

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
MİDE ÜLSERİNDE FARKLI FARMAKOLOJİK AJANLARIN
KORUYUCU ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İskender KAPLANOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR
2010**

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
desteklenmiştir.

(DÜBAP Proje No: 2008-TF-01)

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Fakültemiz, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Tez Danışmanım Prof. Dr. Yusuf NERGİZ başta olmak üzere, her zaman desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Murat AKKUŞ'a ve diğer Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ayrıca laborant arkadaşlarıma teşekkür ederim. İlaç dozlarının hesaplanmasında ve hazırlanmasında bana yardımcı olan Farmakoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Hasan AKKOÇ'a, çalışmalarımda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Hakan TEMİZ'e ve her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma ve aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İskender KAPLANOĞLU

Diyarbakır 2010

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Mide Anatomisi	3
2.2.Mide Gelişimi	5
2.3.Mide Histolojisi	6
2.3.1.Tunika mukoza	6
2.3.2.Tunika submukoza	11
2.3.3.Tunika muskularis eksterna	11
2.3.4.Tunika seroza	12
2.4.Mide ülseri	12
2.4.1.Tanım	12
2.4.2.Tarihçe	12
2.4.3.Stres Ülseri Fizyopatolojisi	13
2.4.3.1.Pre-epitelyal Savunma Mekanizması	14
2.4.3.2.Epitelyal Savunma Mekanizması	14
2.4.3.3.Post-epitelyal Savunma Mekanizması	15
2.4.4.Etyoloji	16
2.4.4.1.Nonsteroidal Anti-inflamatuar İlaçlar	16
2.4.4.2.Antral G Hücresi Hiperfonksiyonu	16
2.4.4.3 Sigara	16
2.4.4.4.Alkol	17

	Sayfa No
2.4.4.5.Diyet	17
2.4.4.6.Emosyonel Stres	17
2.4.4.7.Genetik	18
2.4.5.Klinik Bulgular	18
2.4.6.Tedavi	19
2.4.6.1.Histamin2 (H2) Reseptör Antagonistleri	19
2.4.6.2.Proton Pompası İnhibitörleri	20
2.4.6.3.Antiasidler	20
2.4.6.4.Cerrahi	20
2.4.7.Fizyolojik Stres ve Peptik Hasar	20
2.5.Serbest Radikaller ve Oksidanlar	22
2.5.1.Reaktif Oksijen Türleri	23
2.5.1.1.Süperoksit	23
2.5.1.2.Hidrojen Peroksit	23
2.5.1.3.Hidroksil Radikalleri	24
2.5.1.4.Peroksil Radikalleri	25
2.5.2.Reaktif Nitrojen Türleri	25
2.5.2.1.Nitrik Oksit	25
2.5.3.Oksidatif Hasar Mekanizmaları	26
2.6.Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar	27
2.6.1.Selenyum	27
2.6.2.E Vitamini	29
2.6.3.Melatonin	30
2.6.4.Gingko biloba	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.Deney Hayvanları	33
3.2.Yapılan Uygulamalar	33
3.3.Histolojik Analiz	35

	Sayfa No
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇ	63
7.KAYNAKLAR	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Gastrik bez şematik görünümü.	8
Şekil 2. Kontrol Grubu; sıçan mide kesiti total görünümü. Ep: Mukoza epiteli, Lp: Lamina propriya, Lmm: Muskularis mukoza, SubM: Submukoza, ME: Muskularis eksterna, S: Seroza. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X16).	39
Şekil 3. Kontrol Grubu; sıçan mide mukozasının büyük büyütmede görünümü. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40)	39
Şekil 4. Ülser Grubu; sıçan mide kesitinde parsiyel mukoza kaybı ve mukus birikiminde azalma görünümü. Oklar: Mukoza kaybı ve mukus azalması. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).	40
Şekil 5. Ülser Grubu; mide mukozasında lamina muskularis mukozaya kadar inen huni şeklinde ülser krateri görünümü. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).	41
Şekil 6. Ülser Grubu; mide lamina muskularis mukozasını kapsayan büyük mukoza kaybı ile beraber tipik ülser görünümü. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80).	41
Şekil 7. Ülser Grubu; sıçan mide kesitinde nekrotik hücreler ile karakterize segmental mukozal nekrozis. SMN: Segmental mukozal nekroz. (PAS, orijinal büyütme X40).	42
Şekil 8. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında segmental mukozal nekrozis görünümü. SMN: Segmental mukozal nekroz. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40).	42
Şekil 9. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında kapiller hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. * : Kapiller kanama, okbaşı: İltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X40).	43
Şekil 10. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve damarlarda konjesyon izlenmektedir. k: damar konjesyonu, okbaşı: iltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X80).	43
Şekil 11. Ülser Grubu; sıçan mide submukozasında ödem, damarlarda konjesyon ve iltihabi hücreler izlenmektedir. Od: Ödem, k: Damar konjesyonu, okbaşı: İltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X40).	44
Şekil 12. Selenyum+Ülser Grubu; mide çukurcuklarında ve bezlerde dilatasyon ile iltihabi hücreler yanı sıra mukus birikimi yüzeye yakın bezlerde izlenmektedir. Mç: Mide çukurcuğu, Gd: Gastrik bez dilatasyonu, okbaşı: İltihabi hücreler, oklar: Mukus. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).	45

- Şekil 13.** Selenyum+Ülser Grubu; aynı gruba ait diğer bir sıçan mide kesitinde mide çukurcuklarında ve bezlerde dilatasyon. **Mç:** Mide çukurcuğu, **Gd:** Gastrik bezlerde dilatasyon. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40). 46
- Şekil 14.** Selenyum+Ülser Grubu; mide bezlerindeki dilatasyonun yanı sıra lamina propriada doku kaybı ve yaygın iltihabi hücreler. **büyük okbaşı:** Doku kaybı, **küçük okbaşı:** İltihabi hücreler, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80). 46
- Şekil 15.** Selenyum+Ülser Grubu; mide mukozasında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, hemoraji ve submukozada ödem. **küçük okbaşı:** İltihabi hücreler, **H:** Hemoraji, **Od:** Ödem. (H-E, orijinal büyütme X80). 47
- Şekil 16.** Gbe+Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında yüzeyel erozyon. **ok:** yüzeyel erozyon. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). 48
- Şekil 17.** Gbe+Ülser Grubu; bütünlüğünü kaybetmiş yüzeyel mukoza epiteli yanı sıra gastrik bezlerde dilatasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler, **oklar:** Yüzeyel erozyon. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). 49
- Şekil 18.** Gbe+Ülser Grubu; büyük büyütme ile sıçan mide mukozasında gastrik bezlerde dilatasyon, kanama ve iltihabi hücre infiltrasyonu. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **H:** Hemoraji, **okbaşı:** İltihabi hücre infiltrasyonu. (H-E, orijinal büyütme X80). 49
- Şekil 19.** Gbe+Ülser Grubu; mide bezlerinde dilatasyon, hemoraji ve submukozada ödem. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **H:** Hemoraji, **Od:** Ödem. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). 50
- Şekil 20.** Gbe+Ülser Grubu; mide mukoza ve submukozasında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve hemoraji. **okbaşı:** İltihabi hücreler, **H:** Hemoraji. (H-E, orijinal büyütme X80). 50
- Şekil 21.** Gbe+Ülser Grubu; mide submukozasında yaygın ödem, iltihabi hücreler ile gastrik bezlerde dilatasyon izlenmektedir. **Od:** Ödem, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X80). 51
- Şekil 22.** Melatonin+Ülser Grubu; mide mukozasında yüzeyel erozyon, gastrik bezlerde ve çukurcuklarda dilatasyon izlenmektedir. **Mç:** Mide çukurcuğu, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **oklar:** Yüzey epiteli. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40). 52

- Şekil 23.** Melatonin+Ülser Grubu; gastrik bezlerde dilatasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). **53**
- Şekil 24.** Melatonin+Ülser Grubu; mide bezlerinde hafif dilatasyon ve iltihabi hücreler, mukozal damarlarda hafif konjesyon izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler, **k:** Damar konjesyonu. (H-E, orijinal büyütme X40). **53**
- Şekil 25.** Melatonin+Ülser Grubu; mide mukozasında yüzeyel mukus artışı ve bezlerde dilatasyon dışında mukozanın normale yakın görünümü izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (PAS, orijinal büyütme X40). **54**
- Şekil 26.** E vitamini+Ülser Grubu; mide bezlerinde hafif dilatasyon dışında kontrol grubundakine yakın mide mukozası izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40). **55**
- Şekil 27.** E vitamini+Ülser Grubu; mide mukozasının büyük büyütmedeki görünümü, bezlerde hafif dilatasyon ve mukus salgılayan hücreler görülmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **oklar:** Mukus hücreleri.(Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80). **56**
- Şekil 28.** E vitamini+Ülser Grubu; kontrol grubuna yakın mide mukoza ve submukozasının görünümü. **Ep:** Mukoza epiteli, **Lp:** Lamina propriya, **Lmm:** Muskularis mukoza, **SubM:** Submukoza. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). **56**
- Şekil 29.** E vitamini+Ülser Grubu; mide çukurcukları ve bezlerde hafif dilatasyon dışında kontrol grubuna benzer görünüm. **Ep:** Mukoza epiteli, **Lp:** Lamina propriya, **Lmm:** Muskularis mukoza, **SubM:** Submukoza, **ME:** Muskularis eksterna. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **Mç:** Mide çukurcukları. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40). **57**

TABLÖLAR DİZİNİ**Sayfa No****Tablo 1.** Deney protokolü

33

KISALTMALAR DİZİNİ

HCO₃	: Bikarbonat
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asid
H₂	: Histamin 2
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
NSAI	: Nonsteroidal Anti-inflamatuar İlaçlar
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SOD	: Superoksit dismutaz
OH	: Hidroksil radikali
[•]OH	: Hidroksil iyonu
NO	: Nitrik Oksit
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GRd	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSH	: İndirgenmiş glutasyon / Glutasyon di sülfid
GER	: Granüllü Endoplazma Retikulumu
H-E	: Hematoksilen - Eozin
PAS	: Periodic Acide Schiff
Gbe	: Gingko biloba
GİS	: Gastrointestinal Sistem
APUD	: Amin Precursor Uptake and Decarboxylation
H. pilori	: Helikobakter pilori
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
PAF	: Platelet aktive edici faktör
XO	: Ksantin oksidaz
XD	: Ksantin dehidrogenaz

XOR : Ksantin oksidoredüktaz

ÖZET

Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Mide Ülserinde Farklı Farmakolojik Ajanların Koruyucu Etkisinin Karşılaştırılması

Hareketsizlik ve soğuk stresi, mukozal iskemi ile gastrik mukozal kan akımını düşürürken, serbest radikal üretimini artırarak lipid peroksidasyonunu uyarır, hücre membranında çoklu-doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesi ile serbest radikallere bağlı akut ülser oluşturur. Bu çalışmada, sıçanlarda hareketsizlik + soğuk stresi modeliyle oluşturulan akut ülserle karşı, antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkinliğe sahip, selenyum, ginkgo biloba, melatonin ve E vitamini'nin koruyucu etkileri karşılaştırılarak histopatolojik yönden incelendi.

Bu çalışmada 7'şer adet Wistar albino cinsi sıçandan oluşan; Kontrol, ülser (serum fizyolojik 0.5 ml/kg), selenyum (sodyum selenit 0.46 mg/ml-0.5ml/kg), ginkgo biloba (ginkgo biloba ekstraktı 300 mg/kg), melatonin (melatonin 60 mg/kg) ve E vitamini (E vitamini 60 mg/kg) grubu olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Tek doz ilaç uygulaması yapılan gruplara hareketsizlik ve soğuk stresi uygulandı, sıçanlar kurban edildi ve mideleri histopatolojik değerlendirme için alındı.

Kontrol grubuna göre; ülser grubunda, mukus ve epitelde kayıp, kanama odakları, hücre infiltrasyonu, mukozal kayıp, segmental mukozal nekroz, ödem ve damar genişlemeleri tespit edildi. Selenyum grubunda, mukus belirgin, epitel kısmen korunmuştu, bezlerde ve çukurcuklarda genişlemeler belirgindi, ödem ve hücre infiltrasyonu görüldü. Ginkgo biloba grubunda, mukozal erozyon, mukus belirginliği, bezlerde dilatasyon, kanamalar, hücre infiltrasyonu ve ödem gözlemlendi. Melatonin grubunda, epitelde kayıp, mide çukurcuklarında bezlerde dilatasyon ve hücre infiltrasyonunda azalma izlendi. Mukusta artış gözlenirken, damarlardaki genişlemeler devam etmekteydi. E vitamini grubunda, epitelde dökülmeler ve bezlerde hafif dilatasyon dışında kontrol grubuna benzer bulgular izlendi.

Verilen tüm ilaçlar, hareketsizlik ve soğuk stresi ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde etkili olmuş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mikroskopik olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Melatonin, stres ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde E vitamini'ne yakın derecede etkinlik göstermektedir. Stres ile oluşturulan mide lezyonlarının oluşumunun önlenmesinde en etkili ajanın E vitamini olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Gastrik ülser, ginkgo biloba, selenyum, melatonin, E vitamini, sıçan.

ABSTRACT

Comparison of Protective Effects of Different Pharmacologic Agents on Gastric Ulcers Induced Experimentally in Rats

Immobility and cold stress with mucosal ischemia, while decreasing gastric mucosal blood flow, stimulates lipid peroxidation by increasing free radical production, and through oxidation of multi-unsaturated fatty acid in cell membrane, acute ulcer associated with free radicals develops. In this study, the protective effects of selenium, ginkgo biloba, melatonin and vitamin E against acute ulcers induced experimentally by immobility and cold stress in rats were compared and examined histopathologically.

In this study, a total of 6 groups were formed, each consisting of 7 Wistar albino rats: Control, Ulcer (physiological serum 0.5ml/kg), Selenium (sodium selenite 0.46mg/ml-0.5ml/kg), Ginkgo biloba (ginkgo biloba extract 300mg/kg), Melatonin (melatonin 60mg/kg) and vitamin E (vitamin E 60mg/kg). Immobilization and cold stress was performed on the groups on which single dose of the drug was applied; rats were sacrificed and their stomachs were taken for histopathologic evaluation.

In the ulcer group; the loss of mucus and epithelium, foci of hemorrhage, cell infiltration, mucosal loss, segmental mucosal necrosis, edema and vascular expansion was determined with respect to the control group. In Selenium group; mucus was evident, the epithelium was preserved particularly, dilatation in glands and cavities was evident, edema and cell infiltration were detected. In Ginkgo biloba group; mucosal erosion, evidence of mucus, dilatation of glands, bleeding, cell infiltration and edema were observed. In Melatonin group; the loss of epithelium, dilatation in glands and cavities, cell infiltration, increase in mucus and continuation of dilatation of vessels were detected. In Vitamin E group, desquamation of epithelium and mild dilatation of glands were observed and the other findings were similar to those in the control group.

All of the given drugs were effective in the prevention of gastric lesions induced by immobility and cold stress. Compared with the control group, microscopic findings were significantly different. The effect of melatonin was similar to vitamin E in the prevention of gastric lesions induced by stress. The most effective agent in the prevention of gastric lesions induced by stress was vitamin E.

Key words: Gastric ulcer, ginkgo biloba, selenium, melatonin, vitamin E, rat.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide, stresten en çok etkilenen organlardan biri olup, çeşitli biyolojik ve psikososyal durumların ülser oluşumunu arttırabileceği söylenmektedir (1). Stres ülseri ve peptik ülserler karşılaştırıldığında; stres ülseri mide mukozasının akut yüzeysel yangısal lezyonları şeklinde görülürken peptik ülserlerin ise birkaç açıdan farklı oldukları görülür. Stres ile ilişkili gastrik lezyonlar daha çok midenin proksimal bölümlerinde izlenmekteyken, peptik ülserlerde ise lezyonlar midenin distal bölümlerinde ve duodenumda kronik seyrederler (2). Deneysel hayvan çalışmaları, fizyolojik stresin mukozal iskemi ile sonuçlanan gastrik mukoza içindeki kan akımını hızlı bir şekilde düşürdüğünü (3), iskeminin şiddeti ile mukozal ATP yıkımı ve mukozal yaralanmanın şiddeti arasında doğrudan ilişki bulunduğu gösterilmiştir (4).

Gastrointestinal sistemdeki ülser yaralarının oluşumu; indometazin, aspirin gibi nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAI), etanol, hidroklorik asid (HCl) gibi kimyasallarla etkileşim, stres, serbest radikaller, safra asitleri, proteazlar gibi iç kaynaklı faktörlerin etkisinde de meydana gelir (5). Bundan başka egzersiz, açlık, soğuk ve hareketsizlik gibi birçok stres modelinin serbest radikal oluşumunu arttırdığı ve bu radikallerin de lipid peroksidasyonunu uyardığı bilinmektedir (6).

Sıçanlarda soğuk ve hareketsizlik stresi, mide mukozasında ülserasyonlara neden olup, bu ülseratif lezyonların ortaya çıkmasında gastrik asid sekresyonunda artma, gastrik mukozal prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gastrik mukozal kan akımının azalması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması gibi birçok patolojik faktörler rol oynamaktadır (7).

