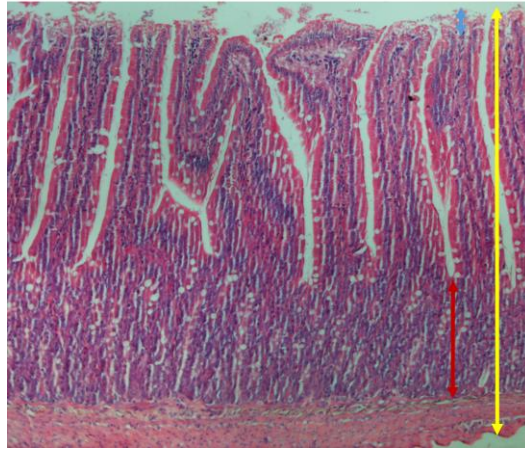
Parafin bloklardan mikrotom (Leica SM 2000, Germany) ile 4 µm kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilin eosin (H&E) ve immünohistokimyasal analizler uygulanmıştır.

3.4. Işık Mikroskopik Analizler

3.4.1. Hematoksilin eozin boyama yöntemi

Bağırsak dokularına ait 4 µm kalınlığındaki kesitler, deparafinizasyon işleminin ardından, rehidratasyon işlemi için sırasıyla %100, %90, %80, %70 ve %50 etil alkol serilerinde 10'ar dakika bekletilmiştir. Kesitlerin havada kurutulma işleminin ardından 10 dakika akan musluk suyu ile yıkanması gerçekleştirilmiştir. Hematoksilin boya solüsyonunda 10 dakika bekletilen kesitler, daha sonra akan musluk suyunda tekrar 10 dakika yıkamaya alınmıştır. Kesitler glasiyel asetik asit ile alkol karışımına 2-3 kez batırılıp çıkarılmış, akan musluk suyunda 10 dakika yıkanmıştır. Eozin boya solüsyonunda 10 dakika tutulan kesitler, tekrar akan musluk suyunda 10 dakika yıkanmıştır. Dehidratasyon işleminin gerçekleşmesi için sırasıyla %50, %70, %80, %90 ve %100'lük artan etil alkol serilerinden geçirilerek 45 dakika ksilolde bekletilmiş ve lamalar entellan ile kapatılmıştır. Boyama işlemi tamamlanan kesitler Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskopunda incelenerek, Leica LAS 4.9v programında değerlendirilerek görüntülenmiştir.

Hematoksilin eozin boyama sonucunda gruplar arası epitel kalınlığı, bağırsak duvar kalınlığı ve kript derinlikleri ölçülerek istatistiksel veriler oluşturulmuş ve gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Örnek şekil 8'de gösterilen bölgelerden ölçümler yapılmıştır.



Şekil 8. Epitel yüksekliği (mavi ok), kript derinliği (kırmızı ok) ve bağırsak duvar kalınlığı (sarı ok) izlenmekte (Hematoksilen-eosin, x200)

3.5. İmmunohistokimyasal Yöntem

Deney bitiminde alınan ince bağırsak ve kolon dokusu örnekleri %10 nötral formaldehit solüsyonunda 72 saat tespit edilerek rutin takip işlemlerinin ardından parafin bloklar elde edilmiş ve hazırlanan parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler 37°C'deki etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak amacıyla etüv ısısı 57°C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletilmiştir. Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15' er dakika ksilolde bırakıldıktan sonra sırasıyla % 100' lük, % 96' lık ve % 80' lik alkol serilerinden 10' ar dakika geçirilerek, 2 kez 5' er dakika distile sudan geçirilerek alkolden kurtarılmıştır. Doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla mikrodalga fırında 1 M sitrat tamponuna (pH: 6. 0) etkin bırakılmıştır. Oda ısısında soğutulduktan sonra ve Pap pen ile kesit üzerindeki dokuların etrafı çizilmiştir. Camlar % 3' lük hidrojen peroksit ile etkin bırakılarak dokularda, endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Daha sonra, camlar PBS (Phosphate Buffer Saline) (pH: 7.4) ile yıkandıktan sonra Ultra V Block uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlanmıştır. Bloklama aşamasının ardından kesitler yıkanmadan Nöroligin-1 ve Nöroksin-IIa primer antikorlarına etkin bırakılmıştır. Süre sonunda dokular PBS ile yıkandıktan sonra biyotinli sekonder antikor uygulanarak primer antikora bağlanması sağlanmıştır. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biyotine bağlanması amacıyla streptavidin peroksidaz enzim kompleksine etkin bırakılmıştır. Camlar tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olan DAB uygulanarak gözle görülebilen immün reaksiyonun açığa çıkması sağlanmıştır.

Zemin boyamasında Harris'in Hematoksileni kullanılarak, camlar entellan ile kapatılmıştır. Hazırlanan preparatlar Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, mikroskop altında değerlendirilmiş ve sisteme bağlı Leica LAS v9 programında resimleri çekilmiştir.

İmmünohistokimyasal tutulumlar her bir antikor ve her grup için değerlendirilmiş gruplar arasında tutulum yoğunlukları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının tespiti için uygun istatistiksel veriler oluşturulmuştur. Deney gruplarına ait bağırsak dokularında yer alan myenterik plexusdaki, Nöroligin-1 ve Nöroksin-II α antikorlarına ait immunohistokimyasal değerlendirmeler ImageJ programı (Java-based software program, National Institutes of Health) ile Nöroligin-1 ve Nöroksin-II α pozitif alan yüzdesi ölçülerek yapılmıştır.

Antikorlar ile ilgili detaylı bilgi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Antikorların detaylı bilgilerini gösteren tablo

Antijen	Antikor	Dilasyon	Uygulama	Kaynak
Nöroligin- 1	Fare anti-rat monoklonal	1/650	İmmünohistokimya ile NLGN-1 saptanması	Abcam, ABD
Nöroksin-II α	Tavşan anti-rat poliklonal	1/650	İmmünohistokimya ile NRXN II α saptanması	Abcam, ABD
IgG (H+L)	HRP- konjuge keçi anti-fare	1/1000	İmmünohistokimya ile NLGN-1etiketlenmesi	ZSGB-BIO, Çin
IgG (H+L)	HRP- konjuge keçi anti-fare	1/1000	İmmünohistokimya ile NRXN II α etiketlenmesi	ZSGB-BIO, Çin

4. BULGULAR

4. 1. Bağırsak duvarında yapılan morfometrik analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Grup 1A’da prenatal stres uygulanmamış, gebeliğin 16. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır. Grup 2A’da prenatal 14-16 günler arasında prenatal stres uygulanmış, gebeliğin 16. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır. Grup 1B’de prenatal stres uygulanmamış, gebeliğin 18. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır. Grup 2B’de prenatal 14-18 günleri arasında prenatal stres uygulanmış, gebeliğin 18. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır. Grup 1C’de prenatal stres uygulanmamış, gebeliğin 20. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır. Grup 2C’de prenatal 14-20 günleri arasında prenatal stres uygulanmış, gebeliğin 20. gününde ötenazi ile embriyolar alınmıştır.

Grup 1A ve 2A bağırsak duvar kalınlığı açısından karşılaştırıldığında grup 2A duvar kalınlığı grup 1A’ ya göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,002$). Grup 1B ve 2B karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,908$). Grup 1C ve 2C’ ye ait duvar kalınlıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 2C duvar kalınlığında grup 1C’ ye göre anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo3-5).

Tablo 3. E14-16’da stres uygulanan gruplar ile kontrol gruplarının bağırsak duvar kalınlıklarının karşılaştırılması

Duvar kalınlığı (µm)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	p-değeri
GRUP 1A (E16 Kontrol)	32,92±7,53	32,70 (18,55-50,05)	p<0.05
GRUP 2A (E14-16 Stres)	39,15±9,06	41,03(24,10-57,40)	

Tablo 4. E14-18’de stres uygulanan gruplar ait bağırsak duvar kalınlığı tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Duvar kalınlığı (µm)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	p-değeri
GRUP 1B (E18 Kontrol)	228,50±27,81	226,62(144,32-283,23)	p<0.05
GRUP 2B (E14-18 Stres)	247,22±24,30	251,96(157,04-284,64)	

Tablo 5. E14-20’de stres uygulanan gruplar ile kontrol gruplarının ait bağırsak duvar kalınlığı tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Duvar kalınlığı (µm)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	p-değeri
GRUP 1C (E20 Kontrol)	210,70±22,85	209,97 (171,79-176,41)	p<0.05
GRUP 2C (E14-20 Stres)	215,83±50,49	214,14 (125,02-309,19)	

Grup 3’ te gebelik süresince stres uygulanmamış, normal gebelik süresi tamamlandıktan sonra doğan yavrular alınıp ötenazi yapıldı. Grup 4’ te gebelik süresince 14-21. günler arasında prenatal stres uygulanmış, normal gebelik süresi tamamlandıktan sonra doğan yavrular alınıp ötenazi yapıldı.

Grup 3 ve 4’ e ait duodenum, jejunum, ileum ve kolon epitel yükseklikleri karşılaştırıldığında; tüm bölümlere ait epitel yüksekliği grup 4’ te grup 3’ e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,001 ve p=0,006). Gruplar arasında bölümlere ait duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde; duodenum duvar kalınlığı açısından anlamlı bir fark görülmedi (p=0,243). Jejunum, ileum ve kolon duvar kalınlıklarında ise grup 4’ te grup 3’ e göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artış izlendi (sırasıyla; p=0,003, p<0,001 ve p<0,001).

Grup 3 ve 4 arasındaki kript derinliklerine ait veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde duodenum kript derinliği grup 3' te grup 4' e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Jejunum, ileum ve kolona ait kript derinlikleri ise grup 3' te grup 4' e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$) (Tablo6-9).

Tablo 6. Grup 3 ve 4' e ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Duode-num	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	210,70±22,85	16,54 (10,77-21,06)	317,67±102,0	353,21 (185,61-491,51)	40,31±2,99	39,48 (36,48-49,41)
GRUP 4	215,83±50,49	20,89 (17,20-25,59)	358,22±55,59	357,91 (272,61-468,16)	47,02±6,39	47,31 (35,97-61,54)

Tablo 7. Grup 3 ve 4' e ait jejunum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Jeje-num	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	13,93±1,83	13,81 (9,86-18,05)	267,39±84,12	265,97(147,11-415,70)	44,76±4,88	44,25 (29,65-55,95)
GRUP 4	22,02±2,61	22,62 (15,93-27,48)	331,86±56,81	330,04(221,14-424,38)	35,09±5,95	35,19 (20,45-49,42)

Tablo 8. Grup 3 ve 4' e ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

İleum	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	13,93±1,61	17,57 (12,57- 19,87)	267,39±24,50	189,80(138,13 -237,68)	38,18±3,66	38,02 (31,87- 47,80)
GRUP 4	20,07±3,42	20,39 (14,86- 27,33)	354,01±55,75	348,44(241,52 -471,44)	30,66±4,23	30,39 (24,52- 44,26)

Tablo 9. Grup 3 ve 4' e ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Kolon	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	17,11±2,12	17,21 (13,56- 20,93)	234,44±67,94	236,29(131,58 -354,32)	36,07±3,65	35,66 (29,36- 44,19)
GRUP 4	18,54±1,71	18,52 (15,42- 22,68)	386,57±42,44	394,78(303,32 -466,91)	29,02±3,22	29,49 (22,21- 34,88)

Grup 5' te gebelik süresince stres uygulanmamış, doğumda elde edilen yavrular 21 gün stres uygulanmadan büyütüldükten sonra, 21. gün ötenazi yapıldı. Grup 6' da gebelik boyunca prenatal stres uygulanmamış, doğumda elde edilen yavrulara 2.-21. postnatal günler arasında stres uygulandı, yavrulara 21. gün ötenazi yapıldı.

Grup 5 ve 6' ya ait duodenum, jejunum, ileum ve kolon epitel yükseklikleri karşılaştırıldığında; tüm bölümlere ait epitel yüksekliği grup 5' te grup 6' ya göre anlamlı derecede artış gösteriyordu (Sırasıyla; $p=0,05$, $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). Gruplar arası bağırsak bölümlerine ait duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde; duodenum, jejunum, ileum ve kolon duvar kalınlıklarında ise grup 6' da grup 5' e göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşüş dikkati çekti (sırasıyla; $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Grup 5 ve 6 arasındaki kript derinliklerine ait veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise tüm bölümlerde kript derinliğinde grup 6' da grup 5' e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma izlendi (sırasıyla; $p <0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 10-13).

Tablo 10. Grup 5 ve 6' ya ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Duo- denum	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	30,19 $\pm$ 6,36	31,53 (13,37- 42,32)	767,26 $\pm$ 112,1 7	793,84(563,0- 959,99)	186,46 $\pm$ 33,2 2	186,07 (119,0- 271,27)
GRUP 6	28,21 $\pm$ 1,71	28,05 (17,81- 36,95)	709,03 $\pm$ 80,60	714,95(446,0- 853,07)	129,59 $\pm$ 14,4 0	128,85 (104,3- 172,12)

Tablo 11. Grup 5 ve 6' ya ait jejunum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Jeje- num	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	31,63±3,89	31,16 (24,38- 41,53)	627,91±82,66	622,43(458,34 -820,84)	168,82±25,4 1	171,57 (102,6- 232,13)
GRUP 6	24,80±3,23	24,77 (17,30- 32,14)	424,49±40,15	422,94(336,65 -498,95)	96,46±16,82	92,30 (68,13- 135,36)

Tablo 12. Grup 5 ve 6' ya ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Ileum	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	25,43±4,93	25,61 (15,7- 34,89)	595,06±98,2	605,03(405,1- 841,93)	170,99±31,6	162,2 (122,50- 261,09)
GRUP 6	21,83±2,24	21,66 (17,3- 27,04)	293,62±39,7	286,70(177,3- 414,75)	90,03±10,3	91,82 (61,80- 117,75)

Tablo 13. Grup 5 ve 6' ya ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Kolon	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	30,51±5,49	30,07 (19,2- 44,97)	503,44±73,97	498,92(340,70 -737,05)	114,19±15,7	113,11(82,1- 154,93)
GRUP 6	26,97±3,94	27,30 (18,5- 36,12)	358,29±37,39	356,63(255,41 -419,83)	96,43±11,0	96,67 (62,2- 129,24)

Grup 7' de gebelik süresince 14-21 günler arasında prenatal stres uygulandı, doğumda elde edilen yavrular stres uygulanmadan büyütüldükten sonra, 21. gün ötenazi yapıldı. Grup 8' de gebelik süresince 14-21 günler arasında prenatal stres uygulandı, doğumda elde edilen yavrulara 2.-21. postnatal günler arasında stres uygulandı, yavrulara 21. gün ötenazi yapıldı.

Grup 7 ve 8 ait duodenum, jejunum, ileum ve kolon bölümlerinin epitel yükseklikleri karşılaştırıldığında; duodenum epitel yüksekliği grup 8' de grup 7' ye göre anlamlı derecede düşüş gösteriyordu ($p<0,001$). Jejunum, ileum ve kolonda ise epitel yükseklikleri grup 8'de grup 7' ye göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Tüm bağırsak bölümlerine ait duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde; duodenum, jejunum, ileum ve kolon duvar kalınlıklarında grup 8' de grup 7' ye göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde azalma izlendi (sırasıyla; $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Grup 7 ve 8 arasındaki kript derinliklerine ait veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise tüm bölümlerde kript derinliğinde grup 8' de grup 7' ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüş dikkati çekti (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo-14-17).

