

B₆ VİTAMİNİ'NİN MİDE MUKOZAL BARIYERİNE ETKİSİ

(DOKTORA TEZİ),

Arş. Gör. Cihat GÜZEL

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	38533
Tasnif No.	612.399
	602
	1991

YÖNETİCİ
Doç. Dr. M. Orhan DENLİ

T. C. DİCLE Ü. N. SİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	38533
Tasnif No.	612.399
	602
	1991

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

Giriş	1 - 2
Genel Bilgiler	3-29
Materyal ve Metod	30-35
Bulgular	36-45
Tartışma	46-50
Özet	51-52
Summary	53
Kaynaklar	54-61

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora öğrenimim süresince daima yardım ve yakın ilgisini benden esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı olan Doktora Tez Yöneticim Değerli Hocam Sayın Doç.Dr.Orhan DENLİ'ye Tezimin hazırlanmasında gerekli ilgi, tenkit ve tavsiyeleri ile bana yardımcı olan Değerli Hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Abdurrahman ŞERMET'e teşekkür etmeyi kendime bir borç sayarım.

Ayrıca Tez çalışmalarım sırasında emeği geçen Anabilim Dalımızdaki mesai arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Cihat GÜZEL

GİRİŞ

Mide duvarını asid ve pepsin salgısına karşı koruyan gastrik mukozal bariyer çeşitli komponentlerden meydana gelmiştir (2). Bu bariyerin en önemli komponentlerinden biri fosfolipidlerdir. Fosfolipidler müküs viskozitesini ve hidrofobisetasini arttırarak bariyeri suda çözünen agressif faktörlere karşı korur (28,42). Fosfolipid metabolizması ile vitamin B₆ arasında ilişkilerin bulunduğu gösterilmiştir(43). Gastrik mukozal bariyerin korunmasında prostaglandinlerin özellikle E ve G serilerinin önemli etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır (2,58). Hem endojen hemde eksojen prostaglandinler gastrik mukozal kan akımı, müküs yapımı ve HCO₃⁻ sekresyonunu arttırırlar. Mukozal bariyerin müküs tabakasının kalınlığı prostoglandinlerle artmaktadır. Ayrıca prostaglandinler mukozal hücreleri lizozomal membranlarını stabilize eder. Bu özellikleri nedeniyle prostaglandinler cytoprotective etkiler gösterirler (25,65).

Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında görevli çeşitli enzimlerin ko-faktörü olarak (pyridoxal 5 phosphate şeklinde) görev yapan vitamin B₆ aynı zamanda prostaglandinlerin sentezinde de işe karışır (16,24). Vitamin B₆'nın ko-enzim fonksiyonundan başka bazı etkilere sahip olduğu son yıllarda dikkat çekmeye başladı. Ko-faktörü olmayan bazı enzimlerin ve proteinlerin fonksiyonlarını değiştirdiği ileri sürüldü (21,35). Mide de asit salgılanmasından sorumlu olan H⁺-K⁺-ATP-ase enziminin in vitro olarak pyridoxal 5 phosphate tarafından inhibe edildiği gösterildi (46). Vitamin B₆'nın prostaglandin sentezi ve mide de asit sekresyonuna etkileri göz önüne alındığında

mide mukozal bariyerini direkt ve indirekt olarak etkileyebileceği düşüncesi ortaya çıkar.

Ritchie ve arkadaşları deneysel vitamin B₆ eksikliği oluşturdukları sıçanlarda gastrik asit salgısının azaldığını ve strese karşı mide mukozal bariyerinin kontrol grubuna göre daha dirençli olduğunu gösterdiler (59). Bu araştırmacılara göre vitamin B₆ eksikliğinde mide de histamin içeriğinin azalmasına bağlı olarak HCl sekresyonu ve stres esnasında ülser oluşumu önemli ölçüde azalmaktadır.

Yaptığımız literatür incelemeleri sonucunda farmakolojik dozda vitamin B₆ uygulamasının mide mukozal bariyerine direkt etkisini gösteren herhangi bir çalışmanın yapılmadığı görüldü. Bununla birlikte vitamin B₆'nın mide mukozal bariyerine etkisi ile ilişkili bilgiler arasında çelişkiler bulunmaktadır. Mide mukozal bariyerine vitamin B₆'nın olumlu veya olumsuz etkilere sahip olup olmadığını bu bilgiler ışığında kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bu konuda pek çok araştırmaya gereksinim olduğu açıkça görülmektedir. Farmakolojik dozda uygulanan vitamin B₆'nın gastrik mukozal bariyere etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. Bu çalışmada ayrıca B₆ vitamininin strese karşı mide mukozal bariyerini koruyup kurumadığı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

MİDE MUKOZASI :

Mukoza midenin iç yüzünü kesintisiz olarak örter. Kardial bölgede özofagus mukozasından kesin bir sınırla ayrılır. Pilon civarında ince barsak mukozasına dönüşür. Yaşayan normal insanda oldukça sağlam ve dirençlidir. Kalınlığı pilon yakınında 2 mm; kardial yakınında 1 mm; fundusta ise 0.5 mm kadardır.

Mide mukozasında büyüteçle bakılınca görülebilen pek çok çöküntüler (mozaik görünümü) vardır. Bunlara "gastrik pit" veya foveola gastrica denir. Bunların diplerine mide bezleri açılır. Mide mukozası mikroskopik olarak 4 tabakaya ayrılır:

- 1- Yüzey epiteli,
- 2- Mide bezleri tabakası,
- 3- Lamina propria,
- 4- Müskülaris mukoza (11,19,47).

1- Yüzey epiteli : Mukozanın iç yüzeyini örter. Tek katlı silindirik hücrelerden yapılıdır. Görevi müküs salgılamaktır. Fizyolojik şartlarda bile bu hücreler zamanla lümene dökülürler. Bunların yerini daha derin tabakalarda bulunan az differensiye olmuş hücrelerden mitoz yolu ile teşekkül eden yeni hücreler alır (11,19,47).

2- Mide bezleri tabakası : Bu tabakada 3 tip bez vardır

A- Kardial bezleri (cardiac glands): Kardial çevresinde dar bir alanda bulunurlar. Bu bezler tübüller bezlerdir. Kardial bezlerinde müküs hücreleri vardır. Parietal ve esas (peptik) hücreler ya yoktur

veya pek az sayıda vardır. Bu bezler müküs maddeleri ve az miktarda elektrolit salgılarlar (11).

B- Fundus bezleri (Fundic glands): Düz veya hafif kıvrıntılı tübüller bezlerdir. Kardial ve pilor bezleri bölgeleri arasında kalan total mide mukozasının %75-80'nini kaplarlar. Mide mukozasının fonksiyonları bakımından en önemli olan bezleri bunlardır. Bu bezler 3 kısma ayrılır :

a- Isthmus : Boyun ile mukozal yüzeye açılan kısım arasındaki en ince bölgeye denir. Müküs hücreleri ile örtülüdür.

b- Boyun c- Gövde.

Fundus veya oksintik bezlerde sekresyon yapan en az 5 tip hücre tespit edilmiştir.

1- Boyun müküs hücreleri (mucous neck cells): Boyundaki parietal hücreler arasında ve her fundus bezinin üst kısmında yer alırlar.

2- Gastrik pit'leri örten epitel hücreler ile bezlerin boyun bölgesinin birleştiği yerde differansiye olmamış boyun hücreleri bulunur.

3- Parietal hücreler (oksintik hücreler): Gastrik pit'in hemen altında ve bezin yarısında çok sayıda bulunurlar. Piramid şeklindedirler. Bu hücrelerin özelliği intrasellüler sekresyon kanallıklarının ve fazla sayıda mitokondriyumların bulunmasıdır. Parietal hücreler konsantre HCl meydana getirilir.

4- Peptik veya "Esas" hücreler : Tübüler bezlerin taban bölgesinde çok sayıda bulunurlar. Silindirik veya kuboid'dirler. Sitoplazmalarının apikal kısmında pepsin'in ön maddesi olan pepsinojen büyük granüller halinde görülür.

5- Çeşitli tipte endokrin hücreleri (APUD):

a- Antrum bölgesindeki G hücreleri:Gastrin salgırlarlar. Gastrinin en önemli biyolojik etkisi midenin asit ve enzim salgılanmasını arttırır.

b- EC (Enterochromaffin) hücreleri : Substance P ve motilin meydana getirirler.

c- Bağırsak mukozasındaki D hücrelerinde somatostatin salgılanır. Somatostatin gastrin, VIP (vazoaktif intestinal peptid), GIP (gastrik inhibitör peptid), sekretin ve motilin gibi hormonların salgılanmasını inhibe eder. Somatostatin ayrıca mide salgısı ve hareketlerini, pankreasın ekzokrin salgı yapmasını ve safra kesesinin kasılmasını inhibe eder.

d- İnce bağırsağın D₁ hücrelerinden VIP (vazo aktif intestinal peptid) salgılanır. VIP'in en önemli etkisi bağırsaktan elektrolit ve su bakımından zengin bir sıvı salgılanmasını başlatmaktadır.Periferik kan damarlarında dilatasyona yol açar. Ayrıca mide asit salgılanmasını inhibe eder.

e- P hücreleri : Bombesin yapar. Bombesin gastrin salgılanmasını stimüle eder.

e- N hücreleri : Neurotensin salgılar.Neurotensin midenin asit salgısını inhibe eder ve bağırsakta kan akımını arttırır (11,19,47, 50,51,71).

C- Pilor bezleri : Midenin distal kısmını örterler. Bu bezler boyun müküs hücrelerine benzeyen hücrelerden yapıldırlar. Parietal

hücreler ya yoktur yada az sayıdadır. Bu bezler alkalın, müküs ve kalsiyum, sodium, potasyum bikarbonat ve klorürler gibi bazı elektrolitleri salgırlarlar (11,51).

MİDE MUKOZAL BARIYERİ :

Hollander (1952) mide duvarının, bir taraftan mide içine salgılanan ve içinde asit, pepsin (Endojen maddeler) bulunan mide suyu; diğer taraftan mide içine giren eksojen (aspirin, alkol gibi) maddelerden zarar görmemesini açıklamak için "iki kademeli müküs engeli" (two component mucous barrier) adını verdiği bir savunma teorisini ileri sürmüştür (47,65). Bu teoriye göre mide mukozal bariyeri;

1- Gastrik müküs bariyeri

2- Mukoza bariyeri, diye 2 kısma ayrılır.

Bu iki terimi birbirine karıştırmamak ve aradaki farkı iyi bilmek gerekir (10,65).

Gastrik müküs ve mukoza bariyerini koruyan (protektif) ve zarar veren (destrüktif) faktörler vardır (67).

PROTEKTİF MEKANİZMALAR

a- Gastrik müküs bariyeri : Müküs, mide yüzey epitel hücreleri, fundus ve korpus bezlerinin boyun hücreleri, kardial ve pilor bezlerinin müküs hücreleri tarafından salgılanır (2,29). Midenin iç yüzünü örten saydam, parlak ve yapışkan jelatimsi maddedir (47). Müküsün yapısında su, polimerize glikoproteinler, elektrolitler, peptidler ve lipidler bulunur (10). Müküs, %90 su, % 5 glikoprotein, % 5 peptid ve lipid içerir. Glikoproteinler polipeptid zincirlerine kısa zincirli karbonhidratların eklenmesiyle meydana gelmiştir. Bu karbonhidrat

yan zincirleri (N-asetil nöraminik asit) müküsü sindirim enzimlerinin proteolitik etkisinden korur (51). Suda çözünmeyen bir jel şeklinde salgılanan gastroduodenal müküs, epitelial yüzeye yapışır. Akışkan ve yapışkan yeteneğe sahip olan müküs, mukozaların üzerini kesintisiz bir şekilde örtebilme yeteneğine sahiptir. Müküs, pepsinin epitelyum altına girişini önleyerek bir diffüzyon bariyeri oluşturur.

Midede müküs iki şekilde bulunur:

1- Vizibl müküs (görülebilir müküs): Mide mukozasının iç yüzünü parlak bir tabaka halinde örter. Vizibl müküsün başlıca koruyucu etkisi onun viskozitesine bağlıdır.

2- Çözülmüş müküs (dissolved müküs): Vizibl müküsün normal bir parçalanma ürünü olarak mide suyuna geçer (2,47).

Müküs tabakasının kalınlığı mukozanın her yerinde aynı değildir. Bununla birlikte insanlarda yaklaşık olarak 180μ , sıçanlarda 80μ kadardır. Mukozal yüzeyi örten yapışkan müküs tabakası gastrik lümendeki sıvıların ülserojenik etkilerine karşı bir savunma hattı oluşturur. Bu yapışkan gel tabakası fiziksel ve fonksiyonel yönden serbest olarak solubl (suda çözünebilir) müküsten farklıdır. Solubl müküsün kayganlaştırıcı etkisi vardır. Patojenleri mukozal yüzeyden uzaklaştırır, kimusun hareketini kolaylaştırır ve mukozayı mekanik travmadan korur.

Pepsin lüminal yüzeyde bulunan yapışkan müküs tabakasını sindirir. Gastrik sıvıda bulunan pepsin sürekli olarak müküsü azaltmaktadır. Buna karşı müküs hücreleri sürekli bir şekilde müküsü sentezleyerek 2 saat içinde müküsün tamamının yenilenmesini sağlarlar. Bunun sonucunda müküs mukozayı bir endojen agresif faktör olan pepsin-

nin zararlı etkisine karşı korumuş olur (2).

Yapışkan gastroduodenal müküsün fonksiyonu hakkındaki 3 görüş şöyledir (2).