Prostaglandinler mide mukozasında kan akımını, mukus ve fosfolipid yapımını ve bikarbonat (HCO_3) sekresyonunu artırarak mide mukoza bariyerinin korunmasında önemli rol oynamaktadırlar (8). Bu etkilerin neler olduğunu ve altında yatan mekanizmayı açıklamaya yönelik olarak pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak gastrik hasara neden olan kompleks mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Birbiriyle korelasyonda olan iki hasarlayıcı mekanizmanın varlığı görülmektedir. Birincisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, ikincisi ise vasküler hasar sonucu ortaya çıkan oksijen türevli serbest radikallerin hücre membranında meydana getirdiği lipid peroksidasyonu olarak bildirilmektedir (9-

10). Genel olarak serbest oksijen radikalleri veya reaktif oksijen türleri (ROT) kadar reaktif nitrojen türleri (RNT) de normal hücrel metabolizmanın ürünleridirler. ROT ve RNT canlı sistemler için hem zararlı hem de yararlı olabildiğinden organizma için hem yıkıcı hem de onarıcı etkilerinin olduğu çalışmalarda açıkça ortaya konulmuştur (11). ROT'ların yararlı etkileri, az-orta düzeyde olduklarında organizmaya fayda sağladıkları, infeksiyöz ajanlara karşı etkin oldukları ve mitojenik aktivitede rol aldıkları bilinmektedir. Organizmanın değişen kaynaklardan köken alan serbest radikallere maruz kalması ile bir dizi savunma mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar, koruyucu, onarıcı, fiziksel ve antioksidan savunma mekanizmaları olarak sıralanabilir. Serbest radikaller, özellikle antioksidanlarla dengelenmediği durumlarda organizma için zararlı olabilmektedir (12).

Mide ülseri etyolojisinde, serbest radikallerin etkilerinin olduğunu savunan pek çok çalışma bildirilmiştir. Strese bağlı mide ülseri modelinde bu serbest radikallerin oluşumunu engelleyen ya da oluşan bu serbest radikalleri ortadan kaldıran antioksidanların etkisi değişik stres modellerinde ortaya konulmuştur (13,14). Ülser oluşumu sırasındaki kesin değişiklikler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak zaman zaman çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Artan motilite, aşırı vagal aktivite (15), mast hücre degranulasyonu, azalan gastrik mukozal kan akımı ve azalmış prostaglandin düzeylerinin stres sonucu ülser oluşumunda rol aldıkları düşünülmektedir (7). Genel olarak, stres ile indüklenen mukozal hasarda ilerletici ve geriletici mukozal faktörlerin dengesizliği sonucunda mide ülserlerinin oluştuğu kabul edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkileri olduğu bilinen Melatonin, Gingko biloba (Gbe), E vitamini, Selenyum gibi maddelerin, hareketsizlik ve soğuk stresine maruz bırakılan sıçanlarda oluşan ülseratif lezyonların önlenmesinde, hangi antioksidan ya da serbest radikal temizleyicisinin daha etkin olduğunu histopatolojik olarak ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mide Anatomisi

Karın boşluğunda regio hipokondriaka sinistra, regio epigastrika ve regio umbilicalis'te yer alan mide, gastrointestinal kanalın J şeklindeki genişlemiş olan bölümüdür (16). Midenin iç hacmi yaşa göre değişmektedir. Yeni doğanda yaklaşık 30 cm³, pubertede 1000 cm³ ve erişkinlerde 1500 cm³ kadardır. Ancak yaklaşık 500 cm³ lük bir içerik mideyi normal dolu pozisyonuna getirir, mide bundan sonra genişlemeye başlar. İçerisindeki içeriğe, mide hareketlerine, kas tabakasının gelişme durumuna ve komşusu olan organların doluluk-boşluk durumuna göre midenin şekli değişiklik arz etmektedir. Mideyi özofagusa bağlayan deliğe, kalbe yakın olması nedeniyle, ostium kardiakum (kardia) denilir. Normal şahıslarda karın ön duvarından yaklaşık 10 cm derinde bulunan ostium kardiakum, kesici dişlerden de 40 cm uzaklıkta bulunur. Özofagusun koni şeklinde olan abdominal bölümünün taban kısmı, ostium kardiakum ile birleşir. Mideyi duodenum'a birleştiren deliğe, ostium pilorikum denilir. Midenin ön ve arka olmak üzere iki yüzü, bu yüzleri birbirinden ayıran kurvatura minor ve major olmak üzere, ikide kenarı vardır. Kurvatura ventrikuli minor'a omentum minus tutunur. Omentum minus'un mideye tutunan kısmında ve iki yaprağı arasında a.gastrika sinistra ve dekstra uzanır. Kurvatura major, midenin sola, aşağı ve birazda öne bakan konveks kenarı olup, kurvatura minor'dan 4-5 kat daha uzundur. Buraya omentum majus tutunur (17). Bununla birlikte midenin ön ve arka yüzleri peritonla örtülüdür.

Midenin bölümleri

Mide anatomik olarak, pars kardiaka, fundus gastrikus (ventrikulare), korpus gastrikus (ventrikulare), pars pilorika ve pilorus olmak üzere 5 bölümden oluşur (17).

1-Pars kardiaka

Ostium kardiakum yakınındaki bölge olup, mideyi özofagusa bağlayan deliğe komşudur, diğer bölümler kadar belirgin değildir (17).

2-Fundus gastrikus

Midenin insisura kardiaka'dan geçen horizontal bir düzlemin yukarısında kalan bölümüdür. Kubbe şeklinde olan bu bölüm, genellikle gazla doludur ve diyafragma ile komşuluk yapar (17).

3-Korpus gastrikus

Fundus gastrikus ile ins.angularis arasında kalan midenin en büyük bölümüdür. Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır bulunmaz ve bu iki bölüm midenin büyük kısmını oluşturur (17).

4-Pars pilorika

İns.angularis'ten pilorus'a kadar olan bölümdür. Antrum pilorikum ve kanalis pilorikus olmak üzere iki bölüme ayrılır. İlk bölüm olan antrum pilorikum geniş, ikinci bölüm olan kanalis pilorikus ise, 1-2 cm uzunluğunda dar bir kanal şeklinde olup, duvarı da diğer bölümlere göre daha kalındır. Bu nedenle, kontraksiyon yaptığında lümeni tamamen kapanabilir. Halbuki diğer bölümlerin lümenleri kapanmaz (17).

5-Pilorus

Midenin duodenuma yakın olan bölümüdür. Bu bölümün etrafında m.sfinkter pilori denilen düz kastan yapılmış bir sfinkter bulunur. Normal durumlarda kontraksiyon yapan bu kas, sindirim esnasında zaman zaman gevşer ve yoğrularak sindirilebilir hale getirilmiş gıda maddesinin mideden duodenum'a geçmesine müsaade eder. Mideyi duodenum'a bağlayan geçite de ostium pilorikum denilir (17).

Midenin arterleri

Kurvatura ventrikuli minor'da a.gastrika sinistra (trunkus soliyakus'un dalı) ve a.gastrika dekstra (a.hepatika kommunis bazen de a.hepatika propriya'nın dalı) omentum minus'un iki yaprağı arasında yer alır ve bu iki dal arasında anastomoz mevcuttur. Kurvatura ventrikuli major'da omentum majus'un iki yaprağı arasında a.gastro-mentalis sinistra ve a.gastro-mentalis dekstra yer alır. Bu arterler arasında anastomozlar mevcuttur. Aa.gastrikae breves (a.splenika'nın dalları) midenin fundus bölümünü besler (17).

Midenin venleri

Arterlerini takip ederler ve aynı isimleri alırlar. Bunlar v.porta'ya açılırlar. v.gastrika sinistra ile özofagusun abdominal venleri arasında önemli anastomoz (porto-kaval anastomoz) yaparlar (17).

Midenin Lenf damarları

Kurvatura ventrikuli minor ve major boyunca arterlere eşlik ederler. Bu lenf damarları midenin ön ve arka yüzünden topladıkları lenfayı nodi lemfatiki gastrici ve nodi lemfatiki gastro-mentales'e dökmek üzere kurvatura ventrikuli

minor ve major'e doğru ilerler. Bu lenf nodlarından çıkan efferent damarlar büyük damarlara eşlik ederek nodi lenfatiki soliyaki'ye dökülürler (17).

Midenin innervasyonu

Preganglionik simpatikleri 6-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkan n.splanknikus'lar aracılığı ile plexus soliakus'a gelir. Bu lifler ggl.soliyakum'da nöron değiştirirler. Postganglionik lifleri midenin damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye girerler. Parasempatikleri N.vagus'un aşağıdaki devamı olan trunkus vagalis anterior ve posterior'dan gelir. Bu iki trunkus da, a.gastrika sinistra'nın mideye ulaştığı yerde bulunur. Bunlar da organ duvarındaki intramural gangliyonlarda nöron değiştirirler (17).

2.2.Mide Gelişimi

Embriyonun kıvrılması esnasında vitellus kesesi embriyo içine alınır. Alınan ve endoderm ile döşeli olan bu yapı primitif barsak olarak isimlendirilir. İlkel barsak, ön, orta ve son barsak olmak üzere 3'e ayrılarak incelenir. İlkel barsağın bu bölümlerinin spesifik farklanmasında bir takım büyüme faktörleri devreye girmektedir. İlkel barsağın mide ve faringeal kısma ayrılmasında SOX2, duodenuma ayrılmasında PDX1, ince barsağa farklanmasında CDXC, kalın barsağa ve rektuma farklanmasında CDXA gibi spesifik büyüme faktörleri görev alır (18).

Gelişimin 4. haftasında mide, ön barsağın yassı bir şekilde genişlemiş olan bölümü olarak gelişmeye başlar. Bunu izleyen haftada, diğer organların da gelişimi ile değişik şekillerde izlenir. Mide uzun eksen etrafında saat yönünde 90 derece döndüğünde sol tarafı öne ve sağ tarafı da arkaya bakar hale gelir. Böylece başlangıçta midenin sol tarafını innerve etmekte olan sol N.vagus artık ön duvarı benzer şekilde sağ N.vagus arka duvarı innerve etmeye başlar. Bu dönüş sırasında midenin orijinal arka duvarı ön duvardan daha hızlı büyür ve bu olay kurvatura majör ve minörün oluşmasıyla sonuçlanır. Başlangıçta orta hatta yer alan midenin baş ve kuyruk uçları gelişimin daha ileri evrelerinde midenin ön-arka eksen etrafında dönmesiyle, kuyruk veya pilorik parça sağa ve yukarıya doğru, baş veya kardiak bölümde sola ve hafifçe aşağıya doğru yer değiştirir. Mide böylece uzun eksen sol üstten sağ alta doğru uzanacak şekilde kalıcı konumunu kazanır.

Ancak insan mide epiteli, gestasyonun 8-10. haftalarına kadar farklanmamış olup çok katlı epitel hücrelerinden meydana gelmiştir. 11-12. haftalara kadar mide bezi çukurcukları ilk farklanmış epitelyal hücreler ile birlikte ortaya çıkarlar. 11.

haftadan itibaren, yüzeydeki epitelyal hücreler prizmatik mukus hücrelerine farklılaşırken mide bezleri de endokrin, boyun mukus hücreleri, pariyetal ve esas hücrelerin oluşumu için yayılmaya devam ederler. Gebeliğin 15. haftasına gelindiğinde fötüse ait mide bezleri erişkindeki gibi bir fonksiyonel yapı kazanır, böylece bütün hücre tiplerinin gelişimi tamamlanır büyüme faktörleri ve hormonal yanıt kazanılmış olur (19).

2.3.Mide Histolojisi

Mide, diaframın hemen altında sindirim kanalının genişlemiş olan bölümüdür. Histolojik olarak, içerdiği bez tiplerinden dolayı üç bölümde incelenmektedir. Bu bölümler; özefagal orifise yakın olan kardiak bezleri içeren kardial bölge, pilorik bezleri içeren ve duodenuma yakın olan pilor bölgesi ve son olarak gastrik bezleri içeren kardial ve pilor bölgeleri arasında kalan fundus ve korpus bölgeleri olarak özetlenebilir. Bununla birlikte sindirim kanalının çoğu kısmında olduğu gibi, lümenin dışı doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis externa ve tunika serosa olmak üzere dört katmanda incelenir (20,21).

2.3.1.Tunika mukoza

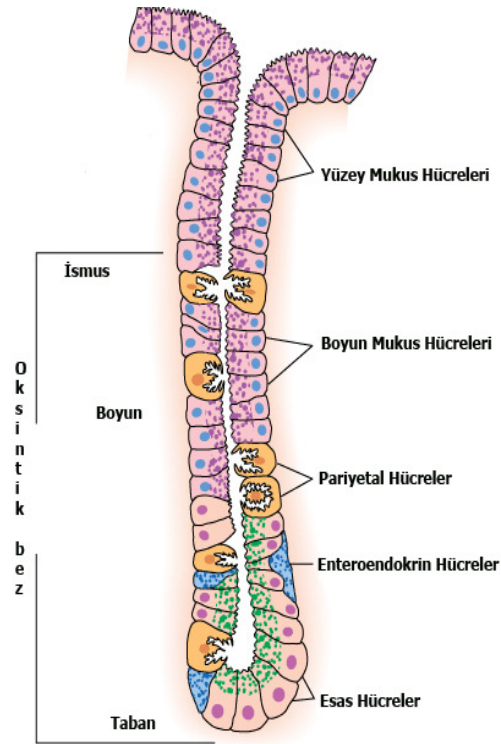
Mukoza; kardial, mide (fundus ve korpus) ve pilor bezlerini saran lamina propria denen gevşek bağ dokusundan ibarettir. Retiküler ve kollajen lifler lamina propriyada daha çoktur ve elastik lifler nadirdir. Lamina propriyanın hücre elemanları fibroblastları, lenfositleri, mast hücrelerini, eozinofilleri ve birkaç plazma hücresini kapsar. Muskularis mukoza, bezlerden salgı salınmasını kolaylaştırmak için mukozaya ince kas hücreleri şeritleri gönderebilir (22). Yaklaşık olarak 0,3-1,5 mm kalınlığındadır (21). Makroskopik olarak iç yüzey incelendiğinde, ruga olarak adlandırılan submukozanın longitudinal katlantıları göze çarpmaktadır. Mide tamamen dolduğunda bu rugalar düzleşirken, gevşediğinde ise rugalar yassılaşırlar. Bunun yanında en iyi tarayıcı elektron mikroskop ile ortaya konulabilen çok sayıda açıklığı mide yüzeyinde görmek mümkündür. Bu açıklıklar gastrik çukurcuklar (foveola gastrica) olarak adlandırılır. Mide bezleri içeriklerini gastrik çukurcuğun dibine boşaltır. Yüzey mukus hücreleri, midenin iç yüzeyini ve gastrik çukurcukları döşer (20,21). Tek katlı prizmatik olan bu epitelyum hücrelerinin apikallerinde musinojen granülleri yer alır. Nükleus, golgi kompleksi ve az sayıda granüllü endoplazmik retikulumu (GER) bu musinojen granüllerinin altında yer alır. Yüzey mukus hücrelerinden

salgılanan mukus buğulu görünümündedir ve görünen mukus olarak adlandırılır. Bu mukus tabakası, mide epitelini asidin yakıcı etkisine karşı koruyucu görev üstlenir. Bununla birlikte içerdiği yoğun miktardaki bikarbonat sayesinde de asidin nötralizasyonunda rol oynar (20).

Mide mukozası tek katlı prizmatik epitelin altında uzanan lamina propria ve daha derinde bulunan bir düz kas tabakası olan muskularis mukozadan oluşur ki bu düz kas tabakası submukoza ile mukoza sınırını teşkil eder. Mide bezleri mukozanın tüm kalınlığını oluştururlar ve lamina propriyadan muskularis mukozaya doğru uzanırlar. Yüzey epitelinin altında ve bezlerin arasındaki gevşek, hücreden zengin lamina propriyada lenfoid hücreleri, değişik bağ dokusu ve düz kas hücreleri serpilmiş olarak bulunurlar ve yaygın kapiller ağı içerir. Mukozal bezlerin çok sayıda ve çok yoğun olmasından dolayı lamina propriyanın görülmesi zor ve genellikle yetersizdir. Ana gastrik bezler uzun, düz ve sıklıkla çatallaşmışlardır. Uzunlamasına kesitte bezler (özellikle fundusta olanlar) üç bölüme sahiptir. Üst bölüm-istmus-gastrik çukura açılır. Orta bölge-boyun-boyun mukus hücreleri ve pariyetal hücrelerden oluşur. Hem istmus hemde boyun bölgesinde bezlerdeki hücreleri artıran kök hücreler bulunur. Alt bölge (veya ana bölge): üst kısım pariyetal ve bir miktar mide esas (chief) hücreleri içerir; alt kısımda tabanda ise, çoğunlukla esas hücreler bulunur. Kardial ve fundustaki bezler (bileşik tübüler bezler) çoğunlukla mukus salgılayan hücreleri içerirler(21).

Fundus Bezleri

Gastrik bezler olarak ta adlandırılan bu bezler, kardial ve pilor dışında kalan tüm bölgelerde yer alırlar. Fundus bezleri basit, dallanmış tübüler bezlerdir ve gastrik çukurcukların en üst kısmından muskularis mukozaya kadar uzanırlar. Her bezin dar ve nispeten uzun bir boyun kısmı, geniş ve kısa bir tabanı bulunur (Şekil 1). Fundus bezleri 5 tip hücre içermektedirler (20).