Tablo 14. Grup 7 ve 8' e ait duodenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Duo- denum	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	28,12±3,79	28,75 (19,92- 35,78)	760,91±108,3 0	770,29 (473,5- 913,26)	168,85±38,6 4	167,81 (109,1- 263,69)
GRUP 8	23,83±3,40	23,59 (18,06- 34,25)	374,52±44,34	376,12 (286,3- 482,32)	109,30±13,3 2	110,10 (74,77- 143,21)

Tablo 15. Grup 7 ve 8' e ait jejenum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Jeje- num	Epitel yüksekliği (μm)		Duvar kalınlığı (μm)		Kript derinliği (μm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	12,74±1,34	12,75 (9,85- 15,60)	601,33±64,41	599,81(474,38 -785,04)	158,25±23,5 7	158,84 (112,4- 208,35)
GRUP 8	21,85±3,64	22,38 (15,18- 29,99)	400,62±32,10	401,75(322,68 -454,58)	73,54±11,91	73,17 (43,73- 96,12)

Tablo 16. Grup 7 ve 8' e ait ileum epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

İleum	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	12,62±1,89	12,59 (8,44- 17,84)	647,85±55,45	647,68(549,49 -842,02)	123,53±17,0 8	125,69(93,93- 152,27)
GRUP 8	19,88±1,58	19,82 (16,64- 25,63)	399,67±51,30	383,74(298,50 -493,87)	110,17±14,6 8	110,58 (80,76- 141,89)

Tablo 17. Grup 7 ve 8' e ait kolon epitel yüksekliği, duvar kalınlığı ve kript derinliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel verileri gösteren tablo

Kolon	Epitel yüksekliği (µm)		Duvar kalınlığı (µm)		Kript derinliği (µm)	
	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±S tandart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	13,74±1,55	13,83 (10,65- 17,64)	403,00±41,82	404,97(311,79 -493,29)	132,50±10,5 2	131,20(108,19 -167,24)
GRUP 8	27,07±2,63	27,00 (22,57- 32,65)	328,40±34,73	339,42(226,38 -369,57)	93,95±14,30	91,41 (65,21- 124,97)

Stres grubu olan grup 4'te bağırsak bölümleri arasında epitel yüksekliği büyükten küçüğe doğru şu şekildedir: Jejunum > Duodenum > İleum > Kolon. Duvar kalınlığı en kalından en inceye doğru: Kolon > Duodenum > İleum > Jejunum'dur. Kript derinliği: Duodenum > Jejunum > İleum > Kolon şeklindedir.

Stres grubu olan grup 6'te bağırsak bölümleri arasında epitel yüksekliği büyükten küçüğe doğru şu şekildedir: Duodenum > Kolon > Jejunum > İleum. Duvar kalınlığı en kalından en inceye doğru: Duodenum > Jejunum > Kolon > İleum'dur. Kript derinliği: Duodenum > Jejunum > Kolon > İleum şeklindedir.

Stres grubu olan grup 8’de bağırsak bölümleri arasında epitel yüksekliği büyükten küçüğe doğru şu şekildedir: Kolon > Duodenum > Jejunum > İleum. Duvar kalınlığı en kalından en inceye doğru: Jejunum > İleum > Duodenum > Kolon’dur. Kript derinliği: İleum > Duodenum > Kolon > Jejunum şeklindedir.

4. 2. Nöroligin -1 ve Nöroksin II- α İmmunreaktivite Yoğunluk Yüzdelерinin Gruplar Arası İstatiksel Analizleri ve Tanımlayıcı Verileri

Grup 3 ve grup 4 nöroligin-1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; grup 4’ e ait duodenum, jejunum ve kolon bölümlerinde grup 3’ e göre nöroligin-1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı düşüş izlenmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Gruplar arasında ileum bölümünde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir ($p=0,394$) (Tablo 18-21).

Tablo 18. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelерinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	17,76 $\pm$ 4,56	17,74 (11,06-27,78)
GRUP 4	12,00 $\pm$ 1,96	11,80 (8,07-15,17)

Tablo 19. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelерinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	15,57 $\pm$ 2,80	15,15 (11,67-23,23)
GRUP 4	10,69 $\pm$ 2,55	10,28 (6,80-15,59)

Tablo 20. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Ileum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	15,93±2,03	16,40 (11,28-19,59)
GRUP 4	16,46±1,86	16,08 (12,83-19,62)

Tablo 21. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	18,44±1,46	18,43 (15,46-20,96)
GRUP 4	16,20±2,70	16,49 (10,69-21,40)

Grup 3 ve grup 4 Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; grup 4' e ait duodenum, jejunum ve kolon bölümlerinde grup 3' e göre Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı düşüş dikkati çekmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Grup 3 ve 4 arasında ileum bölümünde Nöroksin II- α immunreaktivite yüzdesinde ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,687$) (Tablo 22- 25).

Tablo 22. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	17,70±4,37	16,74 (11,06-26,68)
GRUP 4	12,10±2,35	11,80 (8,07-17,77)

Tablo 23. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Jejenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	15,72 $\pm$ 2,74	15,16 (11,66-23,23)
GRUP 4	10,09 $\pm$ 2,85	8,89 (6,15-15,56)

Tablo 24. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Ileum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	15,86 $\pm$ 1,87	16,38 (11,27-19,59)
GRUP 4	16,10 $\pm$ 1,74	15,86 (12,53-19,62)

Tablo 25. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Kolon	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	18,24 $\pm$ 1,65	18,48 (15,56-20,96)
GRUP 4	15,97 $\pm$ 2,52	16,13 (10,69-20,00)

Grup 5 ve grup 6 Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; grup 6' ya ait duodenum, jejenum ve kolon bölümlerinde grup 5' e göre Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı azalış dikkati çekmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,001$). Grup 5 ve 6 arasında ileum bölümünde Nöroligin- 1 immunreaktivite yüzdesinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir ($p=0,904$) (Tablo 26-29).

Tablo 26. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	20,42±6,53	19,69 (7,40-43,84)
GRUP 6	15,86±2,09	15,39 (12,49-21,38)

Tablo 27. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	24,99±5,83	24,12 (12,44-40,09)
GRUP 6	13,25±3,05	12,97 (7,69-18,23)

Tablo 28. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Ileum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	16,25±3,43	16,61 (10,80-22,77)
GRUP 6	17,23±5,55	16,62 (10,01-36,59)

Tablo 29. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	25,86±8,80	23,66 (15,48-47,57)
GRUP 6	11,34±2,53	10,81 (7,12-17,57)

Grup 5 ve grup 6 Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; grup 6' ya ait duodenum, jejenum, ileum ve kolon bölümlerinde grup 5' e göre Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı azalış görülmüştür (Sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$ ve $p=0,002$) (Tablo 30-33).

Tablo 30. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Duodenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	30,05 $\pm$ 9,40	29,31 (13,60-47,93)
GRUP 6	21,04 $\pm$ 4,33	21,37 (12,69-33,28)

Tablo 31. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Jejenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	26,40 $\pm$ 6,75	25,50 (14,44-40,88)
GRUP 6	14,01 $\pm$ 4,92	13,48 (8,55-29,37)

Tablo 32. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Ileum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	26,65 $\pm$ 8,20	26,01 (14,39-39,96)
GRUP 6	20,90 $\pm$ 3,62	21,34 (13,65-27,24)

Tablo 33. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Kolon	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	24,88 $\pm$ 10,01	24,16 (6,54-46,64)
GRUP 6	18,32 $\pm$ 2,37	18,13 (13,62-25,56)

Grup 7 ve grup 8, Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; grup 8' e ait duodenum ve jejunum bölümlerinde grup 7' ye göre Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı düşüş izlenmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Grup 7 ve 8 arasında kolon bölümünde Nöroligin- 1 immunreaktivite yüzdesinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmezken ($p=0,895$), ileumda ise grup 8' de Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdesi artış göstermiştir ($p=0,017$) (Tablo 34- 37).

Tablo 34. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	14,38 $\pm$ 4,52	13,57 (6,76-21,57)
GRUP 8	9,46 $\pm$ 1,83	9,46 (5,81-13,95)

Tablo 35. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	17,53 $\pm$ 3,24	17,63 (11,90-25,80)
GRUP 8	11,33 $\pm$ 3,51	12,10 (4,33-19,53)

Tablo 36. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Ileum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	12,63±3,80	13,05 (6,55-17,40)
GRUP 8	15,46±2,78	16,39 (10,30-19,78)

Tablo 37. Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	10,49±2,87	10,94 (3,96-14,30)
GRUP 8	10,37±3,64	9,76 (5,82-17,04)

Grup 7 ve grup 8, Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; grup 8' e ait jejunum ve ileum bölümlerinde grup 7' ye göre Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde göre anlamlı düşüş izlenmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,009$). Grup 7 ve 8 arasında duodenum ve kolon bölümlerinde Nöroksin II- α immunreaktivite yüzdesinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir (sırasıyla; $p=0,917$ ve $p=0,420$) (Tablo 38-41).

Tablo 38. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin duodenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	14,15±3,66	14,06 (6,19-20,86)
GRUP 8	14,26±4,06	14,27 (6,26-23,64)

Tablo 39. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin jejenuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Jejenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	19,38 $\pm$ 3,25	18,90 (14,63-26,48)
GRUP 8	11,50 $\pm$ 2,26	11,04 (7,60-16,58)

Tablo 40. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin ileuma ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Ileum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	12,18 $\pm$ 3,61	11,89 (5,76-19,68)
GRUP 8	9,68 $\pm$ 2,60	9,43 (4,80-15,79)

Tablo 41. Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinin kolona ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Kolon	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	11,20 $\pm$ 3,06	10,89 (6,29-15,70)
GRUP 8	10,21 $\pm$ 4,45	10,47 (0,20-16,59)

4. 3. Nöroligin-I ve Nöroksin II- α Pozitif Hücre Sayımının Gruplar Arası İstatistiksel Analizleri ve Tanımlayıcı Verileri

Grup 3 ve grup 4, Nöroligin-I pozitif hücre sayıları bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında duodenum, ileum ve kolon bölümleri arasında grup 4' te grup 3' e göre jejenumda grup 3'te grup 4'e göre pozitif hücre sayısında azalma izlense de bu azalma

istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla; $p=0,095$, $p=0,485$, $p=0,117$ ve $p=0,177$) (Tablo 42- 45).

Tablo 42. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	6,33±1,03	6,00 (5,00-8,00)
GRUP 4	5,00±1,41	5,00 (3,00-7,00)

Tablo 43. Jejunum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejunum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	4,50±0,55	4,50 (4,00-5,00)
GRUP 4	5,00±1,10	5,00 (4,00-7,00)

Tablo 44. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 İleum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	6,67±1,97	7,00 (4,00-9,00)
GRUP 4	5,00±1,26	5,50 (3,00-6,00)

Tablo 45. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	6,33±0,82	6,50 (5,00-7,00)
GRUP 4	5,17±1,72	5,00 (3,00-8,00)

Grup 3 ve grup 4 arasında Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında duodenum, jejunum, ileum ve kolon bölümleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir. (Sırasıyla; $p=0,765$, $p=0,818$, $p=0,790$ ve $p=0,769$) (Tablo 46-49).

Tablo 46. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	8,00±0,89	8,00 (7,00-9,00)
GRUP 4	8,17±0,98	8,50 (7,00-9,00)

Tablo 47. Jejunum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Jejunum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	7,50±1,38	7,00 (6,00-10,00)
GRUP 4	7,67±1,37	7,50 (6,00-10,00)

Tablo 48. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Ileum	Ortalama$\pm$Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	8,83 $\pm$ 1,94	8,50 (7,00-12,00)
GRUP 4	8,50 $\pm$ 2,26	8,00 (6,00-12,00)

Tablo 49. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Kolon	Ortalama$\pm$Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 3	8,17 $\pm$ 1,60	8,00 (6,00-10,00)
GRUP 4	8,50 $\pm$ 2,17	8,00 (6,00-12,00)

Grup 5 ve grup 6 arasında Nöroligin- 1 pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 6 duodenum ve jejunum bölümlerinde grup 5'e göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma izlenmiştir (Sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,001$). İleum ve kolon bölümlerinde ise gruplar arasında herhangi bir anlamlılık görülmemiştir (Sırasıyla; $p=0,157$ ve $p=0,155$) (Tablo 50-53).

Tablo 50. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama$\pm$Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	28,33 $\pm$ 4,41	28,50 (22,00-35,00)
GRUP 6	16,67 $\pm$ 3,08	16,50 (13,00-20,00)

Tablo 51. Jejenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	26,50±4,85	25,00 (22,00-35,00)
GRUP 6	10,33±2,34	10,00 (8,00-13,00)

Tablo 52. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 İleum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	16,50±3,62	15,50 (13,00-23,00)
GRUP 6	13,50±3,15	14,00 (10,00-18,00)

Tablo 53. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	32,00±1,41	32,00 (30,00-34,00)
GRUP 6	28,50±5,05	28,00 (23,00-36,00)

Grup 5 ve grup 6 arasında Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 6' ya ait duodenum, jejenum ve kolon bölümlerinde grup 5'e göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,044$, $p=0,002$ ve $p=0,070$). İleum bölümünde ise gruplar arasında herhangi istatistiksel olarak bir anlamlılık izlenmemiştir ($p=0,269$) (Tablo 54- 57).

Tablo 54. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Duodenum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	39,50 $\pm$ 6,72	38,50 (33,00-49,00)
GRUP 6	30,83 $\pm$ 6,27	31,50 (24,00-38,00)

Tablo 55. Jejunum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Jejunum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	29,00 $\pm$ 3,90	27,00 (26,00-34,00)
GRUP 6	12,33 $\pm$ 1,97	13,00 (10,00-15,00)

Tablo 56. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α İleum	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	23,33 $\pm$ 3,39	22,00 (20,00-28,00)
GRUP 6	20,67 $\pm$ 4,41	19,00 (17,00-28,00)

Tablo 57. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II- α Kolon	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 5	40,50 $\pm$ 2,95	40,00 (36,00-45,00)
GRUP 6	37,00 $\pm$ 3,03	36,50 (33,00-41,00)

Grup 7 ve grup 8 arasında Nöroligin- 1 pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 8 jejunum bölümünde grup 7'ye göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma izlenmiştir ($p=0,004$). Gruplar arası duodenum, ileum ve kolon bölümlerinde ise pozitif hücre sayısında azalma izlense de istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmemiştir (Sırasıyla; $p=0,081$, $p=0,442$ ve $p=0,081$) (Tablo 58-61).

Tablo 58. Duodenum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	16,33±2,94	17,50 (11,00-19,00)
GRUP 8	13,33±2,34	13,50 (10,00-17,00)

Tablo 59. Jejunum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Jejunum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	26,83±7,83	23,00 (21,00-41,00)
GRUP 8	10,83±1,72	11,00 (8,00-13,00)

Tablo 60. İleum Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 İleum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	13,67±3,01	14,50 (10,00-17,00)
GRUP 8	12,50±1,87	12,50 (10,00-15,00)

Tablo 61. Kolon Nöroligin- 1 pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroligin- 1 Kolon	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	16,50±2,17	16,00 (14,00-20,00)
GRUP 8	13,83±2,56	14,00 (10,00-18,00)

Grup 7 ve grup 8 arasında Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 8 jejunum, ileum ve kolon bölümünde grup 7'ye göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma izlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$ ve $p=0,005$). Gruplar arası duodenum bölümünde Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,453$) (Tablo 62- 65).

Tablo 62. Duodenum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Duodenum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	15,00±2,61	15,00 (11,00-19,00)
GRUP 8	13,67±3,27	13,00 (10,00-18,00)

Tablo 63. Jejunum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Jejunum	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	20,17±3,19	20,00 (15,00-24,00)
GRUP 8	6,50±0,84	6,00 (6,00-8,00)

Tablo 64. İleum Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α İleum	Ortalama$\pm$Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	15,00 $\pm$ 2,53	14,50 (12,00-18,00)
GRUP 8	9,83 $\pm$ 0,41	10,00 (9,00-10,00)

Tablo 65. Kolon Nöroksin II- α pozitif hücre sayımına ait tanımlayıcı verileri gösteren tablo

Nöroksin II-α Kolon	Ortalama$\pm$Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)
GRUP 7	33,67 $\pm$ 3,39	33,00 (30,00-39,00)
GRUP 8	25,33 $\pm$ 4,41	26,00 (20,00-32,00)

Grup 1 ve 2’de nöroligin-1 ve nöroksin II- α tutulumları görülmesine rağmen immunreaktivitenin çok düşük olması nedeniyle verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılamamıştır. Ancak deney gruplarına ait immunohistokimyasal görüntüler bölümünde örnek tutulumlar resimlerde gösterilmiştir (Şekil 9-14).