- 1- Mukozal yüzeyi örterek sürekli bir koruyucu tabaka oluşturmak.
- 2- Endojen destrüktif etkenlere karşı korunmasında rol oynamak.
- 3- Hasardan sonra epitelin onarılmasında rol almak

Müküsün başlıca fonksiyonu sindirim esnasında motil kuvvetler (hareket kuvveti) ne olursa olsun mukozal yüzeyde hareketsiz stabil bir tabaka oluşturarak aside karşı mukozal korunmayı sağlamaktır. Mide lümeninde yüksek asiditeye karşı epitelyal yüzeyde nötrale yakın bir pH'nın varlığı kanıtlanmıştır. Bu durum epitel hücreleri tarafından salgılanan HCO_3^- iyonları ile lüminal asidin tamponlanması sonucunda gerçekleşir. Neticede hareketsiz tabaka içinde bir pH gradienti sağlanmış olur. Böylece müküs gel kompleks bir bariyer olarak küçük miktardaki epitelial HCO_3^- ile lüminal sıvıdaki yüksek aside karşı koruyucu bir etki gösterir (26).

Normalde mukozadan ayrılan müküsün ayrılma hızı ile yeni sentezlenen müküsün sekresyon hızı dengededir. Eğer müküsün ayrılma hızı yeni müküsün sekresyon hızını aşarsa ilk savunma bariyeri bozulur. Bundan sonra agresif faktörlere karşı korunmayı 2. savunma bariyeri olan mukoza bariyeri üstlenir (10,47,67).

b- Fosfolipidler : Önceleri surfaktan denilen bileşiklerin yalnızca akciğerlerde 2. tip alveoler hücrelerden sekrete edildiği ve alveollerin yüzey gerilimini azalttığı kabul edilmekteydi. Oysa son

zamanlarda yapılan araştırmalarda amphoterik özelliğe sahip aynı gruptaki sürfaktanların biyolojik membranlarda membran yüzeylerinin hidrofobik özelliklerini arttırdığı tespit edildi (42). Bu etkileri da-ku yüzeylerine adsorbe olan fosfolipidlerin özelliğine bağlıdır (28). Yapılan diğer araştırmalarda ise insan da dahil çeşitli türlerin hem gastrik sıvısında hemde mukozal dokusunda saptanan fosfolipidlerin fonksiyonu akciğerlerde bulunan sürfaktanların fonksiyonuna benzemektedir. Gastrik müküs tabakası ile gastrik epitel tabakası arasında olduğu kabul edilen fosfolipidler gastrik epitelyumun HCl ve diğer suda çözünen iritanlara karşı korunmasında önemli rol oynarlar. Fosfolipidlerin koruyucu özelliklerinden biri gastrik epitelyumun hidrofobisitesini arttırarak içinde HCl ve diğer suda çözünen iritanların bulunduğu gastrik sıvının epitelyumdan uzaklaştırılmasını ve H^+ iyonlarının back diffüzyonunu önleyerek gastrik epitelyumun agressif faktörlere karşı korumaktır. Fosfolipidlerin diğer bir koruyucu rolü ise amphoterik özelliğe sahip olmalarıdır. Bu özelliği sayesinde gastrik epitelyumdaki pH gradientini arttırarak lümendeki asiti nötralize ederler. Böylece epitelyum asidin zararlı etkisinden korunmuş olur (28,42).

Bir çok araştırmacı endojen ve eksojen fosfolipidlerin gastrik hücrelerinin korunmasındaki rolünü araştırdı. Yüzey aktif fosfolipidler (sürfaktan bileşimleri) eksojen olarak uygulandığında sıçan midesini 0.6 molar HCl'nin neden olduğu kanama ve nekrozlara karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu olay indomethasin gibi siklooksijenaz inhibitöründen etkilenmediği için fosfolipidlerin koruyucu etkisi endojen prostaglandinler aracılığıyla değildir. Diğer taraftan 16-16 dimethyl

PGE_2 0.6 molar HCl'e karşı cytoprotective aktivite göstermekte ve de fosfotidilkolin, fosfotidil etalamin gibi önemli fosfolipidlerin gastrik mukozal konsantrasyonunu 2-6 kat arttırmaktadır. Bu bulgulara göre prostaglandinlerin cytoprotective etkilerini kısmen gastrik fosfolipid konsantrasyonunu arttırmak suretiyle gösterdiği kabul edilmektedir (28,29,42).

Fosfolipidlerin gastrik mukozaya adsorbsiyonu midenin asit ortamı tarafından arttırıldığı ve fosfolipidlerin özellikle midenin antrumdaki tabakalarda yoğun olarak bulunduğu saptanmıştır (28).

Endojen ve eksojen agresif faktörler fosfolipidlerin hidrofobisitesini azaltırlar (42). Müküsün viskozitesi ile bariyer fonksiyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır. Lipidler müküs viskozitesine %80 oranda katkı sağlarlar. Fosfolipidler müküs viskozitesini diğer lipidik maddelere göre 2-6 kez daha fazla arttırdığı kanıtlanmıştır (28). Bununla birlikte yüzey aktif fosfolipidleri H^+ iyonlarının back diffüzyonunu önlemede müküs glikoproteinlerine yardımcı olurlar.

Sonuç olarak yüzey aktif fosfolipidleri gastrik mukozayı 2 mekanizma ile korur. Şöyleki,

- 1- Mukozal yüzeyin hidrofobisitesini arttırmak
- 2- Müküs glikoproteinlerini etkileyerek müküs viskozitesini arttırmak (28,50).

c- HCO_3^- sekresyonu : HCO_3^- midede mukozal yüzey epitelyumundan, duodenumda ise mukozal epitelyumdan, Brunner bezlerinden salgılanır. Ayrıca pankreastanda duodenuma sekrete edilir. Mukoza hücrelerinden

HCO_3^- sekresyonu şu şekilde olmaktadır. Hücre içine giren CO_2 karbonik-anhidraz enziminin etkisiyle suyla birleşerek karbonik asidi oluşturur. Karbonik asid H^+ ve HCO_3^- iyonlarına dissasiye olur. HCO_3^- lümene H^+ 'de interstisyel sıvıya verilir (54). HCO_3^- mide ve duodenum mukoza-sının aside karşı korunmasında önemli rol oynar. İnsan midesi bazal düzeyde saatte 0.4 ile 2.6 millimol HCO_3^- salgılar (22).

Heatly (1959)'e göre mukozanın lüminal yüzeyine yapışmış olan müküs, hareketsiz bir tabaka oluşturur. Bu tabaka içine salgılayan HCO_3^- lümeden diffüze olan H^+ iyonlarını tamponlar, böylece HCO_3^- müküs tabakası içinde mukozaya diffüze olan H^+ iyonlarını nötrale ederek yüzey epitelini aside karşı korur (20,22).

Yapılan mikroeletrot çalışmaları ile gastrektomiden hemen sonra alınan preporatlarda insan gastrik mukozasında bir pH gradientinin olduğu saptanmıştır. İn vitro olarak tavşan ve kurbağa fundus mukozasında, in vivo olarak sıçan gastrik mukozasında yapılan çalışmalarda epitel yüzeydeki pH'nın nötrale yakın olduğu (7 civarında) lü-mendeki pH'nın 2-3 civarında olduğu gösterilmiştir (22,58,72).

Hayvanlarda ve insanda yapılan çalışmalarda lüminal pH 1.5' uğun altına düştüğü zaman epitel yüzeydeki pH'nın arttığı gösterilmiştir. Böylece lüminal asiditeyi engellemek için müküs bikarbonat bariyerini düzenleyen bir otheregulator mekanizmanın bulunduğu kabul edilmektedir (58).

Cumminis ve arkadaşları köpeklerin midesine damla damla asit damlatmak suretiyle oluşturdıkları ülserin HCO_3^- infüzyonları ile önlenilebildiğini göstermişlerdir. İn vitro ve in vivo çalışmalar yiyeceklerdeki HCO_3^- 'ın lümendeki aside karşı gastrik mukozanın korunmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (68).

Duodenal mukozadan salgılanan vazoaktif intestinal peptid(VIP), HCO_3^- sekresyonunu kuvvetli bir şekilde uyarır. Diğer stimülanlar ise opoid peptitler ve muhtemelen diğer humoral faktörlerdir (22). Yapılan çalışmalara göre endojen ve eksojen agresiflerden bazılarının HCO_3^- miktarını azaltarak mukozada hasarlar meydana getirmektedir(2, 25,39).

Sonuç olarak gastroduodenal mukozadaki HCO_3^- müküs bariyerinin morfolojik ve yapısal bütünlüğünün devam ettirilmesinde önemli bir rol oynar (22).

d- Endojen prostaglandinler : Prostaglandinler araşidonik asit ve diğer doymamış yağ asitlerinden endoperoksitler aracılığıyla sentezlenirler. İnsanlarda başlıca prekürsörü araşidonik asittir.Cyclo-oxgenaşe tarafından katalize edilen prostaglandinlerin sentezi; hormonlar, nörotransmitterler ve lokal faktörler aracılığı ile stimüle edilir. Önceleri muhtelif hücre ve dokularda olduğu tahmin edilmekteydi. Fakat şimdi ise bütün nükleuslu hücreler tarafından üretildiği kabul edilmektedir. Prostaglandinlerin bir çoğu gastrointestinal kanal dahil vücudun vasküler yataklarında kuvvetli bir vazodilatatör olarak görev yaparlar. Mide ve duodenumdan sentezlenen PGE ve PG_1 serileri mukozayı zararlı etkenlere karşı korumada önemli rol oynarlar. Bununla birlikte A.E.I serilerinde mukozanın koruyucu faktörlerinden biri olan gâstrik mukozal kan akımının arttırılmasını sağlarlar. Ayrıca prostaglandinler mukozal hücrelerde lizozomal membranları stabilize ederek koruyucu etki oluştururlar. Mide suyundaki miktarı yaklaşık olarak 2 ngr/ml kadardır (25,65).

Bir çok araştırmacı tarafından hem endojen hemde eksojen prostaglandinlerin, müküs yapımı, HCO_3^- sekresyonu ve mukozal kan akımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Prostaglandinler müküs jelin kalınlığını arttırarak pepsin ve aside karşı mukozal bariyerin güçlenmesine yardımcı olurlar. Fakat hipertonic tuz çözeltisi ve ethanol gibi müküs tabakaya hızla fenetre olan hasar verici ajanlara karşı etkisiz olduğu söylenir. Başka bir çalışmada da deney hayvanlarına alkol gibi eksojen agressörler verilerek oluşturulan akut hemorajide de prostaglandinlerin cyto protective olduğu, ancak müküsün kalınlığını arttırmadığı gözlenmiştir. Buna karşı başka bir araştırmacı kurbağa fundik mukozası ile sıçan mukozasına in vitro olarak PGE_2 uygulayarak müküs jelin kalınlığının yaklaşık olarak %50 civarında arttığını saptanmıştır. Yapılan histolojik çalışmalarda ise prostaglandinlerin mukozal yapıyı koruyarak epitelyum yüzeyini önemli zararlara karşı koruduğu açıklanmıştır (38,45,58).

Dimethyl PGE_2 'nin mideye lokal uygulanması gastrik HCO_3^- outputunda küçük bir artışa neden olmaktadır. Ancak HCO_3^- sekresyonu başlıca endojen prostaglandinler tarafından regüle edildiği kabul edilmektedir. Bu nedenle prostaglandinler mukozal hücrelerdeki HCO_3^- transportunda direkt bir etkiye sahiptir. Taurokolat veya aspirin tarafından inhibe edilen HCO_3^- sekresyonu düşük dozdaki PGE_2 ile stimule edildiği kabul edilmektedir (22,33). Kedilerin mide mukozasında yapılan bir çalışmada da PGE_2 'nin mukozaya lokal olarak uygulanması HCO_3^- sekresyonunu %30 civarında arttırdığı tespit edilmiştir (65,66).

Prostaglandinler 0.6 molar HCl'e karşı cytoprotective aktivite göstererek fosfotidilkolin ve fosfotidiletalamin gibi önemli fosfo-

lipidlerin gastrik mukozal konsantrasyonunu arttıırırlar. Buna göre prostaglandinler cytoprotective etkisini kısmen gastrik fosfolipid konsantrasyonunu arttırarak gösterirler. Bu görüş akciğerlerde sür - faktan sekresyonunun prostaglandinler tarafından stimüle edildiğini gösteren diğer çalışmalar tarafından da desteklenmektedir. Prostaglandinler fosfolipid konsantrasyonunda lokal bir artış sağlayarak gastrik mukozanın hidrofobisitesini arttıırırlar (28,42).

Postaglandinlerin mukozal kan akımını arttırarak mukozal hasarı önlediğini açıklayan bir çok deliller mevcuttur. Mukozaya 16-16 dimethyl PGE₂ uygulanıp %50 ethanole maruz bırakılırsa kapiller dolaşımın korunduğu gösterilmiştir. Buna göre PGE₂ tedavisi ethanolun yol açtığı gastrik lezyonlara karşı mukozayı korumaktadır (14,31). Deneysel olarak kan akımı azaltılırsa lümendeki asidin duodenal ve gastrik mukozada daha fazla hasar meydana getirmektedir. Ancak prostaglandin analoglarının intravenöz uygulanmasından hemen sonra kan akımını arttırarak asidin neden olduğu hasarı önlediği saptanmıştır (68).

Asid ve pepsin mukozanın hidrofobisitesini azaltarak müküs bariyerin bozulmasına neden olur. Bununla birlikte prostaglandinler asid ve pepsinin sekresyonunu inhibe ederek bariyerin güçlenmesini sağlarlar. Önemli endojen agressif faktörlerden olan safra tuzları mideye reflü olduğu zaman müküs tabakasında pH gradientini azaltarak mukozada lezyonlara neden olur. Ancak prostaglandinler HCO₃⁻ sekresyonunu stimüle ederek müküste pH gradientini arttırarak mukozayı saf ranın etkisine karşı da korur (10,58).

