



T.C.  
BURSA ULUDAĞ  
ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM  
DALI



**SIÇANLARDA İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OLARAK  
ENJEKTE EDİLEN GLP-1'İN GASTRİK MUKOZAL KAN  
AKIMINA ETKİSİ**

**Türkan ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BURSA-2019**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**SIÇANLARDA İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OLARAK  
ENJEKTE EDİLEN GLP-1'İN GASTRİK MUKOZAL KAN  
AKIMINA ETKİSİ**

**Türkan ÇELİK**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Naciye İŞBİL**

**HDP(T)-2017/2 - BAP**

**BURSA-2019**

T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Sıçanlarda İntraserebroventriküler Olarak Enjekte Edilen GLP-1’ in Gastrik Mukozal Kan Akımına Etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Türkan ÇELİK




Tarih ve İmza

29.07.2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

**Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı** Yüksek Lisans öğrencisi **Türkan Çelik** tarafından hazırlanan **Sıçanlarda İntraserebroventriküler Olarak Enjekte Edilen GLP-1' in Gastrik Mukozal Kan Akımına Etkisi** konulu Yüksek Lisans tezi 29/072019 günü, 11: 00 - 12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof .Dr. Naciye İŞBİL	
Üye	Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER	
Üye	Prof. Dr. Güldal SÜYEN	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu' nun ..... tarih ve ..... sayılı toplantısında alınan..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER  
Enstitü Müdürü

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

29.07.19

**Adı Soyadı:** Türkan ÇELİK  
**Anabilim Dalı:** Tıp-Fizyoloji  
**Tez Konusu:** Sıçanlarda  
İntraserebroventriküler Olarak  
Enjekte Edilen GLP-1' in Gastrik  
Mukozal Kan Akımına Etkisi

### ÖZELLİKLER

	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Naciye İŞBİL

İmza:



## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI .....	II
KABUL ONAY .....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET .....	VI
İNGİLİZCE ÖZET .....	VII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Glucagon-like Peptide-1” (GLP-1) .....	3
2.2. GLP-1’in Fizyolojik Etkileri .....	6
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	10
3.1. Cerrahi işlemler .....	10
3.2. Gastrik Çember Preparasyonu .....	10
3.3. Gastrik Mukozal Kan Akımı Ölçümü .....	11
3.4. İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisi .....	11
3.5. İ.s.v. GLP-1’in GMBF’ na Etkisinde Santral Spesifik Reseptörlerinin Rolü.....	11
3.6.İntraluminal Etanol Uygulanan Sıçanlarda İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisi.....	12
3.7. İlaçlar .....	12
3.8. İstatistiksel Analiz .....	12
4. BULGULAR .....	13
4.1. İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisi .....	13
4.2. İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisinde Santral Spesifik Reseptörlerinin Rolü .....	13
4.3. İntraluminal Etanol Uygulanan Sıçanlarda İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisi .....	13
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	17
6. KAYNAKLAR .....	20
7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....	28
8. TEŞEKKÜR.....	29
9. ÖZGEÇMİŞ .....	30

## TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada intraserebroventriküler (i.s.v.) olarak enjekte edilen “*glucagon like peptide-1*” (GLP-1)’ in sıçanlarda gastrik mukozal kan akımı (GMBF)’ na etkisi, bu etkide santral spesifik reseptörlerinin rolü ve ayrıca absolu etanolün GMBF’ ında neden olduğu değişikliklere etkisi araştırılmıştır. Deneylerde 200-300 gr ağırlığında 64 adet erkek Sprague-Dawley türü sıçan kullanıldı. İzofloran (%4) anestezisi altında sıçanların kafatasına i.s.v enjeksiyonlarla kanül yerleştirildi. GMBF “*Laser doppler flowmetre*” ile ölçülerek veriler “*MP30 Data Acquisition System*” aracılığıyla bilgisayara aktarıldı. Ölçümler için anestezisi altındaki sıçanlarda mide hazırlandıktan sonra mide mukozasına prob yerleştirilerek kalibrasyon için 30 dak beklendi ve bazal kan akımı ölçümleri kaydedildi. GLP-1’ in GMBF’ ndaki etkisini araştırmak amacıyla, GLP-1 (3, 10 ve 30 µg/10 µl; i.s.v.) veya serum fizyolojik (10 µl; i.s.v) enjekte edildi. Spesifik reseptör antagonisti eksendin-(9-39) (1 µg/10 µl; i.s.v.) enjekte edildikten 5 dakika sonra 10 µg GLP-1 enjekte edildi. Enjeksiyonları takiben gastrik çember içine serum fizyolojik (1.5 ml) uygulandı ve 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi. Absolu etanolün GMBF’ da neden olduğu değişiklikler üzerinde GLP-1’ in etkisini araştırmak için sıçanlara 10 µg GLP-1 enjeksiyonundan 5 dakika sonra gastrik çember içine etanol (1,5 ml) uygulandı. 10 µg i.s.v. GLP-1 GMBF’ni arttırdı ve i.s.v. eksendin-(9-39) bu etkiyi antagonize etti. Ayrıca, GLP-1 absolu etanolün GMBF’ nda oluşturduğu inhibisyonu azalttı. 3 ve 30 µg GLP-1 ise GMBF’ ni azalttı. Sonuç olarak, i.s.v. olarak enjekte edilen 10 µg GLP-1’ in GMBF’ ni arttırdığı ve bu etkide santral spesifik reseptörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda santral GLP-1’ in GMBF’ ndaki etanol nedenli inhibisyonu önleyebildiği gözlenmiştir. Diğer dozlar ise GMBF’ nda azalmaya neden olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** “Glucagon-like peptide-1”; Gastrik mukozal kan akımı; Eksendin-(9-39)

## İNGİLİZCE ÖZET

### **Effect of Intracerebroventricularly- injected Glucagon-like Peptide-1 on Gastric Mucosal Blood Flow in Rats**

In this study, the effects of intracerebroventricularly (i.c.v) injected glucagon like peptide-1 (GLP-1) on gastric mucosal blood flow (GMBF) the role of its central-specific receptors in this effect, and also its effects on changes in GMBF induced by intragastric absolute ethanol were investigated in rats. A total of-64 male Sprague-Dawley rats weighing 200-300 g were used throughout the experiments. Under isoflurane (4%) anesthesia, cannulas for i.s.v. injections were placed on the skull of rats. GMBF was measured by Laser Doppler flowmeter, and the data was collected by computer using "MP30 Data Acquisition" System. After preparation of the stomach for GMBF recording, a probe was placed in the gastric mucosa and basal GMBF recordings were obtained after 30-minute stabilization period. Rats were treated with GLP-1 (3, 10 and 30 µg/10 µl; i.c.v.) or saline (10 µl; i.c.v.) to find out the effective dose of i.c.v. GLP-1 on GMBF. Then specific receptor antagonist exendin- (9-39) (1 µg/10 µl; i.c.v.) was injected before the effective dose of i.c.v. GLP-1. Subsequent to those injections saline was introduced into the gastric chamber and GMBF was recorded every fifth minute during the next 30 min. In order to confirm the effect of GLP-1 on intraluminal absolute-ethanol-induced changes in GMBF, ethanol (1,5 ml) was administrated into the gastric chamber in rats following 5 min of GLP-1 injection. 10 µg i.c.v. GLP-1 increased the GMBF and i.c.v. exendin- (9-39) antagonized this effect. In addition, GLP-1 reduced the inhibition of absolute ethanol on GMBF. Consequently, we suggest that, i.c.v. GLP-1 increases GMBF and its central specific receptors mediate this effect. In addition i.c.v. GLP-1 reduced the intraluminal ethanol-induced inhibition of GMBF.

**Key words:** Glucagon-like peptide 1; Gastric mucosal blood flow; Exendin-(9-39)



## 1. GİRİŞ

GLP-1 bağırsaklardaki enteroendokrin L hücrelerinde üretilen, kan glukoz regülasyonunda önemli olan ve tip II diyabet tedavisi için kullanılan bir maddedir (Larsen ve Holst, 2005). Endokrin pankreas, akciğer, mide, kalp, vasküler düz kas, ince bağırsak, deri ve böbreklerde reseptörleri bulunmakta ve fizyolojik etkilerini bu reseptörler aracılığıyla göstermektedir (Kieffer ve Habener, 1999). Aynı şekilde beyinde de GLP-1 reseptörleri ve immünoreaktif lifler yaygın bir şekilde dağılım göstermektedir (Göke ve ark., 1995; Shimizu ve ark., 1987; Tang-Christensen ve ark., 1997). Subfornikal organ ve area postrema gibi kan-beyin bariyerinin bulunmadığı bölgelerde GLP-1 reseptörlerinin yoğun olduğu, periferik olarak sekrete edilen peptidin beyne bu yolla girerek santral etkilerinin çoğundan sorumlu olabileceği kabul edilmektedir (Göke ve ark., 1995). GLP-1'in hem santral hem de periferik etkileri spesifik reseptör antagonisti olan eksendin-(9-39) ile antagonize olmaktadır (Barragan ve ark., 1999; Schirra ve ark., 1998).