Tüm bu sonuçlar doğrultusunda, Nöroligin -1 ve Nöroksin II- α immunreaktivite yoğunluk yüzdeleri ile pozitif hücre sayımının gruplar arası istatistiksel analizleri birlikte değerlendirildiğinde:

Grup 4’ e ait duodenum, jejunum ve kolon bölümlerinde grup 3’ e göre nöroligin-1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde anlamlı düşüş izlenmiştir. İleum bölümlerinde de immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesi bakımından ileumda ve pozitif hücre sayısında ise tüm bölümlerde azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir. Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde grup 4’ e ait duodenum, jejunum ve kolon bölümlerinde grup 3’ e göre anlamlı düşüş dikkati çekmiştir, ileum bölümünde ise istatistik olarak bir anlamlılık görülmemiştir ve pozitif hücre sayılarında ise duodenum,

jejunum, ileum, kolon bölümlerinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir.

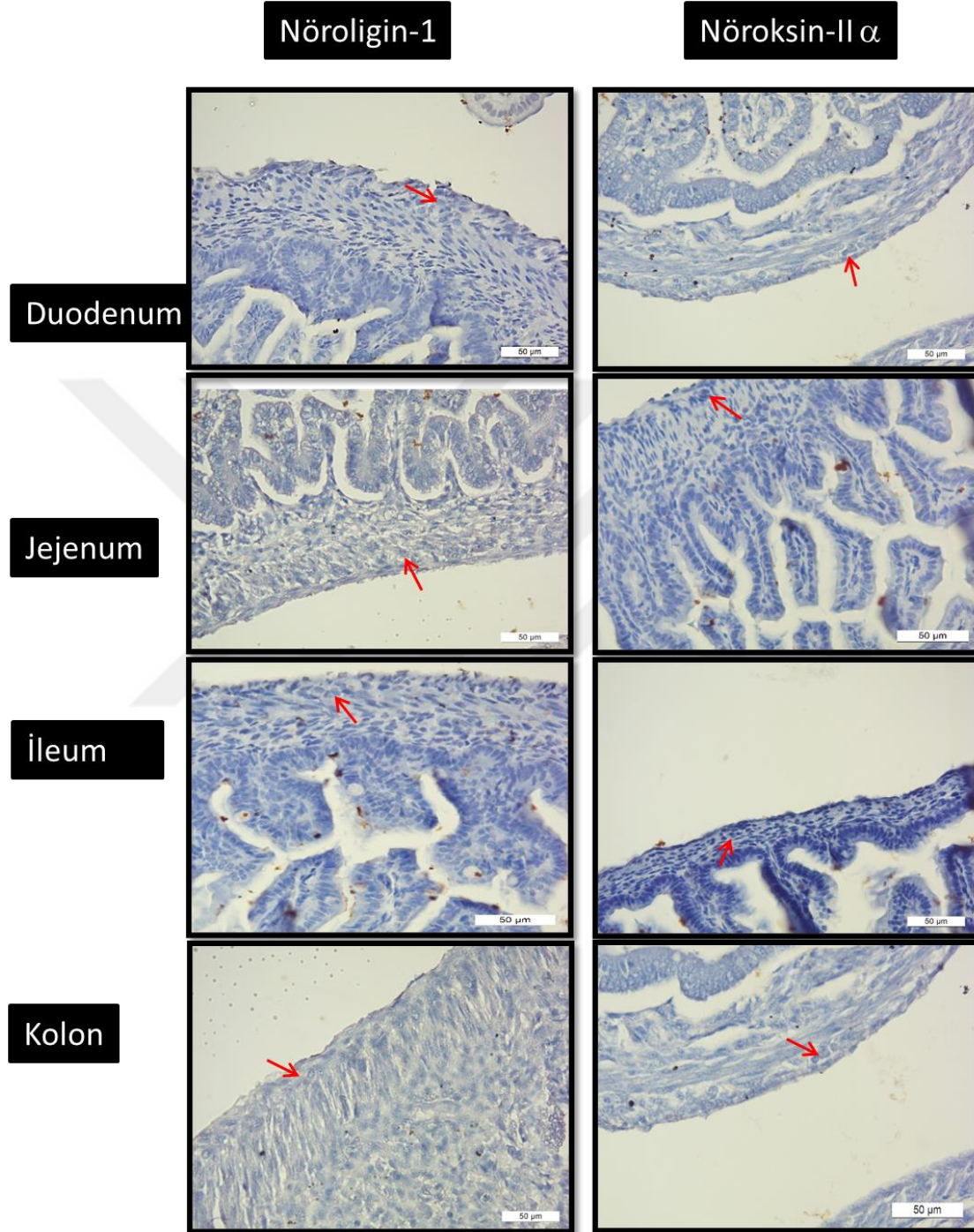
Grup 6' ya ait duodenum, jejunum ve kolon bölümlerinde grup 5' e göre Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde ve grup 6 duodenum ve jejunum bölümlerinde grup 5'e göre pozitif hücre sayısında anlamlı azalış dikkati çekmiştir. Grup 5 ve 6 arasında ileum bölümünde Nöroligin- 1 immunreaktivite yüzdesinde, ileum ve kolon bölümlerinde pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir. Grup 6' ya ait duodenum, jejunum, ileum ve kolon bölümlerinde grup 5' e göre Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde ve duodenum, jejunum, kolon bölümlerinde pozitif hücre sayısında anlamlı azalış görülmüştür.

Grup 8' e ait duodenum ve jejunum bölümlerinde grup 7' ye göre Nöroligin- 1 immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde göre anlamlı düşüş izlenmiştir. Grup 7 ve 8 arasında kolon bölümünde Nöroligin- 1 immunreaktivite yüzdesinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmezken, ileumda ise grup 8' de Nöroligin- 1 immunreaktivite yoğunluk yüzdesi artış göstermiştir. Nöroligin- 1 pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 8 jejunum bölümünde grup 7'ye göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma izlenmiştir . Gruplar arası duodenum, ileum ve kolon bölümlerinde ise pozitif hücre sayısında azalma izlense de istatistikselolarak bir anlamlılık görülmemiştir. Grup 8' e ait jejunum ve ileum bölümlerinde grup 7' ye göre Nöroksin II- α immunreaktivitesi yoğunluk yüzdesinde göre anlamlı düşüş izlenmiştir. Grup 7 ve 8 arasında duodenum ve kolon bölümlerinde Nöroksin II- α immunreaktivite yüzdesinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık izlenmemiştir. Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 8 jejunum, ileum ve kolon bölümünde grup 7'ye göre pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak azalma izlenmiştir. Gruplar arası duodenum bölümünde Nöroksin II- α pozitif hücre sayıları açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık görülmemiştir

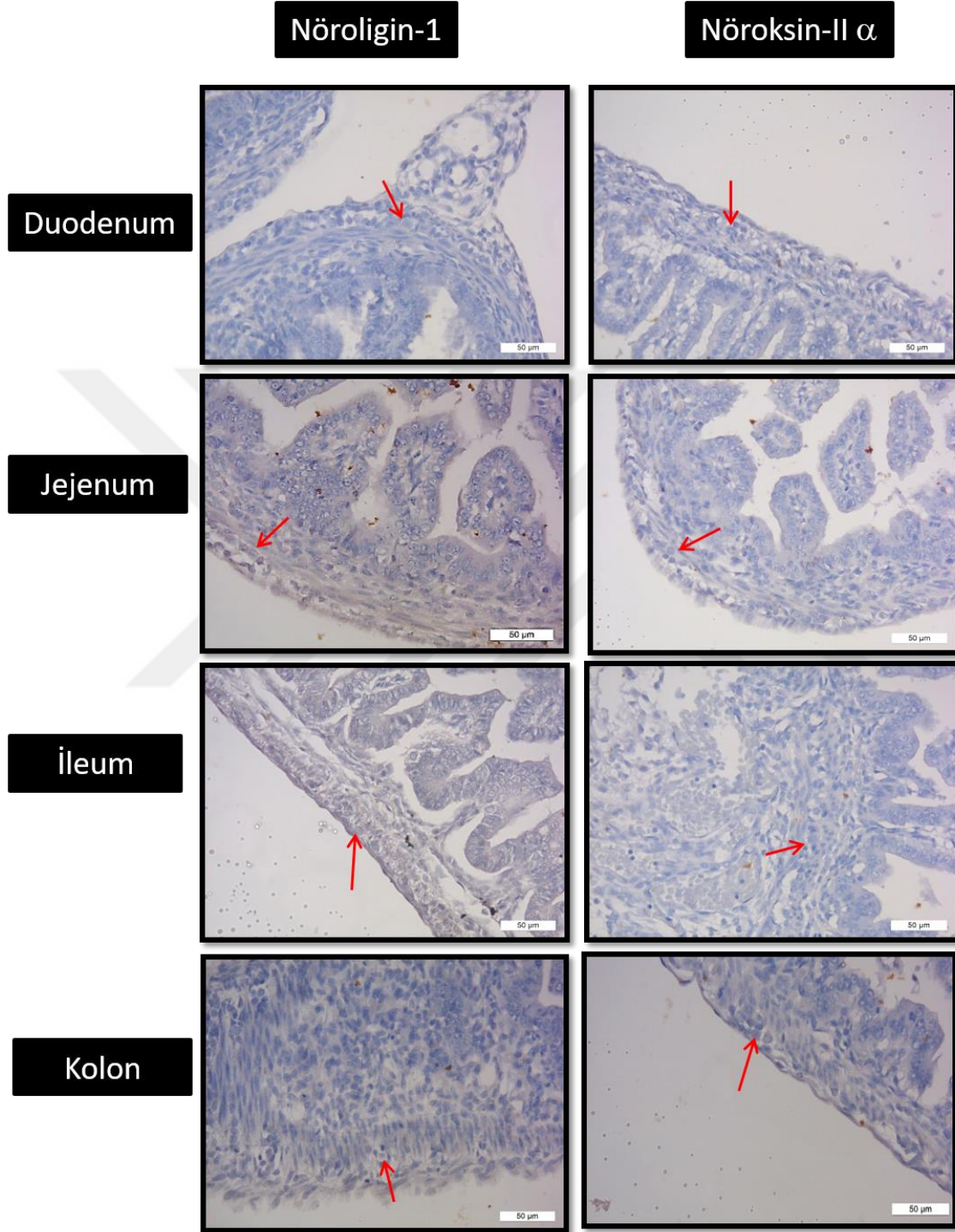
4. 4. Deney Gruplarına Ait İmmunohistokimyasal Görüntüler

8 deney grubunda duodenum, jejunum, ileum, kolonda bulunan plexus myentericus'ta pozitif olarak boyanmış Nöroligin-1 ve Nöroksin II- α hücrelerinin immunohistokimyasal görüntülerinden örnekler şekil 8-19'de verilmiştir.

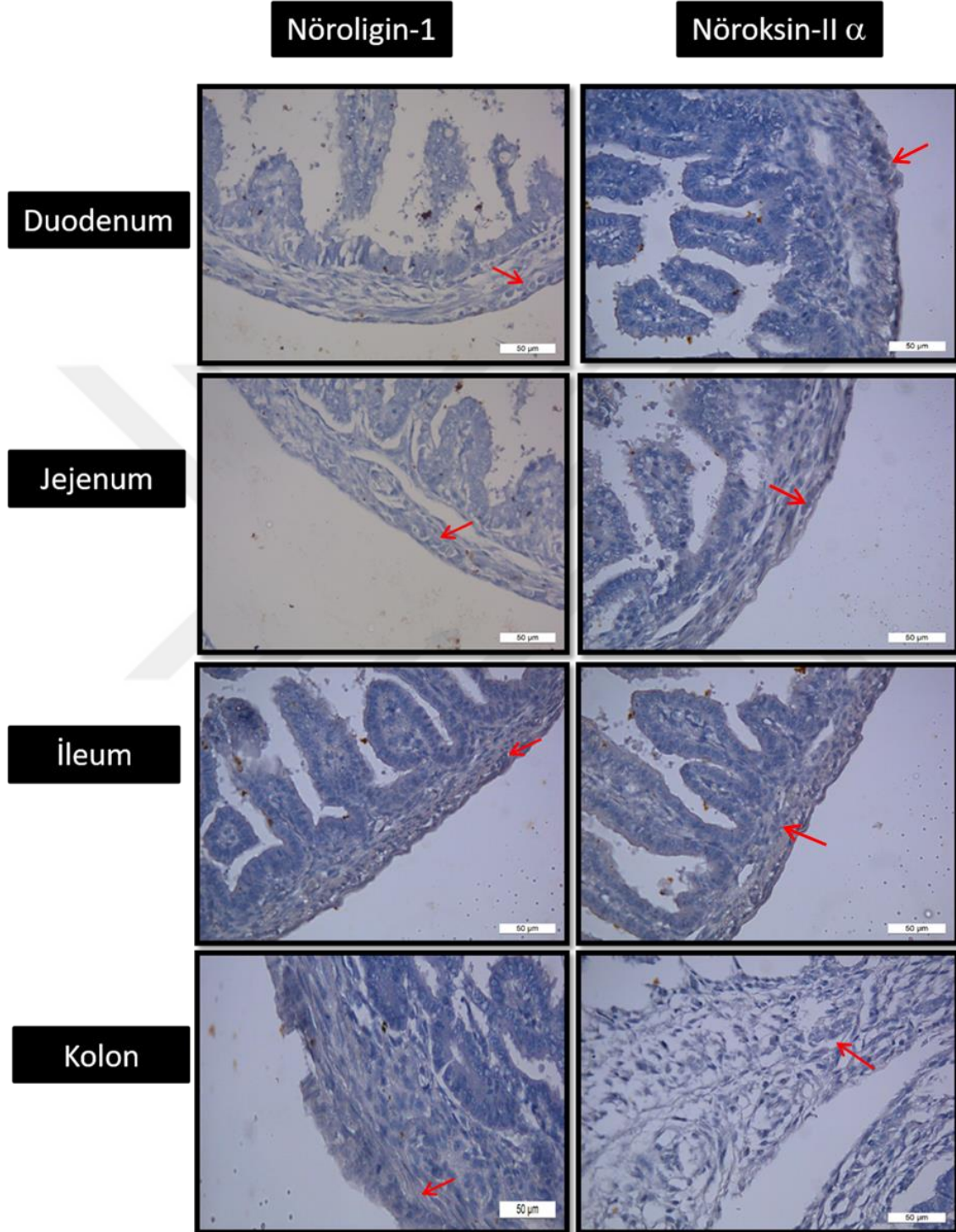
Şekil 9. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 1A, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