Eksojen ajanlardan olan sigara asit sekresyonunu arttırarak ve

pankreatistan HCO_3^- sekresyonunu azaltarak gastroduodenal mukozada ülser neden olmaktadır. Ancak prostaglandinler asid sekresyonunu inhibe ederek ve HCO_3^- sekresyonunu stimüle ederek sigaranın ülserojenik etkisini önler (39). Yine exojen ajanlardan olan aspirin hem HCO_3^- sekresyonunu hemde müküsün kalınlığını azaltarak mukozada ülser oluşturur. Fakat 16-16 dimethyl PGE_2 HCO_3^- sekresyonunu ve müküsün kalınlığını arttırarak aspirinin etkisini önler (22,23). Yapılan bir çok deneylerde alkol, irite edici besin içerikleri ve non-steriodal anti inflamatuvar ilaçlara karşı da prostaglandinlerin mukozayı koruduğu gösterilmiştir (2,39).

Şok esnasında nötrofiller endotele yapışır. Nötrofildeki ATP adenozin ve hipokisantine parçalanır ve reperfüzyonda serbest O_2 radikalleri meydana gelir. Nötrofillerin bu birikimi ve serbest radikallerin meydana gelmesi iskemi ve reperfüzyon esnasında görülen gastrik mukozal hasarın nedeni olabilir. Prostaglandinler nötrofillerin endotele yapışmasını azaltır. Sonuçta nötrofillerin neden olduğu kapiller tıkanıklık önlenmiş ve mukozal hasara karşı korunmuş olur(31).

Sonuç olarak bu bilgiler ışığında prostaglandinlerin asid ve pepsin sekresyonunu inhibe ettiğini, müküs ve HCO_3^- sekresyonunu uyardığını aynı zamanda mukozal kan akımını arttırdığını, mukozaya endojen ve eksojen agressiflerin zararlı etkilerine karşı koruduğunu söyleyebiliriz (1).

e- Mukoza engeli : Silindirik gastrik mukoza hücreleri kesintisiz bir tabaka şeklinde gastrik lümen ve mukozal interstisyumu arasında anatomik bir bariyer oluştururlar. Bu bariyeri, mukoza hücrelerinin apikal membranları ile komşu hücreler arasındaki sıkı bağlantı-

lar (tight junction) oluşturur. Membranları lipid protein moleküllerinden yapılan yüzey epitelyum hücreleri bir hidrofobik diffüzyon bariyerinin oluşumunu sağlarlar. Epitel hücreleri 2-3 günde bir total olarak yenilenir ve bu yenilenmenin devamlı olarak tekrarlanması da mukozanın korunmasında önemli bir rol oynar (25). Oluşturulan bu engel yüzünden içinde asit ve pepsin bulunan mide suyu, mide duvarına zarar vermeden mide içinde kalabilir. Bu engel hiç bozulmaz bir engel değildir. Endojen ve eksojen bir çok maddelerin bu engele zarar verdikleri saptanmıştır. Engelin zarar görmesi durumunda;

a- Midenin mukozal yüzeyi ile serozal yüzeyi arasındaki elektriksel potansiyel fark azalır,

b- Mide lümeninden H^+ back diffüzyonu artar,

c- Mukozanın interstisyel aralıktaki Na^+ iyonlarına karşı permeabilitesinin artması ve mide lümeninde Na^+ birikmesi,

d- İnterstisyel sıvı ve plazmanın mide lümenine sızmasıdır.

Bu mukozaya engelini parçalayan maddeler zararlı etkilerini lipid membranı etkileyerek gösterirler. Bu engelin parçalanması sonucunda gastrointestinal kanamalar, kronik gastrik ve mide ülseri oluşur (47,54, 65).

F- Mukozal kan akımı : Kan akımı mideye 6 esas arter tarafından sağlanır. Sol ve sağ gastrik arterler, sol ve sağ gastroepiploik arterler, splenik arterlerin gastrik kolları ve gastroduodenal arterlerden gelen kollara ilave olarak ikinci derecede önemli 6 diğer arter anjiyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Arterler seroza ve muskularis mukoza içine girerek submukozada arteriol plexusları oluşturan arteriolere bölünür. Bu arterioller muskularis mukozadan geçerek metar-

terioller ile birleşir. Metarterioller de mukozal içinde gerçek kapillerlere ayrılır. Böylece kan dolaşarak submukozadaki venül ağı içine akar ve daha sonra portal venöz sisteme katılır. İnsan midesinin submukozasında bulunan arteriovenöz anastomazlar veya şantlar ilk defa double boya injeksiyonu kullanılarak Barlow (1951) tarafından yapısı aydınlatılmıştır (74). Bu arteriovenöz anastomazlar gastrik mukozal kan akımının fizyolojik kontrolünde önemli bir rol oynayabilirler. Anostomazlar sempatik ve parasempatik sinir stimülasyonunun etkisi altında açılır ve kapanırlar.

Gastrik mukozal kan dolaşımı, genel hemodinamik faktörler, otonom sinir sistemi, nöroendokrin faktörler, lokal metabolik ürünler ve gastrointestinal damarlardaki doğal intrinsik faktörler tarafından regüle edilir (34,74).

Kan akımı mukozal bariyerin sürekliliğini sağlar. Kan akımı azaldığı zaman bariyer yeterince güçlenmez. Sonuçta destrüktif faktörlere karşı mukozanın direnci azaldığından kolayca zedelenir (31, 57).

Lokal tıkanma teorisine göre submukoza veya mukozadaki damarların spazm, tromboz veya emboli sonucu tıkanması mukozada lokal nekrozlara ve sonuçta ülserasyona yol açar. Lokal tıkanma teorisi bugün kabul edilmemekle birlikte lokal mukozal kan akımı azalmasının mukozal direncini azaltarak ülserasyona zemin hazırladığı kabul edilmektedir (51).

Sistemik asidoz ile birlikte seyreden sepsis ve hemorajik şokta arterial HCO_3^- konsantrasyonu azalır. Hem kan akımındaki azalma hemde kanın HCO_3^- miktarının azalması sonucunda duodenal ve gastrik mukoza

bariyerinin H^+ iyonlarını tamponlanma yeteneği azalır. Ancak sempatektomi uygulanırsa kan HCO_3^- 'nin koruyucu etkisine bağlı olarak gastrik lezyon oluşumu azalır. Kan akımının azalmasında, mukoza direnci ve HCO_3^- miktarı azaldığından safra tuzları ve aspirinin mukozaya zarar verici etkisi dahada artmaktadır. Prostaglandinlerin intravenöz uygulanması kan akımını arttırır. Kan akımındaki bu artış müküs bariyerini destrüktif faktörlere karşı korur (68).

DESTRÜKTİF FAKTÖRLER

Destrüktif faktörler endojen ve eksojen diye 2'ye ayrılır. Başlıca endojenler parietal hücrelerden salgılanan pepsindir (10).İçinde asit ve pepsin bulunan mide suyu, peptik ülser oluşumu için mutlaka olması gereken bir faktördür (47). Pepsinin moleküler ağırlığı büyük olduğu için gastrik müküs jele diffüze olma yeteneği azdır. Bu durum yapışkan müküs jelin sürekliliğinin korunmasına katkıda bulunur (2). Bununla birlikte zamanla müküs jel pepsinin sindirici etkisine maruz kalır ve solübl müküs ortaya çıkar. Müküs tabakası statik değil dinamiktir. Yapımı ve yıkımı arasında denge olmalıdır. Aksi takdirde ülser oluşur. Mukozal bariyerin çeşitli destrüktif faktörlere karşı direnci araştırılmıştır. Anestezi altındaki bir sıçanın gastrik mukozasına damla damla asit verilerek pH 2,2'ye getirildikten sonra lüminal ve epitelial dokuda hasar meydana gelmediği görölmüştür. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonda 1-2 mgr pepsinle birlikte asit damlatılırsa yapışkan müküs tabakası bozulur. Bozulan glikoproteinler lümene geçer. Sonuçta fokal hücre hasarı ve mukozal kanama görölr. Bu çalışmalar aşırı pepsin aktivitesinin müküs bariyerini in vivo olarak bozabildiğini ve gittikçe müküsü azalttığını göstermektedir. Daha önceleri

asit yok ülser yok deyimi kullanılırdı. Şimdi ise asit-pepsin yok ülser yok deyimi daha uygundur (23,63). Elektroforetik yöntemlerle çeşitli pepsinler tanımlanmıştır. Pepsin I aktivitesi peptik ülserli hastalarda normal kişilere göre 4-5 kez daha fazladır. Eğer substrat olarak albumin kullanılırsa pepsin I pepsin III'e nazaran 2 kat fazla proteolitik aktivite gösterir. Substrat gastrik müküs ise mukolitik aktivite pepsin III'e göre 2-6 kat fazladır (2). Pepsin I ve III'ün optimal pH'sı 2 dir. Peptik ülserli hastalarda yapışkan müküs jel yapımının yeterli olmadığı saptanmıştır (3).

Safra tuzları da endojen orijinli önemli agressif faktörlerdendir. Bu safra tuzları fosfolipid yapımını azaltarak müküsün hidrofobisitesini ve müküsün vizkositesi ile kalınlığını azaltır. Böylece safra tuzları müküs bariyerini bozarak H^+ iyonlarının back diffüzyonuna neden olur (29,42).

Yapılan deneylerde sağlam mide mukozası safra ile temas ettirildiğinde hidrojen iyonlarının mukoza içine geçtiği ve mukozadaki potansiyel farkının azaldığı gösterilmiştir. Safranın dışında duodenum muhtevasında bulunan lizolesitin ve pankreas enzimleride mukozanın zedelenmesine neden olur (47,51,69).

Ekzojen agresif faktörler : Aspirin lipidik ve musinik bileşiklerini çözmek suretiyle gastrik mukozal yüzeyin hidrofobisitesini önemli ölçüde azaltır. Böylece lümene müküs geçişini arttırır. Aspirinin lokal uygulanması hücre yüzeylerindeki lipid-protein tabakasını ve hücreler arasındaki tight junctionları bozarak hücrelerin dökülmesine neden olur. Bu etkilerinden dolayı aspirin müküs bariyerini bozar.

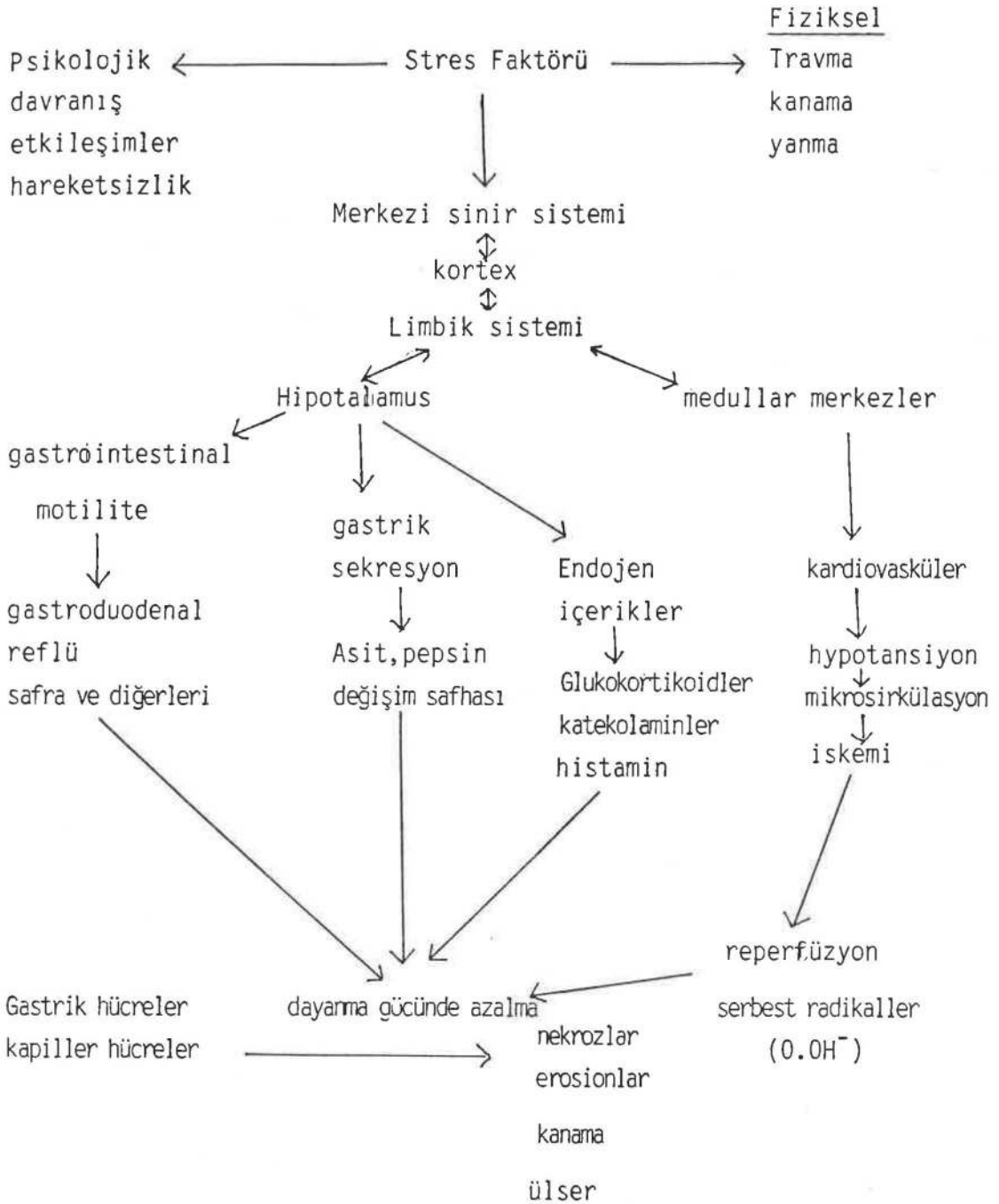
Sigara ülserojenik etkisini gastrik asit üretimini arttırmak ve pankreastan asidi nötralize eden HCO_3^- sekresyonunu azaltmak suretiyle gösterir (33). Ayrıca safranin mideye reflüsünü arttırdığı gibi midenin boşalmasında hızlandırarak duodenumda asitli kimusun nötralizasyonunu yeterince sağlanamamasına yol açar (51).