Gastrointestinal sekresyon ve motilitenin azalmasına neden olan GLP-1 (Imeryuz ve ark., 1997; Wettergren ve ark., 1997) besin alımı, sıvı dengesi, vücut sıcaklığı ve bazı nörotransmitterlerin salıverilmesi gibi birçok fonksiyonu düzenleyerek otonom ve nöroendokrin aktivitelere katılan bir nöropeptid olarak kabul edilmektedir (Shousha ve ark., 2007; Tang-Christensen ve ark., 1997). Ayrıca kalp yetersizliğinin iyileştirilmesinde etkili olduğu, sıçanlarda kan basıncı ve kalp hızını bir miktar arttırdığı ileri sürülmektedir (Barragan ve ark., 1999; Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2004; Nikolaidis ve ark., 2004). Hem GLP-1'in hem de agonisti olan eksendin-4' ün iskemi ve reperfüzyon hasarını düzeltici etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Sonne ve ark., 2008). Başka bir çalışmada GLP-1 vasküler yataklarda direkt gevşetici etki göstermiş, bu etkinin femoral arterde doza bağımlı olduğu ve eksendin (9-39) ile engellendiği ama nitrik oksit (NO)' den bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (Nyström ve ark., 2005). Peptidin aorta tonusunu etkilemediği halde pulmoner arterlerde doz, zaman ve endotel bağımlı gevşemeye neden olduğu da belirtilmektedir (Golpon ve ark., 2001). Ayrıca insanlarda GLP-1' in endotel-ilişkili

vazodilatasyona yararlı etki gösterdiğini ileri süren bir çalışma da bulunmaktadır (Basu ve ark., 2007). Gastrointestinal kan akımının peptiderjik kontrolünün olduğu (Kagström ve ark., 1998), etanol gibi ülserojen ajanların intragastrik olarak uygulanmasının gastrik mukozal kan akımında yarattığı azalmanın çeşitli regülatör peptidler tarafından önlendiği, araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (Ancha ve ark., 2008; Guidobono ve ark., 1997). Sıçanlarda periferik olarak uygulanan peptidin GMBF' nı arttırdığı ileri sürülmüş (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009) olmasına rağmen santral GLP-1' in bu tarz bir etkiye sahip olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı:

- 1- İ.s.v. olarak uygulanan GLP-1'in GMBF üzerine etkilerini araştırmak,
- 2- GLP-1'in santral spesifik reseptörlerinin bu etkide rolü olup olmadığını araştırmak,
- 3- GMBF'nda etanolle oluşturulan değişiklikler üzerine santral GLP-1' in etkisini araştırmaktır.

Çeşitli organlarda mikrosirkülasyonu etkileyen maddelerin tip II diyabet gibi mikrovasküler bozukluklarla birlikte seyreden hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri olabilir. Ayrıca mide perfüzyonunun iyi olması gastrointestinal cerrahide önemlidir. GMBF gastrik mukozal bütünlüğün sağlanmasında çok önemli bir faktördür. Bu nedenlerden dolayı GLP-1'in GMBF üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu çalışmanın gastrointestinal sistem fizyoloji ve patolojisine önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

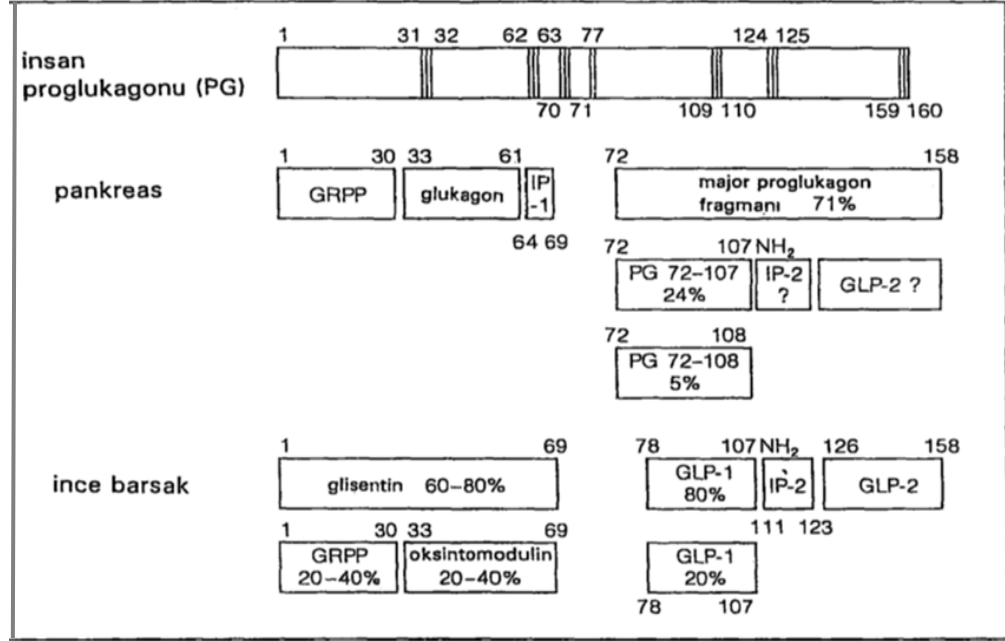
### 2.1. “Glucagon-like Peptide-1” (GLP-1)

GLP-1, benzer aminoasit dizilerinden oluşan glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GİP), sekretin, -glukagon- ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi birçok peptidi içeren biyoaktif peptidler ailesinin bir üyesidir (Fehmann ve Habener, 1992).

GLP-1 1979-1980 yıllarında keşfedilmiştir (Lund, 2005). 1980 yılında “*Gastroenterology*” dergisinde ilk kez pankreas dışında yapılan “glukagonlar” olarak tanımlanmıştır (Holst, 1983). Aynı süre içinde bağırsaklardaki glukagon benzeri moleküller olan enteroglukagonların yapısı da belirlenmiştir. Bağırsak epitelindeki enteroendokrin hücreler olan L hücreleri bu molekülleri üreten hücreler olmasına rağmen hakkında fazla bilgi mevcut değildi. Enteroglukagonların ve pankreastaki glukagonun aynı öncülden (proglukagon) kaynaklandığı bilinmekteydi (Moody ve ark., 1981). Moleküler büyüklüğü ve kimyasal yapısı glukagondan farklı ama glukagon-benzeri immünoreaktiviteye sahip en az iki maddenin bağırsak mukoza ekstratlarında bulunduğu gösterilmesi ise 1970’lerde gerçekleşmiştir. Enteroglukagonların sekresyonu yiyecek alımına bağımlı iken pankreatik glukagonun ki bu durumda baskılanmaktadır (Valverde ve ark., 1970).

Glukagon geninin bir ürünü olan GLP-1 memelilerde proglukagondan kaynaklanmakta, pankreasın A hücrelerinde, ince ve kalın bağırsakların L hücrelerinde bulunmaktadır (Mojsov ve ark., 1986). İnce bağırsak ve pankreasta gen ürünü pre-proglukagonun farklı şekillerde işlenmesi sonucu farklı peptidler oluşmaktadır (Şekil 1). Pankreasta oluşanlar glukagon, glisentin-ilişkili pankreatik peptid (GRPP), *intervening peptid-1* (IP-1) ve major proglukagon fragmanı (MPGF)’ dir (Moody ve ark., 1981), glukagon dışındakiler biyolojik olarak inaktiftir (Orskov, 1992). Bağırsaklarda proglukagondan esas olarak GLP-1, inaktif IP-2 ve “*glucagon-like peptide-2*” (GLP-2) oluşmaktadır. Daha büyük molekülü bir ürün olan glisentinin ikiye bölünmesiyle de GRPP ve oksintomodilin şekillenmektedir

(Bataille ve ark., 1982). Glukagon benzeri aktivitesi bulunmayan glisentinin inaktif olduğu düşünülmektedir (Larsen ve Holst, 2005). Aktif bir izoform olan GLP-1 (7-36) amid insanlarda yaklaşık %80 oranında, en fazla bulunan formdur. Diğer izoform olan GLP-1(7-37) daha az bulunmaktadır. Tezimizde kullandığımız GLP-1, esas olarak GLP-1 (7-36) amid olarak bilinmektedir (Wettergren, 2001).



**Şekil 1.** İnce bağırsak ve pankreasta proglukagon geninin yapısı ve işlenmesi (Sayılar proglukagonun yapısındaki amino asitlerin pozisyonunu göstermektedir) (Fehmann, 1994)'den uyarlanmıştır.

Proksimal duodenum dışında tüm bağırsak mukozasına ve kolona yayılmış olarak açık tip endokrin hücreler olan L hücreler tarafından GLP-1 üretilmektedir (George ve ark., 1985; Larsen ve Holst, 2005; Mojsov ve ark., 1986; Wettergren, 2001). Salgısı besin alımı sonucunda uyarılan GLP-1 için en önemli uyarıcı glukoz ve triaçilgliseroldür. Fruktoz ve bazı proteinler de sekresyonda etkilidir (Nauck ve ark., 2011). Glukozun oral yol ile alınması salgılama için en etkin uyarandır, i.v. olarak uygulanan glukoz emilim sürecinde bulunmadığı için plazma GLP-1 konsantrasyonunu değiştirmemektedir (Nauck ve ark., 2004). Bazal şartlarda GLP-1 konsantrasyonu 5-15 pmol/l arasındayken oral glukoz veya besin alımını takiben artarak 20-60 pmol/l olmaktadır (Orskov ve ark., 1994). Yiyecekler alındıktan 10-15 dakika kadar sonra plazmadaki miktar yükselir, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve sonraki bir kaç saat içinde normal düzeye döner (Nauck ve ark., 2011).