Şekil.1 Gastrik bez şematik görünümü (23).

1.Boyun Mukus Hücreleri

Boyun mukus hücreleri, gastrik bezlerin boyun parçalarındaki pariyetal hücreler arasında kümeler halinde yada tek olarak bulunur. Yüzey mukus hücrelerinden daha küçük ve kübiktirler. Hematoksilen - Eozin (H-E) boyalı kesitlerde görülmeleri zordur. Periodic Acide Schiff (PAS) ile daha iyi görülürler. Bu hücrelerin mukus salgısı yüzeydeki müköz hücrelerin salgısından oldukça farklıdır, daha asitli veya sialomüsin gibi daha nötral mukus üretirler. Şekilleri düzensizdir; yassılaştırmış nükleusları hücre bazalinde bulunur ve uç yüzeye yakın müsin granülleri vardır (21).

2.Esas Hücreler

Esas hücreler tübüler bezlerin alt bölümünde daha fazladır. Tipik protein sekresyonu yapan hücrelerde olduğu gibi bazal yerleşimli çekirdek, sentezleme ve salgılama işlevi için organeller vardır. Piramit şekilli her bir hücre bazal laminaya oturur ve apikal sınırı gastrik bez lümeniyle ilişkilidir. Bazal sitoplazmalarında çok sayıda GER ve serbest ribozom yer alır ve H-E boyalı preparatlarda hücrenin bazal sitoplazmasının yoğun bazofilik olmasından sorumludur. Belirgin golgi kompleksi supranükleer sitoplazmada yerleşmiştir. Mitokondriyonlar sitoplazma içinde dağınık şekildedirler ve özellikle hücre salgılama durumundayken geniş ve

çok sayıdadırlar. Lümeni çevreleyen plazma membranları, yüzey alanını salgılama için genişleten kısa ve kalın mikrovilluslar içerir. Apikalde yer alan asidofilik zimojen granülleri ise apikal sitoplazmanın eozinofilik görünmesine neden olur. Esas hücreler, pepsinojen ve zayıf lipaz sentezi yapar (20,21).

3.Pariyetal Hücreler

Fundus bezinin boyun bölgelerinde boyun mukus hücreleri arasında ve seyrek olarak bezin dip kısımlarında yer alan büyük hücrelerdir. Salgılarını bez lümenine verirler. Merkezi yerleşimli, yuvarlak tek nükleusları vardır, bazen iki çekirdekli olabilirler, yuvarlak veya piramidal hücreler şeklinde izlenebilirler. Sitoplazmaları eozinofilik boyanır. Geçirimli elektron mikroskopik incelemelerde, aktif olarak salgı yapan hücrenin en belirgin özellikleri çok sayıda bulunan mitokondri (eozinofilik) ve apikal plazma membranının yaptığı derin sirküler girintilerdir (hücre içi kanalcıklar), bu hücrelerin çok sayıda intrasellüler kanaliküllere sahip hücreler oldukları ve hidroklorik asidin (HCl) bu kanaliküller sistemler tarafından üretildiğini göstermektedir. Yüzey alanını genişleten kanaliküller çok sayıda yoğun mikrovilluslarla kaplanmıştır. Dinlenme halindeki hücrenin uç bölgesinde plazmalemmanın hemen altında çok sayıda tubuloveziküler yapılar görülebilir. Bu aşamada hücre az sayıda mikrovillusa sahiptir. HCl salgısı için uyarıldığında, tubuloveziküller hücre membranı ile kaynaşır ve daha fazla kanalikül ve mikrovillus oluşur, hücre yüzeyinde artış sağlanır. Kanalikül ve mikrovillus membranları asit salgılanması için proton pompası H-K ATP'az içerir. Asetilkolin, gastrin peptidi ve histamin HCl salınımı için pariyetal hücreleri stimüle eder. Pariyetal hücreler aynı zamanda ince barsakta Vit.B12 emilimini kolaylaştıran glikoprotein yapıda intrinsek faktörü de sentezlerler (20-22,24).

4.Enteroendokrin Hücreler

Gastrointestinal sistemin hormon üreten hücreleri olan enteroendokrin hücreler, mideden kolona kadar epitel içinde yoğun olarak bulunan küçük piramidal hücrelerdir. Bu hücre popülasyonu öyle büyüktür ki gastrointestinal bölüm vucutta en büyük endokrin organ olarak kabul edilir. Yerleşimleri mukozayla sınırlıdır. Bu hücreler fundus bezlerinin her düzeyinde bulunabilirken, çoğunlukla da taban kısmında yer alırlar. Metabolik ve boyanma özellikleri baz alınarak arjentaffin, arjirofil veya APUD (amin prekursor uptake and dekarboksilasyon) hücreleri olarak adlandırılırlar. Amin prekürsörünün

alınmasından ve aminoasitlerin dekarboksilasyon özelliğinden dolayı böyle denilir. Bütün hücreler amin öncülünü biriktirmedikleri için APUD tanımı DNES (diffüz nöroendokrin sistem) ile değiştirilmiştir. Rutin kesitlerde görülmeleri zor olsa da immunositokimyasal ve elektron mikroskopik olarak görülebilirler. Salgılarını doğrudan lamina propria tabakasına bırakırlar. Elektron mikroskopik incelemelerde çok sayıda membranla çevrili elektron yoğun salgı vezikülünün hücrenin bazal kısmında yer aldığını gözlemek mümkündür. Oval çekirdek genellikle ökromatiktir. Sitoplazmada küçük bir golgi kompleksi, birkaç mitokondriyon ve yaygın olarak izlenen GER bulunur. Gastrin, sekretin, kolesistokinin, motilin, somatostatin gibi otuzdan fazla gastrointestinal peptit hormonu üretirler (20-22,24).

5.Kök Hücreler (Farklılaşmamış Hücreler)

Bu hücreler istmus ve boyun bölgelerinde az sayıda yer alan multipotansiyel farklılaşmamış kök hücrelerdir. Alçak prizmatik hücrelerdir. Oval nükleusları hücre bazaline yakındır. Bu hücreler yüksek mitotik aktiviteye sahiptir; bazıları çukurcuk ve yüzeydeki müköz hücrelerin yerini almak üzere yüzeye doğru hareket eder. Hergün yaklaşık olarak 70 milyon yeni epitel hücresinin oluşmasından sorumludurlar. Müköz hücrelerin döngü süresi 4-7 gündür. Diğer yavru hücreler bezlerin daha derin kısımlarına göç ederler ve müköz boyun hücreleri ile pariyetal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler yüzeydeki müköz hücrelerden daha yavaş yenilenirler (24-26).

Kardia Bezleri

Kardiak bezler, midede özefagiyal orifisi sınırlayan kardialar gibi çok dar bir alan içerisinde yer alırlar. Özefagial kardiak bezler ile kombine olan salgıları mide sıvısına karışır ve bu salgı, özefagial epiteli gastrik reflüden korur. Bu bezler, tubuler dallanmış yapıdadır. Sıklıkla mukus üreten hücrelerden ve bu hücreler arasında dağılmış enteroendokrin hücrelerden oluşmuşlardır. Mukus üreten hücrelerin apikallerinde salgı granülleri ve bazale itilmiş yassı bir çekirdeğe sahip olduğu görülür (20).

Pilor Bezleri

Pilorik antrum da yer alan pilor bezleri, yüzey mukus hücrelerine benzerler ve pilorik mukozayı koruyucu bir görev üstlenirler. Dallanmış kıvrımlı tubuler bezlerdir. Lümenleri oldukça geniştir, sekretuar hücreler yüzey mukus hücrelerine benzerler. Tek tük pariyetal hücre ile birlikte enteroendokrin hücrelere de asiniler

içinde rastlamak mümkündür. Bezler salgılarını doğrudan gastrik çukurcuklara boşaltırlar (20).

Lamina propria ve muskularis mukoza

Lamina propria gevşek bağ dokusundan ibarettir. Retiküler ve kollajen lifler lamina propriyada daha çoktur ve elastik lifler nadirdir. Lamina propriyanın hücre elemanları fibroblastları, lenfositleri, mast hücrelerini, eozinofilleri ve birkaç plazma hücrelerini kapsar. Muskularis mukoza, bezlerden salgı salınmasını kolaylaştırmak için mukozaya ince kas hücreleri şeritleri gönderebilir. Mide lamina propriası gastrik çukurcukları ve bezleri çevreleyen kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bağ dokusu içeren oldukça dar bir alan oluşturur. İnflamasyon durumlarında bu tabakada nötrofil hücrelerini görmek de mümkün olabilmektedir. Ayrıca bazen bezler ve lenfoid dokuda görülebilir. Muskularis mukoza tabakası içte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki ince laminadan oluşur. Bazı bölgelerde üçüncü sirküler bir tabaka daha görülebilir (20,22,24).

2.3.2.Tunika submukoza

Submukoza, içinde kollajenöz ve elastik liflerin çok olduğu sıkı düzensiz bağ dokusundan oluşur. Çok sayıda arteriyol, venöz pleksus ve lenfatik damarlar, bol miktarda lenfoid hücre, makrofaj ve mast hücresi, değişen miktarda yağ dokusu, sinir lifleri ve submukozal (Meissner) sinir pleksusunu içerir. Meissner sinir pleksusu, submukozada yer alan kan damarları, düz kas hücreleri ve muskularis mukozayı oluşturan düz kas liflerini innerve eder (20,22,24).

2.3.3.Tunika muskularis eksterna

Mide muskularis eksterna tabakası geleneksel olarak 3 düz kas tabakasından oluşmuştur. Dışta longitudinal, ortada sirküler ve son olarak içte oblik olarak seyreder. Bunlardan en iyi tanımlanan ve süreklilik arzeden tabaka sirküler olandır. Ancak midenin en ön ve en arka bölümlerinde longitudinal lamina kesintiye uğrarken, periözefagial bölgede sirküler tabaka az gelişmiştir. Kas tabakasındaki bu üç yönlü dizilim midenin karıştırıcı ve ince barsağa iletili fonksiyonu açısından elzemdir. Ganglion hücreleri ve myelinsiz sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu myenterik sinir pleksusunu (Auerbach) kas laminaları arasında görmek mümkündür (20,21).

2.3.4.Tunika seroza

Tunika seroza, periton boşluğuna bakan tek katlı yassı epitel (mezotel), onun altında bazal lamina ve en altta da çok az oranda gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Hücreler arası bağlantılarla birbirine bağlanan hücreler apikal yüzeylerinde mikrovillüslerle sahiptirler. Hücreler, abdominal organların serbestçe hareket etmesine izin veren ve nemli bir yüzeyin oluşmasını sağlayan ince seröz sıvıdan oluşan bir film tabakası üretirler. Omentum majus vasıtasıyla abdominal kavitenin parietal peritonu ve karaciğerin visseral yaprağının devam ettiği omentum minus ile devam eder (20,21).

2.4.Mide Ülseri

2.4.1.Tanım

Peptik ülserasyonlar; lümende pepsin ve asidin yakıcı etkilerine dayanamayan epitel hücrelerinin, gastrointestinal mukozada gelişen kazınma defektleridir. Peptik ülserler genelde mide, duodenum veya her ikisinde meydana gelen ülserasyonlar için kullanılan bir tanımdır. Ancak gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinin asid ve pepsine yeterli bir konsantrasyon ve sürede maruz kalınması sonucu gelişebilir. Ülserler; muskularis mukoza ve submukoza veya daha derin katmanlar içinde uzanan histolojik olarak nekrotik mukozal defektler olarak ta tanımlanmaktadır. Oysa daha yüzeysel nekrotik defektler erozyon olarak düşünülmektedir. Bu histolojik terimin klinisyen için küçük pratik bir anlamı olmakla beraber peptik ülserler genelde endoskopik ve radyografik özellikleriyle tanımlanırlar. Pratikte, klinisyenler nadiren peptik ülser veya erozyonun histolojik doğrulamasına sahip olurlar (27).

2.4.2.Tarihçe

20. yüzyılın erken dönemlerinde diyet ve stresin peptik ülserin patojenik faktörleri için önemli roller üstlenebilecekleri düşünülmüştü. Dolayısıyla uzun bir zaman peptik ülserli hastalar; hastanede yatırılarak, yatak istirahati ve hazmı kolay olan yiyeceklerden hazırlanan diyetler ile tedavi edildi.1950’lerde araştırmacılar ve klinisyenler gastrik asidin patojenik rolü üzerine odaklandıklarında antiasid tedavisi hastalığın tedavisi için önemli bir seçeneği oluşturmuştur. Histamin2 (H2) reseptör antagonistleri, 1970’lerde klinik kullanıma sunulduğunda antisekretuar terapiyle asid baskılanması dolayısıyla da tedavide kullanılmıştır. 1980’lerde proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanıma girmesiyle, daha etkili asid baskılanması ve yüksek derecede ülser iyileşmesi elde edilmiştir. Birçok akut

peptik ülserasyonların asid baskılama tedavisiyle iyileştiğini gösteren pek çok araştırma olduğu halde antiasid veya antisekretuar ajanlarla tedaviye devam edilmediğinde 1 yıl içinde bir çok hastada nükslerin görüldüğü gözlenmiştir (28). Bundan dolayı peptik ülser hastalığının sık alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olduğu düşünülmüştür.

1980'lerde araştırmacılar çoğu peptik ülserasyonların; Helikobakter pilori (H.pilori) bakterisiyle midenin infeksiyonu veya NSAİ alımıyla ilişkili olduğunu öğrendiler (29). Bundan başka, H.pilori infeksiyonu ve NSAİ kullanımı engellenebildiğinde peptik ülser nüksünün nadir olarak geliştiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu gözlemler peptik ülser hastalığının tedavisine yaklaşımda köklü değişikliklere neden olmuştur (30).

2.4.3.Stres Ülseri Fiziopatolojisi

Gastrointestinal lümende asid ve pepsinin yakıcı etkilerine dayanamayan mukozada peptik ülser gelişir. Gastroduodenal mukoza sürekli olarak asid ve pepsine maruz kalır ancak her zaman ülserasyonlar gözlenmez. Ülserlerin oluşumu patolojik bir durumdur. Stres ülserleri mide mukozasının akut yüzeyel yangısal lezyonlarıdır. Peptik ülserlerle karşılaştırıldığında birkaç açıdan farklı oldukları görülür. Stres ile ilişkili gastrik lezyonlar daha çok midenin proksimal bölümlerinde izlenmektedir. Diğer taraftan peptik ülserlerde lezyonlar distal bölümlerde ve duodenumda izlenirken klinik olarak kronik seyrederler (2).

Genel olarak stres ülserlerine neden olan primer etkenin iskemi olduğu kabul edilmektedir (31). Gastrik mukozal kan akımı; geri emilen hidrojen iyonlarının atılmasında, bikarbonat iyonlarının sağlanmasında, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yapısına katılan besinlerin ve oksijenin sağlanması için gereklidir (32). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fizyolojik stresin mukozal iskemi ile sonuçlanan gastrik mukoza içindeki kan akımını hızlı bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir (3). Deneysel çalışmalarda iskeminin şiddeti ile mukozal ATP yıkımı ve mukozal yaralanmanın şiddeti arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (4). İlave olarak hipovolemi ve sepsis gibi diğer klinik durumlar da gastrik kan akımında azalmaya yol açar ve azalmış oksijen ile beraber enerji yetersizliğine bağlı olarak yaralanmaları tetikleyebilir. Stres ülserleri ile ilgili hayvan modelleri arasında, mukozal lezyonların oluşumu için azalmış kan akımı ana mekanizmadır. İskemik yaralanmada intramural asidozisin artmasıyla birlikte, serbest oksijen radikallerinin üretimi de artar. İskemik periyotta ADP

hipoksantine katabolize olur ve oksijen ile temasa geçerek doku yaralanmasına neden olan süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olur (33). Ayrıca, iskemi hücre permeabilitesini artırır alkalik sekresyonunu azaltır (34), asit tamponlama kapasitesini azaltır, mukus üretimini düşürür (6). Bu değişiklikler hidrojenin doku içinde birikmesine Na^+ ve K^+ 'un lümene doğru difüzyonuna ve sonuç olarak mukozal ülserasyonlara neden olur.

Mukozanın asit-pepsin ataklarına karşı gösterdiği direncin pre-epitelyal, epitelyal ve post-epitelyal olmak üzere üç savunma mekanizması vardır.

2.4.3.1.Pre-epitelyal Savunma Mekanizması

Pre-epitelyal savunma mekanizmaları zararlı ajanların gastrointestinal lümene olan temasını önler. Gastrik ve gastroduodenal mukoza epitelyal hücreleri asit-pepsin ataklarından mukus katmanı ve bikarbonattan zengin olan su katmanı sayesinde korunur (35). Mukus ve bikarbonat, lümene gastrik epitelyal hücrelerden ve Brunner bezlerinden salgılanır. Kandaki bikarbonat, parasellüler difüzyon işlemi sırasında su katmanı içerisine girer. Mukus katmanı içinde glikoproteinler pepsin difüzyonuna karşı fiziksel bariyer oluştururlar ve glikoproteinlere eşlik eden bikarbonat iyonları asidi nötralize eder. Mukus, epitelyal hücrelerden salgılanan büyük miktarda yüzey aktif fosfolipidler içerir (36). Bu fosfolipitler, asidi mukus jelin luminal yüzeyine iten bir hidrofobik tabaka oluşturarak mukozanın zarar görmesini engeller. Bu pre-epitelyal savunma mekanizmaları sonucu, lümen içindeki pH 2.0'ın altına düşse bile gastroduodenal epitelin üzerindeki pH'ın normal sınırlarda kalmasını sağlar (37).