Non-stroidal anti inflamatuvar ilaçlar cyclo-oxygenase enzim aktivitesini inhibe ederek önemli koruyucu faktörlerden olan endojen prostaglandinlerin sentezini azaltırlar (39). ACTH ve kortizol yüzey hücrelerin yenilenme hızını azaltarak mukoza bariyerini bozarlar. Etanol ve 2 M sodyum klorür yüzey aktif fosfolipidleri çözerek hasar meydana getirirler (28). Eksojen ajanlar arasında bulunan irrite edici besinler ve alkol müküs yapımını azaltarak ülserlerin oluşumuna neden olurlar (39). Ilımlı irritanların mide mukozal bariyerini güçlendirici yönde etki ettiği gösterilmiştir (73).

Bazı mikrobiyolojik ajanların mukoza hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Herpes simplex virüs type I'nin belirli şartlar altında ülser meydana getirdiği bulunmuştur (67).

STRES'İN MİDE MUKOZAL BARIYERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:

Şekil 1: Stres ülser oluşumunda çeşitli faktörlerin etkisi.



Stres vücudun herhangi bir gereksinime karşı non spesifik reaksiyonu olarak tanımlanır. Sıklıkla bir biyolojik savunma mekanizmasının bölümleri şeklinde vücuttaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle birlikte ortaya çıkan stres santral sinir sistemi, endokrin ve immün sistem arasındaki kompleks bir ilişkiyi kapsar. Selye stres'in meşhur ölçüsünü şu şekilde göstermiştir:

- 1- adrenal bezlerin büyümesi,
- 2- lenf nodülleri ve thymusun atrofisi
- 3- sindirim sistemindeki akut erosyonlar ve ülserler (17,74).

Mide sekresyonunun merkezi sinir sistemi tarafından kontrolü korteks, hipotalamus, limbik sistem ve medulla gibi çeşitli bölgelerin karşılıklı ilişkilerine bağlıdır. Psikolojik ve fiziksel çeşitli stres faktörleri otonom sinir sistemi ve endokrin sistemi regule eden, hipotalamusla sıkı ilişkide bulunan ve duygularımızı kontrol eden limbik sistemi etkileyerek peptik ülserin başlama ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (44,61).

Stres'in sinir sistemi üzerindeki etkileri şu şekilde açıklanabilir. Yapılan araştırmaların sonucuna göre gastrik mukozadaki otonom sinir lifleri, kapiller ve epitel hücreler arasında 3 boyutlu bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Sinir liflerinin yalnızca kapiller duvarların dışında sonlanmadığı aynı zamanda epitel hücrelerin yüzeylerinde de sonlandığı elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre vagal sinir uçlarından kapiller endotelyumu bazal membranına ve perietal hücrelerin basolateral membranına asetil kolin direkt olarak geçirilir (51,63). Tavşanlarda vagusların her gün uyarılması hipersekresyon ve hiper motiliteye neden olmuştur.

Ayrıca vagusun asit ve pepsin sekresyonunu stimüle eden histamin ve gastrin sekresyonuna direk etkisi vardır. Asit ve pepsinin hipersekresyonuna karşı mukoza direncinin ve müküs yapımının azalmasına bağlı olarak peptik ülser oluşur (32). Anterior hipotalamusun sıklıkla stimülasyonu Nervus vagus yoluyla gastrik mukozal kan akımını ve gastrik asit sekresyonunu arttırır. Posterior hipotalamusun elektriksel uyarılması ise sempatik sinir lifleri yoluyla gastrik mukozal kan akımı ve gastrik sekresyonun azalmasına neden olur. Sempatik sinir lifleri damar duvarındaki düz kasları kasarak gastrik mukozal kan akımında bir azalma ve bunun sonucunda da lokal iskemi ve hipoksi meydana getirir. Sempatik stimülasyon ayrıca submukozal arterioller üzerinde daraltıcı etki göstererek gastrik mukozal kan akımını azalttır (30,74).

Ülser oluşumunda hormonal faktörlerin rol oynadığı, emosyonel ve fizik stresler sonucu midenin asit ve pepsin sekresyonunun artmasından anlaşılmaktadır. Serebral korteks bu hormonal yolun başlangıcını oluşturur. Bunu sırasıyla hipotalamus, hipofiz ve adrenal korteks takip eder (47). Stres'in hipotalamusu etkilemesi sonucunda hipotalamustan ACTH salgılatıcı faktör salgılanır. Bu faktörde hipofizden ACTH salgılatır. Salgılanan ACTH adrenal korteksten kortizolün salgılanmasını sağlar. Stres esnasında böbrek üstü medüllasından dolaşıma katekolaminler salgılanır. Katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) gastrointestinal mukozal damarlar üzerinde daraltıcı etki göstererek mukozal kan akımını azalttır. ACTH ve kortizal mukoza hücrelerinin yenilenme hızını yavaşlatır. Bu yenilenme hızının yavaşlanması sonucunda mukozada yer yer erozyon ve kanamalar oluşur.

ACTH ve kortizol aynı zamanda bariyerin koruyucu faktörlerinden olan müküs yapımı ve HCO_3^- sekresyonunuda azaltır. Ayrıca kortizol prostaglandin yapımında prekürsör olan araşidonik asitin membran fosfolipidlerinden açığa çıkışını inhibe eder (9,17,47,74).

Kardiyojenik hipovolemik veya septik şok gibi fizyolojik stresler esnasında mukozada erozyonlar görülür. Bütün bu farklı stres durumlarında doku perfüzyonu kısa süreli olarak azalır. Şok esnasında nötrofiller endotele yapışırlar. Nötrofildeki ATP adenozin ve hipo kisantine parçalanır ve reperfüzyonda serbest O_2 radikalleri meydana gelir. Nötrofillerin bu birikimi ve serbest radikallerin meydana gelmesi iskemi-reperfüzyon esnasında görülen gastrik mukozal hasarın nedeni olabilir (31). Ağır kanama ve şokta kardiyak output, sistemik arterial basınç ve santral venöz basıncın sürdürülmesine uygun olarak mukozal kan akımı azalır (56,74). Karaciğer ve kalp hastalarında da peptik ülserin sık görülmesinin mukoza direncinin azalmasından ileri geldiği kabul edilir. Mukoza direncinin azalması bu hastalıklarda mukoza kan akımının azalması sonucu ortaya çıkmaktadır (47). pH'ya duyarlı mikroeletrotlar kullanmak suretiyle tavşan gastrik mukozasında hemorajik şoka bağlı olan kan akımı azalmasına lamina propriadaki pH'nın azalması eşlik eder. Submukozal pH 6.9'un altına düştüğü zaman mukozal hasar görülür. Buna göre mukozal asidoz mukozal lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığı söylenebilir. Sıçanın normal gastrik mukozası 100 mM HCl'e maruz bırakıldığında mukozanın zedelenmediği halde kan akımının azalmasına bağlı olarak oluşan iskemik mukozanın 25 mM HCl tarafından zedelendiği gösterilmiştir (34).

VİTAMİN B₆

Vitamin B₆ suda eriyen bir vitamindir. Yetişkin bir insanın günlük ihtiyacı 2 mg kadardır. Vitamin B₆ sıcaklığa ve asitlere karşı oldukça dayanıklı bir yapıya sahiptir. B₆ suda erir vitaminlerden olduğundan yemeklerin hazırlanması sırasında pişirme sularına geçer(4, 7,62).

Vitamin B₆ hayvan ve bitkisel besin maddelerinde yaygın halde bulunurlar. Maya, prinç kabuğu, buğday ve mısır B₆ vitamini yönünden en zengin kaynakları oluştururlar. Balık, memeli hayvanlar ve balık karaciğerleri bu vitamini orta derecede içerirler. Süt, yumurta, yeşil yapraklı sebzelerin vitamin B₆ içerikleri oldukça azdır. Vücudun vitamin B₆'ya ihtiyacı protein alımı ile doğrudan orantılıdır.

Vitamin B₆ besin maddelerinde serbest veya bağlı halde bulunurlar. Serbest haldeki vitamin B₆ suda eridiğinden barsaklardan hızla absorbe olur. Fakat besin maddelerindeki proteinler veya nişastaya bağlı şekli ise suda erimediğinden barsaklardan absorbe olmaz. Bağlı durumda bulunan vitamin B₆'nın absorbe olabilmesi için bu besin maddelerinden serbest duruma geçmesi gereklidir.

Vitamin B₆ besinlerde farklı oranlarda üç değişik formda bulunur. Pyridoxine, pyridoxamin ve pyridoxal olarak alınan vitamin B₆, ince barsakta kolaylaştırılmış diffüzyonla absorbe edilerek karaciğere taşınır (4,5,7,12,13,48).

Dokularda vitamin B₆ fazla miktarda depo edilemez. Hayvansal dokuların çoğunda az miktarda toplanır. Karaciğer, kas ve böbreklerde fazla miktarda bulunur (4).

Karaciğer hücresinde pyridoxal kinase tarafından fosforile edilerek pyridoxal, pyridoxine ve pyridoxamine fosfat oluşturulur (5). Pyridoxine fosfat ve pyridoxamine fosfat flavine bağımlı bir oksidaz tarafından pyridoxal 5 fosfata çevrilerek biyolojik aktivite kazanırlar (37). Pyridoxal fosfat karaciğer hücresinde, hücre için gerekli enzimleri oluşturmak üzere apoenzimler tarafından bağlanır veya plazmaya verilir. Plazmada albumin ile güçlü bir kompleks oluşturarak dokulara taşınır (5,40). Alkalen fosfataz ile hidrolizden sonra, serbest pyridoxal hücreler tarafından alınmakta ve burada tekrar fosforile edilmektedir. Pyridoxine, pyridoxal ve pyridoxamin'in idrarla atılan başlıca metaboliti pyridoxic asiddir. Bu vitaminin bir kısmı da organizmada harap olur (4,21).

Biyokimyasal fonksiyonları:

Vitamin B₆ lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında pek çok enzimatik reaksiyona koenzim olarak katılmaktadır (21). Bir kısım nörotransmitterin biyosentezinde görev yapar (36,55). Pyridoxin, pyridoxal ve pyridoxamin dokularda fosfat esterleri halinde bulunurlar. Bunların en aktif olanı pyridoxal fosfatıdır. Vitamin B₆ biyokimyasal etkisini pyridoxal fosfat şeklinde yapar ve pyridoxamin fosfata reduklenir (4). Linoleik asidin prostaglandinlerin ön maddesi olan arakidonik aside dönüşümünde ve sinir sisteminde miyelin oluşumu için sfingolipid sentezinde görev yapar (49).

Tablo 1: Pyridoxal fosfatın katıldığı bir kısım biyokimyasal reaksiyonlar

A- Amino Asit Metabolizmasında :

- 1- Transaminasyon
- 2- Deaminasyon
- 3- Desülfürasyon
- 4- Dekarboxilasyon
- 5- Recamization
- 6- Bağlama
- 7- Sentez

B- Porfirin sentezi

C- Niasin sentezi

D- Glikojenoliz

E- Araşidonik asit sentezi

F- Sfingolipid sentezi

G- Nörotransmitter sentezi (Dopamin, GABA, Nörepinefrin, Serotonin).

Hastalıklarla ilişkisi :

Kalıtsal metabolizma bozukluklarına bağlı hastalıklar, Vitamin eksikliğinden ziyade enzim eksikliğine veya enzim aktivitesindeki yetersizliğe veya enzim aktivitesindeki yetersizliğe bağlıdır. Bu hastalıkların bazıları vitamin B₆ ile tedavi edilebilir (49).

Tablo 2: Vitamin B₆'ya cevap veren hastalıklar.

<u>Hastalık:</u>	<u>Sorumlu enzim :</u>
Homocystinuria	Cystathionine B-synthase
Cystathioninuria	- Cystathionase

Xanthurenicacidura	Kynureninase
Infantile Convulsions	Colutamate Decarboxylase
Hyperoxaluria	D-Glyceric dehidrogenase
	Glyoxylate: -ketoglutarate
	Carboligase
Retina ve Chroid	Ornithine ketoacid
Atrophy	Amino transferase

Erişkin insanlarda vitamin B₆ eksikliği seborrheic dermatitis, mide bulantısı, kusma, depresyon, peripheral neuritis, oksalat metabolizmasında bozukluklar, immün cevapların baskılanması, anemi ve mukozal membranlarda lezyonlara yol açar (49,62).

İnsanlarda vitamin B₆ eksikliği çok nadir görülür. Bununla birlikte ilaç olarak vitamin B₆ antagonistlerini kullananlarda, özellikle östrojen muhtevası progesterondan fazla olan oral kotra septiv drogları alan bayanlarda, hamilelerde, süt veren annelerde ve alkolik kişilerde vitamin B₆ eksikliği tanımlanmıştır (53).

Tablo 3- Vitamin B₆ antagonistleri:

Drog : İzoniazid
Hydralazine
Penicillamine
Cyloserine
Deoxypyridoxine
L- Dopa

Karaciğer sirozunda, kronik böbrek yetmezliğinde, intra ve ekstrahepatik safra yollarının tıkanığı durumlarda, orak hücre

anemisinde plazma pyridoxal fosfat düzeyi düşük bulunmuştur (62).