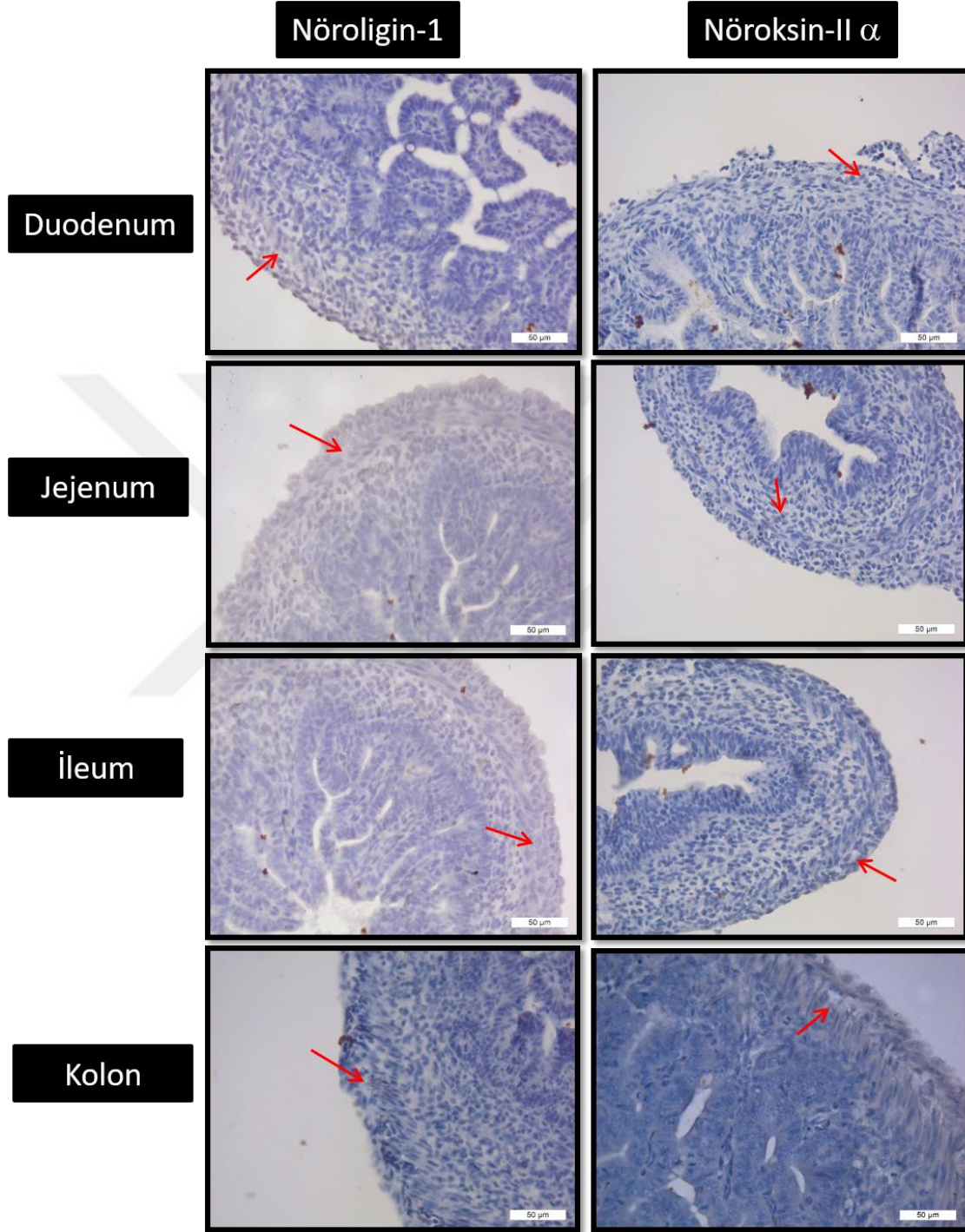
Şekil 10. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) görülmekte (Grup 1B, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



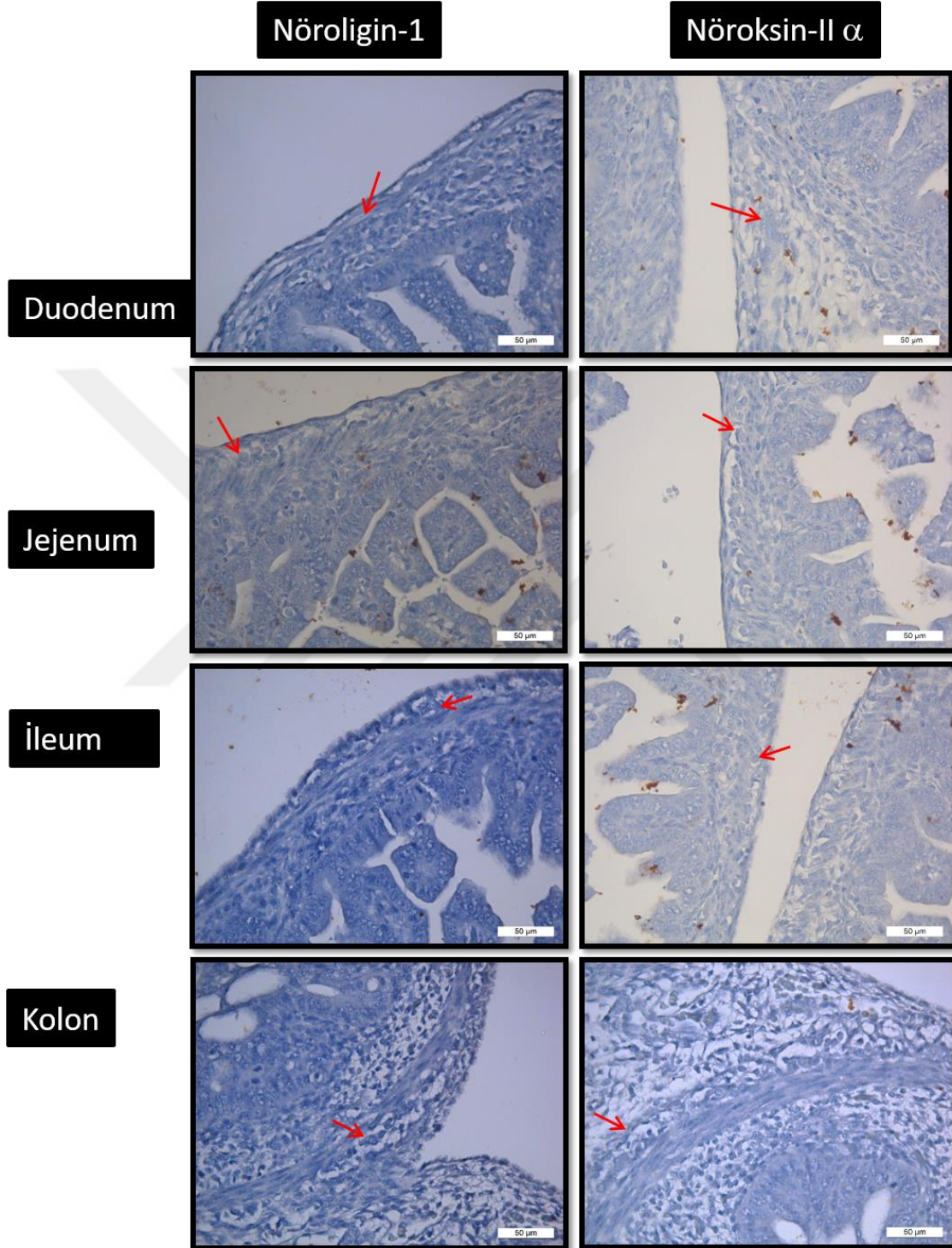
Şekil 11. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 1C, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



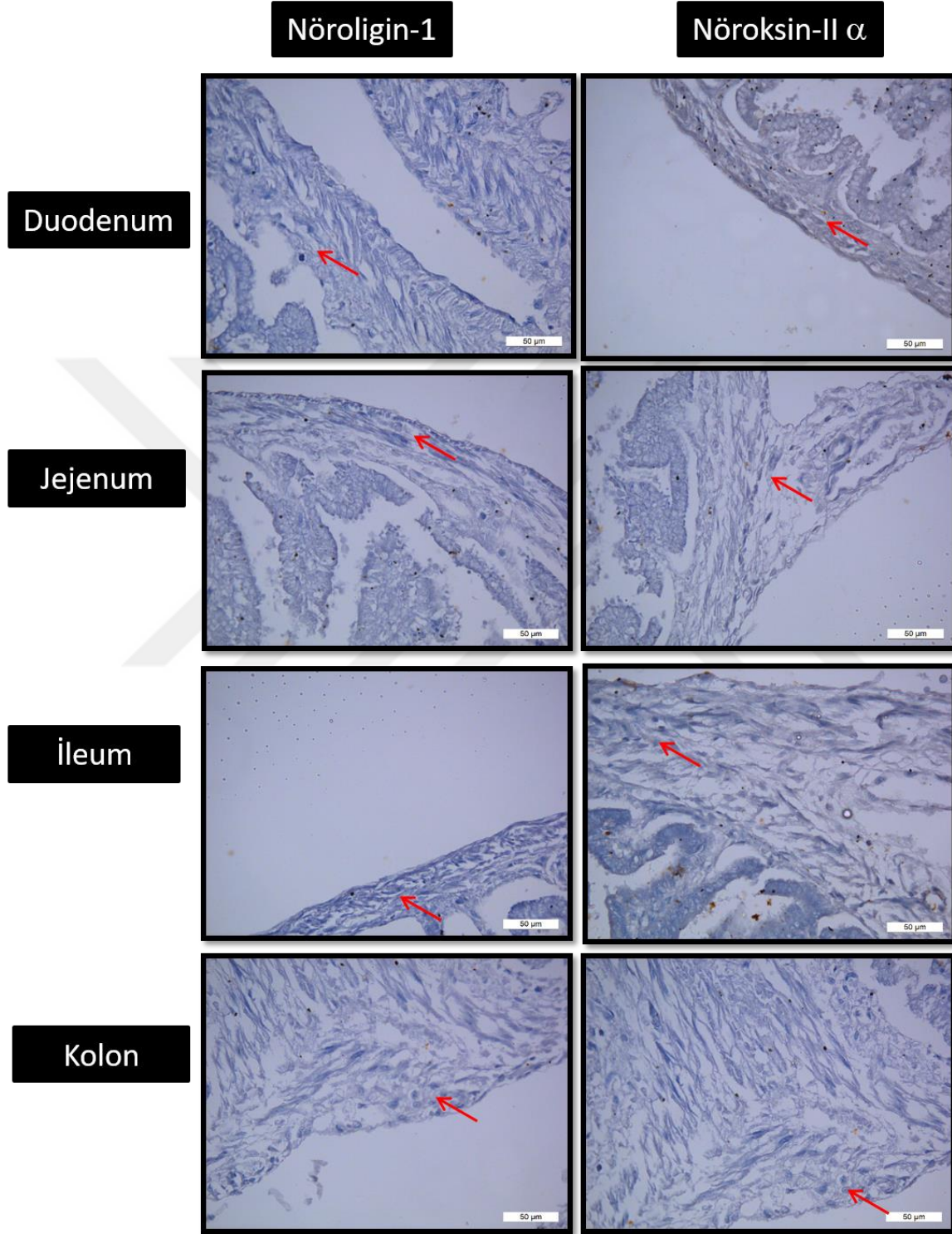
Şekil 12. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2A, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



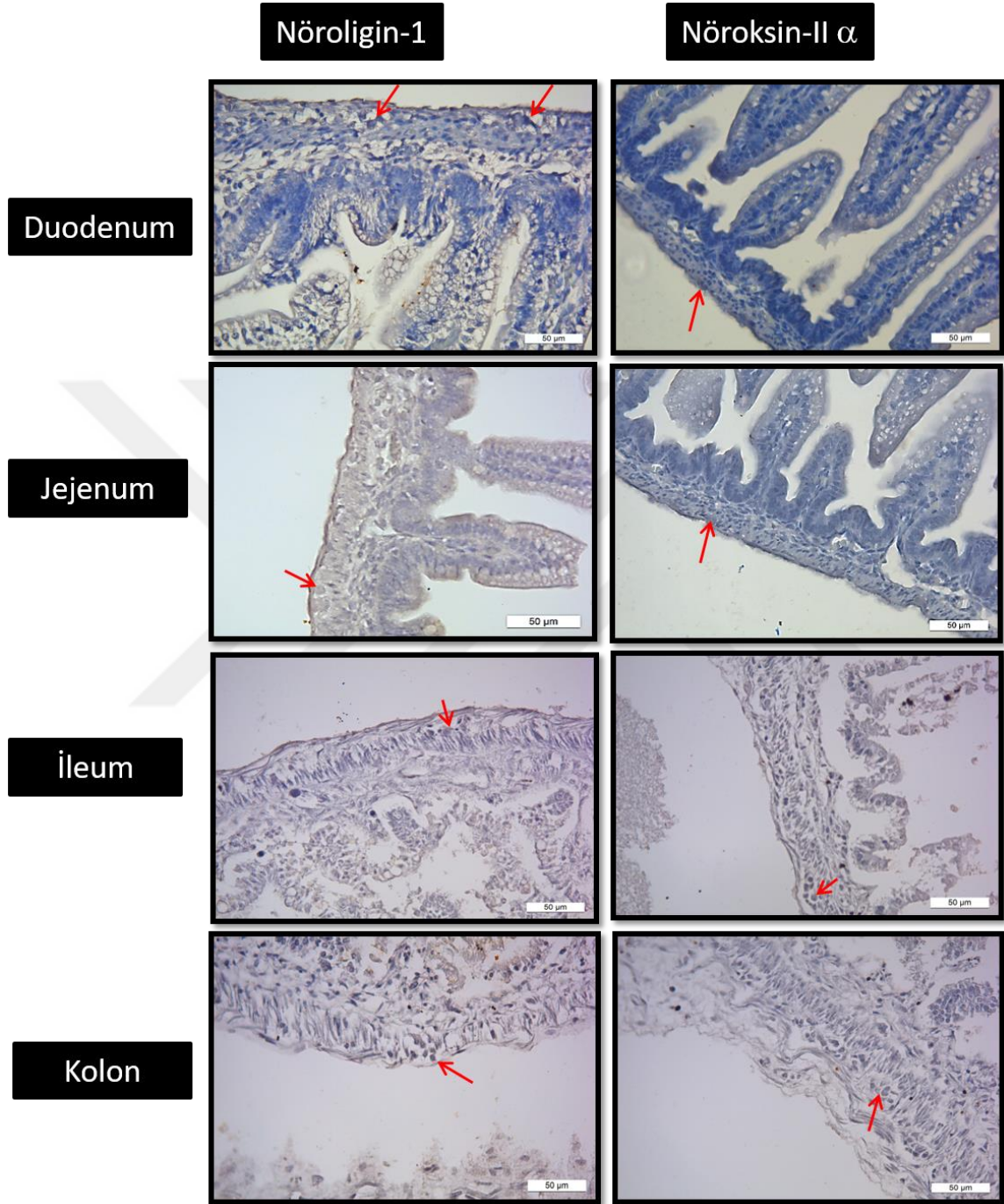
Şekil 13. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2B, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



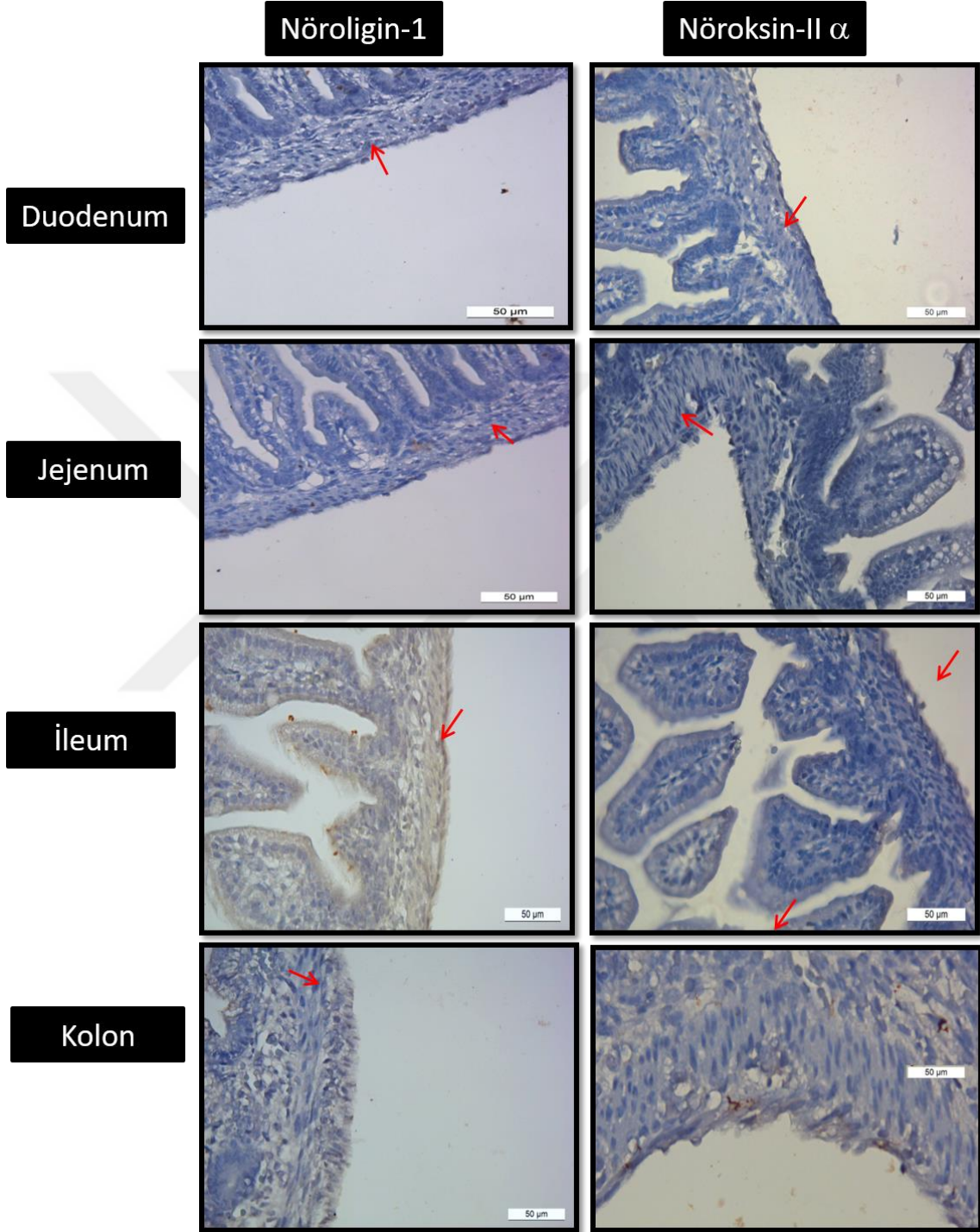
Şekil 14. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 2C, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