Sinirsel ve hormonal yollar ilk 10-15. dakikalardaki artışı dolaylı olarak etkilemektedir (Kieffer ve Habener, 1999; Nauck ve ark., 2011).

GLP-1 salınımının düzenlenmesinde kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), gastrin salıverici peptid (GRP) ile  $\beta$ -endorfin ve met-enkefalin gibi bazı peptidlerde uyarıcı etki göstermektedir (Brubaker, 1991).

GLP-1 proteolitik bir enzim olan “*dipeptidil peptidaz IV*“(DPP IV) ile yıkılmaktadır ve inaktif formlar GLP-1 (9-36) amid ve GLP-1 (9-37) oluşmaktadır. Bu enzim başlıca endotel hücreler, lenfositler, enterositler, karaciğer, akciğer ve böbrekler tarafından salgılanmakta ve yıkım ürünleri böbrekler yoluyla atılmaktadır (Baggio ve Drucker, 2007; Drucker, 2006; Franek ve ark., 2009; Frezza ve Wachtel, 2007; Nauck, 2009; Ranganath, 2008). Peptidin yarılanma ömrünün yaklaşık olarak insanlarda 3-15 dakika, sıçanlarda ise 3-8 dakika olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Hendrick ve ark., 1993; Orskov, 1992; Ruiz Grande ve ark., 1990).

GLP-1’ in etkilerinin oluşmasında aracılığı olan yüksek affiniteli membran reseptörleri G protein ilişkili ve 463 aminoasit içeren, 7 transmembran segmentli reseptör ailesindedir (Göke ve Conlon, 1988; Thorens, 1992; Thorens ve ark. 1993). Peptidin reseptörlerine bağlanması sonucunda ikincil haberci olarak Gs-adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artar, protein kinaz A(PKA) aktive olur. Sonraki olaylar reseptörün bulunduğu hücreye göre değişmektedir (Göke ve ark., 1996).

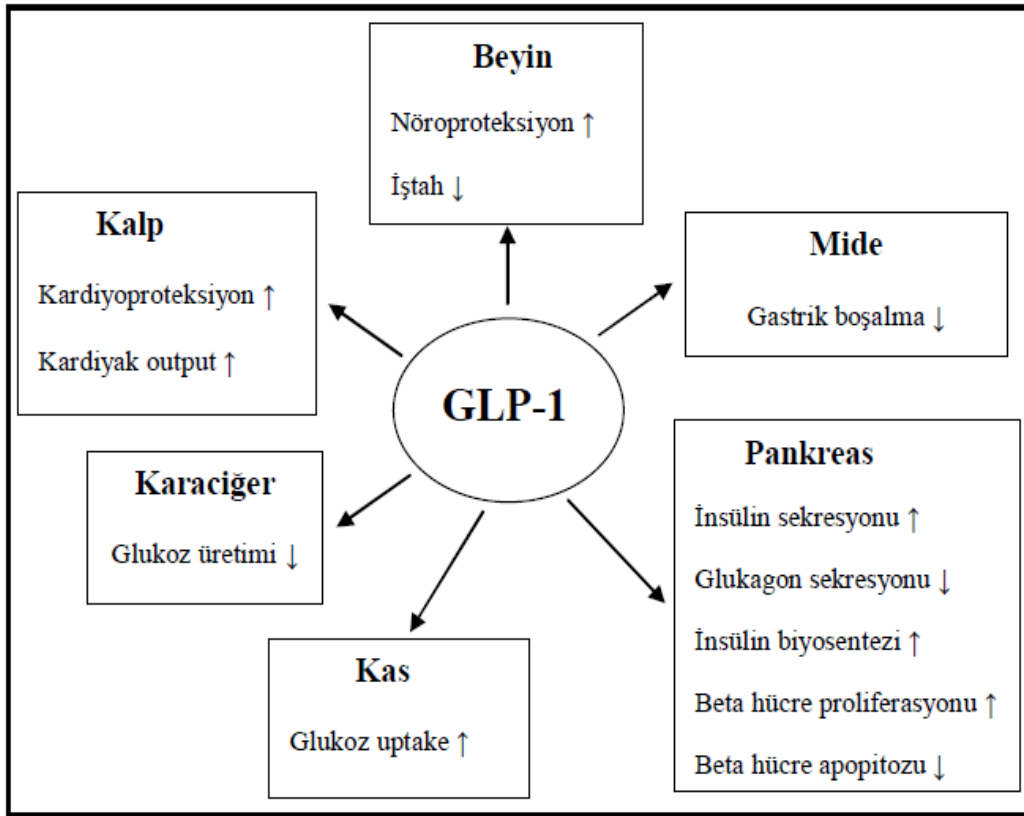
Eksendinler GLP-1 ile yapısal ve fonksiyonel benzerliği olan bir peptid grubudur ve “*Heloderma suspectum*“ adındaki kertenkelenin venomundan elde edilir. GLP-1 ile %53 benzerlik gösteren eksendin-4 güçlü bir agonist olarak etkiliyken, eksendin-(9-39) ise kuvvetli bir antagonist olarak kabul edilir (Göke ve ark., 1993). Eksendin-(9-39)’un, eksendin-4 ve GLP-1 in vitro çalışmalarda hücre içi cAMP düzeyini yükseltme etkisini engellediği gösterilmiştir (Fehmann ve ark., 1994; Göke ve ark., 1993; Kolligs ve ark., 1995; Richter ve ark., 1991; Singh ve ark., 1994;). Spesifik antagonist olarak kabul edilen eksendin-(9-39)’-un bilinçli sıçanlarda GLP-1’in inkretin etkisini %65 baskılamakta, yiyecek alımı sonrası insülin sekresyonunu %48 oranında düşürüldüğü ileri sürülmektedir (Kolligs ve ark., 1995; Wang ve ark., 1995). İn vitro olarak eksendin-(9-39)’ un etkin dozu ile GLP-1 (7-36) dozu oranının 15:1 ve 10:1 arasında değiştiği belirlenmiştir (Kolligs ve ark., 1995; Tang-Christensen ve ark., 1996; Turton ve ark., 1996).

## 2.2. GLP-1'in Fizyolojik Etkileri

GLP-1'in tanımlanan önemli etkisi insülin sekresyonunu arttırıcı etkisidir. Glukoz eşliğinde, pankreas  $\beta$ -hücresindeki reseptörüne bağlanır (Mayo ve ark., 2003). Daha sonra adenil siklaz aktivasyonu sonucu artan cAMP, guanin nükleotid değiştirici faktör (GEFs) II'yi stimüle eder ve iyon kanallarının aktive olması, intrasellüler kalsiyum iyonunun artmasına ve sonuç olarak da eksositoz ile insülin sekresyonuna neden olmaktadır (Holst ve Gromada, 2004). GLP-1 insülin yapımındaki her safhada uyarıcı etki göstermekte (Fehman ve Habener, 1992) ve dokuya glikoz geçişini ve kullanımını arttırmaktadır (Buteau ve ark., 1999). Ayrıca  $\beta$ - hücre çoğalma ve farklılaşmasına neden olmakta, apoptozu engellemektedir (Drucker, 2003). Aynı zamanda glukagon sekresyonunda inhibisyon oluşturmaktadır (Drucker, 2001) (şekil 2).

GLP-1'in glisemik etkilerinden başka, farklı etkilerinin olduğu ve farklı dokularda yüksek affiniteli reseptörlerinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Kalp, akciğer, mide, sinir sistemi, böbrek ve vasküler düz kas gibi pankreas dışı ve gastrointestinal dokularda (Bullock ve ark., 1996; Richter ve ark., 1993; Wei ve Mojsov, 1995), ayrıca afferent sinirlerde bulunmaktadır (Nyström ve ark., 2005). Beyinde GLP-1 reseptörlerinin ve immünoreaktif liflerin yaygın bir dağılım gösterdiği belirtilmiştir (Larsen ve ark., 1997; Merchenthaler ve ark., 1999). Böylece beyin GLP-1'in etkileri ačiřından önemli bir hedef doku olarak kabul edilir. İnsan beyinde GLP-1 reseptörleri ilk olarak 1995' de gösterilmiştir. Serebral korteks, amigdala, talamus ve bazal ganglionlarda, hipokampus ile hipotalamusta (arkuat nükleus, ventromedial hipotalamus ve paraventriküler nükleus) yer almakla birlikte nükleus traktus solitarius, lateral genikulat nükleus, dorsal vagal kompleks ve area postrema da bulunur (Muscogiuri ve ark., 2017). GLP-1 periferik olarak uygulandığında subfornikal organ, area postrema gibi kan beyin bariyerinin güçsüz olduğu kısımlardan geçer ve böylece santral etkilerini gösterir (Nyström ve ark., 2005). Santral sinir sistemindeki etkileri arasında mitokondriyal fonksiyon, nöroinflamasyon ve hücresel çoğalma bulunmaktadır (Athauda ve Foltynie, 2016). GLP-1' in hipokampus ve neokorteksdeki piramidal nöron dendrit ve somasında

bulunan reseptörlere nöronal aktivite ile sinaptik iletide önemli rol oynamaktadır (Hölscher, 2012). Deneysel olarak oluşturulan alzheimerlı farelerde GLP-1 analoglarının sinaptik aktiviteyi artırırken,  $\beta$ -amiloid yapımı, nöroinflamasyon ve santral insülin direncini azalttığı gösterilmiştir, GLP-1 sentezi artırılan farelerde ise hafıza ve öğrenmenin korunduğu ve nöron büyümesinin arttığı belirtilmiştir (Daring ve ark., 2003). Hücre kültürü çalışmalarında, nöral GLP-1 reseptörlerinin hücre yaşam süresiyle ilgili olduğu, oksidatif stres ve toksin nedeniyle oluşan hücre ölümüne karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (Perry ve Greig, 2004).