Sonuç olarak gastroduodenal mukozada asit pepsin hasarı mukusun dökülmesine neden olursa, hasarlı epitel fibrin ve hücre atık ile koruyucu örtü oluşturarak asitle temasın önlenmesi sağlanır (38). Pre-epitelyal savunma mekanizmalarındaki anormallikler peptik ülser hastalığına katkıda bulunur. Örneğin peptik ülser hastalığına zemin hazırlayan *H.pilori* infeksiyonunun gastrointestinal mukus ve bikarbonat sekresyonu anormallikleriyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (39).

2.4.3.2.Epitelyal Savunma Mekanizması

Pre-epitelyal savunmalar asit ve pepsin tarafından aşıldığında asit ve peptik hasarı önleyen veya azaltan epitelyal mekanizmalar artık devreye girerler. Apikal hücre membranları ve yüzey hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri hidrojen iyonlarının mukoza içine difüzyonunu sınırlandıran temel

bariyerlerdir. Apikal membranların seyreltilmiş aside maruziyeti sonucu sıkı bağlantılardan hidrojen iyonu pasajına dirençte artışa neden olurken, konsantre aside ($\text{pH} < 2.5$) maruziyet; bu paraselüler yolların içinden hidrojen iyonlarının sızıntısına neden olarak hasarı indükler (40). Epitelyal hücrelere giren aşırı hidrojen iyonları Na^+/H^+ değiştiricisi ve $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değiştiricisi içeren bazolateral hücre membranlarındaki iyon pompalarıyla uzaklaştırılırlar (41).

Bu defans mekanizmaları bozulduğunda ve hücreler asid peptik hasarı tolere edemediğinde; yüzeyel mukozal defektler bezlerin boyun mukus hücrelerinin mukozal açıklığı kapamak için göçü ile devam eder ve bu bölgelerdeki mukozal hasarlar hızlıca kapatılır (42). Hızlı onarım sadece hücre göçünü içerir, hücre bölünmesini içermez, sadece göç eden hücreler, minör mukozal defektleri kapatır. Diğer taraftan büyük peptik lezyonların iyileşmesi yeni hücrelerin hücre bölünmesiyle oluşturduğu rejenerasyonla meydana gelmektedir (43).

2.4.3.3.Post-epitelyal Savunma Mekanizması

Post-epitelyal savunma mekanizmasını mukozal kan akımı oluşturur. Kan akımı enerjinin çoğunu, epitelyal hücre bütünlüğünün sürdürülmesi, mukus üretimi ve bikarbonat salınımı gibi koruyucu epitelyal hücre fonksiyonları için gerekli olan bileşenleri sağlar. Hasarlı mukozadan diffüze olan asid, kan akımı tarafından temizlenir. Gastrik asid sekresyonu esnasında HCO_3^- 'in pariyetal hücre bazolateral membranından taşınımı submukoza içinde alkali gelgit oluşumuna neden olur. Bu alkali gelgitin, HCO_3^- 'in kan akımıyla yüzey epitelyal hücrelere taşınımı, midenin asit sekresyonu sırasındaki asid-peptik hasarına karşı koruyucu olduğu anlaşılmaktadır (44).

Gastrointestinal lümendeki bu üç epitelyal savunma bileşenlerinin asid ve pepsinin yakıcı etkileri tarafından yenilmesiyle peptik ülserasyon gelişir.

2.4.4.Etyoloji

2.4.4.1.Nonsteroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAI)

NSAI'lar gastroduodenal mukozaya topikal ve sistemik etkiyerek hasar verebilirler (45). Asidik gastrik sıvıda, zayıf asid olan aspirin gibi NSAI'lar iyonize olmayan formdadırlar ve gastrik hücelere serbestçe penetre olabilirler. Hücredeki nötral çevre pH'ında H^+ iyonları ayrılır ve sonuçta negatif yüklü NSAI'lar hücre membranından geçemezler. Bu durumda potansiyel zararlı NSAI'lar hızlıca mukozal hücelerde yoğun olarak yer alırlar. Bundan dolayı, yüzeysel hasarlar (peteşi, ekimoz gibi) NSAI'ların alınmasından birkaç dakika sonra bile ortaya çıkabilir (46).

Yapılan çalışmalar, ülserlerin NSAI'ların topikal etkilerinden çok sistemik etkilerine bağlı olduğunu göstermektedir (47). Muhtemelen ülserasyon NSAI'ların indüklediği siklooksijenazın inhibe edilmesinin eşlik ettiği mukozal prostoglandin sentezi azalması sonucu olmaktadır. Prostoglandin sentezinin inhibisyonu mukus ve bikarbonatın epitelyal sekresyonunun azalmasıyla, azalmış mukozal kan akımıyla, azalmış mukozal proliferasyonla ve direncin bozulması sonucu peptik hasar oluşmaktadır (47).

Peteşi ve erozyon gibi yüzeysel gastrik lezyonlar kronik olarak NSAI'ları kullananların yaklaşık %50'sinde görülürler ve bu lezyonların klinik olarak önemi azdır. Kronik NSAI tedavisinde hastaların %15-30'unda endoskopik olarak bu lezyonlar görülür (48).

2.4.4.2.Antral G Hücresi Hiperfonksiyonu

Gastrin salgılayan G hücreleri pilor bezlerinin müköz hücreleri arasında bulunur. Gastrin mide bezlerinin pariyetal hücrelerinden asid salgılanmasını uyarır ve mide mukozasında trofik etki gösterir (24). H.pilorinin ortaya çıkarılmasından önce, açlık yüksek serum gastrin düzeyi ve postprandiyal hipergastrinemi ile ilişkili gastrik asid hipersekresyonuyla karakterize nadir bir sendrom tanımlanmıştı (49), bu sendromun antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Günümüzde bir çok vakada bu sendromun H.pilori infeksiyonunun bir sonucu olduğu görülmektedir (50).

2.4.4.3. Sigara

Sigara kullanımının; peptik ülser ve komplikasyonları için bir risk faktörü olduğu savunulmaktadır (30,51). Ayrıca peptik ülserasyonların iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu da bildirilmektedir (52). Sigara içenlerin gastrik ve

duodenal mukozalarında prostaglandin konsantrasyonu düşük bulunmuştur (53). Bu da sigara kullanımının, asid tarafından indüklenen duodenal mukozal bikarbonat sekresyonlarının inhibe edilmesi ile açıklanmaktadır (54). Diğer mekanizmalar arasında; sigara içiminin, gastrik asiditeyi (55) ve H.pilori çoğalmasını arttırması (56) sayılabilir, ancak bu mekanizmaların herhangi birinin peptik ülser oluşumuna etkisi tam olarak açık değildir.

2.4.4.4.Alkol

Alkol kullanımının peptik ülser hastalığı için büyük bir risk olduğuna dair yaygın bir kanı mevcuttur. Aslında bu durumu destekleyen sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Şarap ve bira gastrik asid salgılatma potansiyeli olan içkilerdir ancak peptik ülser oluşturmadaki rolleri hala tartışmalıdır (57). Bununla birlikte saf etanolün deney hayvanlarında gastrointestinal mukozaya hasar verdiği gösterilmiştir (58). Genelde alkollü içkilerde bulunan etanol konsantrasyonunun insanlarda sadece yüzeysel mukozal hasara neden olduğu savunulmaktadır (59). Alkolik sirozlu hastalarda peptik ülser prevalansının artmış olduğu öne sürülmektedir (60) ancak, sirozu olmayan alkol kullanıcılarında bu ilişki gösterilememiştir.

2.4.4.5.Diyet

Diyet ve peptik ülser arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü bir bağlantı bulunmamaktadır. Hastalar sıklıkla baharatlı yiyecekler gibi bazı gıdaların alımıyla ilişkili dispepsi tarif etmişlerdir, ancak bu gıdaların ülserasyona sebep olduğuna dair kanıtlar bulunmamaktadır. Gastrik asid salgılatma potansiyeline sahip olan çay, kahve ve kola (61) ile peptik ülser arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu bir ilişki kurulamamıştır. Kafeinli ve kafeinsiz kahvelerin gastrik asid salgılatma potansiyeli eşit gibi görünmektedir (61). Peptik ülserli hastalara mideye dokunmayan diyet yazılması gelenekselleşmiş ise de bu diyetlerin parietal hücreleri uyardığı tespit edilmiştir. Bu tür diyetlerin hastalığın önlenmesinde ve tedavi edilmesinde bir yararından bahsedilememektedir.

2.4.4.6.Emosyonel Stres

Emosyonel stresin peptik ülserine sebep olduğu veya peptik ülseri kötüleştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (62). İkinci dünya savaşı sırasında Londra'ya atılan bombalar esnasında perfore peptik ülser vakalarında anlamlı derecede artış olduğu İngiliz hekimler tarafından gözlemlenmiştir. Peptik ülser patogeneğinde H.pilorinin tanımlanmasından beri emosyonel stres ve ülser

arasındaki ilişkiye olan ilgi azalmıştır. Birçok hastada tek başına emosyonel stresin ülser oluşturmada etkili olmadığı çünkü H.pilori eradikasyonu ve NSAİ'ların eliminasyonu ile emosyonel strese bakılmaksızın peptik ülserin önleildiği görülmüştür. Bununla beraber bazı yeni çalışmalarda peptik ülser hastalığına emosyonel stresin katkıda bulunduğu savunulmuştur (63). Japonyada binlerce kişiyi öldüren depremden sonra kanamalı gastrik ülser sıklığında artış olduğu araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir (64).

2.4.4.7.Genetik

Genetik faktörlerin ülser hastalığına zemin hazırladığı anlaşılmaktadır. Örneğin tek yumurta ikizleri arasındaki ülser hastalığının uygunluğu çift yumurta ikizlerine göre daha fazladır, ayrıca ülser hastalarının birinci derece yakınlarının ülser hastalığı gelişimi için daha yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir (27). Ülsere yatkınlık sağlayan bu genler henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca ülserin ailesel kümelenmesinin genetik faktörlerden ziyade aile üyeleri arasında H.pilori infeksiyonunun yüksek oranda bulunmasına bağlı olabileceği görülmektedir.

Serum pepsinojen-I düzeyinin yüksekliği başlangıçta ülser hastalığının genetik belirleyicisi olarak düşünülmüşse de (65) H.pilori infeksiyonu sonucu olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (66). Ülser için suçlanan diğer genetik markerler arasında 'O' kan grubu, tükürükte kan grubu antijenlerinin sekresyonunun yokluğu ve belirli HLA subtiplerinin varlığı yer almaktadır (67). Bazı kan grubu antijenlerinin peptik ülserle ilişkisi bu antijenlerin bireyin H.pilori infeksiyonuna duyarlılığını etkileyebilmesiyle kısmen açıklanabilir. Örneğin; Lewis grubu kan antijenleri H.pilori'nin insan gastrik mukozasına tutunmasına aracılık ettiği bildirilmiştir (68). Danimarkalı erkeklerde yapılan geniş bir çalışmada; Lewis fenotip Le (a+b-) ve ABH nonsekretuar özelliklerin ülser hastalığı için belirteç olduğu ortaya konulmuştur (69). Araştırmacılar bu özelliklerin peptik ülsere duyarlılıktan çok H.piloriye duyarlılığı sağlayan bir genetik özellik olduğunu belirtmektedirler.

2.4.5.Klinik Bulgular

Peptik ülserin asıl ana semptomu karın ağrısıdır. Bununla beraber ülserin söz konusu karın ağrısına nasıl neden olduğu tam olarak açık değildir. Geleneksel olarak hekimler ülser ağrılarını peptik hasara maruz nosiseptörlerin asid tarafından uyarılmasına bağlamışlardır. Endoskopik çalışmalar peptik ülserasyonların

genelde asemptomatik olduğunu ve bir çalışmada duodenal asid perfüzyonunun aktif peptik ülserli 40 hastanın 16'sında ağrı oluşturduğunu göstermiştir (70). Buna karşın; klasik peptik ülser hastalığından ayırt edilemeyen ağrı sendromları belirgin ülser kraterleri olmayan hastalarda sıklıkla görülmektedir ve peptik ülserleri iyileşmiş hastalar ülser tipi ağrı duyabilirler (71). Gastrik ülserli hastalar; epigastriumda yanma ve kemirme ağrısı tarif ederler. Gastrik ülser ağrısı yemeklerden sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Yemek yeme bazı hastalarda ağrıyı hemen başlatır. Sadece gastrik ülserli hastaların üçte biri uykudan uyandıran ağrı tarif etmektedir (72). Hastaların yarısında anoreksiya ve kilo kaybı görülür. Bu semptomlar mide ülserine eşlik eden gecikmiş gastrik boşalmanın sonucu ve hatta mekanik gastrik çıkış tıkanıklığı sonucu olabilir. Sonuç olarak; benign veya malign olan gastrik ülserler sadece anamnezle güvenilir şekilde ayırt edilemez çünkü bunların her ikisi de aynı şekilde ağrı, anoreksi ve kilo kaybına neden olur. Hastaneye hemoraji ve perforasyon komplikasyonlarıyla başvuran bir çok hastanın daha önceden ülser hastalığıyla ilgili semptomlarının olmadığı kaydedilmiştir (73). Bu semptomlar sıklıkla NSAI kullanan yaşlı hastalarda görülmektedir. Ek olarak kullanılan NSAI'lar peptik ülser hastalığı ağrısını maskeleyebilirler.

2.4.6.Tedavi

Peptik ülserli tüm hastalar H.pilori açısından araştırılmalı ve NSAI kullanımı açısından sorgulanmalıdırlar. Hatta gerekirse NSAI ilaç kullanımı durdurulmalıdır.

2.4.6.1.Histamin 2 (H2) Reseptör Antagonistleri

Antisekretuar ajan olarak günümüzde beş H2 reseptör antagonisti (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine ve roksatidin asetat) yaygın olarak kullanılmaktadır. Gastrik paryetal hücrelerde H2 reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler (74). Tüm H2 reseptör antagonistleri renal ekskresyon ve hepatik metabolizmayla elimine edilirler. H2 reseptör antagonistleri histamin tarafından uyarılan asid sekresyonunun yarışmalı inhibitörleridir ancak famotidinin yarışmasız inhibisyon özelliği de bulunmaktadır (75). H2 reseptör antagonistleri dikkate değer şekilde güvenilir ve tolere edilebilirlerdir. Tüm yan etki insidansı %4'tür ve ciddi yan etkiler nadirdir. Randomize klinik örneklerle yapılan çalışmada; H2 reseptör antagonistlerinin tüm yan etki oranının plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir (76).

2.4.6.2.Proton Pompası İnhibitörleri (PPI)

PPI'ler paryetal hücrenin proton pompası olan H-K ATP'azı inhibe ederek gastrik asid sekresyonunu azaltan bir grup ilaçtır. Günümüzde kullanılan 5 PPI vardır (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol). Gastrik asid sekresyonunu inhibe eden günümüzde en etkili ilaçlar PPI'lardır. PPI'ler benzimidazol türevidir. Bu ajanlar, H-K ATP'azı etkilemek için asidle aktive olması gereken öncül ilaçlardır. Bununla beraber bu öncül ilaçlar aside dayanıksız ilaçlardır ve oral uygulama sırasında mide asidinden korunmalıdırlar (77).

2.4.6.3.Antiasidler

Antisekretuar tedaviyle kıyaslandığında antiasid tedavisi daha az uygun, gastrik asiditenin uzun süreli kontrolünde daha az etkilidirler. Ayrıca, antisekretuar ajanlarla kıyaslandığında diyare ve kabızlık gibi hoş olmayan yan etkileri daha fazladır. Renal yetmezlikli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (78).

2.4.6.4.Cerrahi

Gastrik asid sekresyonunu azaltmak için uygulanan elektif cerrahi, güvenilir ve yüksek etkili antisekretuar tedavilerin gelişmesi ve nadiren yinelenen ülserlerin tanınmasıyla önemli derecede azalmıştır. Peptik ülserden dolayı kanaması olan ve endoskopik tedaviye cevap vermeyen hastalar için, perfore peptik ülserlerde ve gastrik çıkış obstrüksiyonuna neden olan ve endoskopik dilatasyona cevap vermeyen peptik ülserler için yararlı olabilir.