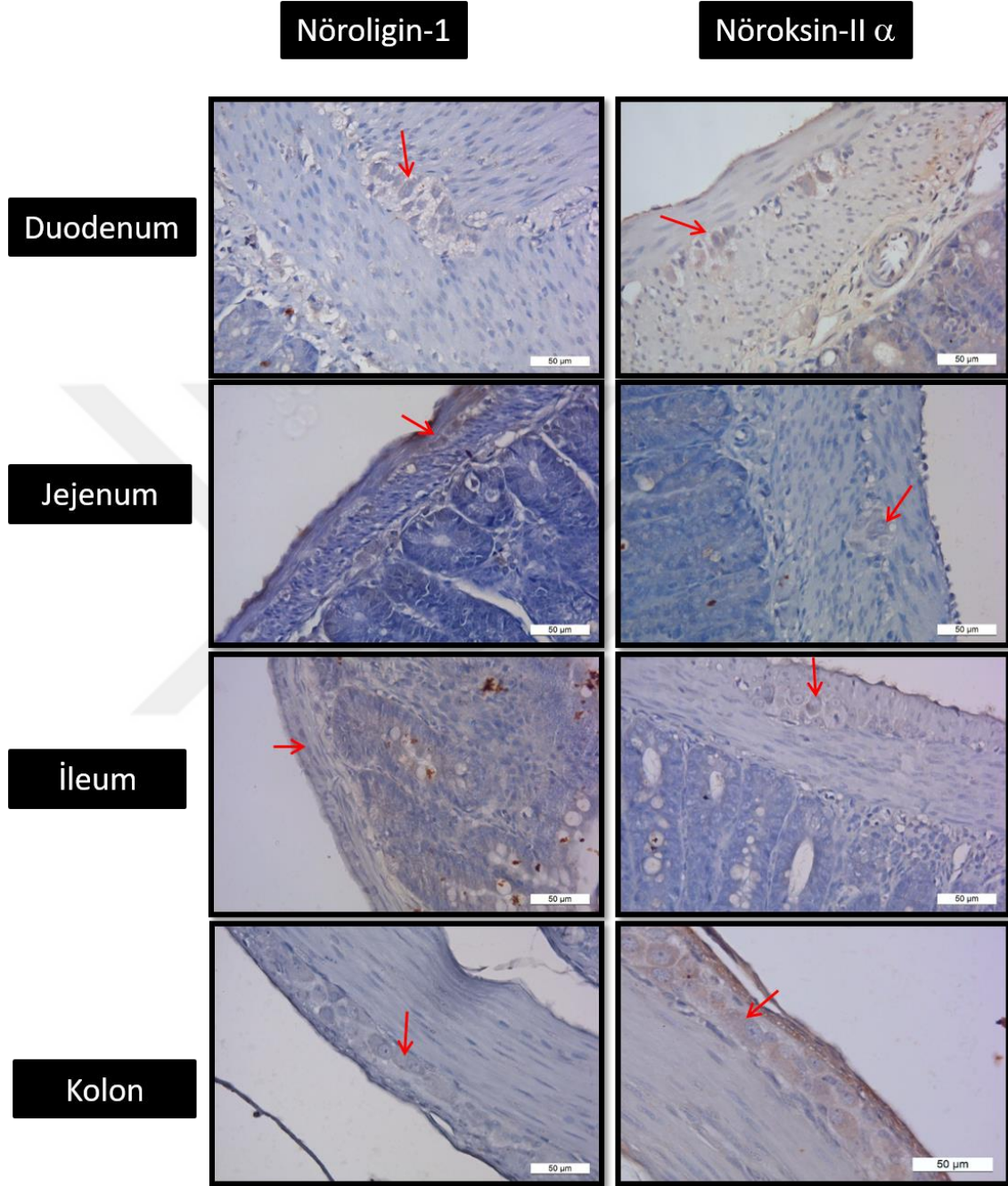
Şekil 15. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 3, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



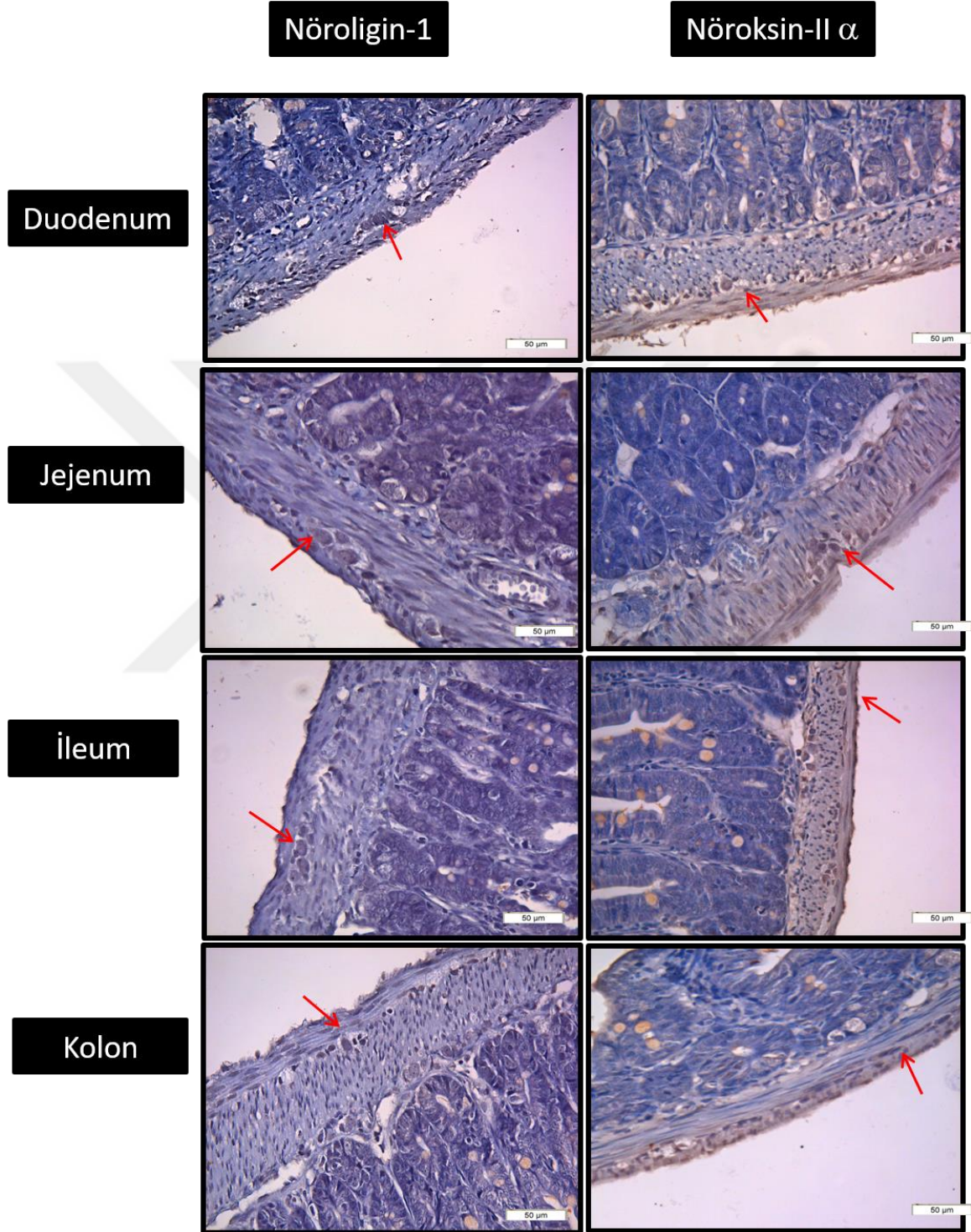
Şekil 16. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 4, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



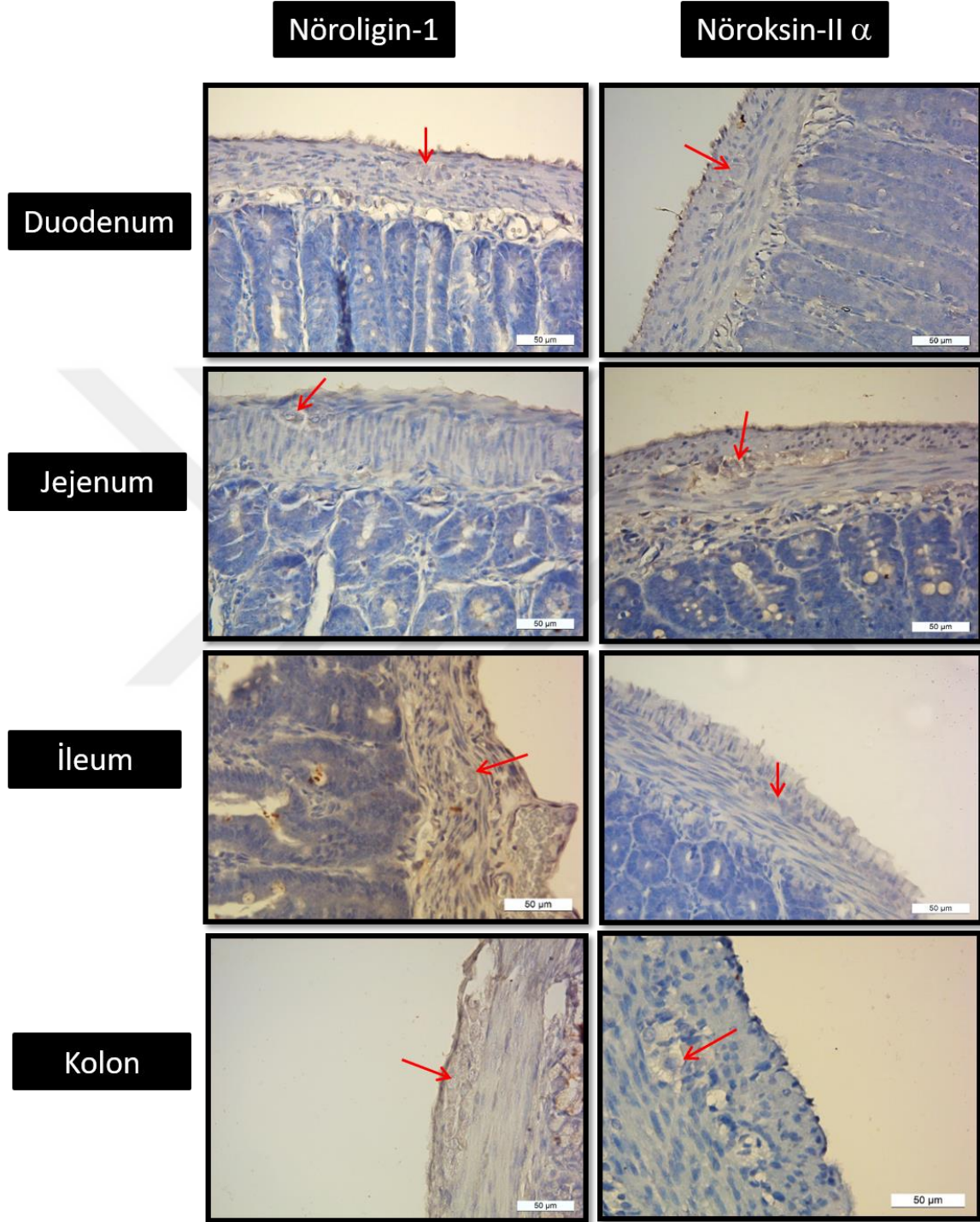
Şekil 17. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik plexuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 5, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



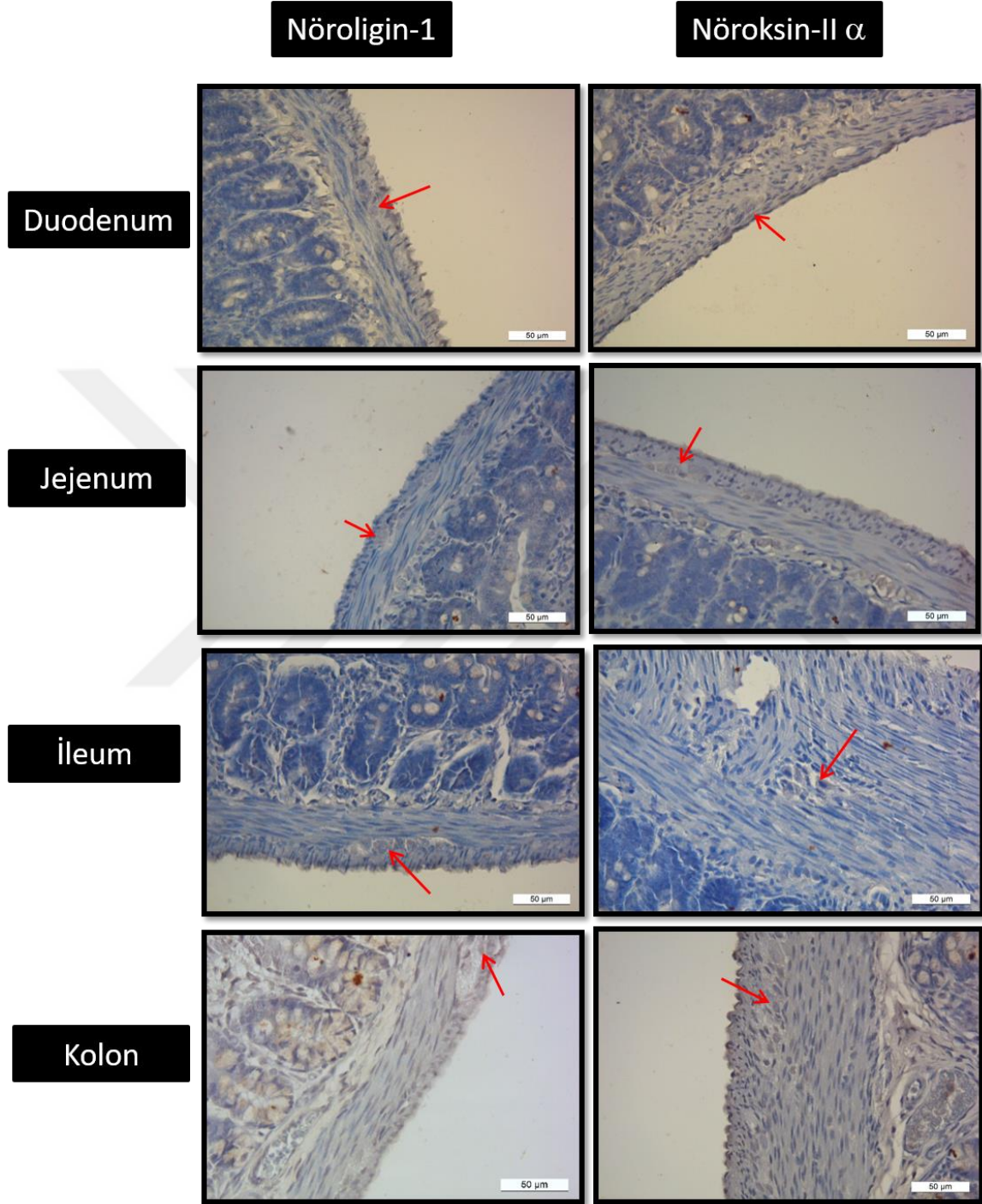
Şekil 18. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 6, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



Şekil 19. Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 7, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



Şekil 20 Bağırsak bölümlerine ait Nöroligin-1 and nöroksin II α immunohistokimyasal görüntüleri ve myenterik pleksuslar (kırmızı ok) izlenmekte (Grup 8, HE&DABx40, Scale bar= 50 μ m).



Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar SPSS 21.0 istatistik programı ile yapılmıştır. Elde edilen sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiş; $p < 0,05$ ise nonparametrik testler, $p > 0,05$ ise parametrik testler uygulanmıştır. Sonrasında gruplar arası karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda $p \leq 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.





5. TARTIŞMA

Nöroliginler post-sinaptik ve nöroksinler pre-sinaptik alanda eksprese edilir [42]. Bunlar, nöronlar arasında sinyal aktarımı için proteinlerin salgılanmasını sağlayarak MSS sinaptogeneze aracılık edilmesini koordine ederler [43,44]. Transsinaptik nöroksin nöroligin kompleksinin in vitro olarak fonksiyonel sinaps oluşumuna katıldığı [84, 85] ve MSS'deki Ca^{2+} kanallarına aracılık ederek sinapsların fonksiyonel organizasyonu için gerekli olduğuna dair pek çok çalışma yapılmıştır [86].

Nöroksin ve nöroliginin parçalanması, otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi bilişsel bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur [87-89]. Gastrointestinal (GI) disfonksiyon genellikle otizm spektrum bozukluğu tanısı konan kişiler tarafından bildirilir, ancak nedeni bilinmemektedir. Nöroligin-3 dahil sinaptik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar otizm ile ilişkilidir. Nöroligin-3 mutant (Nlgn3 $-/-$) farelerde beyin fonksiyonları değiştirmiştir. Ancak enterik sinir sisteminin değiştirilip değiştirilmediği bilinmemektedir. Leembruggen ve ark. [90] yapmış oldukları çalışmada, Nlgn3 $-/-$ farelerde GI sistemin yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Jejunum veya kolondaki villus yüksekliği veya kript derinliğinde yabanıl ve Nlgn mutant tip fareleri arasında anlamlı morfolojik bir fark bulamamışlardır. Nlgn3 ifade ediliminin genetik olarak silinmesinin enterik nöronları etkileyip etkilemediğini belirlemek için, myenterik plexus nöral belirteçler ile boyanmış, Nlgn3 $-/-$ farelerinde jejunum, proksimal orta ve distal kolon bölgelerinde pan-nöronal marker Hu eksprese eden benzer sayıda nöron varlığını saptanmış, ayrıca, yabanıl fare ve Nlgn3 $-/-$ fareleri arasında nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS +) veya kalretinin (CalR +) motor nöronları ve internöron sayılarında hiçbir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise, perinatal stresin farklı bağırsak bölümlerindeki plexus myentericusta bulunan nöroligin- nöroksin sinaptik proteinleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır ve genel bir değerlendirme yapıldığında prenatal stresin duodenum, jejunum, ileum, kolon duvar kalınlığını, epitel yüksekliğini, kript derinliğini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Postnatal stresin ise, duvar kalınlıkları, epitel yükseklikleri ve kript derinliklerinde negatif yönde etki göstererek azalttığı genel sonucuna varılmıştır.

ESS gelişiminin kusurları doğuştan ve sonradan maruz kalınan etkiler sonucu oluşmaktadır [91]. Hirschsprung hastalığı, ESS'nin en karakteristik doğum kusurudur. Çoklu genlerdeki mutasyonlar, terminal bağırsağın değişken uzunluklarında gangliyonların tamamen

yokluğuna yol açar [92]. Zhang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada [90], HSCR'de ESS'ndeki nöroksinin ve nöroligin regülasyonunun ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır. Bu iki sinaptik protein, normal segmentlere kıyasla aganglionik ve transisyonel segmentlerde önemli ölçüde aşağı regüle edilmiştir, bu da ESS sinapsını tetiklemek için nöroksinin ve nöroligin gerektiğini göstermiştir. MSS ve ESS arasındaki bu çift yönlü iletişim temelinde Wang ve ark. nöroligin-nöroksinin hakkında yaptıkları çalışmada, nöroliginlerin fare, kobay ve HSCR'li insanların mezenterik plexusundaki postsinaptik nöronlar üzerinde eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır [93].

Sinapslar ve nöron devreleri fonksiyonel ESS'nin hayati bir yapıya sahiptir. Nöroksinin ve nöroligin etkileşimi hem presinaptik hem de postsinaptik terminallerin farklılaşmasını indükler ve hem eksitatör hem de inhibitör sinapsın sinaptogenezini sağlayarak, dengenin *in vitro* olarak korunmasını sağlar [40, 93]. Nöroliginin aşırı ekspresyonu, hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapsların sayısını artırırken, nöroliginin RNA etkileşimi aracılığıyla baskılanması veya çözünür nöroksinlerle nöroligin-nöroksinin kompleksinin bloke edilmesi hem uyarıcı hem de inhibitör sinapsların sayısını azaltır [94]. Wang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada [46], nöroligin-1 ve nöroksinin II'nin ekspresyon seviyeleri, embriyonun büyümesi ile birlikte kademeli olarak artmış ve embriyonun sonraki evresinde ESS gelişimi ile zamansal bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir. Dolayısıyla, artan ekspresyonlar nöron devrelerinde daha işlevsel bir sinaps tetikleyebilir ve uyarıcı ile inhibitör sinapslar arasındaki dengeyi koruyabilir. Bizim çalışmamızda ise grup 3 ve grup 5'ten alınan sonuçlar değerlendirildiğinde aynı sonuca ulaşılmıştır. Grup 3, prenatal ya da postnatal stres uygulanmamış yavruları içermektedir ve yavrular doğdukları gün sakrifiye edilmiştir; grup 5, prenatal ya da postnatal stres uygulanmadan postnatal 21. günde sakrifiye edilen yavruları içermektedir; grup 7 ise prenatal stres uygulanmış, postnatal stres uygulanmamış ve postnatal 21. günde sakrifiye edilmiş yavruları içermektedir. Buna göre toplam nöroligin-1 ve nöroksinin II'nin ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında grup 3 ve grup 5 arasında yavrunun postnatal büyümesi ile protein ekspresyon seviyesinin hızlı bir artış gösterdiği, buna karşılık grup 3 ve grup 7 karşılaştırıldığında ise, grup 7'ye uygulanmış olan prenatal stresin protein ekspresyon seviyesindeki artışı düşürdüğü gözlemlenmiştir. Yani normal koşullarda postnatal büyüme ekspresyon seviyesini hızla artırırken, prenatal stres bu hızlı artışı sekteye uğratmıştır.

MSS ile ESS arasında çift yönlü iletişim olduğu genellikle kabul edilmektedir. Gerçekten de, beyin bağırsak aktivitesini tespit eden afferent sinirler tarafından sürekli olarak bilgilendirilirken, psikolojik durumun veya stresin bağırsak fonksiyonu üzerinde büyük bir etkisi olduğu bilinmektedir [96].

Stres, bağışıklık yanıtı, inflamasyon ve HPA eksenini dahil olmak üzere erken doğumla ilişkili birçok faktörü etkileyen iyi bilinen bir risk faktörüdür [96]. Hayvan çalışmaları, yenidoğan yaşamında ve bağırsak mikrobiyomunda stres kaynaklı değişikliklerin sağlık üzerinde uzun süreli önemli etkilerinin olabileceği fikrini desteklemektedir.

Anneden ayırma stresi, enterik sinir sisteminde dinamik yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indükler [97,98]. Örneğin, anneden ayırma, çocuklarda sinir yoğunluğunu ve sinaptogenezi artırır, ancak bu etkiler yetişkinlikte mevcut değildir [97]. Buna karşılık, kolondaki nöron işaretleyicisi PGP 9.5 (anti-protein gen ürünü 9.5) seviyeleri, anneden ayırma stresi yaşamış hayvanlarda yetişkinlikte artar, ancak gençlerde mevcut değildir. İlginç bir şekilde, erken yaşam stresinin enterik sinir sistemi gelişimini cinsiyete bağlı bir şekilde etkilediği, kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [83]. Maternal ayırma, artan dışkı pellet sayısı ve azalan bağırsaklardan toplam geçiş süresi ile gösterildiği üzere; strese yanıt olarak bağırsak hareketliliğini artırır [99]. Maternal ayrılma stresine maruz kalan sıçanların kolorektal distansiyon sırasında viseral hiperaljezi gösterdiği yaygın olarak bildirilmiştir [100].

Anneden ayrılmış sıçanlarda, dekstran sülfat sodyum veya 2,4,6-trinitrobenzensülfonik asite bağlı kolitten sonra stressiz hayvanlara göre daha fazla kolon hasarı görülmüş ve sonuç olarak, deneysel kolite daha duyarlı olduklarını göstermişlerdir [101-103]. Maternal ayrılmanın, iyonların ve makromoleküllerin bağırsakta uzun süreli olarak paraselüler ve transselüler hipergeçirgenliğine sebep olduğuna dair kanıtlar vardır [99]. Anneden ayırma stresi yaşamış sıçanlarda, yetişkinlikte yeni strese maruz kalmak, bağırsak hipergeçirgenliğini güçlendirmiştir [104, 105]. Ayrıca, akut maternal ayrılmanın, makromoleküllerin kolon mukozası boyunca hemen geçişini indüklediği ve bağırsak epitelyumuna nüfuz eden bakteri sayısının artmasına neden olabileceği gösterilmiştir [99]. Annelerinden ayırma stresine maruz bırakılan sıçan yavrularında, kolon mukozasının geçirgenliğinin arttığı ve kolon dokusu ile dalak translokasyonuna bakteriyel tutunmanın arttığı gösterilmiştir [106]. Ek olarak, maternal olarak ayrılmış hayvanların, azalmış kript uzunluğu ve değişen sayıda goblet hücresi dahil olmak üzere kolon doku hasarını

sergilediği ve epitelyal hücre proliferasyonu ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir [99]. Bizim çalışmamızda da grup 6'da (prenatal stres uygulanmamış, doğumdan elde edilen yavrulara 2.-21. günler arasında anneden ayırma postnatal stresi uygulanmıştır) yapılan morfolometrik ölçümler sonucunda, kontrol grubu olan grup 5 (prenatal ve postnatal stres uygulanmamış grup)'e göre duodenum, jejunum, ileum ve kolon dokusunda epitel yüksekliğinde ve duvar kalınlığında düşüş saptanmıştır. Ayrıca prenatal dönemde hareketsiz bırakma, postnatal dönemde anneden ayırma stresi uygulanmış grup grup 8'de kontrol grubu olan grup 7 (prenatal dönemde hareketsiz bırakma stresi uygulanmış, postnatal dönemde stres uygulanmamış hayvanların bulunduğu grup)'ye göre kolonda kript derinliklerinde azalma görülerek, bu çalışma ile aynı sonuca varılmıştır.

Psikolojik stres ve ince bağırsak motilitesi arasındaki ilişki yaklaşık 20 yıldır varsayılmaktadır. Çeşitli stres faktörleri, farklı mekanizmalar yoluyla ince bağırsak hareketliliğini etkileyebilir. Muelas ve arkadaşları [107], hareketsiz bırakma stresinin hem açlık sırasında, hem de yemekten sonra ince bağırsak hareketliliğini arttırdığını göstermiştir. Tsukada ve ark. [108-109], ince bağırsak geçişinin hareketsiz bırakma stresi ile önemli ölçüde inhibe olduğunu, ancak ayak şoku stresiyle inhibe olmadığını göstermiştir. Meddings ve Swain [111] psikolojik stresin gastrointestinal sistemin tüm bölgelerinin geçirgenliğini artırabildiğini göstermiştir. Bu, Crohn hastalığında stres kaynaklı olarak hastalığın nüks etmesi için potansiyel mekanizmayı sağlar. Saunders ve ark. [111], akut stresin jejunum epitel yapısını değiştirdiğini bildirmişlerdir. Hem fiziksel stres (2 saat soğukta tutma stresi), hem de psikolojik stres (1 saat sudan kaçınma stresi) bağırsağın iyonik ve makromoleküler geçirgenliğini arttırmıştır. Santos ve ark. [112], kronik stresin (5 gün boyunca sudan kaçınma stresi veya sahte stres [1 saat/ gün]) epitelyal bariyer defektine ve epitelyal mitokondriyal hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Soderholm ve ark. [113], kronik psikolojik stresin bağırsak lümen bakterilerine karşı mukozal savunmaları bozarak bağırsak iltihabında bir başlangıç faktörü olabileceğini göstermiştir. Kronik stres (devam eden yaşam stresinin bir modeli olarak sudan kaçınma stresi veya sahte stres) ileum ve kolonda bariyer disfonksiyonuna (artmış makromoleküler geçirgenlik ve mukusun tükenmesi) ve epitelyal hücrelerde (genişlemiş mitokondri ve otofagosomların varlığı) yapısal değişikliklere neden olmuştur. Schiffrin ve ark. [114], annenin bağırsak bariyerinin gelişimsel durumunun, yeni doğan ince bağırsak mukozasının bakteriyel mikro-ortamının önemli bir regülatörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ford ve

ark. [115], psikolojik stresin neden olduğu kaygının bağırsak timpanitleri ve abdominal distansiyon gibi kolonik semptomları artırabildiğini göstermiştir.

Stresin enflamasyonu etkilediğı kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, oksidatif hasara sebep olması önemli olabilir. Sıçanlarda sistemik oksidatif hasar kısıtlama stresi ile indüklenebilir [116]. Hareketsiz bırakma stresi hem plazmanın hem de serebral korteksin lipid peroksidasyonunu artırır ve plazma antioksidanlarını azaltır [117]. Stresin neden olduğı oksidatif hasarın inhibisyonu, örneğin azaltılmış glutatyon gibi antioksidan bileşiklerin uygulanmasıyla sağlanabilir [118]. Çalışmamızda, prenatal stres olarak uygulanan hareketsiz bırakma stresi sonucunda yapılmış olan morfometrik ölçüm analizlerine göre, stres gruplarında kontrol gruplarına kıyasla, stres gruplarında da stres sürelerine göre bir değerlendirme yapıldığında stres süresi uzatıldığında genel bağırsak duvar kalınlığı, epitel yüksekliği, kript derinliğinde bir artış olduğı sonucuna varılmıştır.