Şekil 2. GLP-1'in biyolojik etkileri (Baggio ve Drucker, 2007)'dan uyarlanmıştır.

Gastrointestinal sistem üzerine GLP-1' in etkisi, gastrik boşalma ve gastrik asit sekresyonunu yavaşlatma şeklindedir. Bunu mide ve pilor sfinkterindeki reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır ayrıca bu etkiler vagal uyarıların bulunduğu nöral mekanizmalar ile oluşmaktadır (Bradley ve ark., 2010; Vilsboll, 2009). Sonuç olarak gastrik boşalmayı yavaşlatıp tokluk oluşturan GLP-1' in etkisi ile glukozun kana

karışması yavaşladığından insülin sekresyonu da düzenli olmaktadır (Holst, 2007; Ranganath, 2008; Vilsboll ve ark., 2003; Wideman ve Kieffer, 2009) (Şekil 2).

Hemodinamik etkileri de bulunan GLP-1'in kan basıncı ve kalp hızı üzerinde bir miktar stimülan etkisinin olduğu (Barragan ve ark., 1999; Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2004;) ama insanlarda antihipertansif etki oluşturduğu ileri sürülmektedir (Yu ve ark., 2003). Eksendin-4 ve GLP-1'in kalpte iskemi-reperfüzyon hasarını iyileştirici etkisinin olduğu (Sonne ve ark., 2008) ve sol ventriküler kalp yetersizliğinin düzeltilmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (Nikolaides ve ark., 2004). Domuzlarda yapılan bir çalışmada GLP-1'in ileal arterlerde doz ile ilişkili bir şekilde gevşeme oluşturduğu, bu nedenle potent bir vazorelaktan olduğu ileri sürülmüştür (Hansen ve ark., 2004). Sıçanlarda yapılan organ banyosu çalışmalarında GLP-1'in çeşitli damarlarda direkt gevşetici etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu etkinin femoral arter halkalarında verilen dozla uyumlu bir şekilde olduğu ve eksendin-(9-39) ile inhibe edildiği ancak NO ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (Nyström ve ark., 2005). Başka bir araştırmada pulmoner arterlerde doz, zaman ve endotel ile ilişkili bir şekilde gevşetici etki oluşturduğu bunun yanı sıra aorta tonusunu etkilemediği gösterilmiştir (Golpon ve ark., 2001). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise vazodilatasyona neden olduğu ve bu etkinin endotel ilişkili olduğu gösterilmiştir (Basu ve ark., 2007).

GLP-1' in flep üzerindeki etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise flap bölgesindeki nekroz alanını NO aracılığıyla azalttığı ve sonuç olarak kan akımında artış sağladığı ileri sürülmektedir (Cam ve ark., 2017). GLP-1' in sıçan intraabdominal organlarının mikrosirkülasyonunda etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan birinde diyabet oluşturulan sıçanlarda GLP-1 glukoz nedeniyle oluşan pankreas kan akımındaki yükselmeyi, kolon ve duodenumdaki azalmaya eşlik ederek önlemiş, ancak sağlıklı sıçanlarda kan akımında değişiklik olmadığı görülmüştür (Svenson ve ark., 2007). Benzer olarak normal ve diyabetli sıçanlarda GLP-1 analoglarının düşük dozda kullanılması ile pankreas ve adrenal kan akımında herhangi bir etki gözlenmemiştir (Wu ve ark., 2012). Normal sağlıklı sıçanlarda daha yüksek dozla kullanılan GLP-1 analogu pankreas adacıklarında böbreklerde ve duodenum kan akımında artış yaratırken kolon ve adrenallerde mikrovasküler kan akımında etki göstermemiştir (Wu ve ark., 2012). İ.s.v olarak



enjekte edilen GLP-1'in oluşturduğu gastroprotektif etkinin, gastrik kan akımında artış oluşturarak gastrik mukozal sağlamlığa katkı sağlaması nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür (İşbil Büyükcoşkun ve Güleç, 2005). Ayrıca i.p. olarak uygulanan GLP-1 enjeksiyonunun etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasarı azalttığı ve peptidin bu etkisinde özgün reseptörlerinin, NO'in, CGRP reseptörlerinin, prostaglandinlerin ve GMBF'nin rolü olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada GLP-1'in GMBF'ni arttırıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (İsbil-Buyukcoskun ve ark., 2009).

Gastrik mukozanın bütünlüğünün devamı açısından çok önemli bir faktör olan GMBF, etanol ile oluşturulan deneysel gastrik mukozal hasar modellerinde esas etkindir. Alkolün doğrudan etkisi sonucunda staz geliştiği bilinmektedir. Güçlü bir protein presipitantı olan alkol hem derin hücre hasarı hem de damarlarda zedelenmeye neden olabilir (Guth ve ark., 1984). Yüksek konsantrasyonda etanol uygulanan sıçanların midesinde hızlı bir şekilde fokal hemorajik lezyonlar oluşmaktadır. Sıçan midesinin glandular mukozasındaki kapiller yapıda etanolün etkileri; interstisyel hemoraji, kapiller hiperemi ve trombosit trombuslarının oluşmasıdır. Böylece etanol nedenli en erken olayın mukozal mikrosirkulasyondaki hasarın olabildiği düşünülmektedir (Trier ve ark., 1987). Mukozal kan akımındaki azalma mural venlerde kontraksiyondan değil, mural arter ve submukozal arteriyol dilatasyonu ile olmaktadır (Abdel-Salam ve ark., 2001). Kan akımının artması trombus oluşumunu ve mikrodamarların oklüzyonunu önleyebilmektedir. Bazı regülatör peptidlerin GMBF'ni arttırarak gastroprotektif etkiye sahip oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (Ancha ve ark., 2003; Clementi ve ark., 2002; Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005; Sibilgia ve ark., 2003; Clementi ve ark., 1993).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi (B.U.Ü) Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden sağlanan, 200-300 g ağırlığında “*Sprague Dawley*” erkek sıçan kullanıldı. 4-6 tanesi bir kafeste olacak şekilde uygun çevre şartlarında (20-24°C; 12 saat aydınlık–karanlık siklusu) tutulan sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı. Sıçanlar deneylerden 24-26 saat önce aç bırakıldı, deney başlangıcından bir saat öncesine kadar su alımları serbestti. Deneylere “B.U.Ü Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi” tarafından izin alındıktan sonra başlandı (HADYEK No:2016-15/11). Çalışma “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

#### 3.1. Cerrahi İşlemler:

Sıçanlarda i.s.v. enjeksiyonlar için, izofloran (%4) ile anestezi altında kafatasına orta hattın 1,5 mm sağ yanında ve bregmanın 1-1,5 mm arkasında olacak şekilde bir delik açıldı. Bu delikten sağ yan ventriküle 10 mm kadar uzunluktaki bir kanül (20 numara hipodermik paslanmaz çelik iğneden kesilerek hazırlanmış) yerleştirildi. Kanülün alt ucu kafatası yüzeyinden 4,2-4,5 mm kadar derinliğe inecek şekilde ve dik olarak yerleştirildi. Üstte kalan kısım “*oxyphosphate cement*” ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemin bitiminde sıçanlar tek tek kafeslere yerleştirildi ve 5 gün sonra deney yapıldı. Deneylerin sonunda serebral ventriküle 5 µl metilen mavisi solüsyonu enjekte edildi. Dekapitasyondan sonra beyinler çıkartılarak i.s.v. kanülün yerleştirildiği yerin doğru olup olmadığı kontrol edildi.

#### 3.2. Gastrik Çember Preparasyonu:

Gastrik çember tekniği, GMBF’ni ölçmek için ilk kez Mersereau ve Hinchey tarafından tanımlanan bir yöntemdir (Mersereau ve Hinchey, 1973). İzofloran (%4) ile anestezi yapılan sıçanların vücut sıcaklığının homeotermik örtü (WBC3044 water

bath and circulator–terapy pad) kullanarak devamlı 36°C olması sağlandı. Deneyler sırasında vücut ısısı rektal termometre (SS7L temperature transducer) ile ve bağlantılı olduğu “MP30 Data Acquisition System” aracılığıyla devamlı olarak takip edildi. Laparotomi orta hat epigastrik insizyonla uygulanarak mide görünür hale getirildi ve hafifçe yukarı doğru çekildi. Sıçanın üzerine yerleştirilen bir plastik platformun merkezindeki delikten geçirilen mide, büyük kurvatür boyunca açılarak mukozal yüzeyi yukarı bakacak şekilde köşelerinden platform yüzeyine iğnelendi. Gastrik mukoza üç kez serum fizyolojik (%0.9 tuzlu su) ile yıkandıktan sonra 1.5 ml serum fizyolojik içinde tutuldu.