2.4.7.Fizyolojik Stres ve Peptik Hasar

Ciddi fizyolojik stres (yanık, majör travma, sepsis ve multi-sistem organ yetmezliği tarafından oluşturulan); genelde üst gastrointestinal sistemin peptik hasarıyla ilişkilidir (79). Tipik olarak, midenin oksintik mukozasını da içeren multipl yüzeysel erozyonlarla karakterizedirler. H.pilori infeksiyonuyla ilişkili kronik peptik ülserasyonların aksine, bu akut, yüzeysel stres lezyonlarını çevreleyen mukozadaki küçük inflamatuvar reaksiyonlarda beraberinde görülür. Bununla beraber, ciddi fizyolojik strese bir kısım peptik lezyonlar eşlik eder. Bunlar arasında tipik olandan, yaşamı tehdit eden kanama ve perforasyonla komplike olan mide ve duodenumun derin ülserleri ve asemptomatik gastrik erozyonlar bulunur. Stres ile ilişkili peptik hasarı açıklamak için birçok terim kullanılmaktadır. Bunlar arasında stres erozyonu, stres gastriti, stres ülseri ve stres ilişkili erozif sendrom vardır (80). Yoğun bakım ünitelerinde yatan ileri derecede

hasta kişilerde yapılan endoskopik incelemeler sonucu; vakaların %75'ten fazlasında gastroduodenal mukozal lezyon bulunmuştur (81).

Daha önceki çalışmalarda; bu stres ile ilişkili lezyonların önemli derecede hastalığa ve mortaliteye sebep olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada; büyük yanıkları olan hastaların %30'unda akut ülserasyonlar sonucu majör kanama ve perforasyon gelişmiştir. Bununla birlikte 1970'lerden sonra stres ilişkili mukozal lezyonların sebep olduğu klinik olarak önemli sonuçlar önemli derecede, büyük olasılıkla çok hasta kişilerin medikal bakımındaki avantajlar sonucu, azalmıştır (80). Yakın zamanda, yoğun bakımdaki 2000'den fazla hastada yapılan bir prospektif çalışmada hastaların sadece %1.5'inde klinik olarak önemli kanama gelişmiştir (82). Araştırmacılar; solunum yetmezliği ve koagülopatinin stres ilişkili kanama için güçlü ve bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bu risklerin biri veya her ikisi olan 847 hastanın %3.7'sinde önemli derecede kanama gelişirken, solunum yetmezliği ve koagülopati faktörleri olmayan 1405 hastanın %0.1'inde kanama gelişmiştir. Stres ilişkili mukozal lezyonlar için risk faktörleri arasında şok, sepsis, kafa travması, ciddi yanık, multi-organ yetmezliği, akut renal yetmezlik, siroz ve akut servikal spinal yaralanmaya bağlı kuadripleji vardır (83,84). Ciddi derecede hastalığı olanlarda stres ilişkili mukozal hasarın önlenmesi için profilaktik olarak antiasid, sükralfat ve antisekretuar ilaçlar klinisyenler tarafından kullanılmıştır. 1980'lerde dünyada birçok yoğun bakım ünitesinde stres ülseri profilaksisi rutin olarak uygulanmıştır (84). Ne yazık ki, literatürlerde bu durumun tartışmalı olduğu hatta kontrendike olduğu belirtilmiştir. Hatta bu çalışmaların metaanalizleri farklı sonuçlar vermiştir (85). Kanamanın varlığını belirleyen kriterler ve hasta popülasyonundaki bariz farklar yüzünden çalışmaların kıyaslanması zorlaşmaktadır. Yakın zamanda kritik hastalarda stres ülserinin önlenmesi için yapılan çalışmaların metaanalizinde H2 reseptör antagonistleriyle yapılan profilaksiyle klinik olarak önemli gastrointestinal kanama insidansı bariz şekilde düşmüştür (85). Bu araştırmacılar klinik olarak önemli kanamanın önlenmesi için antiasidlerden ziyade H2 reseptör antagonistlerinin tercih edilme eğilimi olduğunu; H2 reseptör antagonistlerinin önemli kanamanın önlenmesinde sükralfattan bariz farkı olmadığını tanımlamışlardır. Bununla beraber; stres ülseri profilaksisi için kullanılan sükralfatın; H2 reseptör antagonistleri veya antiasidlere göre daha düşük mortalite oranı ile ilişkilidir. Günümüze kadar stres ülseri profilaksisi için PPI kullanımıyla

ilgili fazla çalışma yoktur ve bu çalışma sonuçları bize bu ilaçların yararlı etkilerini önermektedir (86). Yukarıda belirtildiği gibi; stres ülseri profilaksisi için kullanılan sükralfatın; H₂ reseptör antagonistleri veya antiasidlere göre daha düşük mortalite oranına sahip olmasının nedeni açık olmamakla beraber sükralfatla tedavi edilen hastalarda nazokomiyal pnömoni oranının az olmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir. Antiasid ve antisekretuar ajanların gastrik pH'ı arttırmasıyla midedeki gram-negatif bakteri büyümesi artar (87). Ciddi hastalarda bu bakterilerin hava yoluna aspirasyonu pnömoniye neden olur ve stres ülseri profilaksisi için kullanılan çok miktarda antiasid gastroözofagial reflüye ve pulmoner aspirasyona zemin hazırlar. Buna karşın; sükralfatın gastrik pH ve miktarına çok az etkisi vardır ve kullanımının aspirasyon pnömonisi oranını arttırması beklenemez. Bu konu hakkındaki çalışmalar belirgin olmamakla beraber uzmanlar ciddi hastalarda stres ülseri profilaksisinin aspirasyon pnömonisi gelişimine katkıda bulunduğu konusunda halen tartışmalıdır. Bununla beraber; ciddi hastalarda stres ülseri profilaksisinde kullanılacak uygun seçenekler tartışmalıdır.

2.5.Serbest Radikaller ve Oksidanlar

Gershman'ın 1954'teki oksijenin serbest radikali teorisinden önce oksijenin zararlı özellikleri karanlıkta kalan konulardı. Bu teoride oksijenin indirgenmiş formlarına kısmen bağlı oksijen toksisitesinden bahsedilmekteydi. Aynı yıl; Commoner ve ark. tarafından liyofilize biyolojik materyallerin bir çoğunda serbest radikallere bağlanabilen zayıf elektron paramanyetik rezonans sinyalleri gözlediklerini bildirdiler. Biyolojik sistemlerdeki serbest radikaller Harman tarafından 1956 yılında yaşlanmadaki rolleri bakımından incelendi. Bu çalışma, bu konuda yapılacak diğer çalışmaları tetiklemiştir. 1969'da superoksit dismutaz (SOD) enziminin bulunmasıyla serbest radikallerin canlı sistemlerdeki önemiyle ilgili ikinci bir devir başlamıştır (88). 1977'de hidroksil radikalının (OH) guanilat siklaz aktivasyonunu stimule ettiğini ve ikincil haberci olan siklik guanozin monofosfat oluşturduğuna dair kanıtları bulmasıyla üçüncü devir başlamıştır (89). Oksijen serbest radikalleri veya genel olarak reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT) gibi normal hücrel metabolizmanın ürünleridirler. ROT ve RNT'nin canlı sistemler için hem yararlı hemde zararlı özellikleri bilinmektedir (90). ROT'un yararlı etkileri (örneğin infeksiyon ajanlarına karşı savunma, mitojenik cevabın indüksiyonu ve hücrel sinyal

sistemleri) düşük/orta konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin potansiyel biyolojik hasara sebep olan etkileri oksidatif stres ve nitrozatif stres olarak adlandırılmaktadır (91). ROT/RNT'in fazla üretimi ve enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliğinde bu olaylar oluşur. Başka bir deyişle, oksijen kullanılan metabolik reaksiyonlar ve prooksidan/antioksidan reaksiyonlarının denge dağılımları sonucu oksidatif stres oluşur. Fazla ROT hücrel lipit, protein ve DNA'yı tahrip ederek kendi normal fonksiyonlarını yürütmesini engeller. Bundan dolayı; oksidatif stres bir çok hastalıktan ve yaşlanma işleminden sorumlu tutulmuştur. Bu yararlı ve zararlı etkiler arasındaki hassas denge redoks düzenlenmesi denen mekanizmayla sağlanmaktadır. Redoks düzenlenmesi canlı hücreleri farklı oksidatif streslerden korur ve redoks dengesini in vivo olarak sağlar (92).

2.5.1.Reaktif Oksijen Türleri

Oksijenden elde edilen radikaller, canlı sistemlerde meydana gelen en önemli radikal türü sınıfını temsil etmektedir (93). Bunlar:

2.5.1.1.Süperoksit

Bir radikal olan moleküler oksijenin eşsiz bir elektronik yapısı vardır. Dioksijene bir elektronun eklenmesiyle süperoksit anyon radikali oluşur (94). Süperoksit üretimi genelde hücre mitokondriyumunda gerçekleşmektedir (95). Memeli hücrelerinde ATP'nin ana kaynağı mitokondriyal elektron transport zinciridir ve bundan dolayı yaşam için gereklidir. Enerji transdüksiyonu esnasında küçük sayıda elektronlar oksijene sızarlar ve bir çok hastalığın patofizyolojisinde belirtilen serbest oksijen radikali olan süperoksiti oluştururlar (96). Süperoksit elektron transport zincirinin kompleks 1 ve 3'ünde üretilir ve anyonik formunda iç mitokondriyal membrana geçmeye hazırlık için kuvvetlice yüklüdür. Yakın zamanda kompleks 1 bağımlı süperoksitin özellikle matrikse salındığı ve sağlam mitokondriden saptanabilir düzeyde sızmadığı gösterilmiştir (93).

2.5.1.2.Hidrojen Peroksit

Aeroblarda oksijen tüketimi; normal koşullarda herhangi bir ara ürün salınımı olmaksızın ortaya çıkan sitokrom c oksidazın rol oynadığı suyun indirgenmesi aracılığıyla gerçekleşir. Aerobik organizmalar bir çok metabolitin oksidasyonu sırasında süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturan enzimlere

sahiptirler. Katekolamin ve diğer metabolitlerin enzimatik olmayan oksidasyonu geçiş metalleriyle katalize edilir.

Bununla beraber; normal koşullarda bu çok küçük bir kaynaktır. Hidrojen peroksitin (H_2O_2) in hücrelerde oluşumunun bilinmesi kaynakların tarif edilmesinden çok öncedir. Aslında hidrojen peroksiti $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$ 'ye dismute eden katalaz ilk isimlendirilen enzimdi. Bununla beraber McCord ve Fridovich (97) 1969'da superoksit dismutazı (SOD) izole etmişlerdir. SOD'lar sitozolde, mitokondride ve ekstraselüler boşluklarda farklı proteinler olarak bulunmuşlardır (98). Submitokondriyal parçalar kullanılarak iki laboratuvar süperoksit'in elektron transport zinciri tarafından üretildiğini bulmuşlardır. Daha sonra tüm mitokondriyal hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin superoksit dismutasyonundan sonuçlandığı görülmüştür. H_2O_2 'nin zarar verici yönü dikkat çekicidir çünkü patolojilerin büyük bölümünde yer almaktadırlar. Oksidatif hasarın önlenmesi sayısız araştırmanın konusu olmakta ve büyük bir pazar oluşturmaktadır. Antioksidanların satışında artış devam etmekte ve yenileri için araştırmalar yapılmaktadır.

2.5.1.3.Hidroksil Radikalleri

Hidroksil radikali (OH), hidroksit iyonunun ($\bullet OH$) nötral formudur. Hidroksil radikalının yüksek reaktivite özelliği ve in-vivo yarı ömrünün çok kısa olması (yaklaşık 9–10 sn) tehlikeli bir radikal olmasını sağlar (99). Bundan dolayı; in vivo oluştuğunda kendi oluşum alanı yakınındakilerle reaksiyona girer. Hücrenin redoks durumu büyük ölçüde bir demir (ve bakır) redoks çiftine bağlıdır ve katı fizyolojik limitlerle yönetilir. Demir regülasyonu hücre içi serbest demirin bulunmamasını sağlar ancak, in vivo, stres koşulları altında, süperoksit fazlalığı demir içeren moleküllerden serbest demir salınımını sağlar. Süperoksit tarafından demir salınımı dehidrat liyaz enzimlerini içeren $[4Fe-4S]$ kümesi için gösterilmiştir (100). Salınan Fe^{2+} oldukça reaktif hidroksil radikali ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \bullet OH + OH^-$) oluşturan fenton reaksiyonunda yer alabilir. Bundan dolayı, stres koşulları altında süperoksit $[4Fe-4S]$ küme içeren enzimlerin oksidantı gibi davranabilir ve fenton reaksiyonu için Fe^{2+} 'yi elde edilebilir kılarak H_2O_2 'den hidroksil radikali üretimini kolaylaştırır (101). Bununla beraber; demir tarafından fazla yüklenmiş organizmalar (hemokromatozis durumu, b-talasemi, hemodiyaliz) yüksek miktarlarda serbest demir içerirler ve bu durumun zararlı

etkileri vardır. Serbest demir intermediate, labile demir havuzlarına taşınır ve sonra kararlı, değiştirilebilir demir kompartmanı meydana getirilir (102).

2.5.1.4.Peroksil Radikalleri

Canlı sistemlerde oksijenden elde edilen diğer reaktif radikaller arasında peroksil radikalleri (ROO) sayılabilir. En basit peroksil radikali HOO dur ve süperoksitin protonlanmış formudur ve genelde hidroperoksil radikal veya perhidroksil radikal diye adlandırılır (103). Hidroperoksil radikalleri yağ asidi peroksidasyonunu iki paralel yolla başlatır: yağ asidi hidroperoksit (LOOH)-bağımsız ve (LOOH)-bağımlı (104). LOOH-bağımlı yol in vivo yağ peroksidasyonu mekanizmalarıyla ilişkilidir. Ksantin oksidaz (XO) ve ksantin dehidrogenaz (XD) aynı enzimin dönüşebilen formlarıdır ve ksantin oksiredüktaz (XOR) diye adlandırılırlar (105).

Pürin katabolizmasında; XOR hipoksantin ve ksantine ve sonra ksantin ürik asite oksidatif hidroksilasyonunu katalize eder. Ürik asit; potansiyel antioksidan ve serbest radikal temizleyicisi olarak görev yapar. Bundan dolayı, XOR oksidatif strese karşı hücrel savunma enzimi olarak önemli görevleri vardır. XO ve XD formlarıyla, fakat özellikle XO formuyla, birçok ROT ve RNT sentez edilmiştir (105). Böylece antioksidan (ürik asit) ve birçok serbest radikallerin (ROT ve RNT) sentezinden dolayı XOR'un hücrel redoks potansiyelinin koruyucu ve düzenleyici önemli rolü vardır. Peroksizomlar; normal şartlar altında H₂O₂ oluşturur, fakat O₂ oluşturmazlar (106). Peroksizomlar hücrede başlıca oksijen tüketilen yerlerdir ve birçok oksijen kullanan metabolik olaylarda rol oynarlar. Peroksizomdaki oksijen tüketimi H₂O₂ oluşumuna yol açar ve bunlar sonra değişik molekülleri okside ederler.

Organeller katalaz da içerir ve bu hidrojen peroksiti parçalar ve muhtemelen bu toksik bileşiğin birikimini önler. Böylece, peroksizom hassas dengiyi sağlar. Peroksizomlar hasar gördüğünde ve H₂O₂ tüketen enzimleri azaldığında H₂O₂ sitozole salınır ve oksidatif strese yer alır (107).

2.5.2.Reaktif Nitrojen Türleri

2.5.2.1.Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO); arjinini sitruline metabolize eden spesifik nitrik oksit sentetazlar tarafından biyolojik dokularda oluşturulan bir radikaldir (108). NO çok reaktif bir radikaldir ve nörotransmisyon, kan basıncı dengelenmesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immün düzenlemede görev alır (109). Bu

sıra dışı özelliklerinden dolayı NO 1992'de Science Magazine'de yılın molekülü seçilmiştir (110).

NO'nın sıvı ortamda yarı ömrü sadece bir kaç saniyedir. Düşük oksijen konsantrasyonu olan ortamlarda yarı ömrü biraz daha uzundur (>15saniye). Bununla beraber sıvı ve lipit ortamlarda çözünebilir olmasından dolayı sitoplazma ve plazma membranlarından difüze olabilir (111). NO'nun nöronal transmisyon üzerine etkisi vardır. Ekstraselüler alanda NO oksijen ve suyla reaksiyona girer ve nitrat ve nitrit anyonları oluşturur. Reaktif nitrojen türlerinin fazla üretimi nitrozatif stres olarak adlandırılır (112). Bu durum reaktif nitrojen türlerinin oluşumunun nötralizasyon ve temizlenmesinden fazla olduğu durumlarda ortaya çıkar. İmmun sistem hücreleri, inflamasyon esnasında tetiklenen oksidatif yanma esnasında süperoksit anyonu ve nitrik oksit oluşturur. Bu koşullar altında süperoksit anyonu ve nitrik oksit oksidatif olarak daha fazla aktif molekül olan peroksinitrit anyonu (ONOO^-) oluşturur. Bu anyon DNA kırılmasına ve lipit oksidasyonuna neden olan okside edici ajandır. Nitrozatif stres proteinlerin normal fonksiyonlarını göremediği proteinlerin nitrosilasyon reaksiyonlarına yol açar (113).