Bağırsak mikrobiyotası çevreye karşı oldukça duyarlıdır ve uyarılabilir bağırsak sendromu ve obeziteden, depresyon ve otizme kadar değışen koşullar altında kompozisyonunda pek çok değışiklikler tanımlanmıştır [119-122]. Özellikle, diyet ve stresli deneyim dahil olmak üzere erken yaşamdaki değışimler bağırsak mikrobiyotasında daha sonraki yaşamda sağlıktan hastalığa doğru bir eğilim şekillendirir [123].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prenatal dönemde maruz kalınan immobilizasyon stresi sonrasında yapılan morfolometrik analizlere göre, duvar kalınlığının, epitel yüksekliğinin ve kript derinliğinin kontrol gruplarına göre artış gösterdiği bulunmuştur. Stres gruplarında da stres sürelerine göre bir değerlendirme yapıldığında, stres süresi uzatıldığında genel olarak bağırsak duvar kalınlığında yine bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. Postnatal stres modeli olarak uygulanan anneden ayırma stresi sonuçlarına göre; postnatal 2.-21. günler arasında anneden ayırma stresi uygulanan yavrularda yapılan morfolometrik analizler sonucunda, kontrol grubuna göre duodenum, jejunum, ileum ve kolon dokusunda epitel yüksekliğinde ve duvar kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca hem prenatal dönemde hareketsiz bırakma, hem de postnatal dönemde anneden ayırma stresi uygulanmış sıçanlarda, sadece prenatal dönemde hareketsiz bırakma stresi uygulanan gruba göre kolondaki kript derinliklerinde azalma görülmüştür. Genel bir değerlendirme ile postnatal stresin farklı bağırsak bölümlerinde yapılan morfolometrik ölçümlerde düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Stres gruplarında genel olarak kontrol gruplarına göre immunreaktivite yoğunluk yüzdelerinde ve pozitif hücre sayılarında düşüş dikkat çekicidir. Bu düşüşte prenatal ve/veya postnatal stresin bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

ESS’de meydana gelen işlev bozuklukları, kişilerde gastrointestinal problemlerin yanı sıra depresyon ve anksiyete benzeri belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Stres maruziyeti, sağlıklı yeme alışkanlığının da uyarılmasıyla birlikte diğer vücut fonksiyonlarında bozukluklara yol açmaktadır. Bu nedenle, ortalama ömrü çok uzamış olan gelişmiş ülkelerde, beyin ile ortak özellikleri olan ve fiziksel ile ruhsal sağlık üzerinde son derece önemli rollere sahip olan ESS’nde çevresel etkenlere bağlı olarak meydana gelen değişiklikleri ortaya çıkarmak son yıllarda önem kazanmıştır. Literatür taramaları sonucunda, stresin enterik sinir sisteminde nörologin-1/ nöroksin IIa üzerine etkilerine yönelik herhangi bir çalışmanın yapılmamış olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu tez çalışmasında elde edilen veriler sayesinde stres maruziyeti sonucunda ESS’nde meydana gelen değişikliklerin araştırılması ile güncel bilimsel literatüre katkı sağlanmıştır.



KAYNAKLAR

1. Goyal, R.K., Hirano, I. (1996). The Enteric Nervous System. *The New England Journal of Medicine*, 334(17), 1106–1114. doi:10.1056/NEJMra1011035
2. Furness, J. B. (2006). The Enteric Nervous System. Blackwell Publishing. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/91d6/8122b89631fe61bc416c9d633f7b7ef39f2b.pdf>
3. Jiang, Y., Dong, H., Eckmann, L., Hanson, E. M., Ihn, K. C., & Mittal, R. K. (2017). Visualizing the enteric nervous system using genetically engineered double reporter mice: Comparison with immunofluorescence. *PLOS ONE*, 12(2), e0171239. doi:10.1371/journal.pone.0171239
4. Gershon, M. D., Chalazonitis, A., & Rothman, T. P. (1993). From neural crest to bowel: Development of the enteric nervous system. *Journal of Neurobiology*, 24(2), 199–214. doi:10.1002/neu.480240207
5. Young, H. M., & Newgreen, D. (2001). Enteric neural crest-derived cells: origin, identification, migration, and differentiation. *The Anatomical record*, 262(1), 1–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146424>
6. Kapur, R. P. (2000). Colonization of the murine hindgut by sacral crest-derived neural precursors: experimental support for an evolutionarily conserved model. *Developmental biology*, 227(1), 146–55. doi:10.1006/dbio.2000.9886
7. Burns, A. J., Champeval, D., & Le Douarin, N. M. (2000). Sacral neural crest cells colonise aganglionic hindgut in vivo but fail to compensate for lack of enteric ganglia. *Developmental biology*, 219(1), 30–43. doi:10.1006/dbio.1999.9592
8. Kapur, R. P., Yost, C., & Palmiter, R. D. (1992). A transgenic model for studying development of the enteric nervous system in normal and aganglionic mice. *Development (Cambridge, England)*, 116(1), 167–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1483385>
9. Young, H. M., Hearn, C. J., Ciampoli, D., Southwell, B. R., Brunet, J. F., & Newgreen, D. F. (1998). A single rostrocaudal colonization of the rodent intestine by enteric neuron precursors is revealed by the expression of Phox2b, Ret, and p75 and by explants grown under the kidney capsule or in organ culture. *Developmental biology*, 202(1), 67–84. doi:10.1006/dbio.1998.8987
10. Gershon, M. D. (2018). Development of the Enteric Nervous System: A Genetic Guide to the Perplexed. *Gastroenterology*, 154(3), 478–480. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.012
11. Gianino, S., Grider, J. R., Cresswell, J., Enomoto, H., & Heuckeroth, R. O. (2003). GDNF availability determines enteric neuron number by controlling precursor proliferation. *Development (Cambridge, England)*, 130(10), 2187–98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668632>
12. Joseph, N. M., He, S., Quintana, E., Kim, Y.-G., Núñez, G., & Morrison, S. J.

- (2011). Enteric glia are multipotent in culture but primarily form glia in the adult rodent gut. *Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3398–3411. doi:10.1172/JCI58186
13. Laranjeira, C., Sandgren, K., Kessaris, N., Richardson, W., Potocnik, A., Vanden Berghe, P., & Pachnis, V. (2011). Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3412–3424. doi:10.1172/JCI58200
 14. Your stomach really does have a mind of its own – Scientific Scribbles. (n.d.). Retrieved August 26, 2018, from <http://blogs.unimelb.edu.au/sciencecommunication/2014/10/26/your-stomach-really-does-have-a-mind-of-its-own/>
 15. Hoyle, C. H., & Burnstock, G. (1989). Neuronal populations in the submucous plexus of the human colon. *Journal of anatomy*, 166, 7–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2621148>
 16. Scheuermann, D. W., Stach, W., & Timmermans, J. P. (1987). Topography, architecture and structure of the plexus submucosus internus (Meissner) of the porcine small intestine in scanning electron microscopy. *Acta anatomica*, 129(2), 96–104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3630610>
 17. Scheuermann, D. W., Stach, W., & Timmermans, J. P. (1987). Topography, architecture and structure of the plexus submucosus externus (Schabadasch) of the porcine small intestine in scanning electron microscopy. *Acta anatomica*, 129(2), 105–115. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3630601>
 18. Timmermans, J. P., Scheuermann, D. W., Stach, W., Adriaensen, D., & De Groodt-Lasseel, M. H. (1990). Distinct distribution of CGRP-, enkephalin-, galanin-, neuromedin U-, neuropeptide Y-, somatostatin-, substance P-, VIP- and serotonin-containing neurons in the two submucosal ganglionic neural networks of the porcine small intestine. *Cell and tissue research*, 260(2), 367–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694106>
 19. Timmermans, J. P., Hens, J., & Adriaensen, D. (2001). Outer submucous plexus: an intrinsic nerve network involved in both secretory and motility processes in the intestine of large mammals and humans. *The Anatomical record*, 262(1), 71–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146430>
 20. Furness, J. B., Alex, G., Clark, M. J., & Lal, V. V. (2003). Morphologies and projections of defined classes of neurons in the submucosa of the guinea-pig small intestine. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*, 272(2), 475–83. doi:10.1002/ar.a.10064
 21. Furness, J. B., Lloyd, K. C., Sternini, C., & Walsh, J. H. (1991). Evidence that myenteric neurons of the gastric corpus project to both the mucosa and the external muscle: myectomy operations on the canine stomach. *Cell and tissue research*, 266(3), 475–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1811878>
 22. Gulbransen, B. D., & Sharkey, K. A. (2012). Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(11), 625–632. doi:10.1038/nrgastro.2012.138

23. Gershon, M. D., & Rothman, T. P. (1991). Enteric glia. *Glia*, 4(2), 195–204. doi:10.1002/glia.440040211
24. Hanani, M., Francke, M., Härtig, W., Grosche, J., Reichenbach, A., & Pannicke, T. (2000). Patch-clamp study of neurons and glial cells in isolated myenteric ganglia. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 278(4), G644–51. doi:10.1152/ajpgi.2000.278.4.G644
25. Jessen, K. R., & Mirsky, R. (1980). Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. *Nature*, 286(5774), 736–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6997753>
26. Ferri, G. L., Probert, L., Cocchia, D., Michetti, F., Marangos, P. J., & Polak, J. M. (1982). Evidence for the presence of S-100 protein in the glial component of the human enteric nervous system. *Nature*, 297(5865), 409–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7043279>
27. Bornstein, J. C., Costa, M., & Grider, J. R. (2004). Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 16 Suppl 1(s1), 34–8. doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00472.x
28. Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 9(5), 286–94. doi:10.1038/nrgastro.2012.32
29. Schemann, M., & Neunlist, M. (2004). The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility*, 16(s1), 55–59. doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x
30. Brehmer, A., Schrod, F., & Neuhuber, W. (1999). Morphological classifications of enteric neurons--100 years after Dogiel. *Anatomy and embryology*, 200(2), 125–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424871>
31. Furness, J. B., Robbins, H. L., Xiao, J., Stebbing, M. J., & Nurgali, K. (2004). Projections and chemistry of Dogiel type II neurons in the mouse colon. *Cell and tissue research*, 317(1), 1–12. doi:10.1007/s00441-004-0895-5
32. Costa, M., Brookes, S. J., & Hennig, G. W. (2000). Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, 47 Suppl 4(Suppl 4), iv15–9; discussion iv26. doi:10.1136/GUT.47.SUPPL_4.IV15
33. Pompolo, S., & Furness, J. B. (1993). Origins of synaptic inputs to calretinin immunoreactive neurons in the guinea-pig small intestine. *Journal of neurocytology*, 22(7), 531–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410075>
34. Portbury, A. L., Pompolo, S., Furness, J. B., Stebbing, M. J., Kunze, W. A., Bornstein, J. C., & Hughes, S. (1995). Cholinergic, somatostatin-immunoreactive interneurons in the guinea pig intestine: morphology, ultrastructure, connections and projections. *Journal of anatomy*, 187 (Pt 2), 303–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591994>
35. Young, H. M., & Furness, J. B. (1995). Ultrastructural examination of the targets of serotonin-immunoreactive descending interneurons in the guinea pig small intestine.

- The Journal of comparative neurology*, 356(1), 101–14. doi:10.1002/cne.903560107
36. Mann, P. T., Southwell, B. R., Ding, Y. Q., Shigemoto, R., Mizuno, N., & Furness, J. B. (1997). Localisation of neurokinin 3 (NK3) receptor immunoreactivity in the rat gastrointestinal tract. *Cell and tissue research*, 289(1), 1–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9182595>
 37. Brookes, S. J., Steele, P. A., & Costa, M. (1991). Calretinin immunoreactivity in cholinergic motor neurones, interneurons and vasomotor neurones in the guinea-pig small intestine. *Cell and tissue research*, 263(3), 471–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715238>
 38. Ushkaryov, Y. A., Petrenko, A. G., Geppert, M., & Südhof, T. C. (1992). Neurexins: synaptic cell surface proteins related to the alpha-latrotoxin receptor and laminin. *Science (New York, N.Y.)*, 257(5066), 50–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1621094>
 39. Reissner, C., Runkel, F., & Missler, M. (2013). Neurexins, 14(9), 1. doi:10.1186/gb4128
 40. Graf, E. R., Zhang, X., Jin, S.-X., Linhoff, M. W., & Craig, A. M. (2004). Neurexins Induce Differentiation of GABA and Glutamate Postsynaptic Specializations via Neuroligins. *Cell*, 119(7), 1013–1026. doi:10.1016/j.cell.2004.11.035
 41. Tian, Y., Li, T., Sun, M., Wan, D., Li, Q., Li, P., ... Xie, W. (2013). Neurexin regulates visual function via mediating retinoid transport to promote rhodopsin maturation. *Neuron*, 77(2), 311–22. doi:10.1016/j.neuron.2012.11.012
 42. Suckow, A. T., Comoletti, D., Waldrop, M. A., Mosedale, M., Egodage, S., Taylor, P., & Chessler, S. D. (2008). Expression of neurexin, neuroligin, and their cytoplasmic binding partners in the pancreatic beta-cells and the involvement of neuroligin in insulin secretion. *Endocrinology*, 149(12), 6006–17. doi:10.1210/en.2008-0274
 43. Fu, Z., & Vicini, S. (2009). Neuroligin-2 accelerates GABAergic synapse maturation in cerebellar granule cells. *Molecular and cellular neurosciences*, 42(1), 45–55. doi:10.1016/j.mcn.2009.05.004
 44. Graf, E. R., Kang, Y., Hauner, A. M., & Craig, A. M. (2006). Structure function and splice site analysis of the synaptogenic activity of the neurexin-1 beta LNS domain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(16), 4256–65. doi:10.1523/JNEUROSCI.1253.
 45. Dinamarca, M. C., Weinstein, D., Monasterio, O., & Inestrosa, N. C. (2011). The Synaptic Protein Neuroligin-1 Interacts with the Amyloid β -Peptide. Is There a Role in Alzheimer's Disease? *Biochemistry*, 50(38), 8127–8137. doi:10.1021/bi201246t
 46. Wang, D., Pan, J., Song, G., Gao, N., Zheng, Y., Zhang, Q., & Li, A. (2017). Abundance and Significance of Neuroligin-1 and Neurexin II in the Enteric Nervous System of Embryonic Rats. *BioMed Research International*.
 47. Sindi, I. A., Tannenberg, R. K., & Dodd, P. R. (2014). A role for the neurexin-neuroligin complex in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(4), 746–756.

doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.032

48. Ichtchenko, K., Hata, Y., Nguyen, T., Ullrich, B., Missler, M., Moomaw, C., & Südhof, T. C. (1995). Neuroligin 1: a splice site-specific ligand for beta-neurexins. *Cell*, 81(3), 435–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7736595>
49. Ichtchenko, K., Nguyen, T., & Südhof, T. C. (1996). Structures, alternative splicing, and neurexin binding of multiple neuroligins. *The Journal of biological chemistry*, 271(5), 2676–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8576240>
50. Ylisaukko-oja, T., Rehnström, K., Auranen, M., Vanhala, R., Alen, R., Kempas, E., ... Järvelä, I. (2005). Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *European journal of human genetics : EJHG*, 13(12), 1285–92. doi:10.1038/sj.ejhg.5201474
51. Hirao, K., Hata, Y., Ide, N., Takeuchi, M., Irie, M., Yao, I., ... Takai, Y. (1998). A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *The Journal of biological chemistry*, 273(33), 21105–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694864>
52. Kurschner, C., Mermelstein, P. G., Holden, W. T., & Surmeier, D. J. (1998). CIPP, a novel multivalent PDZ domain protein, selectively interacts with Kir4.0 family members, NMDA receptor subunits, neurexins, and neuroligins. *Molecular and cellular neurosciences*, 11(3), 161–72. doi:10.1006/mcne.1998.0679
53. Song, J. Y., Ichtchenko, K., Südhof, T. C., & Brose, N. (1999). Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(3), 1100–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927700>
54. Südhof, T. C. (2008). Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*, 455(7215), 903–11. doi:10.1038/nature07456
55. Bourgeron, T. (2009). A synaptic trek to autism. *Current opinion in neurobiology*, 19(2), 231–4. doi:10.1016/j.conb.2009.06.003
56. Reichelt, A. C., Rodgers, R. J., & Clapcote, S. J. (2012). The role of neurexins in schizophrenia and autistic spectrum disorder. *Neuropharmacology*, 62(3), 1519–1526. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.024
57. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374–381. doi:10.1038/nrendo.2009.106
58. Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 286–294. doi:10.1038/nrgastro.2012.32
59. Furness, J. B., Callaghan, B. P., Rivera, L. R., & Cho, H.-J. (2014). The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control. In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 817, pp. 39–71). doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_3
60. Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut–brain

- communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453–466. doi:10.1038/nrn3071
61. Pohl, C. S., Medland, J. E., & Moeser, A. J. (2015). Early-life stress origins of gastrointestinal disease: animal models, intestinal pathophysiology, and translational implications. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 309, G927–G941. doi:10.1152/ajpgi.00206.2015
 62. Wouters, M. M., & Boeckxstaens, G. E. (2011). Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders. *The Netherlands journal of medicine*, 69(2), 55–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411840>
 63. Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in neurobiology*, 65(5), 427–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689280>
 64. Kawamura, T., Chen, J., Takahashi, T., Ichitani, Y., & Nakahara, D. (2006). Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain. *Neuroreport*, 17(14), 1515–8. doi:10.1097/01.wnr.0000236849.53682.6d
 65. Maccari, S., & Morley-Fletcher, S. (2007). Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology*, 32, S10–S15. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.06.005
 66. Sahu, S., Madhyastha, S., & Rao, G. (2012). Effect of prenatal stress on expression of glutathione system in neonatal rat brain. *Turkish Neurosurgery*, 22(5), 576–582. doi:10.5137/1019-5149.JTN.5422-11.1
 67. Larauche, M., Mulak, A., T. Y. (2012). Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies, 233(1), 49–67. doi:10.1016/j.expneurol.2011.04.020.Stress
 68. Gareau, M. G., Silva, M. A., & Perdue, M. H. (2008). Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Current molecular medicine*, 8(4), 274–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537635>
 69. Medland, J. E., Pohl, C. S., Edwards, L. L., Frandsen, S., Bagley, K., Li, Y., & Moeser, A. J. (2016). Early life adversity in piglets induces long-term upregulation of the enteric cholinergic nervous system and heightened, sex-specific secretomotor neuron responses. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(9), 1317–1329. doi:10.1111/nmo.12828
 70. Lake, J. I., & Heuckeroth, R. O. (2013). Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 305(1), G1-24. doi:10.1152/ajpgi.00452.2012
 71. Sasselli, V., Pachnis, V., & Burns, A. J. (2012). The enteric nervous system. *Developmental Biology*, 366(1), 64–73. doi:10.1016/j.ydbio.2012.01.012
 72. Gubernick, D. J., & Alberts, J. R. (1983). Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls. *Physiology & behavior*, 31(5), 593–601. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6665051>

73. Meaney, M. J., Diorio, J., Francis, D., Weaver, S., Yau, J., Chapman, K., & Seckl, J. R. (2000). Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3926–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10804232>
74. Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(9), 5335–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9560276>
75. Francis, D., Diorio, J., Liu, D., & Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5442), 1155–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550053>
76. O'Mahony, S. M., Hyland, N. P., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*, 214(1), 71–88. doi:10.1007/s00213-010-2010-9
77. Taché, Y., & Million, M. (2015). Role of Corticotropin-releasing Factor Signaling in Stress-related Alterations of Colonic Motility and Hyperalgesia. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 21(1), 8–24. doi:10.5056/jnm14162
78. Yuan, P.-Q., Wu, S. V., Pothoulakis, C., & Taché, Y. (2016). Urocortins and CRF receptor type 2 variants in the male rat colon: gene expression and regulation by endotoxin and anti-inflammatory effect. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(6), G387–G398. doi:10.1152/ajpgi.00337.2015
79. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological Stress and Disease. *JAMA*, 298(14), 1685. doi:10.1001/jama.298.14.1685
80. Barreau, F., Salvador-Cartier, C., Houdeau, E., Bueno, L., & Fioramonti, J. (2008). Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats. *Gut*, 57(5), 582–590. doi:10.1136/gut.2007.126680
81. Gareau, M. G., Jury, J., & Perdue, M. H. (2007). Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 293(1), G198–203. doi:10.1152/ajpgi.00392.2006
82. Li, S., Fei, G., Fang, X., Yang, X., Sun, X., Qian, J., ... Ke, M. (2016). Changes in Enteric Neurons of Small Intestine in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 22(2), 310–20. doi:10.5056/jnm15082
83. Million, M., & Larauche, M. (2016). Stress, sex, and the enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(9), 1283–1289. doi:10.1111/nmo.12937
84. Boucard, A. A., Chubykin, A. A., Comoletti, D., Taylor, P., and Südhof, T. C.

- (2005). A splice code for trans-synaptic cell adhesion mediated by binding of neuroligin 1 to α - and β -neurexins,” *Neuron*, vol. 48, no. 2, pp. 229–236.
85. Dean, C., Scholl, F. G., Choih J., DeMaria, S., Berger, J., Isacoff, E., Scheiffele, P. (2003). Neurexin mediates the assembly of presynaptic terminals. *Nature Neuroscience*, vol. 6, no. 7, pp. 708–716.
 86. Missier, M., Zhang, W., Rohlmann, A. , Kattenstroth, G., Hammer, R.E., Gottmann, K., Südhof, T.C. (2003). α -neurexins couple Ca^{2+} channels to synaptic vesicle exocytosis,” *Nature*, vol. 423, no. 6943, pp. 939–948.
 87. Dean, C. and Dresbach, T., (2006). Neuroligins and neurexins: linking cell adhesion, synapse formation and cognitive function, *Trends in Neurosciences*, vol. 29, no. 1, pp. 21–29.
 88. Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S., Pietiläinen, O.P., Barnes, M.R., Touloupoulou, T., Picchioni, M., Vassos, E., Ettinger, U., Bramon, E., Murray, R., Ruggeri, M., Tosato, S., Bonetto, C., Steinberg, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Petursson, H., Gylfason, A., Olason, P.I., Hardarsson, G., Jonsdottir, G.A., Gustafsson, O., Fossdal, R., Giegling, I., Möller, H.J., Hartmann, A.M., Hoffmann, P., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Djurovic, S., Melle, I., Andreassen, O.A., Hansen, T., Werge, T., Kiemenev, L.A., Franke, B., Veltman, J., Buizer-Voskamp, J.E.; GROUP Investigators, Sabatti, C., Ophoff, R.A., Rietschel, M., Nöthen, M.M., Stefansson, K., Peltonen, L., St Clair, D., Stefansson, H., Collier, D.A. (2009). Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia, *Human Molecular Genetics*, vol. 18, no. 5, pp. 988–996.
 89. Kim, H.G., Kishikawa, S., Higgins, A. W., Seong, I.S., Donovan, D.J., Shen, Y., Lally, E., Weiss, L.A., Najm, J., Kutsche, K., Descartes, M., Holt, L., Braddock, S., Troxell, R., Kaplan, L., Volkmar, F., Klin, A., Tsatsanis, K., Harris, D.J., Noens, I., Pauls, D.L., Daly, M.J., MacDonald, M.E., Morton, C.C., Quade, B.J., Gusella, J.F. (2008). Disruption of neurexin1 associated with autism spectrum disorder, *American Journal of Human Genetics*, vol. 82, no. 1, pp. 199–207.
 90. Leembruggen, A. J. L., Balasuriya, G. K., Zhang, J., 8201982019Schokman, S., Swiderski, K., Bornstein, J. C., Nithianantharajah, J. and Hill-Yardin, E. L. (2019). Colonic Dilation and Altered Ex Vivo Gastrointestinal Motility in the Neuroligin-3 Knockout Mouse. *Autism Research* 000: 1–11.
 91. Qiangye, Z., Jian, W., Aiwu, L., Hongzhen, L. Wentong, Z., Xinhai, C., Kelai, W. (2013). Expression of neurexin and neuroligin in the enteric nervous system and their down regulated expression levels in Hirschsprung disease. *Mol Biol Rep.*, 40:2969–2975.
 92. Tiffany, A. (2007) Heanue and Vassilis Pachnis. Enteric nervous system development and Hirschsprung’s disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci* 8:568.
 93. Wang, J., Mou, Y., Zhang, Q., Zhang, F., Yang, H., Zhang, W., Li, A. (2013). Expression and Significance of Neuroligins in Myenteric Cells of Cajal in Hirschsprung’s Disease. *Plosone*. 8 (6), 1-10.
 94. Chih, B., Engelman, H., Scheiffele, P. (2005). “Control of excitatory and inhibitory

- synapse formation by neuroligins,” *Science*, vol. 307, no. 5713, pp. 1324–1328.
95. Reissner, C., M. Klose, M., Fairless, R., Missler, M. (2008). Mutational analysis of the neurexin/neuroligin complex reveals essential and regulatory components, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 105, no. 39, pp. 15124–15129.
 95. Shapiro, G.D., Fraser, W.D., Frasca, M.G., Seguin, J.R. (2013) Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med*. 41:631–645.
 96. Wouters, M.M., Boeckxstaens, G.E. (2011). Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders. *The Netherlands Journal of Medicine*. 69(2): 55–61.
 97. Gareau, M.G., Jury, J., Yang, P.C., Macqueen, G., Perdue, M.H. (2006) Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res* 59:83–88.
 98. Muelas MS, Ramirez P, Parrilla P, Ruiz JM, Perez JM, Candel MF, Aguilar J, Carrasco L. (1993). Vagal system involvement in changes in small bowel motility during restraint stress: an experimental study in the dog. *Br J Surg.*, 80: 479-483.
 99. Tsukada, F., Sawamura, K., Kohno, H., Ohkubo, Y. (2002). Mechanism of inhibition of small intestinal motility by restraint stress differs from that with norepinephrine treatment in rats. *Biol Pharm Bull.*; 25: 122-124.
 100. Tsukada, F., Ohuchi, Y., Terunuma, T., Sugawara, M., Kohno, H., Ohkubo, Y. (2001). Activation of mu-opioid pathway is associated with the canceling effect of footshock stimulus on the restraint stress-induced inhibition of small intestinal motility in rats. *Biol Pharm Bull*. 24: 1332-1334.
 101. Meddings, J.B., Swain, M.G. (2000) Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. *Gastroenterology*; 119: 1019-1028.
 102. Saunders, P.R., Santos, J., Hanssen, N.P., Yates, D., Groot, J.A., Perdue, M.H. (2002) Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig. Dis. Sci.*; 47: 208-215.
 103. Santos, J., Yang, P.C., Soderholm, J.D., Benjamin, M., Perdue, M.H. (2001) Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*; 48: 630-636.
 104. Soderholm JD, Yang PC, Ceponis P, Vohra A, Riddell R, Sherman PM, Perdue MH. (2002) Chronic stress induces mast cell dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology*; 123: 1099-1108.
 105. Schiffrin EJ, Carter EA, Walker WA, Frieberg E, Benjamin J, Israel EJ. (1993). Influence of prenatal corticosteroids on bacterial colonization in the newborn rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 17: 271-275.
 106. Barreau, F., Salvador-Cartier, C., Houdeau, E., Bueno, L., Fioramonti, J. (2008) Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats. *Gut*. 57, 582–590.

107. Tominaga, K., Fujikawa, Y., Tanaka, F., Kamata, N., Yamagami, H., Tanigawa, T., Watanabe, T., Fujiwara, Y., Arakawa, T. (2016) Structural changes in gastric glial cells and delayed gastric emptying as responses to early life stress and acute adulthood stress in rats. *Life Sci.* 148, 254–259.
108. Rincel, M., Darnaudéry, M. (2019). Maternal separation in rodents: a journey from gut to brain and nutritional perspectives. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1-20.
109. Rosztóczy, A., Fioramonti, J., Jármai, K., Barreau, F., Wittmann, T., Bueno, L. (2003) Influence of sex and experimental protocol on the effect of maternal deprivation on rectal sensitivity to distension in the adult rat. *Neurogastroenterol Motil.* 15, 679–686.
110. Ghia, J.E., Blennerhassett, P., Collins, S.M. (2008) Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J. Clin. Invest.* 118, 2209–2218.
111. Varghese, A.K., Verdú, E.F., Bercik, P., Khan, W.I., Blennerhassett, P.A., Szechtman, H., Collins, S.M. (2006) Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 130, 1743-1753.
112. Veenema, A.H., Reber, S.O., Selch, S., Obermeier, F., Neumann, I.D. (2008) Early life stress enhances the vulnerability to chronic psychosocial stress and experimental colitis in adult mice. *Endocrinology*, 149, 2727–2736.
113. Øines, E., Murison, R., Mrdalj, J., Grønli, J., Milde, A.M. (2012) Neonatal maternal separation in male rats increases intestinal permeability and affects behavior after chronic social stress. *Physiol. Behav.* 105, 1058–1066.
114. Söderholm, J.D., Yates, D.A., Gareau, M.G., Yang, P.C., MacQueen, G., Perdue, M.H. (2002) Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 283, G1257–G1263.
115. Ford, M.J., Camilleri, M., Zinsmeister, A.R., Hanson, R.B. (1995). Psychosensory modulation of colonic sensation in the human transverse and sigmoid colon. *Gastroenterology*; 109: 1772-1780
116. Liu, J., Wang, X., Mori, A. (1994) Immobilization stress-induced antioxidant effects on rat plasma: effect of treatment with reduced glutathione. *Int J Biochem* 26:515–517
117. Liu, J., Wang, X., Shigenaga, M.K., Yeo, H.C., Mori, A., Ames, B.N. (1996) Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J* 10:1532–1538
118. Liu, J., Mori, A. (1994) Involvement of reactive oxygen species in emotional stress: a hypothesis based on the immobilization stress-induced oxidative damage and antioxidant defense changes in rat brain and the effect of antioxidant treatment with reduced glutathione. *Int J Stress Management* 1:249–263.
119. Collins, S.M. (2014) A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 11, 497–505.

120. Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagiuoli, S., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A.. (2016) Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterol.* 22, 361–368.
121. Wang, Y., Kasper, L.H. (2014) The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.* 38, 1–12.
122. Zhao, L. (2013) The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev. Microbiol.* 11, 639–647.
123. Dong, T.S., Gupta, A. (2019) Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 231–242.









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



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

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

Araştırmacı grubu Meltem BAHÇELİOĞLU, İ.Nadir GÜLEKON, Emel ULUPINAR, Ece ALİM, Arzu ARAL, Merve SEYMEN, Gülsüm Sueda KAYACAN'dan oluşan G.Ü.ET-17.030 kod numaralı ve "*Ratlarda Perinatal Stresin Enterik Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.030 and entitled "*Investigation of The Effects of Perinatal Stress In The Enteric Nervous System In Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

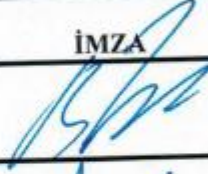
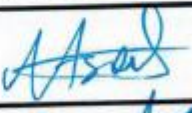
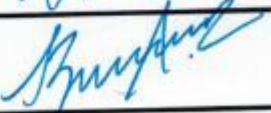
Hayvan Türü : Rat Wistar Albino (Dişi Rat)
Hayvan Sayısı : 36

Ek:1 Liste

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :05.05.2017

TOPLANTI SAYISI : 04

ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Uzm.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	KATILAMADI
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	KATILAMADI
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL	
Doç.Dr.Emre BARİŞ	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	KATILAMADI
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	KATILAMADI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ALİM, Ece
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 07.01.1988/ Bandırma

 Medeni hali : Evli
 Telefon : (541) 9820606
 e-mail : ece.alim06@gmail.com
 ecealim@gazi.edu.tr



Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Anatomi)	Devam ediyor
Doktora	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Farmakoloji/ Toksikoloji- Vet)	2016
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2012
Lise	Ankara Kurtuluş Süper Lisesi	2006

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014- devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

Yökdil: 81.25

Yayınlar

1. Alim, E., Atalar, K., Gülekon, İ. N. (2019). A morphometric study of the odontoid process using three-dimensional computed tomography (3-D CT) reconstruction. *Journal Of Anatomy*, 0021-8782, 13, 2, 80-86.
2. Alim, E., Jiang, Y., Kumar, D., Ledgerwood-Lee, M., Mittal, R. K. (2019). Myoarchitecture of the Sling Fibers of the Lower Esophageal Sphincter/Internal Oblique Muscle Layer of the Stomach in Humans, AGA Abstracts, *Journal Of Gastroenterology*, 0944-1174, 156, 6, S-502S-503.
3. Gözil, R., Yasar, Y. K., Alim, E., Bahcelioglu, M. (2018). Variations Of Brachioradialis Muscle And Superficial Branch Of The Radial Nerve: A Case Report And Possible Clinical Implications, *International Journal Of Advances In Case Reports*, 2349-8005, 5, 1, 13-15.
4. Alim, E., Akkaşoğlu, S., Atalar, K. (2017). Estimating Body Height from the Atlas and Axis in a Turkish Population, AACA or BACA Meeting Abstracts, *Clinical anatomy*, 0897-3806, 0, 0, 1-21.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...