### **3.3. Gastrik Mukozal Kan Akımı Ölçümü:**

GMBF “*Laser doppler flowmetre*” (OxyLab LDF laser doppler flowmeter) ile ölçülerek “MP30 Data Acquisition System” aracılığıyla bilgisayara aktarıldı. Veriler doku perfüzyon ünitesi (ml/dak/100 g doku) olarak kaydedildi. Akım probu (MNP100XP standart needle probe) mukozal yüzeyin tam üzerinde ve yüzeye dik olacak şekilde yerleştirildi ve bir mikromanipülatör ile tutturuldu. Ölçümler mide corpusunun mukozal yüzeyinin anterior duvarında aynı alanda olacak şekilde sürekli olarak yapıldı ve 5 dak aralıklarla kaydedildi. Normal şartlar altında aynı grup içinde bile oluşabilecek farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla elde edilen sonuçlar bazale göre % değişim miktarı olarak belirlendi.

### **3.4. İ.s.v. GLP-1’in GMBF’na Etkisi**

Santral GLP-1’in GMBF üzerine etkisini araştırmak amacıyla öncelikle, yukarıda gastrik kan akımı ölçüm yönteminde anlatıldığı şekilde sıçanlar hazırlandıktan sonra mide mukozasına prob yerleştirilerek kalibrasyon için 30 dak beklendi. Takiben bazal kan akımı ölçümleri kaydedildi ve GLP-1 (3, 10, 30 µg/10 µl; i.s.v.) ya da serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjeksiyonunu takiben gastrik çember içine serum fizyolojik (1,5 ml) uygulandı. 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi. Normal şartlar altında aynı grup içinde bile oluşabilecek farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla elde edilen sonuçlar bazale göre % değişim miktarı olarak belirlendi (her bir grupta 7-8 sıçan kullanıldı).

### **3.5. İ.s.v. GLP-1'in GMBF'na Etkisinde Santral Spesifik Reseptörlerinin Rolü**

Santral GLP-1'in GMBF üzerine etkisinin santral spesifik reseptörleri aracılığıyla olup olmadığını araştırmak amacıyla, spesifik reseptör antagonisti eksendin-(9-39) (1 µg/10 µl; i.s.v.) enjekte edildi. 5 dakika sonra GLP-1 (10 µg/10 µl; i.s.v.) ya da serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjeksiyonunu takiben gastrik çember içine serum fizyolojik (1,5 ml) uygulandı. 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi (her bir grupta 7-8 sıçan kullanıldı).

### **3.6. İntraluminal Etanol Uygulanan Sıçanlarda İ.s.v. GLP-1' in GMBF'na Etkisi**

GMBF'nda absolu etanolün neden olduğu inhibisyona i.s.v. GLP-1'in etkisini araştırmak amacıyla GLP-1 (10 µg/10 µl) ya da serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjeksiyonunu takiben gastrik çember içine absolu etanol (1,5 ml) uygulanarak 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi (her bir grupta 7-8 sıçan kullanıldı).

### **3.7. İlaçlar**

Kullanılan kimyasal maddeler Sigma'dan (Sigma Chem. Co., MO, U.S.A) temin edildi ve etanol hariç diğerleri serum fizyolojik ile hazırlandı. İ.s.v. enjeksiyonlar Hamilton mikro enjektörü kullanılarak yapıldı.

### **3.8. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler SıgmaPlot (Versiyon 12.5) programı kullanılarak yapıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden "Kruskal-Wallis Testi", iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise "Mann-Whitney-U Testi" kullanıldı. Veriler ortalama±standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. İ.s.v. GLP-1'in GMBF'na Etkisi

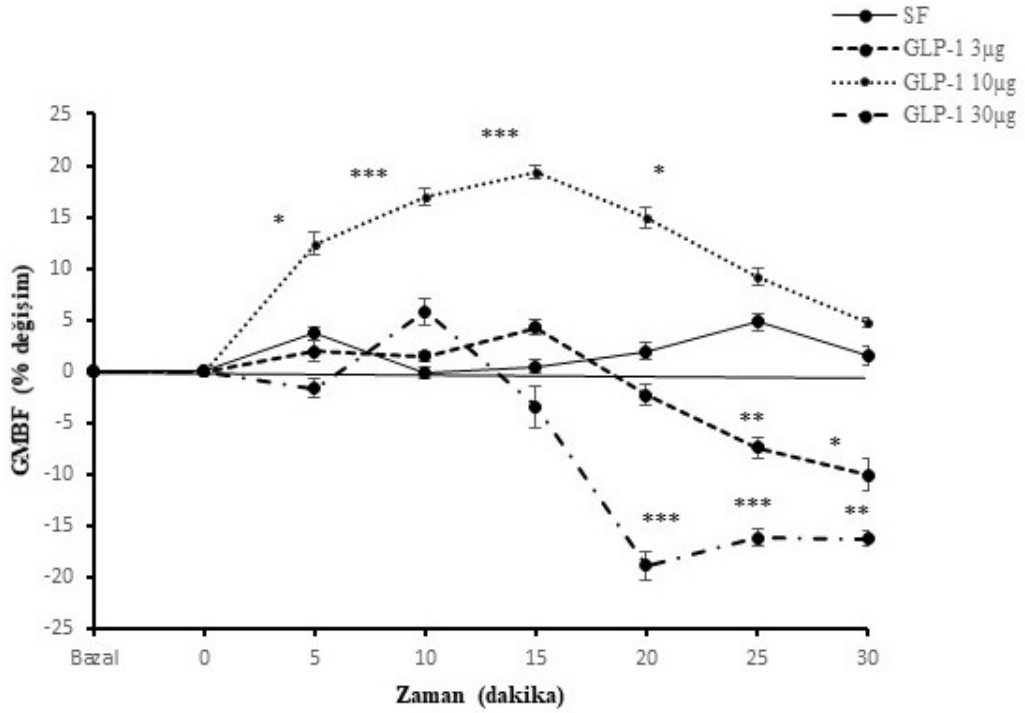
GLP-1 (3, 10 ve 30 µg/10 µl; i.s.v.) ve serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjeksiyonlarının GMBF'na etkisi şekil 1' de gösterilmektedir. 10 µg GLP-1 GMBF'nı 30 dakika süresince arttırmıştır ve gözlenen artış 15. dakikada en yüksek seviyeye ulaşmış, daha sonra azalmasına rağmen bazal seviyeye inmemiştir. Serum fizyolojik grubundaki değişimlerle karşılaştırıldığında ilk 20 dakikada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış bulunmaktadır (sırayla  $p=0,024$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,22$ ,  $p=0,32$ ). 3 µg GLP-1 GMBF'nda ilk 15 dakika süresince istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir artış oluşturmuş, daha sonra ise GMBF'nı azaltmıştır. 25 ve 30. dakikada gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (sırayla  $p=0,35$ ,  $p=0,54$ ,  $p=0,10$ ,  $p=0,61$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,013$ ). 30 µg GLP-1 ise GMBF'nda 15 dakika süresince belirgin bir değişiklik oluşturmamakla birlikte sonrasında giderek artan bir şekilde azalmaya neden olmuştur. Bu azalma 20, 25 ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (sırayla  $p=0,18$ ,  $p=0,17$ ,  $p=0,46$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,009$ ).

### 4.2. İ.s.v. GLP-1'in GMBF'na Etkisinde Santral Spesifik Reseptörlerinin Rolü

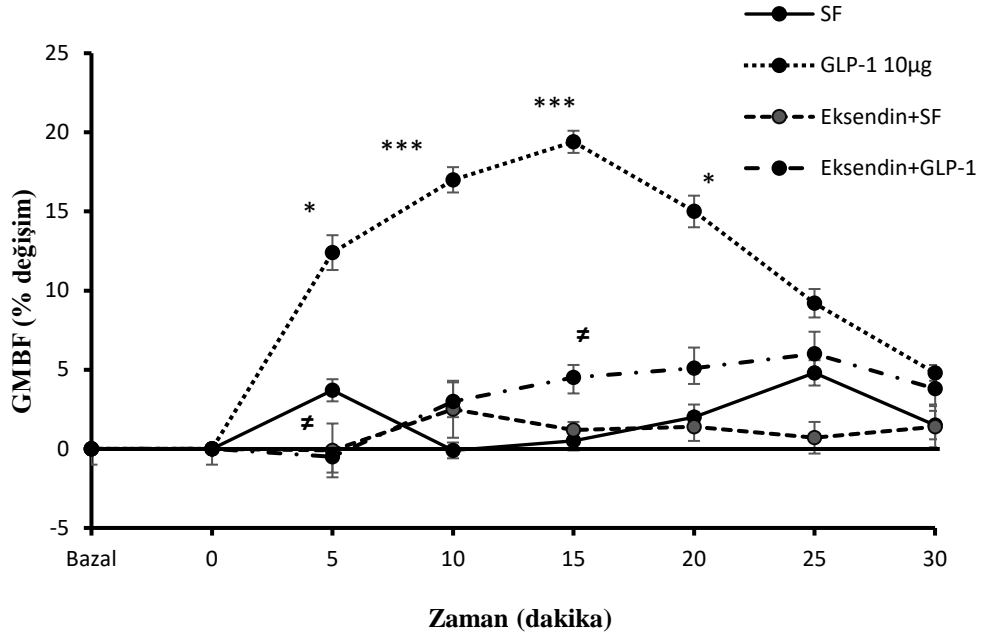
Eksendin-(9-39) i.s.v. GLP-1'in GMBF'nda neden olduğu artışı 30 dakika boyunca inhibe etmiştir, bu 5 ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyonudur (sırayla  $p=0,04$ ,  $p=0,098$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,1$ ,  $p=0,28$ ,  $p=0,82$ ). Aynı dozda eksendin-(9-39) yalnız uygulandığında GMBF üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır (Şekil 2).