2.5.3.Oksidatif Hasar Mekanizmaları

Hücre yapıları, nükleik asitler, lipitler ve proteinlerin yıkımı için yüksek konsantrasyonlarda ROT önemli mediatör olabilir (114). Hidroksil radikali DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girebilir ve pürin, primidin ve deoksiriboz yapıya hasar verebilir (115). Üzerinde en çok çalışılan DNA lezyonu 8-OH-G oluşumudur. Bu oksidatif stres sonucu ortaya çıkan genetik madde kalıcı modifikasyonu mutagenез, karsinogenез ve yaşlanmada yer alan ilk aşamalardandır. Metalle indüklenmiş ROT oluşumu sadece DNA'ya saldırıyla kalmaz ayrıca fosfolipitlerin doymamış yağ asidi kalıntılarını içeren diğer hücresel bileşenler üzerine de etkisi vardır (116). Peroksil radikalleri ($\text{ROO}^\bullet$) bir kez oluştuğunda peroksidasyon son ürünü olarak malondialdehit oluşur (117). ROT tarafından proteinlerin oksidasyonunda yer alan mekanizmalar aminoasitlerin iyonize ışınlara maruz bırakılarak hidroksil radikalleri veya hidroksil/süperoksit radikallerin oluştuğu çalışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Proteinlerin tüm amino asit residülerinin yan zincirleri, özellikle proteinlerin sistein ve metiyonin residüleri ROT/RNT ile oksidasyona karşı hassastırlar (118). Farklı mekanizmalarla oluşan karbonil gruplarının konsantrasyonu ROT aracılığı

protein oksidasyonunun sağlıklı ölçümünü sağlar. Bunu ölçen bir çok farklı yüksek duyarlıklı metod vardır (119).

2.6.Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar

Serbest radikallere maruziyet, canlılarda bir dizi savunma mekanizmasının gelişmesine yol açmıştır (120). Serbest radikaller tarafından indüklenen oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları arasında önleyici mekanizmalar, onarıcı mekanizmalar, fiziksel savunma mekanizmaları ve antioksidan savunma mekanizmaları yer alır. Enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları arasında SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz gibi enzimler bulunur. Non enzimatik antioksidanlar arasında askorbik asit (C vitamini), E vitamini (α - tokoferol), glutatyon (GSH), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanlar vardır. Normal koşullar altında antioksidanlar ve hücre içi faaliyetler arasında denge bulunmaktadır ve bu denge organizmanın hayatını sürdürmesi için gereklidir. Glutatyonun okside formu glutatyon disülfittir (GSSG). Glutatyon sitozolde (1–11 mM), çekirdekte (3–15 mM) ve mitokondride (5–11 mM) bol miktarda bulunmaktadır ve bu hücre bölümlerindeki majör çözünebilir antioksidandır. Yakınlarda yapılan bir çalışmada; mitokondride 8 mM GSH bulunmasına rağmen dışarıdan eklenen GSH'ın mitokondri tarafından hızlıca alındığını göstermiştir (121). Bu durum da GSH'ın konsantrasyon gradyentine karşı da alındığını göstermektedir. Okside glutatyon hücre içinde birikir ve GSH/GSSG oranı organizmanın oksidatif stresinin ölçümünde iyi bir parametredir (122). GSSG'un çok yüksek konsantrasyonu bir çok enzimi oksidatif olarak hasarlar. Glutatyonun oksidatif strese karşı koruyucu rolleri (123): 1) GPx gibi bazı detoksifiye edici enzimlerin kofaktörüdür, 2) GSH plazma membranındaki amino asit transportunda rol oynar, 3) GSH hidroksil radikalleri ve tek oksijeni temizler, hidrojen peroksit ve lipit peroksidazları detoksifiye eder, 4) GSH önemli antioksidanların (C ve E vitamini) aktif formlarına dönüşmesini sağlar; GSH, tokoferol radikalini E vitamini'ne direk olarak indirger. GSH tarafından oluşturulan önemli antioksidanların kapasitesi glutatyon/glutatyon-disülfid (GSG/GSSH) çiftinin redoks durumuna bağlıdır (124).

2.6.1.Selenyum

Selenyum, günümüzde yaşayan canlı gruplarının çoğunun proteinlerinde tanımlanmıştır (125). Bu proteinlerin çoğu oksidoredüktazlardır, dört tanesi peroksidazdır ve bu eser elementin memelilerdeki biyolojik antioksidan

savunmayla ilişkisi genel olarak kabul edilmiştir. Bundan dolayı selenyumun biyolojik antioksidan olarak tanımlanmasına çalışılmaktadır. İnsan ve hayvanlara selenyum takviyesi için en sık uygulanan selenyum bileşiği selenyum mayasında en çok selenyum içeren molekül olan selenomethionin ve sodyum selenitin inorganik tuzu olan selenosistein'dir. Selenit; hidrojen selenite GSH'ın (126) kullanımıyla glutatyon redüktaz aracılığıyla veya daha etkin olarak NADPH'ın (127) kullanımıyla tioredoksin redüktaz aracılığıyla indirgenir. Hidrojen selenit selenyum metabolizmasının anahtar metabolitidir ve selenoprotein biyosentezinde rol alır. Selenyum, antioksidan özelliği bilinen bir iyon olup, metabolik fonksiyonlar için gerekli bir elementtir. Selenyum hidroksil radikallerini detoksifiye eden bir enzim olan GPx'in ko faktörüdür. Bu enzimin fonksiyonel bir ögesi olarak enzimi aktif tutar ve yağ asitleri peroksitlerinin alkollere dönüşümünü katalize ederek membranı oksitlenmeye karşı korur (128).

Selenyum, 1817'de Berzelius tarafından bulunmuştur. Sülfüre benzer şekilde; -2, 0, +2, +4 ve +6 oksidatif durumda bulunur; bu durum elektron çiftlerini kabul veya salıverme durumunu gösterir. Tek elektronlu selenyum bileşikleri (örneğin stabil selenyum radikalleri) bilinmemektedir. Kısa ömürlü selenyum radikalleri belki oluşabilir. Sülfür amino asitleri için gösterilen (129) metallerin geçişiyle selenollerin kompleks bir hal alması tek elektron geçişini kolaylaştırır ve oksijen varlığında süperoksit oluşumuyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Selenit ve tiyollerin karışımında; süperoksitin veya OH radikallerinin oluşması selenit oluşumuna yol açtığı tespit edilmiştir (126). Aksine ebselen (PZ51), gibi sentetik benzselenazol türevleri serbest radikallerle reaksiyona girebilir (130), fakat üretilen selenyum radikallerinin sonlandırma yerine zincir reaksiyonu yayabilecek kadar reaktif olduğu tespit edilmiştir (131). Bugüne kadar hiçbir selenyum bileşiği tam olarak gerçek bir antioksidan olarak tanımlanamamıştır ancak kendini daha inert radikale dönüştürerek radikal güdümlü zincir reaksiyonunu bitirir (132). Selenat sülfattan daha kuvvetli oksidandır ve elemental selenyum orta derecede inerttir. Selenyumla doğal olarak ortaya çıkan bileşikler indirgendirler fakat çok güçlü oksidan olan moleküler oksijenle reaksiyona girince güçlü oksidanlar oluştururlar (126). Benzer şekilde ebselen ile ilişkili bazı sentetik bileşiklerin prooksidan olduğu ve ebselen ve diğerlerinin peroksitleri indirgeyerek glutatyon peroksidazı taklit ettiği tespit edilmiştir (133). Schwarz ve Foltz tarafından 1957'deki keşfinden beri biyolojik

antioksidan savunmanın bileşeni olarak düşünülmüştür. Hayvanlardaki düşük eser element ihtiyacına rağmen Schwarz selenyumun basit bir antioksidan rolü olmadığını enzimatik işlemlerde ko-faktör olarak rol oynadığını belirtmiştir.

Bu görüş; selenyum eksikliği olan ratlardaki eritrositlerin H₂O₂'e duyarlı olmasının GPx aktivitesi düşüklüğü ilişkisinin gösterilmesiyle, saflaştırılmış GPx'ın selenyum içeriğinin kimyasal oranının kurulmasıyla, selenyum eliminasyonu ile aktivite kaybının olmasıyla ve selenyumun mutagenezdeki katalitik rolünün gösterilmesiyle desteklenmektedir (134).

2.6.2.E Vitamini

1922 yılında Evans ve Bishop tarafından E vitamini'nin keşfinden sonra bunun insan sağlığındaki rolü genişçe araştırılmıştır. E vitamini 8 adet doğal bileşik olan α , β , γ , δ -tokoferoller ve tokotrienoller kapsar. Özellikle α -tokoferol yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir (135).

E vitamini, vücut dokularında ana zincir yıkıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk hat savunmasında, serbest radikal ataklarının ilk evrelerinde hücre membranlarının korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (136). Antioksidanlar tarafından kontrol edilmediğinde, stabil olmayan serbest radikallerin özellikle poliansature yağ asitleri içeren hücre yapılarına saldırısı sonucu hücre membranı ve yapıları hasar görmektedir (137). Oksidatif stres hücrenin zarla çevrili tüm organellerini etkileyip hücreye hasar verir. Hasar mekanizması tüm zarlardaki lipidlerin peroksidasyona uğraması ve yapısal bütünlüğünün bozulması şeklindedir. E vitamini hücre zarında lipid moleküllerinin arasına girerek peroksidasyona karşı zarı ve hücreyi korur (138). Nükleik asitler ve proteinlerin elektron yoğun bölgeleri de saldırıdan etkilenmektedir (137). Serbest radikallerin dejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (139). E vitamini en etkili, doğal yağda çözünen antioksidandır ve hücre membranı ve yapıları için önemli olan hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin korunmasında rol alır (136,137). Artmış E vitamini alımı immun cevabın gelişmesini sağlar. E vitamini, A vitamini'ni hasardan korur ve selenyumu yedekler (140).

Diyet ve yaşam tarzına bağlı olarak normal yetişkinlerin E vitamini ihtiyacı 5 kat fark etmektedir. Poliansature yağ alımının fazla olduğu hayvanlarda E vitamini gereksiniminin daha fazla değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (141). Serum veya plazma E vitamini konsantrasyonu E vitamini durumunun

değerlendirilmesinde en uygun ve kullanışlı yöntemdir. Plazma E vitamini seviyesinin 0.5 mg/dl'den az olduğu durumlarda E vitamini eksikliğinden söz edilmektedir (140). Sağlıklı erişkinlerde günlük E vitamini alımının 10–30 mg olduğu durumlarda serum E vitamini konsantrasyonu normal aralıkta tutulur (140). İyi beslenen kişilerde yapılan çalışmada, ortalama plazma E vitamini konsantrasyonu bazal olarak 1.06 mg/dl olanlarda 8 hafta günlük 800 IU takviyesiyle 2.03 mg/dl'ye yükselmiştir (142).

E vitamini ihtiyacının belirlenmesinde; eksiklik semptomlarının önlenmesi, normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi ve oksidatif stresten korunulması göz önünde bulundurulmalıdır (141). Sağlıklı erişkin kişilerde yapılan çalışmada 10 gün boyunca günlük 1000 IU E vitamini alımıyla; vucutta istenmeyen yüksek düzeydeki lipid peroksidasyonunun E vitamini takviyesiyle önlenebileceği öne sürülmektedir (136).

2.6.3.Melatonin

Genelde melatonin olarak bilinen *N*-acetyl-5-methoxytryptamin, epifiz bezi tarafından salgılanan en önemli biyolojik aktif maddedir. Melatonin pinealositler tarafından triptofandan sentez edilir ve hemen salgılanır. Gece boyunca epifizde melatonin içeriği en yüksek seviyededir (22). Önceleri sadece epifiz orijinli olduğu düşünülse de retina (143), orbital gland (144), sindirim sistemi (145) ve olasılıkla bazı kan hücrelerinin de (146) dahil olduğu birçok dokudan sentezlendiği bilinmektedir. Serbest radikal süpürücüsü olarak direkt ve birçok antioksidan enzimi aktive ederek indirekt antioksidan etkilere sahiptir. Küçük boyutu ve yüksek lipofilik özelliğinden dolayı biyolojik bariyerleri kolayca geçer hücrenin bütün komponentlerine ulaşır (147).

Serbest radikal oluşumunun yüksek olduğu düşünülen mitokondri gibi organellerdeki melatonin seviyelerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (148).

Melatoninin serbest radikalleri nötralizasyonu ve oksidatif stresin neden olduğu doku hasarını önlemesi tesadüfen keşfedilmiştir. 10 yıl önceki çalışmalarda melatoninin farklı organ ve dokulardaki izah edilemeyen farklı etkilerinden bahsedilmiştir (149). Bu bizi melatoninin yüksek derecede toksik hidroksil radikalini ortadan kaldırma yeteneğini test etmemize yöneltmiştir. Farklı tekniklerin kullanıldığı çalışmada (150), melatoninin aslında bu toksik ajanı temizlediği bulunmuştur. Bu gözlem yapılan farklı çalışmalarla da desteklenmiştir

(151) ve melatoninin hipoklorikasit (152), tek oksijen (153), hidrojen peroksit (148), nitrik oksit (154) ve peroksinitrit anyon veya metabolitleri gibi toksik oksijen ve nitrojen bazlı türlerin nötralizasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkilerinin yanında; melatoninin serbest radikal oluşumundan kaynaklanan doku hasarını azalttığı ve toksik etkileri düşürdüğü belirtilmiştir. Bundan dolayı, melatoninin SOD'ların (155), katalazın (156), GPx'ın (157), GRd'ın (158), glukoz 6 fosfat dehidrojenazın (159) ve glutatyon sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan γ -glutamilsistein sentazın (160) mRNA veya aktivitelerini uyardığı gösterilmiştir. Melatonin prooksidatif enzim olan nitrik oksit sentazın aktivitesini düşürür (161). Melatoninin direk serbest radikal temizleme hareketi açıkça reseptörden bağımsız olsada, enzimatik etkilerinin membran ve nükleer reseptörler aracılığıyla yürütmesi de mümkündür (158). Sonuç olarak melatoninin metal şelatör olduğuna dair kanıtlar oksidatif hasarı azaltmada rol oynadığını belirtir (162).

Melatonin dokudaki oksidatif hasarı önlediğini göstermek için deneysel modellerle birçok çalışma yapılmıştır (163). Sıçanlarda stresin iyi bilinen bir sonucu gastrik ülser oluşumudur. Pineal bezin çıkarılmasının stresle indüklenen ülseri arttırdığı (164) ve melatonin uygulanmasının immobilizasyona bağlı gastrik ülserasyonu azalttığı (165) yüzyıl önceden bilinmektedir. Bu bilgiler olmaksızın, Khan ve arkadaşları (164,165) melatoninin bu koruyucu etkilerinin genel sakinleştirici etkisine bağlı olduğunu kabul etmiştir. Sonraki çalışmalarda (152,166); soğuğa maruziyet ve kısıtlanmayla ilişkili olarak farelerin gastrik mukozalarındaki ülserlerin insidansını ve büyüklüğünü melatoninin düşürdüğü gösterilmiştir. Stres ilişkili lezyonların azaltılmasında melatoninin, GSH'tan daha iyi ve E vitamini'ne (α -tocopherol) eşit etkisi vardır ve melatoninin koruyucu etkisi özellikle OH radikalini temizleme yeteneğine bağlıdır (152). Başka bir grup araştırmacı, melatoninin gastrik ülserlere karşı etkisi için hipotalamustaki hücrelerle etkileşim olması gerektiğini öne sürmüşlerdir (167). Aynı çalışmalarda, melatonin aspirin (166) ve indometazinin (13,152), negatif etkisini azaltmıştır.

2.6.4. Gingko Biloba (Gbe)

Gingko biloba; antioksidan ve platelet aktive edici faktör (PAF)'e karşı antagonistik etkilere sahip bitkisel bir ekstraktır (168). Antioksidan etkisiyle birçok dokuda doku hasarını azalttığı bildirilmiştir (169). Filumunun tek örneğinden elde edilen bir bileşik olup, diğer canlılarda rastlanmayan kimyasal

maddeler içerir. Ana bileşenleri flavonoidler, ginkolidler, bilobalidler ve organik asitlerdir. PAF'ı antagonize eden, serbest radikal uzaklaştırıcı aktivite gösteren ve vasküler relaksasyon sağlayan bir moleküldür. PAF'a bağlı platelet agregasyonunu önler ve lizozomal zarları stabilize eder. Bu ekstre serebrovasküler ve periferel vasküler yetmezlikleri de içeren pek çok iskemik hadisede terapötik amaçlı kullanılmaktadır. Çok değişik organlarda değişik şekilde etki edebilir. Nörodejeneratif, duysal ve vasküler hastalıklarda protektif etkisi vardır. Moleküler, hücrel ve dokusal düzeyde veya tüm organizmada etki gösterebilir, özellikle tek yönlü (aktivatör veya inhibitör) bir etkisi yoktur. Daha çok organizmanın içinde bulunduğu duruma göre adaptasyonuna yardımcı regülatuvar bir bileşiktir (170).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanları

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (18.06.2009/16).

Çalışmamızda kullanılan bütün deney hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkez (DÜSAM)’inden temin edildi. Çalışmamızda sıçanların gruplandırılması Tablo 1 de gösterildiği gibi yapıldı. Toplam 42 adet 250-300 gr ağırlığında Wistar-albino cinsi erkek sıçan kullanıldı ve 6 eşit gruba bölündü.