Deneysel vitamin B₆ eksikliğinde plazma total kolesterol düzeyini önemli ölçüde yükseldiği ve aterosklerotik lezyonların genişliği gösterilmiştir (41). Son yapılan bir çalışmaya göre plazma pyridoxal fosfat düzeyinin miyokard infarktüsü için plazma kolesterolü ve HDL kolesterolünden daha duyarlı bir risk indikatörü olabileceği ileri sürülmektedir (27).

MATERYAL VE METOD

D.Ü.Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapılan bu deneysel çalışmada ağırlıkları 100-120 gr arasında değişen 28 adet bir aylık Swiss albino sıçanlar kullanıldı. Gruplar oluşturulurken vücut ağırlıkları yönünden önemli bir farklılık olmayacak şekilde hayvan seçimine özen gösterildi. Deneyler iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada kontrol ve deney olmak üzere sıçanlar 2 gruba ayrıldı. Deney grubuna vücut ağırlığının kiloğramı başına 5 mg olacak şekilde Vitamin B₆ intraperitoneal olarak 4 hafta süreyle her gün uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda 4 hafta süreyle serum fizyolojik verildi. Dördüncü haftanın sonunda sıçanlar yaklaşık olarak 12 saat aç bırakıldıktan sonra hafif eter anestezisiyle uyutuldu. Abdomen ve toraks medyan hattı boyunca açıldı. Mideye pylorus bölgesinden kateter ile girilerek distile su ile iyice temizlendi. Mide sıvısının özofagusa geçmesini ve duodenum sıvısının da mideye geçmesini önlemek için kardiyak bölgesine ve pilora ligatür konuldu. Nervus vagus ligatürünün dışında bırakıldı. Hemen sonra mideye 2 ml serum fizyolojik verilerek 30 dakika beklendi. Bu sürenin sonunda mideden enjektörle geri çekilen sıvı bazal asit sekresyonu ölçmek üzere tüplere konuldu ve tüpler parafilm ile kapatıldı. Mide büyük ve küçük kurvatür boyunca 2 parçaya ayrıldı. Bu parçalar serum fizyolojik ile bir kaç kez temizlenerek bir bölümü mukozadaki muküs sekresyonunu tayin etmek için kullanıldı. Diğer bölümün mukozası lam ile kazındı. Bu kazıntılar daha önceden tartılmış olan tüplere konularak tekrar tartıldı. Sonra tüpler parafilm ile kapatılarak -4°C'de bekletildi.

Deneyimizin ikinci aşamasında bir aylık 14 erkek Swiss albino sıçan kontrol ve deney grubu olmak üzere ayrıldılar. Kontrol ve deney gruplarına birinci aşamada olduğu gibi 4 hafta süreyle her gün serum fizyolojik ve vitamin B₆ intraperitoneal olarak enjekte edildi. 4. haftanın sonunda her iki grupta bulunan sıçanlara 2 saat süreyle hareketsizlik stresi uygulandı. akut stresi takiben hayvanlar dekapi- te edildi. daha sonra mideleri çıkartılarak 1. aşamada olduğu gibi mukozal bariyer ile ilgili parametrelerin ölçümü yapıldı. Ancak deneyin bu ikinci aşamasında akut stresi takiben hayvanlar hemen dekapite edilmek suretiyle feda edildikleri için bazal gastrik asit salgısı ölçülemedi. Her bir parametrenin ölçümünde kullanılan yöntemler ayrıntıları ile aşağıda açıklanmıştır.

Bazal gastrik asit sekresyonu :

Hafif eter anestezisi altında, 30 dakika süreyle bazal koşullarda her bir sıçan midesinin salgıladığı H⁺ iyon konsantrasyonunu ölçmek için alınan mide suyu örneklerine 2 damla Töpfer ayrıca konuldu. Daha sonra 0.01 N NaOH ile titre edildi. Tüketilen baz miktarı esas alınarak sonuçlar mEq/saat şeklinde hesaplandı.

Müküs miktarının tayini :

Mide mukozal bariyerinin müküs (asit mukopoliskaritler). Corne ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçüldü (15). Yöntemin ayrıntıları aşağıda belirtilmiştir.

Gerekli reaktifler :

1- 0.05 M sodyum asetat

0.16 M sükroz

içeren solüsyon hazırlanır. Bu solüsyonun pH'sı 5.8 olacak şekilde HCl ile ayarlanır. Bu solüsyon içine % 0.1'lik olacak şekilde Alcian blue konur.

2- 0.25 M süktroz

3- 0.5 M $MgCl_2$

4- Dietil eter

Deneyin yapılışı : Deneye başlamadan önce küçük beherler içine 10 ml Alcian blue içeren tampon çözelti konuldu ve $37^{\circ}C$ deki su banyosuna yerleştirildi. Mide tartıldıktan sonra ters çevrilerek Alcian blue çözeltisi içine konuldu. 2 saat süre ile $37^{\circ}C$ de su banyosunda inkübe edildi. İnkübasyonun 15. ve 45. dakikalarında mide Alcian blue çözeltisinden çıkartılıp 0.25 M süktroz ile yıkanıp tekrar inkübasyona devam edildi (aynı Alcian blue çözeltisi içinde). 2 saatlik inkübasyonun sonunda 0.25 M süktroz ile mide yıkanarak 10 ml 0.5 M $MgCl_2$ çözeltisi içine konuldu. $37^{\circ}C$ de tekrar 2 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda $MgCl_2$ 'e geçen mavi rengi tespit edebilmek için, 5 ml $MgCl_2$ (içinde midenin inkübe edildiği) 5 ml dietil eter ile karıştırılır. Su fazı (altaki mavi renkli faz) alınıp, 605 nm'de $MgCl_2$ çözeltisine karşı absorbansı ölçüldü. 1mg/ml Alcian blue solüsyonu standart olarak, $MgCl_2$ çözeltisi kör olarak kullanıldı.

Hesaplama : Deney öncesinde tartılan midenin ağırlığını Y gr olarak kabul edersek;

$$(müküs miktarı) h = \frac{\text{Numunenin optik dansitesi} \times 100}{\text{standartın optik dansitesi}(100 \text{ mg/ml'lik std})}$$

Y gr midede X gr müküs varsa

1 gr midede X

$$\frac{X}{Y} = \frac{1 - X}{Y} \text{ (sonuç mg/gr olarak bulunmuş olur).}$$

Mukozal kazıntıdan lipidlerin elde edilmesi :

Bu deney için Rose ve Oklander'in yöntemi kullanıldı (60).500 milligram mukozal kazıntıya 18 ml ekstraksiyon karışımı (11 hacim izopropil alkol, 7 hacim hekzan) konularak vortekslendi. 2000 r-p-m¹ de beş dakika santrifüj edildi. Üsteki lipid fazı pastör pipeti ile aspire edilerek bir başka tüpe aktarıldı. Alta kalan fazın üzerine tekrar 2 ml ekstraksiyon karışımı konuldu ve Vortekslendi. Santrifüjlemeden sonra üst faz alındı ve bir önceki tüpe ilave edildi. Bu işlem iki kez tekrarlandı. Ekstrakte edilen materyal tamamen uçuruldu. Daha sonra üzerine 1 ml izopropil alkol konuldu ve vortakslendi.Böylece lipid ekstraktları elde edildi.

Fosfolipid tayini :

Mide mukoza ekstraktlarında fosfolipid miktarı Baur ve arkadaşlarının yöntemi ile belirlendi (8).

Prensip : Fosfolipidler organik Solwent ile ekstrakte edilir. Ekstrakt uçurtularak kurtulur. Ca⁺⁺ içeren nitrik asit ile organik materyal sindirilir (kalsiyum piro fosfat oluşumunu ve fosfor kaybını önler). Nitrik asit ısıtılarak tamamen uçurulur. Geride kalan materyal T CA askorbik asit karışımı ile eritilir. Fosfat ile mavi renk oluşması için molibdat ve arsenit eklenir.

Reaktifler :

1- Standart fosfat çözeltisi; KH_2PO_4 100°C 'de kurutuldu. 438.1 mg distile suda eritildi ve 100 ml'ye tamamlandı. 1 mg/ml fosfat içeren bu çözeltiden 5 ml alındı ve 100 ml'ye distile su ile tamamlandı. Böylece 0.05 mg/ml fosfor içeren çalışma standardı hazırlanmış oldu.

2- Askorbik asit-TCA; 10 gr triklor asetik asit ve 2 gr askorbik distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

3- % 1 Amonyum molibdat; 1 gr amonyum molibdat distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

4- Arsenit-sitrat çözeltisi = 20 gr trisodyum sitrat ve 20 gr susuz sodyum arsenit distile suda eritildi. 20 ml glasiyal asetik asit eklendi ve su ile 1 litreye tamamlandı.

5- Ekstraksiyon karışımı; 3 hacim absolü alkol ile 1 hacim eter karıştırıldı.

6- Nitrik asit-kalsiyum çözeltisi; 30 mg kalsiyum karbonat 1 litre konsantre nitrik asid içinde eritildi.

7- Antibombing granül; cam granüler nitrik asit içinde kaynatıldı ve distile su ile yıkanıp kurutulduktan sonra kullanıldı.

Deneyin yapılışı : Her tüpe bir kaç cam granülü bırakıldı. Fosfolipid tüplerine mukozal kazıntının bulunduğu tüpten 0.2 ml ekstrakt konuldu. Daha sonra bu tüplere 1 ml nitrik asit ilave edildi ve ateşte hiç nitrik asit dumanı kalmayacak şekilde uçuruldu ve soğutuldu. Her tüpe 1 ml 2 nolu reaktif, 0.5 ml 3 nolu reaktif, 1 ml'de 4 nolu reaktif konuldu ve karıştırıldı. 15 dakika bekledikten sonra köre karşı 700 nm'de spektrofotometrede okunarak absorbanları ölçüldü.

Aşağıdaki formülden fosfolipid miktarı hesaplandı.

$$\text{Fosfolipid(mg/dl)} = \frac{\text{Örnek Absorbans}}{\text{Standard Absorbans}} = \text{standard konstx dillüsyon faktörü}$$

Kolesterol tayini :

Mukozal kazıntıdaki kolesterol miktarı Zak yönteminden yararlanmak suretiyle ölçüldü. Yöntemin uygulanışı ve ayrıntıları aşağıda belirtilmiştir (6,75).

Gerekli reaktifler:

- 1- Derişik sülfürik asit
- 2- Derişik glasiyal asetik asit
- 3- Demir,III klorür reaktifi: 140 MgFeCl₃, 6H₂O tartıldı, glasiyal asetik asitte çözülerek hacim 100 ml'ye tamamlandı. Koyu renkli şişede oda sıcaklığında saklandı.
- 4- Kolesterol standardı: 200 mg kristalize saf kolesterol 100 ml'lik balona konuldu. Propil alkol ile çözüldükten sonra 100 ml'ye tamamlandı.

Deneyin yapılışı : Her tüpe mukozal kazıntılardan elde edilen lipid ekstraktlarından 0.2 ml konuldu. Bunların üzerine 2 ml FeCl₃ reaktifi ilave edildi. Daha sonra her tüpe 2 ml sülfürik asit konuldu ve çalkalandı. 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra köre karşı 560 nm'de absorbansları ölçüldü. Elde edilen değerler formüle uygulandı.

$$\text{Örnekteki kolesterol konst} = \frac{\text{Standard Konst.}}{\text{Stand.Opt.danst}} \times \text{öm.Opt.danstx dillüsyon faktörü.}$$

Elde edilen ve hesaplanan bütün sonuçların değerlendirilmesinde Student'un "t" testinden yararlanıldı.

BULGULAR

1. Bazal Gastrik Asit Sekresyonuna Vitamin B₆'nın Etkisi :

Kontrol grubu bazal gastrik asit sekresyon düzeyi 25.42 ± 7.80 mEq/saat, deney grubu bazal gastrik asit sekresyon düzeyi 18.5 ± 2.22 mEq/saat olarak belirlendi (Tablo 4). Deney grubuna uygulanan vitamin B₆'nin bazal gastrik asit sekresyonunu azalttığı görüldü ($p < 0.05$).

2. Gastrik Mukozal Bariyerin Müküs Miktarına Vitamin B₆'nin Etkisi :

Stres uygulanmayan kontrol grubu gastrik mukozal bariyerinin müküs miktarı $162.42 \pm 23.77 \mu\text{g/gr}$, deney grubunda ise $175.71 \pm 73.74 \mu\text{g/gr}$ olarak belirlendi (Tablo 5). İki grub arasında önemli bir farklılık tespit edilmedi.

Stres uygulanan kontrol grubunda müküs miktarı $77.37 \pm 33.93 \mu\text{g/gr}$, deney grubunda ise $187 \pm 3.43 \mu\text{g/gr}$ olarak saptandı (Tablo 6). Deney grubunda kontrol grubuna göre müküs miktarının arttığı gözlemlendi ($p < 0.001$).

Stres uygulanan ve uygulanmayan grupların karşılaştırılması yapıldığında (Tablo 7). Stres uygulanmayan kontrol grubu ile stres uygulanan kontrol grubu arasında müküs miktarı yönünden önemli bir farklılık olduğu dikkati çekti ($p < 0.001$). deney grupları arasında müküs miktarı yönünden önemli bir farklılığın olmadığı görüldü.

3. Mukozal Kazıntıdaki Fosfolipid Miktarına Vitamin B₆'nin etkisi:

Stres uygulanmayan kontrol grubunda fosfolipid miktarı 6.46 ± 2.50 mg/gr, deney grubunda 5.64 ± 1.47 mg/gr olarak belirlendi (Tablo 5). İki grub arasında fosfolipid miktarı yönünden önemli bir farklılık bulunmadı.