### 4.3. İntرالuminal Etanol Uygulanan Sıçanlarda İ.s.v. GLP-1'in GMBF'na Etkisi

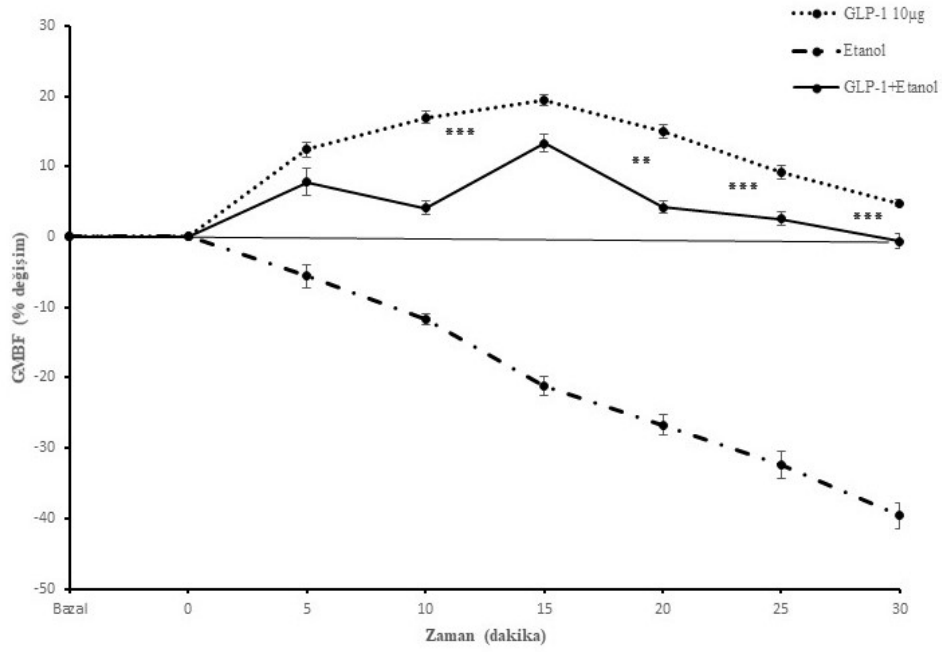
Absolu etanol gastrik çembere uygulandıktan sonra GMBF'nda 30 dakika süresince artarak devam eden inhibisyona neden olmuştur. Bu inhibisyon 30 dakikada %40'a ulaşmıştır (Şekil 3). 10 µg i.s.v. GLP-1'in etanolün oluşturduğu inhibisyonu azalttığı gözlenmiştir. Sadece etanol uygulanan grup ile karşılaştırıldığında GLP-1'in kan akımında oluşturduğu artış, 15. dakikadan sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,17, p=0,053, p=0,001, p=0,002, p=0,001, p=0,001).



**ŞEKİL 1:** İ.s.v. GLP-1' in GMBF' na etkisi. Bazal kan akımı ölçümlerini takiben GLP-1 (3, 10, 30 µg/10 µl; i.s.v.) ya da serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjeksiyonu yapıldı ve gastrik çember içine serum fizyolojik (1,5 ml) uygulandı. 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi. Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmektedir. Her bir grupta 7-8 sıçan kullanılmıştır. \*\*\*: p<0,001, \*\*: p<0,01, \*: p<0,05; Serum fizyolojik grubu ile karşılaştırma (GMBF: Gastrik Mukozal Kan Akımı, SF: Serum Fizyolojik)



**ŞEKİL 2:** İ.s.v. GLP-1' in GMBF' na etkisinde santral spesifik reseptörlerinin rolü. Bazal kan akımı ölçümlerini takiben eksendin-(9-39) (1 µg/10 µl; i.s.v.) ve 5 dakika sonra GLP-1 (10 µg/10 µl; i.s.v.) ya da serum fizyolojik (10 µl; i.s.v.) enjekte edildi, takiben gastrik çember içine serum fizyolojik (1,5 ml) uygulandı. 30 dak süresince her 5 dakikada gastrik kan akımı kaydedildi. Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmektedir. Her bir grupta 7-8 sıçan kullanılmıştır. \*\*\*: p<0.001, \*: p<0.05; Serum fizyolojik grubu ile karşılaştırma, #: p<0,05; GLP-1 grubuyla karşılaştırma (GMBF: Gastrik Mukozal Kan Akımı, SF: Serum Fizyolojik)



**ŞEKİL 3:** Etanol-nedenli GMBF değişikliğine i.s.v. GLP-1' in etkisi. Bazal ölçümlerden sonra GLP-1 (10 µg/10 µl; i.s.v.) veya serum fizyolojik (10 µl; i.s.v ) enjeksiyonunu takiben gastrik çembere etanol (1,5 ml) uygulanarak 30 dak süresince her 5 dakikada GMBF kayıt edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmektedir. Her bir grupta 7-8 sıçan kullanılmıştır. \*\*\*: p<0,001, \*\*: p<0,01; Etanol grubu ile karşılaştırma (GMBF: Gastrik Mukozal Kan Akımı)



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz çalışmamızda i.s.v. olarak enjekte edilen 10 µg GLP-1' in GMBF' nda artışa neden olduğu ve bu etkisini santral spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği bulgusunu elde ettik. Ayrıca etanolün GMBF üzerinde oluşturduğu inhibisyonun i.s.v. GLP-1 enjeksiyonu ile azaldığını gözledik.

Gastrointestinal kan akımının peptiderjik kontrolünün bulunduğu bilinmektedir (Holzer ve Guth, 1991; Kagström ve ark., 1998). Hem gastrointestinal sistemdeki endokrin hücrelerde hem de beyinde çok sayıda bulunan regülatör peptidlerden bazılarının GMBF'ni artırarak gastroprotektif etkiye sahip oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (Ancha ve ark., 2003; Clementi ve ark., 2002; Sbiliala ve ark., 2003). Bu peptidler gastrointestinal fonksiyonların nöral ve hormonal regülasyonuna katılmaktadır ve birçoğunun gastrik patolojiyi etkilediği gösterilmiştir. Bunlardan bir tanesi de GLP-1'dir (Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009).

Daha önce hem santral hem de periferik olarak uygulanan GLP-1'in çeşitli nedenlerle oluşturulan gastrik mukozal hasar üzerine koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2004; Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2006; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2007; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009). İ.s.v olarak uygulanan GLP-1'in gastroprotektif etkisinin, olasılıkla gastrik kan akımını artırarak gastrik mukozal sağlamlığa katkı sağlama yoluyla olduğu ileri sürülmüştür (Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005). Ayrıca sıçanlara periferik GLP-1 enjeksiyonunun etanol-nedenli gastrik mukozal hasarı azalttığını ve peptidin bu etkisinde spesifik reseptörlerinin, NO'in, CGRP reseptörlerinin, prostaglandinlerin ve GMBF' nin rolü olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada periferik olarak enjekte edilen GLP-1'in (1000 ng/kg; i.p) GMBF'ni arttırıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009). Santral

GLP-1'in ise gastroprotektif etkisinde GMBF'nın olası rolü olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen i.s.v. GLP-1'in GMBF'na etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır (Isbil-Buyukcoskun ve Güleç, 2005). Çalışmamızın ilk bulgusu olan, 10 µg i.s.v. GLP-1'in GMBF'nı arttırdığı bulgumuz daha önceki bulguları desteklemesi açısından önemlidir. Sonuçlarımız peptidin GMBF üzerine yaptığı etkide doz-cevap ilişkisinin olmadığını göstermektedir. 3 ve 30 µg uygulanan i.s.v. GLP-1'in GMBF'nda azalmaya neden olduğu, 10 µg dozda ise artış oluşturduğu sonucuna vardık. Daha önceki bazı çalışmalarda elde edilen bu tarz etkinliğin peptidin karşıt etkiler oluşturan iki veya daha fazla reseptörle ilişkili olması sonucu yada alternatif olarak farklı sinyal yollarının olması ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Clementi ve ark., 1993; Clementi ve ark., 2002; Guidobono ve ark., 1994; Pliska, 1994; Rovati ve Nicosia, 1994).

Çalışmamızın ikinci bulgusu ise santral GLP-1'in GMBF' nı arttırıcı etkisine santral spesifik reseptörlerinin aracılık ettiği. Çünkü i.s.v. olarak uygulanan spesifik reseptör antagonisti eksendin-(9-39), GLP-1'in GMBF etkisini inhibe etmiştir. GLP-1'in periferik ve santral yerleşimli çok sayıda reseptöre sahip olduğu bilinmektedir (Göke ve ark., 1995; Kieffer ve Habener, 1999; Shimizu ve ark., 1987; Tang-Christensen ve ark., 1997). GLP-1 ve spesifik reseptörlerinin aynı beyin bölgelerinde sentez edildiğinin gösterilmesiyle peptidin santral etkilerinin anlaşılması sağlanmıştır (Kieffer ve Habener, 1999; Tang-Christensen ve ark., 1997). GLP-1'in çeşitli gastrointestinal etkilerinde spesifik reseptörlerinin aracılığının bulunduğu bilinmektedir. GLP-1'in sıçan midesinde endokrin somatostatini stimüle, gastrin sekresyonunu inhibe ettiği ve bu etkilerinin eksendin-(9-39) ile baskılandığı ileri sürülmektedir (Eissele ve ark., 1994). GLP-1'in motor aktivitedeki inhibisyon etkisi de eksendin-(9-39) ile önlenmektedir (Imeryuz ve ark., 1997). Santral GLP-1'in gastrik mukozal hasarı önleyici etkisinde de yine santral spesifik reseptörlerinin rolü olduğu, aksine periferik olarak uygulanan eksendin-(9-39)'in i.s.v. GLP-1'in gastroprotektif etkisini antagonize etmediği bu nedenle, etkinin santral mekanizmalar yoluyla olduğu ileri sürülmüştür (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2007).