Gruplar	Hayvan Sayısı	Verilen İlaç	Dozu	Veriliş Şekli	Veriliş Zamanı
Kontrol grubu	7	-----	-----	-----	-----
Ülser grubu	7	Serum Fizyolojik	0.5ml/100gr	Oral	Deney başlamadan 1 saat önce
Melatonin + Ülser	7	Melatonin	60 mg/kg	İntraperitoneal	Deney başlamadan 1 saat önce
Gbe + Ülser	7	Ginkgo Biloba Ekstraktı	300 mg/kg	Oral	Deney başlamadan 1 saat önce
Selenyum + Ülser	7	Sodyum Selenit	0.46 mg/ml-0,5ml/100gr	Oral	Deney başlamadan 1 saat önce
E vitamini + Ülser	7	E vitamini (α - tokoferol)	60 mg/kg	Oral	Deney başlamadan 1 saat önce

Tablo 1. Deney protokolü.

3.2.Yapılan Uygulamalar

Deney hayvanları deneyin başlamasından 24 saat öncesine kadar 12 saat gece–gündüz periyodlarına uyarak oda ısısında su ve pelet yemle tel kafeslerde beslendi, kontrol grubu hariç, diğer grupların deneyden 24 saat önce yemleri kesilip sadece su verildi. Kaprofajiyi önlemek için deney hayvanlarının kafeslerinin altına metal ızgaralar yerleştirildi. Hareketsizlik ve soğuk stresi için Güneli E. ve arkadaşlarının (128) uyguladıkları modelin modifiye şekli örnek alındı. Her bir grup aşağıda daha detaylı anlatıldığı şekilde düzenlendi.

Kontrol Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan yer aldı. Bu gruptaki sıçanlara stres uygulanmadı. Daha sonrasında eter anestezisi altında sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mide total olarak çıkarıldı.

Ülser Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları işlemiden 24 saat önce aç bırakıldı sadece su içmelerine izin verildi. Stres ülseri oluşturulmadan önce 0.5 ml/100gr serum fizyolojik gastrik sonda (Romsons FG5) ile verildi. Bir saat sonra sıçanlar sık aralıklı telden yapılmış keselere konup tel zımba ile hareket edemeyecekleri şekilde tespit edildi ve bu pozisyonda oda ısısında 4 saat bekletildi, daha sonra +4 C° lik bir ısıya ayarlanmış soğutucu içerisinde 4 saat boyunca bu pozisyonda soğuğa maruz bırakıldı. Bu işlemin hemen ardından sıçanlar eter ile anestezide alındı, anestezi altındaki sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mideleri total olarak çıkarıldı.

Melatonin + Ülser Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları işlemiden 24 saat önce aç bırakıldı sadece su içmelerine izin verildi. Stres ülseri oluşturulmadan önce intraperitoneal yolla 60 mg/kg melatonin verildi. Bir saat sonra sıçanlar sık aralıklı telden yapılmış keselere konup tel zımba ile hareket edemeyecekleri şekilde tespit edildi ve bu pozisyonda oda ısısında 4 saat bekletildi, daha sonra +4 C° lik bir ısıya ayarlanmış soğutucu içerisinde 4 saat boyunca bu pozisyonda soğuğa maruz bırakıldı. Bu işlemin hemen ardından sıçanlar eter ile anestezide alındı, anestezi altındaki sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mideleri total olarak çıkarıldı.

Ginkgo biloba + Ülser Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları işlemiden 24 saat önce aç bırakıldı sadece su içmelerine izin verildi. Stres ülseri oluşturulmadan önce gastrik sonda ile 300 mg/kg ginkgo biloba ekstresi verildi. Bir saat sonra sıçanlar sık aralıklı telden yapılmış keselere konup tel zımba ile hareket edemeyecekleri şekilde tespit edildi ve bu pozisyonda oda ısısında 4 saat bekletildi, daha sonra +4 C° lik bir ısıya ayarlanmış soğutucu içerisinde 4 saat boyunca bu pozisyonda soğuğa maruz bırakıldı. Bu işlemin hemen ardından sıçanlar eter ile anestezide alındı, anestezi altındaki sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mideleri total olarak çıkarıldı.

Selenyum + Ülser Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları işlemiden 24 saat önce aç bırakıldı sadece su içmelerine izin verildi. Stres ülseri oluşturulmadan önce, distile suda çözünmüş (0,46 mg/ml) sodyum selenit eriyiğinden, 0,5 ml/100gr dozunda gastrik sondayla verildi. Bir saat sonra sıçanlar sık aralıklı telden yapılmış keselere konup tel zımba ile hareket edemeyecekleri şekilde tespit edildi ve bu pozisyonda oda ısısında 4 saat bekletildi, daha sonra +4 C° lik bir ısıya ayarlanmış soğutucu içerisinde 4 saat boyunca bu pozisyonda soğuğa maruz bırakıldı. Bu işlemin hemen ardından sıçanlar eter ile anesteziye alındı, anestezi altındaki sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mideleri total olarak çıkarıldı.

E vitamini + Ülser Grubu : Bu grupta toplam 7 adet erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları işlemiden 24 saat önce aç bırakılıp sadece su içmelerine izin verildi. Stres ülseri oluşturulmadan önce zeytinyağında çözünmüş (60 mg/kg) karışımdan 0,5 ml/100gr dozunda E vitamini gastrik sondayla verildi. Bir saat sonra sıçanlar sık aralıklı telden yapılmış keselere konup tel zımba ile hareket edemeyecekleri şekilde tespit edildi ve bu pozisyonda oda ısısında 4 saat bekletildi, daha sonra +4 C° lik bir ısıya ayarlanmış soğutucu içerisinde 4 saat boyunca bu pozisyonda soğuğa maruz bırakıldı. Bu işlemin hemen ardından sıçanlar eter ile anesteziye alındı, anestezi altındaki sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyonun hemen ardından, laparotomi yapıp mideleri total olarak çıkarıldı.

3.3.Histolojik Analiz

Bütün gruplarda, mide total olarak çıkarıldıktan sonra soğuk zeminde (buz aküleri üzerinde) büyük kurvatur boyunca kesi yapıldı. Büyük kurvaturdan açılan mide soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra soğuk zeminde büyüteç yardımı ile incelendi. Daha sonra mideden doku örnekleri alınıp, %10'luk nötral formalin fiksatifinde 24 saat bekletilip fiksasyonu sağlandı. Ardından 24 saat boyunca formalinin uzaklaştırılması için akar su altında bekletilen dokuları dehidrate etmek için, artan derecelerde, her birinde 12 saat olmak üzere %50, %70, %80, %90, %96 ve %100'lük (2x15dk) etil alkol serilerinden geçirildi. Alkolü uzaklaştırmak ve dokuyu saydamlaştırmak için 3x15dk ksilolda bekletildi. Saydamlaştırma işleminden sonra 58-60 C° olarak ayarlanmış etüv'de 2x1 saat

temiz sıvı parafin içinde parafin emdirildi. Son olarak dokular parafine gömülüp bloklandı.

Parafin bloklardan rotary mikrotomuyla (Leica RM 2265) 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen - Eozin (H-E), Alsiyan Mavisi, Periodic Acide Schiff (PAS), Masson Trikrom, PAS - Alsiyan Mavisi ile spesifik boyandı (171). Elde edilen preparatlar Olympus BH2 ışık mikroskopuyla değerlendirilip mikrografları çekildi.

Harri's Hematoksilen boyama metodu

1. Parafin kesitler deparafinize edilerek distile suya kadar getirildi,
2. Filtre edilmiş Harri's hematoksilen solusyonunda 6-15dk (10dk) bekletildi,
3. Akarsuda 2-5 dk.yıkandı,
4. % 1 lik asit-alkol solusyonuna 1 kez batırılıp çıkarıldıktan sonra tekrar çeşme suyuna batırılıp çıkarıldı,
5. Amonyaklı suda çekirdekler parlak mavi oluncaya kadar bekletildi,
6. 10 dk. çeşme suyunda yıkandı,
7. %80'lik etil alkolde 1-2 dk. bekletildi,
8. Karşıt boyama için eozin-floksin solusyonunda 2 dk. bekletildi,
9. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirildi,
10. Entelan ile kapatıldı.

Alsiyan Mavisi (pH 2.5) boyama metodu

1. Parafin kesitler deparafinize edilerek distile suya kadar getirildi,
2. Üç dk. asetik asit solusyonunda bekletildi,
3. Alsiyan Mavisi boya solusyonunda 30 dk. bekletildi,
4. Akarsuda 10 dk. yıkandıktan sonra distile suya batırılıp çıkarıldı,
5. Zıt boyama için Nükleer Fast Red solusyonunda 5 dk. bekletildi,
6. Bir dk. akarsuda yıkandı,
7. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirildi,
8. Entelan ile kapatıldı.

Periodic Acide Schiff (PAS) boyama metodu

1. Parafin kesitler deparafinize edilip distile suya kadar getirildi,
2. Periyodik asid solusyonunda 5 dakika bekletildi,
3. Distile suda çalkalandı,

4. Coleman's Schiff'inde 15 dakika bekletildi,
5. Dokular ılık akarsuda 10 dakika yıkandı,
6. Dehidratasyon ve parlatma için, artan derecelerde etil alkol serilerinden (sondaki iki şale %95 lik olacak şekilde) ve ksilolden geçirildi.
7. Entelan ile kapatıldı.

Masson Trikrom boyama metodu (Bio-Optica firmasının hazır boya kiti temin edilerek, prospektüsündeki boyama protokolü esas alınmıştır)

1. Parafin kesitler deparafinize edilerek distile suya kadar getirildi,
2. A reaktifinden 6 damla, B reaktifinden 6 damla damlattık ve 10 dk beklendi,
3. Yıkanmaksızın dokular üzerindeki boya silkelenerek üzerine 10 damla C reaktifinden ekleyip 4 dk beklendi,
4. Distile suda çabucak (3-4 sn.) yıkanarak 10 damla D reaktifinden damlatıp 4 dk. beklendi,
5. Distile suda yıkanan dokular üzerine 10 damla E reaktifi damlatılıp 10 dk.beklendi,
6. Yıkanmaksızın boyaları silkelenerek uzaklaştırılan dokular 10 damla F reaktifinde 5 dk süreyle reaksiyona bırakıldı,
7. Distile suda yıkanan dokular artan derecelerde etil alkol serilerinden hızlıca geçirilerek dehidrate edilip 1 dk. absolut alkolde bırakıldı, daha sonra ksilolde saydamlaştırılıp entelan ile kapatıldı.

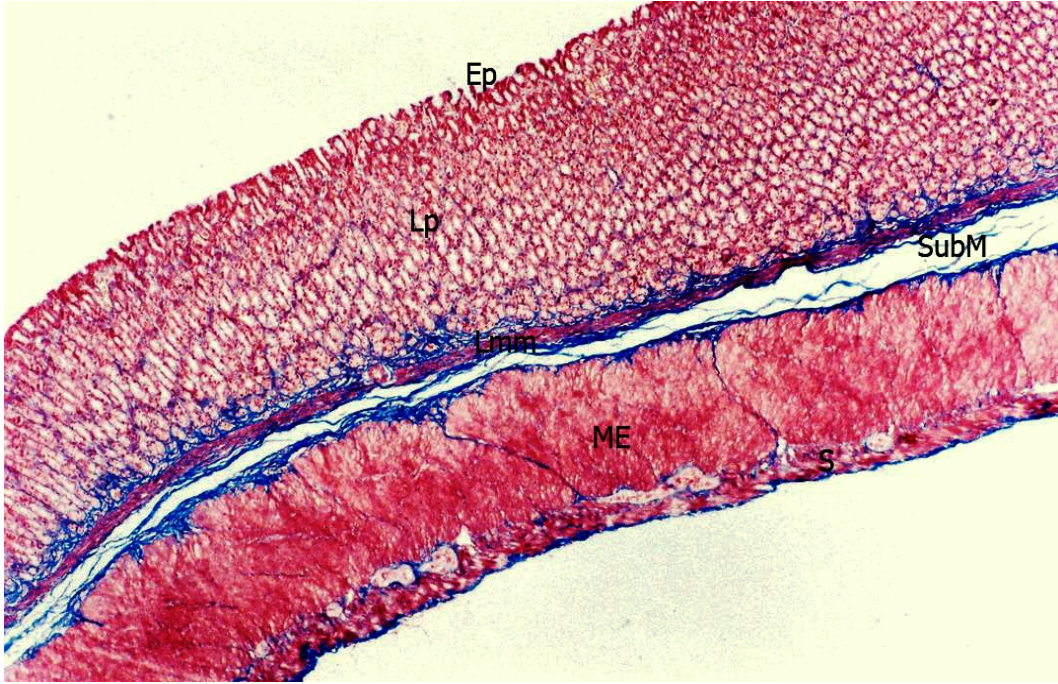
Alsiyan Mavisi pH 2.5 - PAS boyama metodu (Bio-Optica firmasının hazır boya kiti temin edilerek, prospektüsündeki boyama protokolü esas alınmıştır)

1. Parafin kesitler deparafinize edilerek distile suya kadar getirildi,
2. A solusyonundan 10 damla damlatılıp 30 dk. beklendi, süre sonunda,
3. B solusyonundan 15 damla damlatılıp 10 dk. beklendi,
4. Çesme suyunda 5 dk. bekletildi,
5. Distile suda 2 dk. bekletildi,
6. C solusyonundan 10 damla damlatılıp 10 dk. beklendi,
7. Distile suda yıkama yapıldı,
8. D solusyonundan 10 damla damlatıldı ve 20 dk. beklendi,
9. Distile suda yıkama yapıldı,
10. E solusyonundan 10 damla damlatılıp 2 dk. beklendi,
11. F solusyonundan 10 damla damlatılıp 3 dk. beklendi,
12. Distile suda yıkandı,

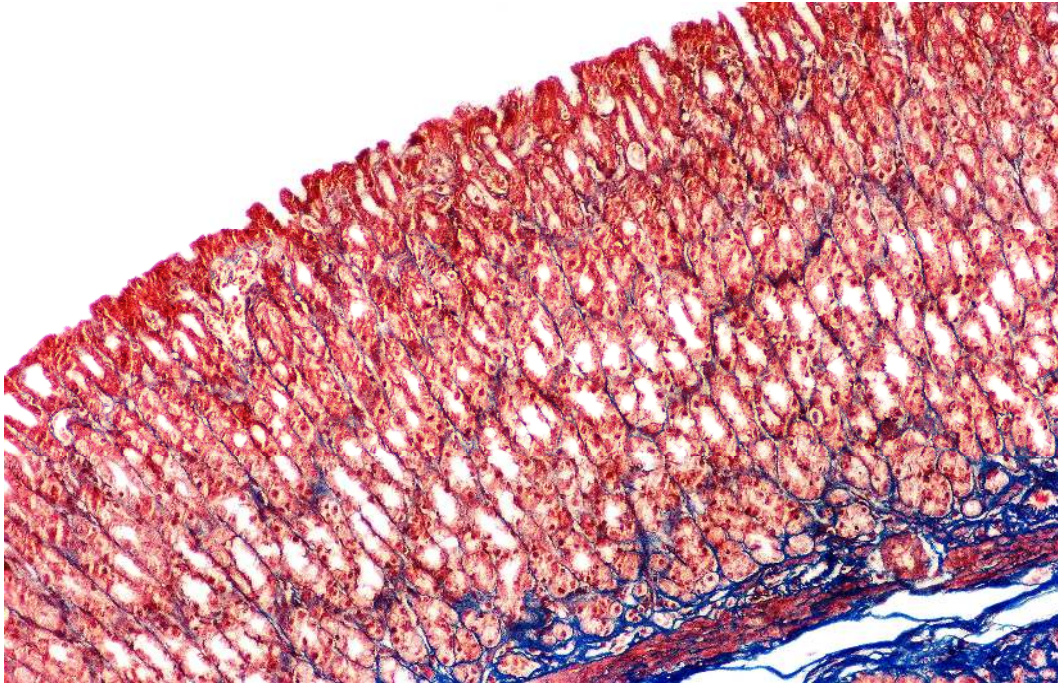
13. G solusyonundan 10 damla damlatılıp 2 dk. beklendi,
14. Akarsuda 5 dk. yıkandıktan sonra,
15. Dehidratasyon ve şeffaflaştırma için yükselen derecelerdeki etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirildi,
16. Entelan ile kapatıldı.