Stres uygulanan kontrol grubunda fosfolipid miktarı 2.28 ± 0.43 mg/gr, deney grubunda ise 3.43 ± 0.98 mg/gr (Tablo 6) idi ($p < 0.02$).

Stres uygulanan ve uygulanmayan gruplar (Tablo 7). İncelendiğinde stres uygulanan kontrol grubunda stres uygulanmayan kontrol grubuna göre fosfolipid miktarının önemli ölçüde azaldığı görüldü ($p < 0.001$).

Stres uygulanan ve uygulanmayan deney grupları arasında da fosfolipid miktarları yönünden önemli farklılık bulundu ($p < 0.01$).

4. Mukozal Kazıntıdaki Kolesterol Miktarına Vitamin B₆'nın Etkisi:

Stres uygulanmayan kontrol grubunda mukozal kazıntısının kolesterol miktarı 2.98 ± 1.72 , deney grubunda ise 2.45 ± 0.79 mg/gr olarak ölçüldü (Tablo 5). kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı.

Stres uygulanan (Tablo 6) kontrol grubunda kolesterol miktarı 0.90 ± 0.47 mg/gr, deney grubunda ise 1.80 ± 0.92 mg/gr olarak saptandı ($p < 0.05$).

Stres uygulanan ve uygulanmayan kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında, kontrol grupları arasında mide mukozal kazıntısının kolesterol miktarında önemli bir farklılık olduğu ($p < 0.01$) halde deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadığı tespit edildi (Tablo 7).

Tablo -4: Pyridoxine 'nin bazal gastrik asit sekresyonuna etkisi
(Akut stres uygulanmayan grublarda)

Rat No	Kontrol (mEq/saat)	Deney (mEq/saat)
1	32	20
2	28	20
3	18	18
4	18	18
5	16	16
6	34	16
7	32	22
Ortalama	25.42	18.5
SD	7.80	2.22
SH	2.94	2.32

Tablo -5: Pyridoxine 'nin mide mukozal bariyerindeki komponent-
lere etkisi (Akut stres uygulanmayan grublarda)

Rat No	Müküs miktarı (mg/g-yaş doku)		Total fosfolipid (mg/g-yaş doku)		Kolesterol (mg/g-yaş doku)	
	K	D	K	D	K	D
1	178	222	9.72	5.97	1.44	3.40
2	172	312	9.72	5.63	1.47	3.19
3	196	193	7.36	7.26	2.25	2.43
4	162	122	3.92	3.19	2.22	2.99
5	148	117	3.88	6.20	3.76	1.39
6	160	105	5.22	4.19	4.92	2.21
7	121	159	5.46	7.01	3.82	1.54
Ortalama	162.42	175.71	6.46	5.64	2.98	2.45
SD	23.77	73.74	2.50	1.47	1.72	0.79
SH	8.98	27.87	0.94	0.55	0.65	0.29

Tablo -6: Pyridoxine 'nin mide mukozal bariyerindeki komponent-
lere etkisi (Akut stres uygulanan gruplarda)

Rat No	Müküs miktarı (mg/g-yaş doku)		Total fosfolipid (mg/g-yaş doku)		Kolesterol (mg/g-yaş doku)	
	AKSK _i	AKSD	AKSK	AKSD	AKSK	AKSD
1	77.87	199	2.97	4.80	0.48	1.20
2	53.88	182	2.25	3.40	0.39	2.14
3	53.40	192	2.25	4.64	1.33	3.63
4	34.36	245	2.01	2.67	1.69	2.14
5	87.22	177	2.43	3.58	0.79	1.05
6	99.83	140	2.47	2.67	1.07	1.28
7	135.08	179	1.55	2.31	0.60	1.20
Ortalama	77.37	187	2.28	3.43	0.90	1.80
SD	33.93	31.43	0.43	0.98	0.47	0.92
SH	12.82	11.88	0.16	0.37	0.17	0.34

AKSK = Akut stres uygulanan kontrol grubu

AKSD = Akut stres uygulanan deney grubu

Tablo - 7: Pyridoxine'in mide mukozal bariyerine etkisi.

	Müküs(μ g/gr)	Total fasfolipid (mg/gr)	Kolesterol (mg/gr)
K	162.42 $\pm$ 23.77	6.46 $\pm$ 2.50	2.98 $\pm$ 1.72
D	175.71 $\pm$ 73.74	5.64 $\pm$ 1.47	2.45 $\pm$ 0.79
AKSK	77.37 $\pm$ 33.93 ^e	2.28 $\pm$ 0.43 ^{b,e}	0.90 $\pm$ 0.47 ^c
AKSD	187 $\pm$ 31.43 ^f	3.43 $\pm$ 0.98 ^d	1.80 $\pm$ 0.92 ^a

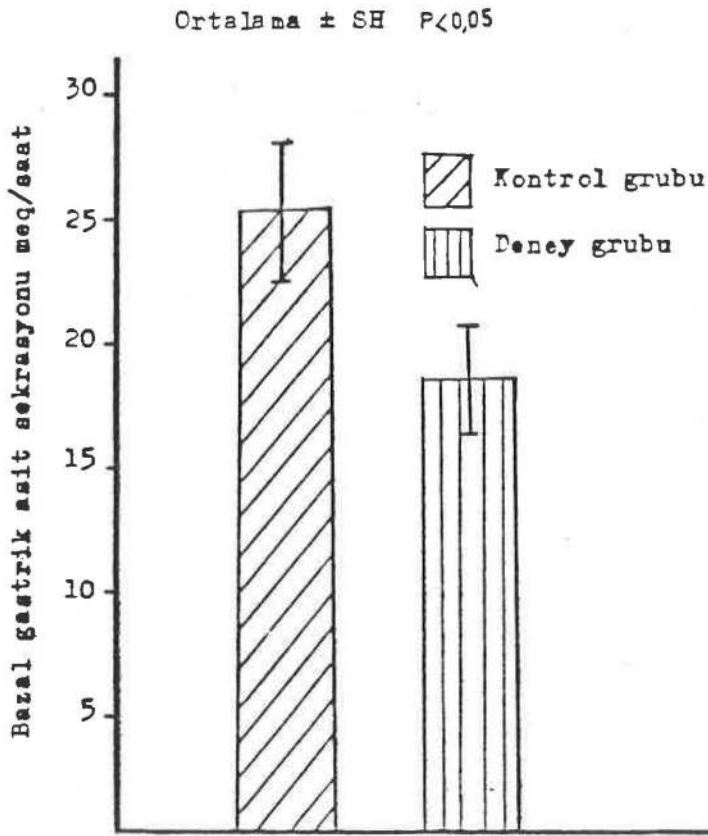
K = Stres uygulanmayan kontrol grubu

D = Stres uygulanmayan deney grubu

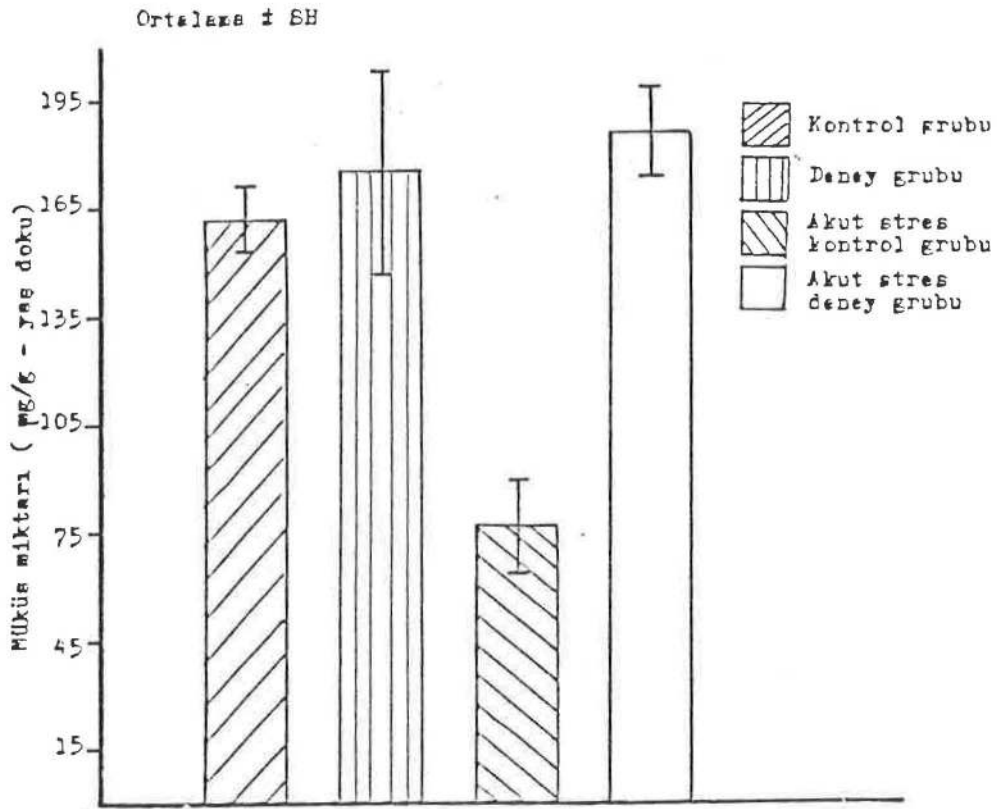
AKSK = Stres uygulanan kontrol grubu

AKSD = Stres uygulanan deney grubu

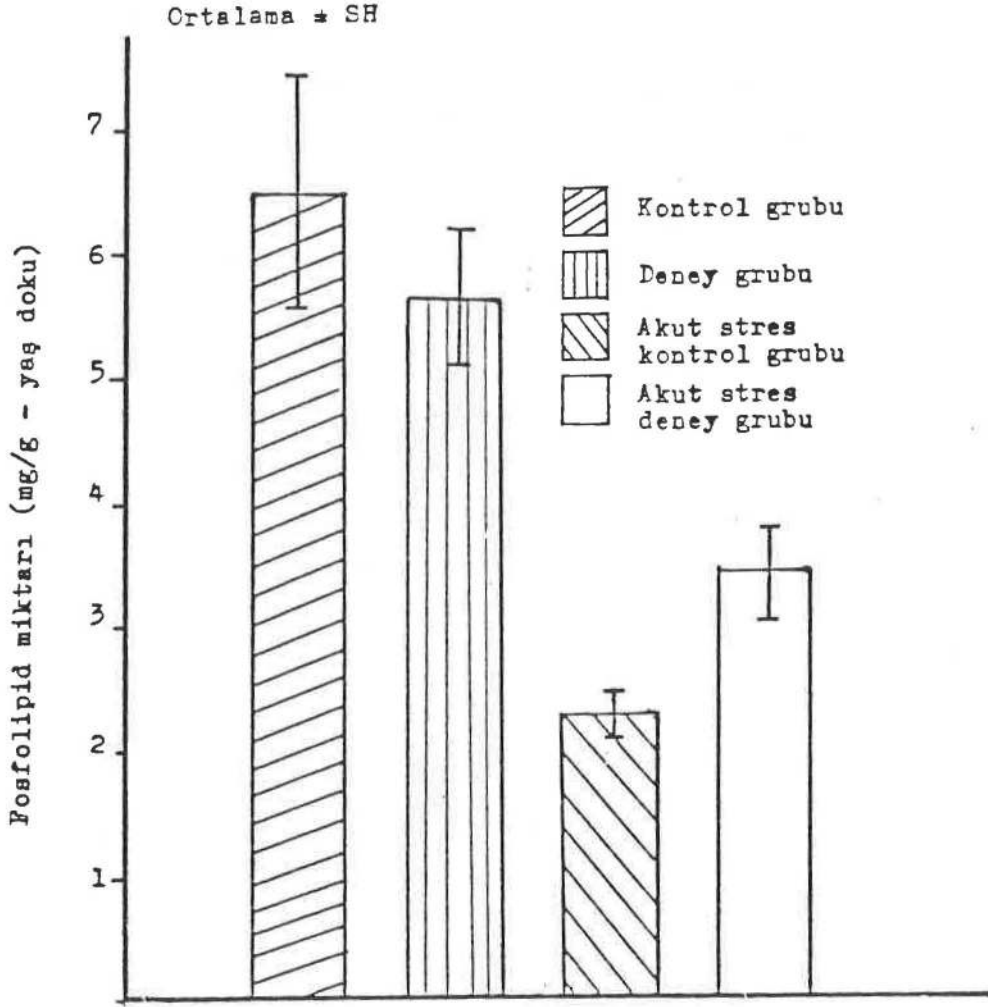
- a) Stres uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.05$).
- b) Stres uygulanan deney grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.02$).
- c) Stres uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.01$).
- d) Stres uygulanmayan deney grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.01$).
- e) Stres uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.001$).
- f) Stres uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önem derecesi ($p < 0.001$).