Diğer bulgumuz ise, intraluminal olarak uygulanan absolu etanolün GMBF'nda neden olduğu inhibisyonu i.s.v. GLP-1'in azalttığıdır. Daha önce hem

periferik hem de i.s.v. olarak uygulanan peptidin etanol nedenli gastrik mukozal hasarda gastroprotektif olduğu ve bu etkisinde GMBF'nın rolü olduğu belirlenmiştir ((Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009). Aynı zamanda periferik GLP-1'in GMBF üzerindeki arttırıcı etkisinin intraluminal etanol varlığında daha güçlü olduğu ileri sürülmüştür (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2009). Biz de i.s.v. GLP-1'in GMBF'nda etanol nedenli inhibisyonu azalttığını gözlememize rağmen, periferik etkide olduğu gibi etanol varlığında daha güçlü değildi. Bazı regülatör peptidlerin GMBF'nı arttırarak gastroprotektif etkiye sahip oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (Ancha ve ark., 2003; Clementi ve ark., 2002; Isbil-Buyukcoskun ve Gulec, 2005; Sibilia ve ark., 2003; Clementi ve ark., 1993). Bunların arasında GLP-1'in de olduğu düşünölmektedir.

Sonuç olarak i.s.v. olarak enjekte edilen 10 µg GLP-1'in GMBF'nda artış oluşturduğu ve bu etkide santral spesifik reseptörlerinin aracılığı olduğu, aynı zamanda GMBF'nda etanol ile oluşan inhibisyonu azalttığını düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

Abdel-Salam OM, Czimmer J, Debreceni A et al (2001) Gastric mucosal integrity: Gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *Journal of Physiology-Paris* 95(1-6): 105-127.

Ancha H, Ojeas H, Tedesco D et al (2003) Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: Involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regulatory Peptides* 110(2): 107-113.

Athauda D, Foltynie T (2016) The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discovery Today* 21(5): 802-818.

Baggio LL, Drucker DJ (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6): 2131-2157.

Barragan JM, Eng J, Rodríguez R et al (1999) Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7—36) amide on arterial blood pressure in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 277(40): 784-791.

Basu A, Charkoudian N, Schrage W et al (2007) Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(5): 1289-1295.

Bataille D, Tatemoto K, Gespach C et al (1982) Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. *FEBS Letters* 146: 79-86.

Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA (2010) Exenatide and weight loss. *Nutrition* 26: 243-249.

Bullock BP, Heller RS, Habener JF (1996) Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 137: 2968-2978.

Burubaker PL (1991) Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology* 128: 3175-3182.

Buteau J, Roduit R, Susini S et al (1999) Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 42: 856-864.

Cam B, Bagdas D, Ozyigit MO et al (2017) Effects of Adrenomedullin and Glucagon-like Peptide on Distal Flap Necrosis and Vascularity: The Role of Receptor Systems and Nitric Oxide. *Wounds* 29(6): 163-167.

Clementi G, Amico-Roxas M, Caruso A et al (1993) Protective effects of calcitonin gene-related peptide in different experimental models of gastric ulcers. *European Journal of Pharmacology* 238(1): 101-104.

Clementi G, Caruso A, Cutuli VMC (2002) Gastroprotective effect of adrenomedullin administered subcutaneously in the rat. *Peptides* 23(6): 1149-1153.

Drucker DJ (2001) Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology* 142(2): 521-527.

Drucker DJ (2003) Glucagon-like peptide-1 and the islet  $\beta$ -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 144(12): 5145-5148.

Drucker DJ (2006) The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 3(3): 153-165.

During MJ, Cao L, Zuzga DS (2003) Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nature Medicine* 9(9): 1173.

Eissele R, Bothe-Sandfort E, Göke B (1994) Rat gastric somatostatin and gastrin release: Interactions of exendin-4 and truncated glucagon-like peptide-1 (GLP-1) amide. *Life Sciences* 55(8): 629-634.

+Fehmann HC (1994) Enteroglucagons. Editor: Johnson LR, *Physiology of The Gastrointestinal Tract*. 3rd edition, Raven Press, New York, pp: 95-102.

Fehmann HC, Habener JF (1992) Insulinotropic glucagon like peptide-1(7-37)/(7-36) amide. A new incretin hormon. *Trends Endocrinol Metab* 3: 158-163.

Fehmann HC, Habener JF (1992) Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 130(1): 159-166.

Fehmann HC, Jiang J, Schweinfurth J et al (1994) Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: activation and binding characteristics utilizing GLP-I (7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin (9-39). *Peptides* 15(3): 453-456.

Franek E, Gajos G, Gumprecht J et al (2009) The role of glucagon-like peptide 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology. *Pol Arch Med Wewn* 119(11): 743-751.

Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M (2007) The multiple faces of glucagon-like peptide-1—obesity, appetite, and stress: what is next? A review. *Digestive Diseases and Sciences* 52(3): 643-649.

- George SK, Uttenthal LO, Ghiglione M et al (1985) Molecular forms of glucagon-like peptides in man. *FEBS Letters* 192(2): 275-278.
- Golpon HA, Puechner A, Welte T et al (2001) Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36) amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regulatory Peptides* 102(2-3): 81-86.
- Göke B, Steffen H, Göke R (1996) The signal transduction of the glucagon-like peptide 1 receptor: fishing beyond the protein kinase level. *Acta Physiologica Scandinavica* 157(3): 321-328.
- Göke R, Conlon JM (1988) Receptors for glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on rat insulinoma-derived cells. *Journal of Endocrinology* 116(3): 357-362.
- Göke R, Fehmann HC, Linn T et al (1993) Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *Journal of Biological Chemistry* 268(26): 19650-19655.
- Göke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD et al (1995) Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *European Journal of Neuroscience* 7(11): 2294-2300.
- Guidobono F, Coluzzi M, Pagani F et al (1994) Amylin given by central and peripheral routes inhibits acid gastric secretion. *Peptides* 15(4): 699-702.
- Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C et al (1997) Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *British Journal of Pharmacology* 120(4): 581-586.
- Guth PH, Paulsen G, Nagata H (1984) Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: Effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology* 87(5): 1083-1090.
- Hansen L, Hartmann B, Mineo H et al (2004) Glucagon-like peptide-1 secretion is influenced by perfusate glucose concentration and by a feedback mechanism involving somatostatin in isolated perfused porcine ileum. *Regulatory Peptides* 118(1-2): 11-18.
- Hendrick GK, Gjinovci A, Baxter LA et al (1993) Glucagon-like peptide-I-(7-37) suppresses hyperglycemia in rats. *Metabolism* 42(1): 1-6.
- Holst JJ (1983) Gut glucagon, enteroglucagon, gut glucagonlike immunoreactivity, glicentin-current status. *Gastroenterology* 84(6): 1602-1613.
- Holst JJ, Gromada J (2004) Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 287(2): 199-206.

Holst, JJ (2007) The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews* 87(4): 1409-1439.

Holzer P, Guth PH (1991) Neuropeptide control of rat gastric mucosal blood flow: Increase by calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide, but not substance P and neurokinin A. *Circulation Research* 12: 25-31.

Hölscher C (2012) Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS Drugs* 26(10): 871-882.

Imeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A et al (1997) Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 273(4): 920-927.

Isbil-Buyukcoskun N, Cam-Etoz B, Gulec G et al (2009) Effect of peripherally-injected glucagon-like peptide-1 on gastric mucosal blood flow. *Regulatory Peptides* 157(1-3): 72-75.

Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G (2004) Effects of centrally injected GLP-1 in various experimental models of gastric mucosal damage. *Peptides* 25(7): 1179-1183.

Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G (2004) Effects of intracerebroventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin. *Regulatory Peptides* 118(1-2): 33-38.

Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G, Cam-Etoz B et al (2007) Central effects of glucagon-like peptide-1 on cold-restraint stress-induced gastric mucosal lesions. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 18(3): 150-156.

Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G, Cam-Etoz B et al (2009) Peripheral GLP-1 gastroprotection against ethanol: the role of exendin, NO, CGRP, prostaglandins and blood flow. *Regulatory Peptides* 152(1-3): 22-27.

İşbil Buyukçoşkun N, Gulec G (2005) Investigation of the mechanisms involved in the central effects of glucagon-like peptide-1 on ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Regulatory Peptides* 128: 57-62.

İşbil-Buyukcoskun N, Gulec G, Ozlük K (2006) Protective effect of centrally-injected glucagon-like peptide-1 on reserpine-induced gastric mucosal lesions in rat: Possible mechanisms. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 17(1): 1-6.

Kagström J, Olsson C, Axelsson M et al (1998) Peptidergic control of gastrointestinal blood flow in the estuarine crocodile, *Crocodylus porosus*. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 274(6): 1740-1750.

Kieffer TJ, Habener JF (1999) The glucagon-like peptides. *Endocrine reviews* 20(6): 876-913.

Kolligs F, Fehmann HC, Göke R et al (1995) Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist exendin (9–39) amide. *Diabetes* 44(1): 16-19.

Larsen PJ, Holst JJ (2005) Glucagon-related peptide 1 (GLP-1): hormone and neurotransmitter. *Regulatory Peptides* 128(2): 97-107.

Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ et al (1997) Distribution of glucagon-like peptide-1 and other proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 77(1): 257-270.

Lund PK (2005) The discovery of glucagon-like peptide 1. *Regulatory Peptides* 128(2): 93-96.

Mayo KE, Miller LJ, Bataille et al (2003) International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacological Reviews* 55(1): 167-194.

Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P (1999) Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology* 403(2): 261-280.

Mersereau WA, Hinchey EJ (1973) Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology* 64(6): 1130-1135.

Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB et al (1986) Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *Journal of Biological Chemistry* 261(25): 11880-11889.

Moody AJ, Holst JJ, Thim L et al (1981) Relationship of glicentin to proglucagon and glucagon in the porcine pancreas. *Nature* 289(5797): 514-516.

Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A et al (2017) Glucagon-like peptide-1 and the central/peripheral nervous system: crosstalk in diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 28(2): 88-103.

Nauck MA (2009) Unraveling the science of incretin biology. *European Journal of Internal Medicine* 20: 303-308.

Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B et al (2004) Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regulatory Peptides* 122(3): 209-217.

Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF et al (2011) Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 54(1): 10-18.

Nerup N, Ambrus R, Lindhe J et al (2017) The effect of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 on microcirculation: a systematic review. *Microcirculation* <https://doi.org/10.1111/micc.12367>.



Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al (2004) Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 109(8): 962-965.

Nyström T, Gonon AT, Sjöholm A et al (2005) Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regulatory Peptides* 125(1-3): 173-177.

Orskov C (1992) Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia* 35(8): 701-711.

Orskov C, Rabenhoj L, Wettergren A et al (1994) Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 43(4): 535-539.

Perry TA, Greig NH (2004) A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Current Drug Targets*, 5(6): 565-571.

Pliska V (1994) Models to explain dose-response relationships that exhibit a downturn phase. *Trends in Pharmacological Sciences* 15(6): 178-181.

Ranganath LR (2008) The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 46(1): 43-56.

Richter G, Feddersen O, Wagner U et al (1993) GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 265(4): 374-381.

Richter G, Göke R, Göke B et al (1991) Characterization of glucagon-like peptide-I (7-36) amide receptors of rat lung membranes by covalent cross-linking. *FEBS Letters* 280(2): 247-250.

Rovati GE, Nicosia S (1994) Lower efficacy: Interaction with an inhibitory receptor or partial agonism? *Trends in pharmacological Sciences* 15(5): 140-144.

Ruiz-Grande C, Pintado J, Alarcon C et al (1990) Renal catabolism of human glucagon-like peptides 1 and 2. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 68(12): 1568-1573.

Schirra J, Sturm K, Leicht P et al (1998) Exendin (9-39) amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in humans. *The Journal of Clinical Investigation* 101(7): 1421-1430.

Shimizu I, Hirota M, Ohboshi C et al (1987) Identification and localization of glucagon-like peptide-1 and its receptor in rat brain. *Endocrinology* 121(3): 1076-1082.

Shousha S, Nakahara K, Nasu T et al (2007). Effect of glucagon-like peptide-1 and-2 on regulation of food intake, body temperature and locomotor activity in the Japanese quail. *Neuroscience Letters* 415(2): 102-107.

- Sibilia V, Rindi G, Pagani F et al (2003) Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: Studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 144(1): 353-359.
- Singh G, Eng J, Raufman JP (1994) Use of 125I-[Y39] exendin-4 to characterize exendin receptors on dispersed pancreatic acini and gastric chief cells from guinea pig. *Regulatory Peptides*, 53(1): 47-59.
- Sonne DP, Engstrom T, Treiman M (2008) Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1 (9–36) amide against ischemia–reperfusion injury in rat heart. *Regulatory Peptides* 146(1-3): 243-249.
- Svensson AM, Östenson CG, Efendic S et al (2007) Effects of glucagon-like peptide-1-(7–36)-amide on pancreatic islet and intestinal blood perfusion in Wistar rats and diabetic GK rats. *Clinical Science* 112(6): 345-351.
- Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C (1997) Distribution of glucagon-like peptide-1 and other proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 77(1): 257-270.
- Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R et al (1996) Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 271(4): 848-856.
- Thorens B (1992) Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89(18): 8641-8645.
- Thorens B, Porret A, Bühler LD et al (1993) Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor: demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9–39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 42(11): 1678-1682.
- Trier JS, Szabo S, Allan CH (1987) Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach: Ultrastructural features and effects of prostaglandin F2 $\beta$  and cysteamine. *Gastroenterology* 92(1): 13-22.
- Turton MD, O'shea D, Gunn I et al (1996) A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379(6560): 69-72.
- Valverde I, Rigopoulou D, Marco J et al (1970) Characterization of glucagon-like immunoreactivity (GLI). *Diabetes* 19(9): 614-623.
- VilSBoll T (2009) The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11: 11-18.
- VilSBoll T, Krarup T, Madsbad S et al (2003) Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regulatory Peptides* 114(2-3): 115-121.

Wang Z, Wang RM, Owji AA et al (1995) Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat. *The Journal of Clinical Investigation* 95(1): 417-421.

Wei Y, Mojsov S (1995) Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Letters* 358(3): 219-224.

Wettergren A (2001) Glucagon-like peptide-1. *Danish Medical Bulletin* 48(1): 19-27.

Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S et al (1997) The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut* 40(5): 597-601.

Wideman RD, Kieffer TJ (2009) Mining incretin hormone pathways for novel therapies. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 20(6): 280-286.

Wu L, Olverling A, Fransson L et al (2012) Early intervention with liraglutide improves glucose tolerance without affecting islet microcirculation in young Goto-Kakizaki rats. *Regulatory Peptides* 177(1-3): 92-96.

Wu L, Olverling A, Huang Z et al (2012). GLP-1, exendin-4 and C-peptide regulate pancreatic islet microcirculation, insulin secretion and glucose tolerance in rats. *Clinical Science* 122(8): 375-384.

Yu M, Moreno C, Hoagland KM et al (2003) Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *Journal of Hypertension* 21(6): 1125-1135.

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

β: beta  
μg: mikrogram  
μl: mikrolitre  
C: santigrat  
dak: dakika  
gr: gram  
cAMP: siklik adenozin monofosfat  
CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid  
DPP IV: dipeptidil peptidaz IV  
G proteini: guanin nükleotid-bağlayıcı protein  
GEFs: guanin nükleotid değiştirici faktör  
GİP: glukoz bağımlı insülinotrofik peptid  
GLP-1: glukagon benzeri peptid-1  
GLP-2: glukagon benzeri peptid-2  
GMBF: gastrik mukozal kan akımı  
GRP: gastrin salıverici peptid  
GRPP: glisentın-ilişkili pankreatik peptid  
l: litre  
i.p: intraperitoneal  
İ.s.v: intraserebroventriküler  
İ.v.: intravenöz  
kg: kilogram  
ml: mililitre  
mm: milimetre  
MPGF: majör proglukagon fragmanı  
ng: nanogram  
NO: nitrik oksit  
PKA: protein kinaz A  
pmol: pikomol  
SF: serum fizyolojik  
VIP: vazoaktif intestinal peptid

## 8. TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans sürecimde büyük desteği olan bilgisi ile tecrübe ve yorumları ile örnek aldığım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama; başta tez sürecim olmak üzere yüksek lisans öğrenimim boyunca bana yol gösteren gerek bilgi ve yetenekleriyle gerek manevi desteğiyle beni yüreklendiren hayatımın akışı içerisinde her alanda bana destek olan akademik süreçte ilham kaynağı olarak gördüğüm tez çalışmamı sabır ile takip eden değerli danışmanım Prof. Dr. Naciye İşbil hocama; hayat boyu eğitimimdeki yoğun destek ve fedakarlıkları için aileme; bu süreçte her zaman yanımda olan desteğini, ilgisini ve sevgisini hep hissettiren, motive eden nişanlım Öğ. Gör. Esat SAYGIN'a; bana yardım ve desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu tez çalışması Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir (Destek No: HDP(T)-2017/2).

## 9. ÖZGEÇMİŞ

18 Ağustos 1989 yılında Ankara’da doğmuştur. Orta öğrenimini Erdoğan Şahinoğlu İlköğretim Okulu, lise öğrenimini Süleyman Çelebi Anadolu Lisesi’nde tamamlamıştır. 2011 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünü kazanmıştır. 2015 yılında mezun olduktan sonra Sağlık Bakanlığına bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde fizyoterapist olarak görevine başlamıştır. 2016 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimine başlamıştır ve halen devam etmektedir.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Türkan ÇELİK
Tez Adı	Sıçanlarda İntraserebroventriküler Olarak Enjekte Edilen GLP-L'in Gastrik Mukozal Kan Akımına Etkisi
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Naciye İŞBİL
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni Kısıtlama	<input type="checkbox"/> Patent Kısıt (2 yıl) <input type="checkbox"/> Genel Kısıt (6 ay) <input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum.

Hazırlamış olduğum tezimin belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih : 29.07.2019

İmza :