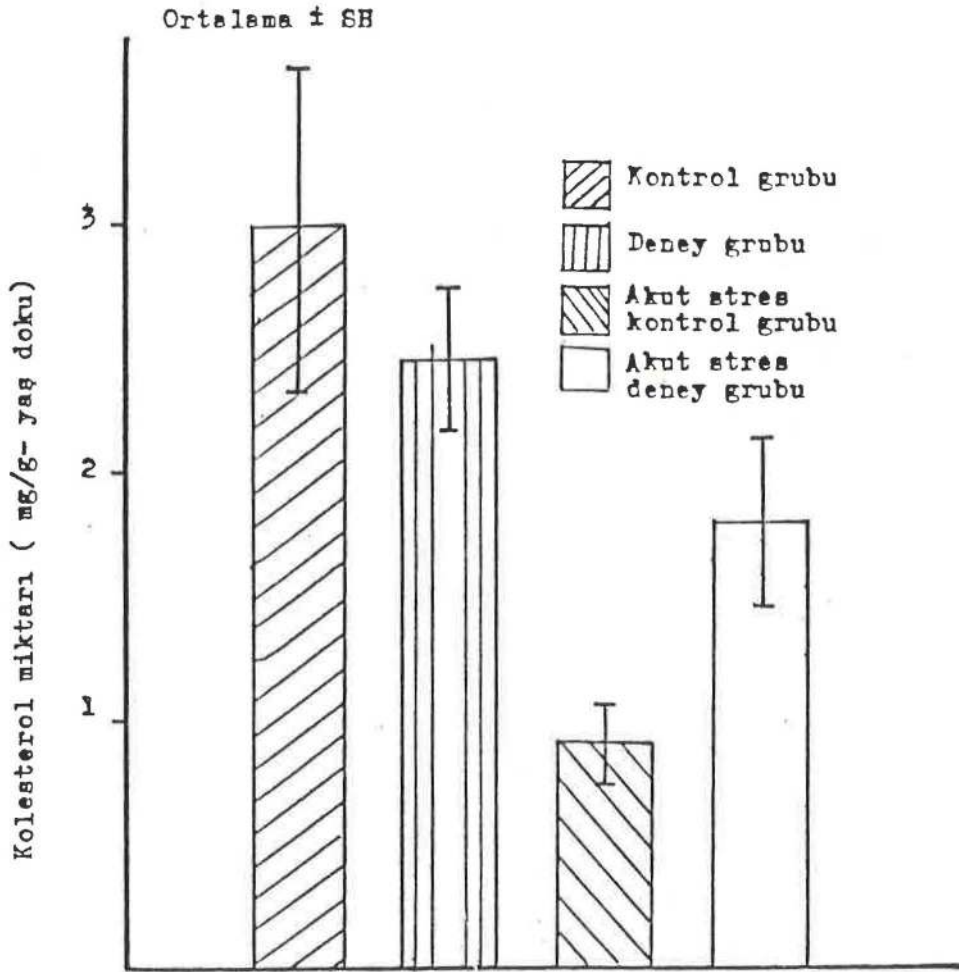
Şekil 2. Pyridoxine'nin bazal gastrik asit sekresyonuna etkisi



Şekil 3. Pyridoxine'nin mide mukozasındaki müküs (asit mukopolisakarit) düzeyine etkisi



Şekil 4. Pyridoxine'nin mide mukozasındaki fosfolipid düzeyine etkisi



Şekil 5. Pyridoxine'nin mide mukozaındaki kolesterol düzeyine etkisi

TARTIŞMA

Çalışmamızın birinci aşamasında vitamin B₆ uyguladığımız deney grubunun bazal gastrik asit sekresyonu kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmış bulunması vitamin B₆'nın midede asit sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Kontrol değerleri literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir (52). Yaptığımız incelemeye göre literatürde farmakolojik dozda vitamin B₆ uygulanmasının gastrik asit sekresyonuna etkisini gösteren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle deney grubundan elde edilen sonuçları literatür ile karşılaştırma olanağına sahip değiliz.

Vitamin B₆ ve pyridoxal 5-phosphate'ın koenzim dışında başka fonksiyonlarının olduğu, ko-faktörü olmadığı bazı enzimlere ve proteinlere bağlanarak onların aktivitelerini değiştirdiği belirtilmiştir (21,35). Meada ve arkadaşları pyridoxal 5-phosphate (PLP)'in in-vitro olarak gastrik (H⁺+K⁺)-ATP ase aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (46). Bu enzim midenin paryetal hücrelerinde aktif H⁺ sekresyonundan sorumludur.

Leklem'e göre farmakolojik dozda vitamin B₆ uygulanması serum PLP düzeyini önemli ölçüde arttırmaktadır (27,41).

Meada ve arkadaşları ile Leklem ve arkadaşlarının çalışmaları dikkate alındığında tedavi dozunda uygulanan vitamin B₆'nın mide asit salgısını azaltabileceği düşüncesi akla gelebilir. Araştırmamızın sonucu bu hipotezi destekler niteliktedir. Bununla birlikte bizim bu bulgumuz vitamin B₆ eksikliği oluşturulan sıçanlarda gastrik asit sekresyonunun ve setres'e ülser oluşumunun önemli ölçüde

azaldığını belirten Ritchie ve arkadaşları ile Thayer ve arkadaşlarının çalışmasını desteklememektedir (70,73). Bu çalışmalara göre vitamin B₆ eksikliğinde gastrik histamin düzeyindeki azalmaya bağlı olarak asit sekresyonu azalmaktadır. Buna karşı Kiearska ve arkadaşlarına göre B₆ eksikliği durumunda örneğin etil alkol kullanımında çeşitli dokularda histamin düzeyinin yükseldiği diyetle vitamin B₆ ilave edilince dokularda histamin düzeyi normale dönmektedir (35).

PGE₁ ve PGE₂'nin gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (14,31,58). Vitamin B₆, PGE₁ ve PGE₂ serilerinin sentezi için gereklidir (16,24).

Sonuç olarak bu çalışmamızda görülen vitamin B₆'nın bazal gastrik asit sekresyonuna inhibe edici etkisini 2 muhtemel mekanizma üzerinden açıklayabileceğimizi sanıyoruz.

1- Direk olarak (Pyridoxine veya Pyridoxal 5 phosphate şeklinde) H⁺+K⁺-ATP ase aktivitesini inhibe etmek suretiyle H⁺ sekresyonunu azaltır.

2- Gastrik asit sekresyonunu inhibe eden prostaglandinlerin yapımını artırarak indirekt yoldan etki göstermesi. Vitamin B₆ bu mekanizmalardan birini mi yoksa her ikisini birlikte mi aktive eder veya henüz bilmediğimiz başka mekanizmaları da etkiler mi? Bu sorunun yanıtını verebilmek için ayrıntılı pek çok çalışmaya gereksinim vardır.

Müküs, gastrik mukozal bariyerin önemli komponentlerinden biridir. Müküs'ün sentezini etkileyen faktörler arasında endojen prostaglandinler ve mukozal kan akımı büyük öneme sahiptir. Prostaglandinlerin A, E ve I serileri müküs jelin kalınlığını arttıırırlar(2,5,8). Vitamin B₆'nın prostaglandin yapımını stimule ettiği göz önüne alı-

nırsa, gastrik müküs sentezi ile vitamin B₆ arasında dolaylı bir ilişkinin bulunabileceği kolayca anlaşılabilir. Çalışmamızın birinci aşamasında vitamin B₆ uygulanan deney grubunun gastrik müküs miktarında kontrol sıçanlara göre önemli olmayan hafif bir artış bulundu. Buna karşın stres uygulanan gruplar incelendiğinde vitamin B₆'nın özellikle strese karşı mide mukozal bariyerinde müküs miktarını koruduğu ve direncini arttırdığı görülür ($p < 0.001$). Stres esnasında mide mukozal kan akımı azalmaktadır (30,31,74).

Mide mukozal bariyerin bütünlüğünün korunması ile mukozal kan akımı arasında sıkı bir ilişki vardır (2,22). Mukozal iskemi müküs yapımında azalmaya yol açar (34). Çalışmamızın ikinci aşamasında stres uyguladığımız kontrol grubu sıçanların mide mukozal bariyerindeki müküs miktarında önemli ölçüde azalma saptandı. Müküs miktarındaki bu azalma mukozal kan akımındaki azalmanın bir sonucudur diyebiliriz. Stres öncesi vitamin B₆ uyguladığımız deney grubu sıçanların mide mukozal bariyerinde müküs miktarının stres uygulanmayan kontrol sıçanlarla aynı olması vitamin B₆'nın stresin neden olduğu mukozal kan akımındaki azalmayı önlediğini göstermektedir. Vitamin B₆ bu etkisini mide mukozal kan akımını arttıran prostaglandinlerin yapımını stimüle ederek mi yoksa direkt olarak damar tonusun azaltmak suretiyle mi göstermektedir? Bu soruya kesin bir yanıt vermek mümkün olmakla birlikte vitamin B₆ eksikliğinde sempatik tonüsün arttığı hipertansiyon görüldüğünü bildiren çalışmalar (55) dikkate alınırsa; vitamin B₆ hem prostaglandin yapımını stimüle ederek hemde sempatik tonüsü etkileyerek mide mukozal kan akımını regüle edebilir.

Çalışmamızın birinci aşamasında kontrol ve deney grupları ara-

sında mukozal kazıntı fosfolipid miktarları yönünden önemli bir farklılık olmamasına rağmen ikinci aşamada stres uygulanan kontrol ve deney grubu sıçanların mide mukozal kazıntılarında fosfolipid miktarlarının önemli ölçüde azalmış olması stresin etkisini yansıtmaktadır. Ancak stres öncesi vitamin B₆ uygulanan deney grubunda mukozal kazıntı fosfolipid miktarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olması ilginç bir bulgudur. Böylece vitamin B₆'nın mide mukozal bariyerini strese karşı koruduğu anlaşılmaktadır. Nitekim fosfolipidler mide mukozal bariyerinin korunmasına hizmet eden en önemli bileşikler olarak son zamanlarda dikkatleri çekmiştir. Fosfolipidlerin yapımı prostaglandinler tarafından stimüle edilir (28,42). Vitamin B₆'ile prostaglandin sentezi arasındaki ilişki hatırlanacak olursa vitamin B₆'nın fosfolip yapımını'da etkileyen bileceği anlaşılır. Nitekim akciğer mikrozomlarında fosfolipid metabolizmasının vitamin B₆ eksikliğinde değiştiği rapor edilmiştir (43). Mide lümenine kolesterol uygulanmasının mide mukozal bariyerini özellikle safra reftüsüne karşı koruduğu Duane ve arkadaşlarının çalışmaları ile gösterilmiştir (18). Ayrıca deneysel hiperkolesteroleminin sıçanlarda mide mukozal bariyerini güçlendirdiği Öner ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (52). Çalışmamızın birinci aşamasında kontrol ve deney grupları arasında mukozal kazıntının kolesterol yönünden önemli farklılık bulunmadığı halde 2. aşamada stres uygulanan kontrol sıçanlarda mide mukozal bariyerinin diğer komponentlerinde olduğu gibi önemli bir azalmanın olması stresin sonucuna bağlı olabilir. Çalışmamızda stres öncesi vitamin B₆ uygulanması sıçanlarda mukozal kazıntıdaki kolesterol miktarı değişmemiştir. Böylece vitamin B₆ stres esnasında

mide mukozal bariyerinin bütünlüğüne katkısı olan kolesterolün miktarını da korumuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre vitamin B₆'nın mide mukozal bariyerindeki çeşitli komponentleri akut strese karşı koruduğu, bazal gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği kanısındayız. Ancak mide mukozal bariyerine vitamin B₆'nın bu olumlu etkilerini hangi mekanizmaları aktive veya inhibe ederek gösterdiğini kesin olarak açıklama olanağına sahip değiliz. Ancak vitamin B₆'nın direkt olarak midede H⁺+K⁺-ATP ase aktivitesini azaltabileceğini, prostaglandinlerin sentezini stimüle etmek veya sempatik tonusu etkilemek suretiyle mide mukozal kan akımını arttırabileceğini hipotez olarak ileri sürebiliriz.

ÖZET

Vücut ağırlıkları 100-120 gr arasında değişen dört haftalık 28 Swiss albino sıçanda vitamin B₆'nın mide mukoza bariyerine etkisi araştırıldı. Gruplar oluşturulurken vücut ağırlıkları yönünden önemli bir farklılık olmayacak şekilde hayvan seçimine özen gösterildi. Deneyler iki aşamada gerçekleştirildi.

Birinci aşamada kontrol ve deney olmak üzere sıçanlar 2 gruba ayrıldı. Deney ve kontrol grubuna vücut ağırlığının kiloğramı başına 5 mg olacak şekilde vitamin B₆ ve fizyolojik serum 4 hafta süreyle her gün uygulandı. 4. haftanın sonunda hayvanlar hafif eter anestezi-siyle uyutuldu ve daha sonra hayvanlar feda edildi. Mideleri çıkar - tıldı ve mide mukozal bariyeri ile ilgili parametreler ölçüldü.

İkinci aşamada birinci aşamada olduğu gibi kontrol ve deney gru-bu sıçanlara aynı işlemler uygulandı. Ancak 4. haftanın sonunda her iki gruptaki sıçanlar 2 saat süreyle hareketsizlik stresine tabiî tu-tuldular. Hayvanlar dekapite edildi. Mide mukozal bariyeri ile ilgili parametrelerin ölçümü birinci aşamada olduğu gibi ölçüldü.

Stres uygulanmayan kontrol ve deney gruplarındaki bazal gast-rik asit sekresyon düzeyi karşılaştırıldığında vitamin B₆ uygulanan deney grubunda bazal gastrik asit sekresyonun azaldığı görüldü ($P < 0.05$).

Stres uygulanmayan kontrol ve deney grubundaki müküs miktarı karşılaştırıldığında iki grub arasında müküs miktarı yönünden önemli bir farklılık bulunmadı. Ancak stres uygulanan kontrol ve deney grub-ları karşılaştırıldığında ise deney grubunda kontrol grubuna göre mü-küs miktarının arttığı saptandı ($P < 0.001$).

Stres uygulanmayan kontrol ve deney grupları arasında fosfolipid miktarı yönünden önemli bir farklılık gözlenmedi. Stres uygulanan kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında ise deney grubunda kontrol grubuna göre fosfolipid miktarının arttığı tespit edildi ($P < 0.02$).

Stres uygulanmayan kontrol ve deney grupları arasında kolesterol miktarı yönünden önemli bir farklılık bulunmadı. Buna karşı stres uygulanan kontrol grubu ve deney grubu karşılaştırıldığında ise deney grubunda kontrol grubuna göre kolesterol miktarının arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$).

Bu çalışmamızın bulgularına göre vitamin B₆'nın strese karşı mide mukozal bariyerini koruduğu anlaşıldı.

SUMMARY

This study the affect of the vitamin B₆ on the barrier of the stomach mucosa was investigated in 28 Swiss-albino rats of four weeks which have weight between 100 and 120 g. The experiments were conducted in two phases.

When the level of the basal gastric acid secretion was compared in the control and experiment groups to which any stress was not applied, in the vitamin B₆ applied experiment group a decreasing in the basal gastric acid secretion was observed ($p < 0.05$).

When the amount of mucus was compared in the control and experiment groups to which any stress was not applied, it was not found any significant difference between the two groups regarding the amount of the mucus. Therefore, when the control and experiment groups to which a stress was applied were compared, an increasing in the amount of the mucus was detected in the experiment group ($p < 0.001$).

Any significant difference regarding the amount of fosfolipid between the control and the experiment groups to which a stress was not applied. Therefore, when the stress applied-control and experiment groups were compared, an increasing in the amount of fosfolipid was detected in the experiment group ($p < 0.002$).

Any significant difference concerns the amount of colessterol was not found between the control and experiment groups to which a stress was not applied, whereas in a comparison between the control and experiment groups to which a stress was applied, a rising was observed in the amount of colessterol in the experiment group. According to the findings of our present study the vitamin B₆ protects the stomach mucosa despite the stres applied.

KAYNAKLAR

1. AASE, S.: Disturbances in the balance between aggressive and protective factors in the gastric and duodenal mucosa. Scand. J. Gastroenterol. 24: 17-23, 1989.
2. ALLEN, A., LEONARN, J.A.: The mucus barrier its role in gastroduodenal mucosal protection. 101 (suppl 1): 593-598, 1988.
3. ALLEN, A., PEARSON, J.P.: Pepsins and the mucus barrier in peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol. 23 (suppl 146): 50-57, 1988.
4. ARAS, K.: Tıbbi Biokimya (vitaminler) Ank.Üniv.Basımevi, 1976.
5. ASATOOR, AM.: The effect of pyridoxine deficiency on intestinal absorption of amino acids and peptides in the rat. Br. J. Nutr. 28: 417, 1972.
6. BAGINSKI, Es., EPSTEIN, E., ZAK, B.: Lipids and lipoproteins in Granuloma's clinical laboratory methods and diagnosis. 1: Ed. by; Ac. Sonnen-wirth and L.Jarret, 8 th Ed, St. Louis, the C.O.Mosby comp. PP: 272-304, 1980.
7. BAKER, EM. et al: Vitamin B₆ requirement for adult men. Am. J. Clin. Nutr. 15: 59, 1964.
8. BAUR, JD., ACKERMAN, PG.: Phospholipids in clinical laboratory methods. C.O. Mosby Comp., St. Louis pp. 450-451, 1974.
9. BERAHA, N., SILVERIRA, N.: Catecholamines and Experimental stress ulcer: Morphological and biochemical changes in the gastric mucosa. Br. J. Surg. 67: 624-628, 1980.

10. BERK, E.J.: Backus Gastroenterology. Fourt edition. 2, 1985.
11. BLOOM, W.: Atext book of histology, tenth edition. London.1985.
12. BUSS, DB., HAMM, MW., MEHANSHO, H., HENDERSON, LM.: Transport and metabolism of pyridoxine in the perfused small intestinal and the hind limlo of the rat. J. Nutr. 110: 1655-1663, 1980.
13. CHARLOTTE, E., SH?DELER, PHD.: Vitamin B₆: Anoverulew. American Journal of medical technology. 49 (1). Jan, 1983.
14. CHEUNG, L, Y., ANOLOWRY, F.: Local effects of 16.16-dimethyl prostaglandin E₂ on gastric blood flow and acid secretion. Surg. 90: 291-298, 1981.
15. CORNE, S.J., MORRISSEY, R.J.: Amethod for quantitative estimation of gastric barrier mucus.J. Physiol. 242: 1169-1179,1974.
16. DAS, U N.: Pyridoxine, thrombo sis and prostaglandins Lancet.1981.
17. DAVID, R.F.: Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stres. Gastroenterology. 98: 1155-1161, 1990.
18. DUANE CW, MCHALE AP AND SIEVERT CE: Lysolecithin lipid interactions indistruption of the canine gastric mucosal barrier. Am. J. Physiol 250: G 275- G 279, 1986.
19. ERBENGİ, T.: Histoloji ders kitabı. Beta Basımevi. 1985.
20. FANORIKS, L., AND STAGE, L.: S imul taneus measurement of gastric motility and acid-bicarbonate secretions in the anaesthetized cat. Acta physiol scand. 128: 563-573, 1986.

21. FASSELLA, P.: Pyridoxal phosphate. *Anu. Rev. Biochem.* 36: 185-210, 1967.
22. FIEMSTROM, G., TURNBERG, A.L.: Gastroduodenal defense mechanisms. *Clinics in gastroenterology.* 13 (2): 327-353, 1984.
23. FOSCHI, D., FERRANTE, F.: Protection of gastric mucosa in rats. *Digastive diseases and sciens.* 31 (3): 289-296, 1986.
24. FUJIMATO, Y.: Effect of pyridoxine on prostaglandin synthesis in rabbit kidney medulla slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 39: 314-315, 1987.
25. GANONG, W.F.: Review of medical physiology thirteenth edition, Apleton and lange, Norwolk, Connecticut/los Altos, California, 1987.
26. GODDARD, P.J.: Luminan surface hydrop hobicity of canine gastric mucosa is dependent on a surface mucous gel. *Gastroenterology.* 98: 361-370, 1990.
27. GRANT, MRC.: Pyridoxal s' phosphate Anew physiological of biood. Coagulation and platelet function. *Biochemical pharmacol.* 28: 531-533, 1987.
28. GUSLANDI, M.: Role of surface phospholipids in gastric mucosal protection. *Clin. Physiol. Biochem.* 5: 57-60, 1987.
29. HILLS, B.A., BUTLER, D.: Gastric mucosal barrier: Hydrophobic lining to the lümen of the stomach. *Am.J.Physiol.* 244: 561-568, 1983.
30. HINDER, R.A., PACE, F.: Is there arelationship between gastric mucosal blood flow and stress lesions in hemorrhagic Shock? *Digestion.* 38: 74-82, 1987.

31. HOLM, L.: Gastric mucosal Blood flow and mucosal protection. J. Clin. Gastroenterol 10 (suppl 1): 114-119, 1988.
32. HOLM, L., AND PERRY, M.A.: Role of blood flow in gastric acid secretion. Am.J.Physiol. 254: 281-293, 1988.
33. KAUFFMAN, L G; STEINBACH, H.J. : Gastric bicarbonate secretion: Effect of pH and topical 16-16 dimethyl prostaglandin E₂. Surgery. 89: 324-8, 1981.
34. KIEL, J.W., RIEDEL, L G.: Autoregulation of canine gastric mucosal blood flow. Gastroenterology. 93: 12-20, 1987.
35. KIERSKA, D., SASIAK, K.: Influence of pyridoxas s'-phosphate on ethanol-induced changes in histamine catabolism in the Guinea Pig. Alcohol, Alcoholism. 22 (4): 389-394, 1987.
36. KORYTNYK, W., FRICKE, G.: Pyridoxine Chemistry. Anal.Biochem. 17: 66, 1966.
37. KOZIK, A., MC CORNICK, DB.: Mechanism of pyridoxal uptake by isolated rat liver cells. Arch. Biochem. Biophys. 229: 187-193, 1984.
38. LAMONT, TJ., BRADLEY, S.: Arachidonic acid stimulates mucin secretion in prairie dog gallbladder. Am. J. Physiol. 245: 92-98, 1983.
39. LANZA, FL.: A Review of mucosal protection by synthetic prostaglandin E analogs against injury by nonsteriodal anti-inflammatory agents. Scand. J. Gastroenterol. 24: 36-43, 1989.
40. LEHNINGER, AL.: Biochemistry, Ed. 2. New York, Worth, 1975.

41. LEKLEM, E.J.: Increased plasma pyridoxal s' phosphate and vitamin B₆ in male adolescents after a 4500 metterrun. The American Journal of Clinical Nut. 38: 54-548, 1983.
42. LICHTENBERGER, M.L.: Role of surface active phospholipids in gastric cytoprotection. Science. 219:1327-1328, 1983.
43. LOO, G., and Smith, T J.: Effect of pyridoxine deficiency on phospho lipid methylation in rat liver microsomes. Lipids. 21: 409-412, 1986.
44. MANTOR, P., DAVID, M.O. : Stress induced gastric ulcers. Curr. Surg. 46 (5): 388-9, 1989.
45. MUCQUEEN, S., HUTTON, D.: Gastric and duodenal surface mucus gel thick ness in rat: effects of prostaglandins and damaging agents. Am. J. Physiol. 245:388-393, 1983.
46. MEADA, M., TAGAYA, M.: Modification of gastric (H⁺+K⁺)-ATP ase with pyridoxal s' phosphate. J. Biological Chemistry. 263 (8): 3652-3656, 1988.
47. MENTEŞ, N.K.: Klinik Gastroenteroloji. Ege Üniv. Tıp Fak. 1982.
48. MERRILL, A.H., HENDERSON, J.M.: Diseases associated with defects in vitamin B₆ metabolism or utilization. Ann.rev.Nutr. 7: 137-156, 1987.
49. MINNS, R.: Vitamin B₆ deficiency and dependency developmental medicine and child neurology. 22 (6): 795-9, 1980.
50. NOYAN, A.: Fizyoloji ders kitabı Meteksan basımevi. 1988.
51. OKTAY, E.: sindirim sistemi endoskopisi. Araştırma Enstitüsü Baskı Atelyesi. İstanbul. 1978.

52. ÖNER, G., İZGÜT, N., ŞERMET, A.: Hiperkolesteroleminin gastrik mukozal bariyere etkisi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi. 7 (2): 149-151, 1989.
53. PAL, B. : Oral contraceptives: Metabolic and nutritional effects. J. Appl. Nutr. 26: 33, 1974.
54. PARADISO, M., Negulescu, A.: $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ and $\text{Cl}^- - \text{OH}^- (\text{HCO}_3^-)$ exchange in gastric glands. Am.J. Physiol. 250:524-534, 1986.
55. PAULOSE, C.S., DAKSHINAMURTI, K., PACKER, S.: Sympathetic stimulation and hypertension in the pyridoxine deficient adult rat. Hypertensiyon 11: 387-391, 1988.
56. PEURA, AD.: Stress-related mucosal damage: an overview. American Journal of medicine 83, 1987.
57. PIQUE, MJ., LEUNG, Wt.: Gastric mucosal blood flow response to stimulation and inhibition of gastric acid secretion. Gastroenterology. 95: 642-50, 1988.
58. REES, Wow.: Nucus-bicarbonate barrier shield or sieve. Gut.28: 1553-1556, 1987.
59. RITCHIE, P-W., BREEN, J-J.: Effect of decreased levels of endogenous gastric tissue histamine on acid secretion and stress ulcer formation in the rat. Gut. 8: 32-35, 1967.
60. ROSE H G, OKLANDER M.: Improved procedure for the extraction of lipids from Human erythrocytes. J. lipid res. 6: 428-431, 1965.

61. SALIM, S.: The hypothalamus and gastric mucosal injuries: Origin of stress induced injury? *Psychiat. Res.* 22 (1): 35-42, 1988.
62. SHIDELER, CE.: Vitamin B₆ an over View. *American Journal of medical technology.* 49 (1): 17-22, 1983.
63. SHIRASHI, T. : Hypotalamic Control of gastric acid secretion. *Brain Res. Bull.* 20 (6): 791-797, 1988.
64. SILEN, W.: Experimental models of gastric ulceration and injury. *Am. J. Physiol.* 255: 395-402, 1988.
65. SCEISENGE, MD.: *Gastrointestinal disease* Third edition. London. 1973.
66. SMEATON, AL., BARRY, HH.: Gastric and duodenal HCO_3^- transport in vivo: influence of prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 245: 751-759, 1983.
67. SODEMAN, A.W.: *Pathologic physiology* seventh edition. 1985.
68. STARLINGER, M., AND SCHIESSEL, R.: Bicarbonate (HCO_3^-) delivery to the gastroduodenal mucosa by the blood: its importance for mucosal integrity. *Gut.* 29: 647-654, 1988.
69. TEPPERMAN, B-L., BARR, BD.: Ontogeny of gastric mucosal permeability response to luminal H^+ and bile salt in the rat. *Am. J. Physiol.* 250: 617-624,
70. THAYER, RW.: Inhibition of restraint ulcers in the rat by pyridoxine deficiency *Yale Journal of biology and medicine.* 38: 264, 1965.
71. TÜMER, A.: *Endokrinolojiye giriş.* Meteksan Basımevi. 1989.

72. WALLACE, J.L.: Gastric resistance to acid : Is the "mucos-bicar-bonate barrier" functionally redundant? Am.J.Physiol.256: 31-38, 1989.
73. WALIACE, J-L., and COHEN,MN.: Gastric mucosal protection with Chronic mild restramt : Role of endogenous prostaglandins. Am.J. Physiol. 247: 127-132, 1984.
74. YABANA, T. : Stress induced vascular damage and ulcer. Dig. Disand Sciences. 33 (6): 751-761, 1988.
75. ZAK, B., EPSTEIN, E. ANOBAGINSKI, EJ.: Lipids and lipoproteins in grand whol's clinical laboratory methods and diagnosis. Vol 1-Ed. bys; Ac. Soonnen-wirth and 1. Jorret, Sth ed, st.lovis, The Cu. Mosby comp. PP: 272-304, 1980.