4.BULGULAR

4.1. Kontrol Grubu:Sıçan mide kesitlerinde normal histolojik yapı izlendi (Şekil 2-3).

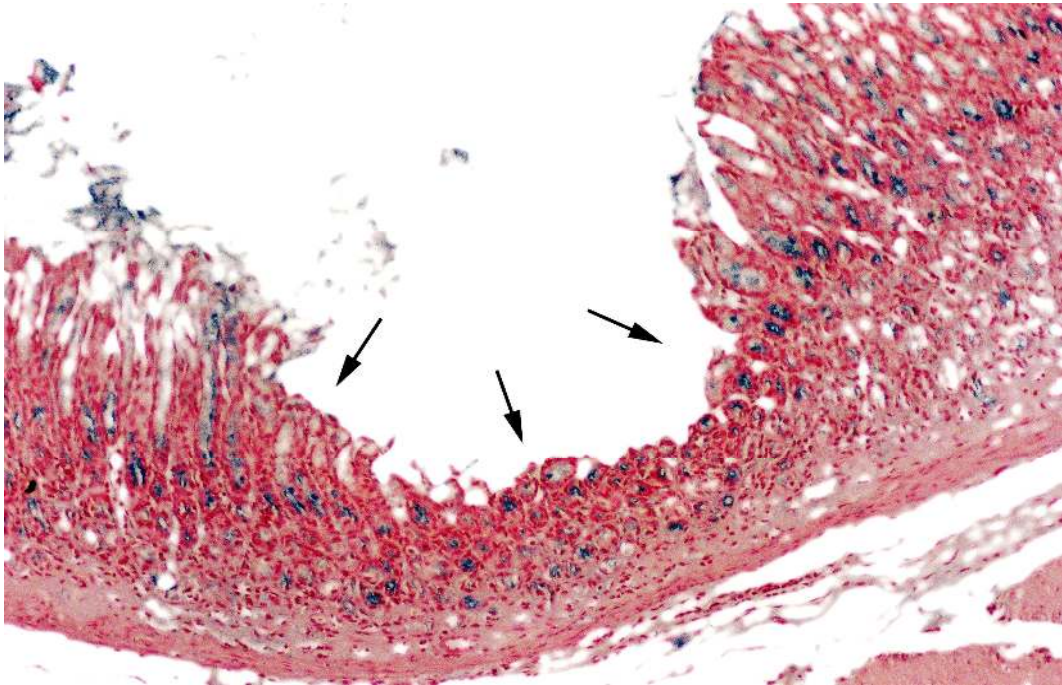


Şekil 2. Kontrol Grubu; sıçan mide kesiti total görünümü. **Ep:** Mukoza epitel, **Lp:** Lamina propriya, **Lmm:** Muskularis mukoza, **SubM:** Submukoza, **ME:** Muskularis eksterna, **S:** Seroza. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X16).

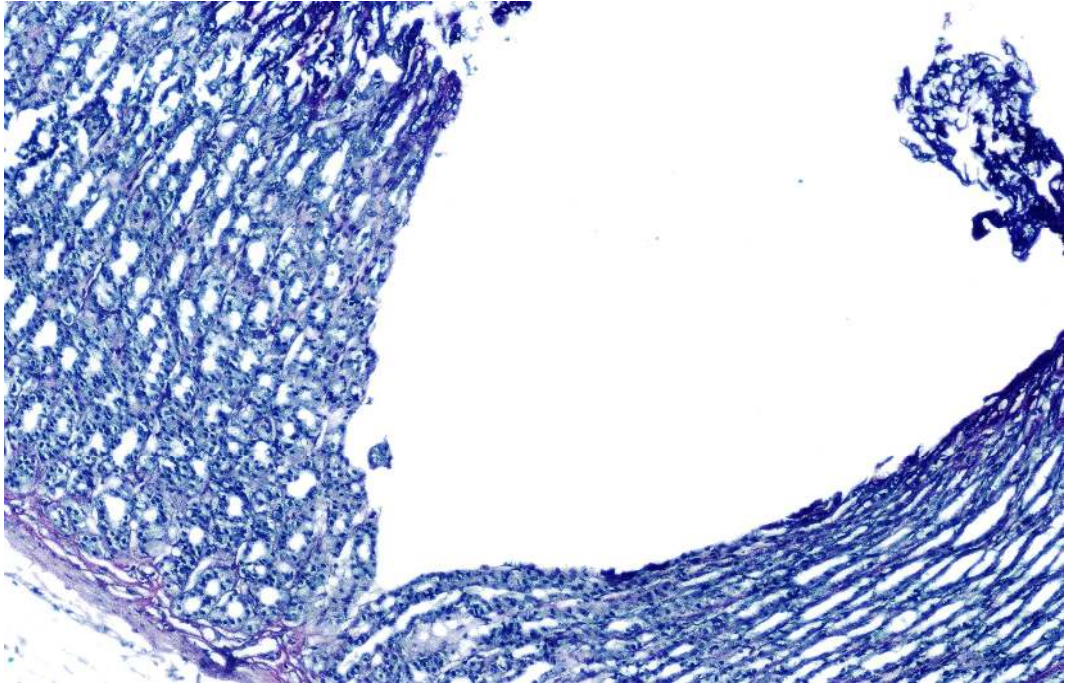


Şekil 3. Kontrol Grubu; sıçan mide mukozasının büyük büyütmede görünümü. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40)

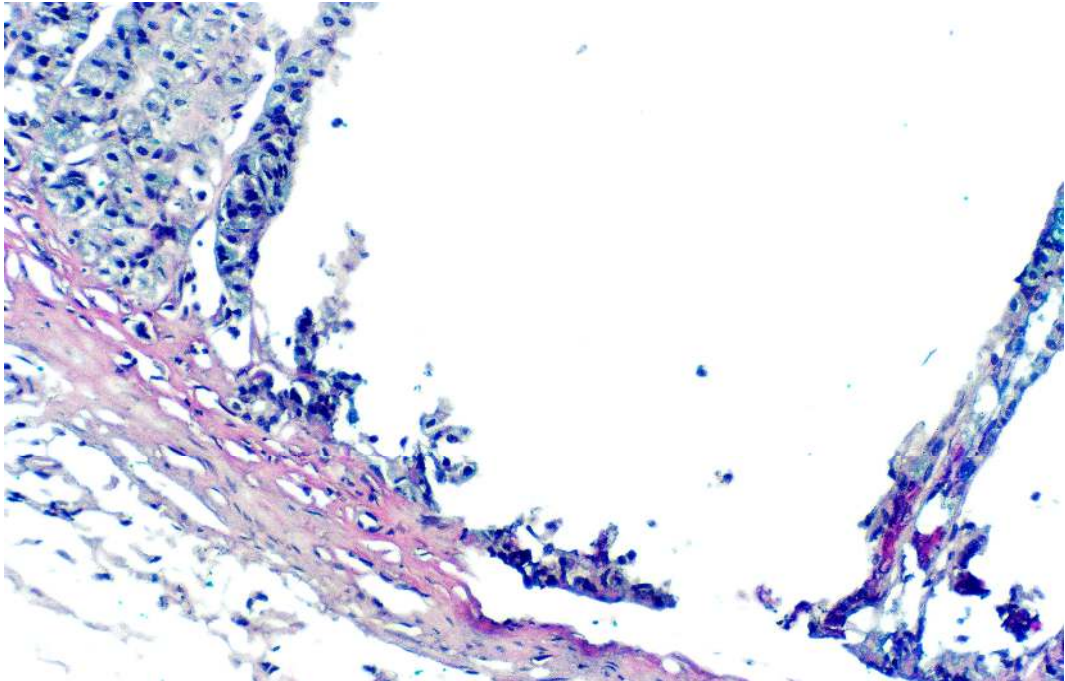
4.2.Ülser Grubu : Hareketsizlik + soğuk stresi uygulanan sıçanların mide kesitlerinde, tipik akut mide ülseri lezyonları izlendi. Bazı kesitlerde mukozal hasar mukozanın derin katmanlarına kadar uzanırken mukozal alana yayılan mukus birikiminde azalma ve bazı alanlarda lamina muskularis mukozaya kadar varan derin ülser kraterleri gözlemlendi (Şekil 4-6). Bazı kesitlerde nekrotik hücrelerin hakim olduğu fokal nekrotik alanlar (Şekil 7-8), mide bezlerinde dilatasyon ve kapiller hemoraji izlendi (Şekil 9-10). Submukozadaki iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve damarlarda konjesyon durumu barizdi (Şekil 11).



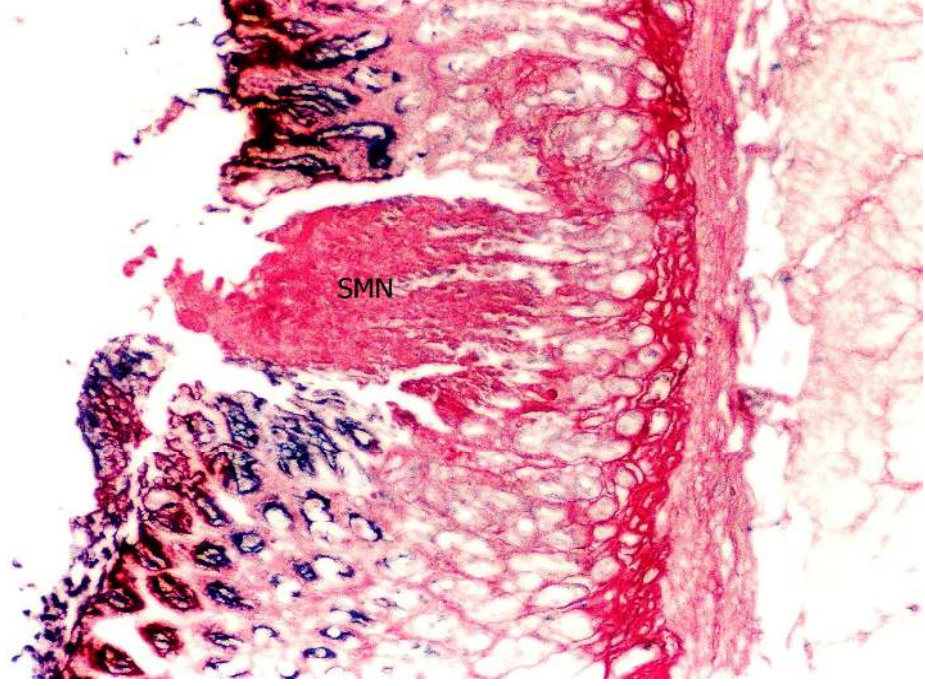
Şekil 4. Ülser Grubu; sıçan mide kesitinde parsiyel mukoza kaybı ve mukus birikiminde azalma görünümü. **Oklar:** Mukoza kaybı ve mukus azalması. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



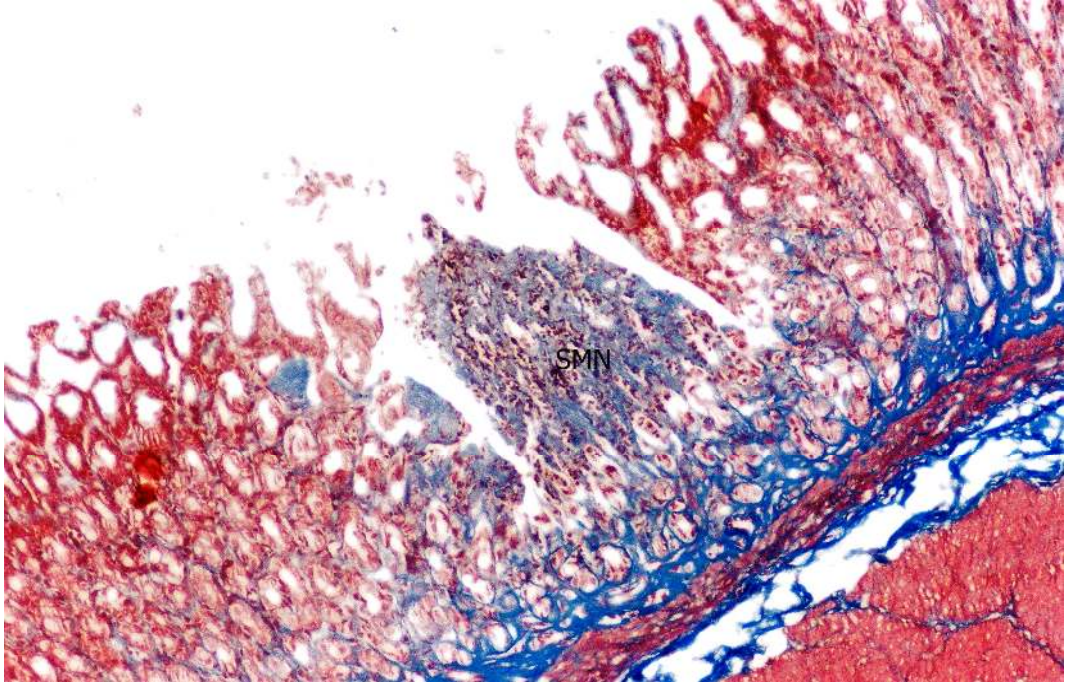
Şekil 5. Ülser Grubu; mide mukozasında lamina muskularis mukozaya kadar inen huni şeklinde ülser krateri görünümü.(PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



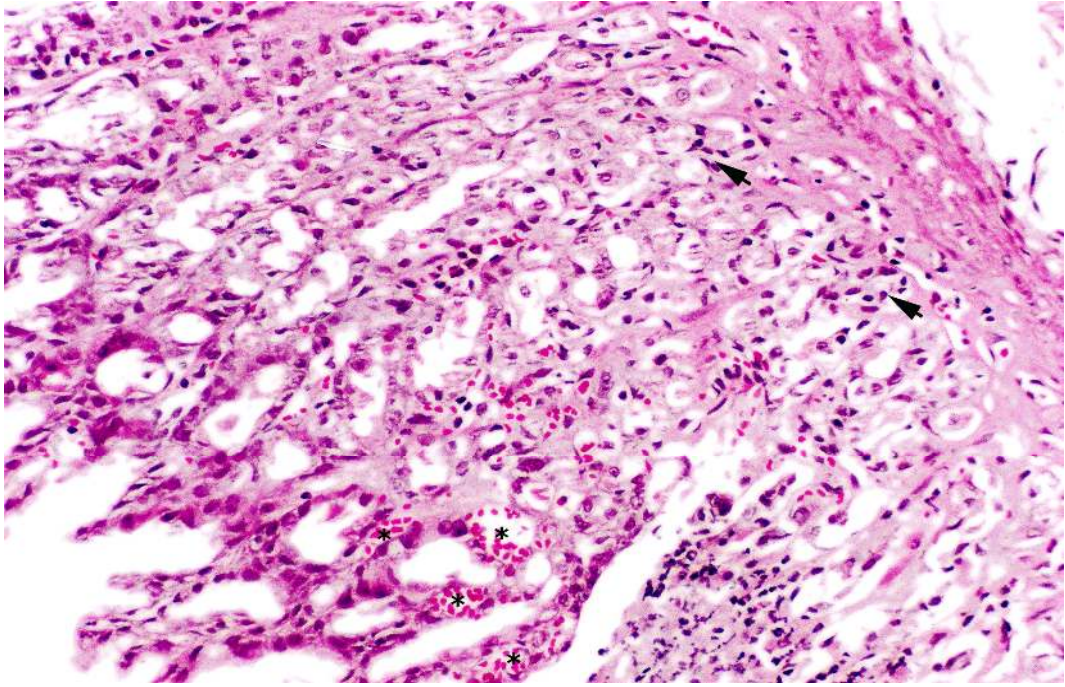
Şekil 6. Ülser Grubu; mide lamina muskularis mukozasını kapsayan büyük mukoza kaybı ile beraber tipik ülser görünümü. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80).



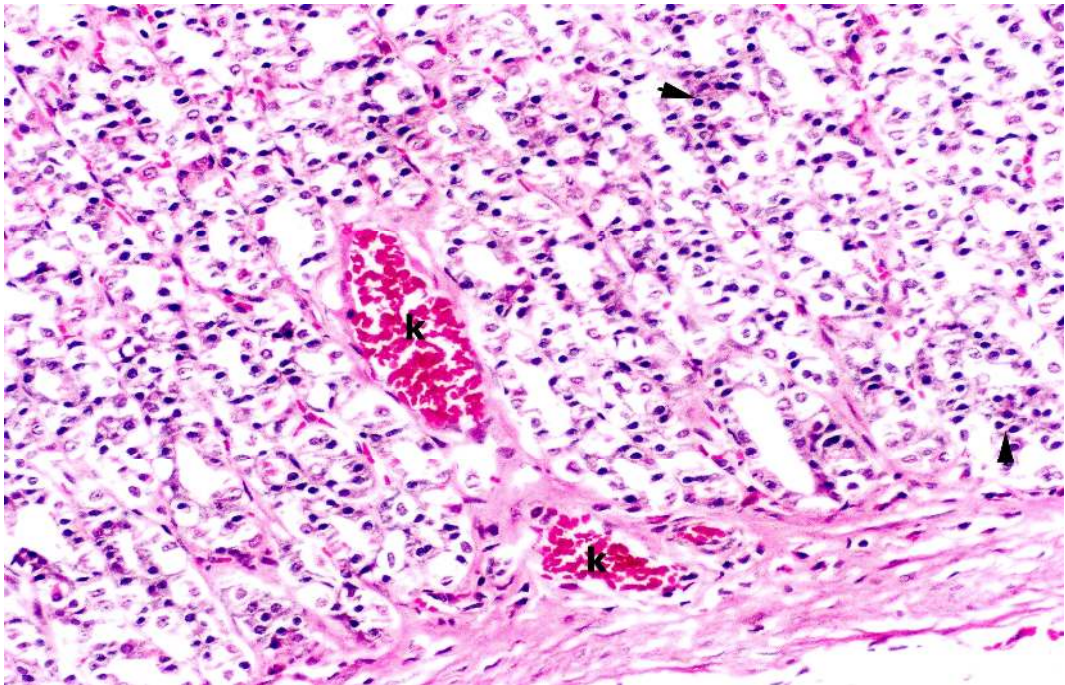
Şekil 7. Ülser Grubu; sıçan mide kesitinde nekrotik hücreler ile karakterize segmental mukozal nekrozis. **SMN:** Segmental mukozal nekroz. (PAS, orijinal büyütme X40).



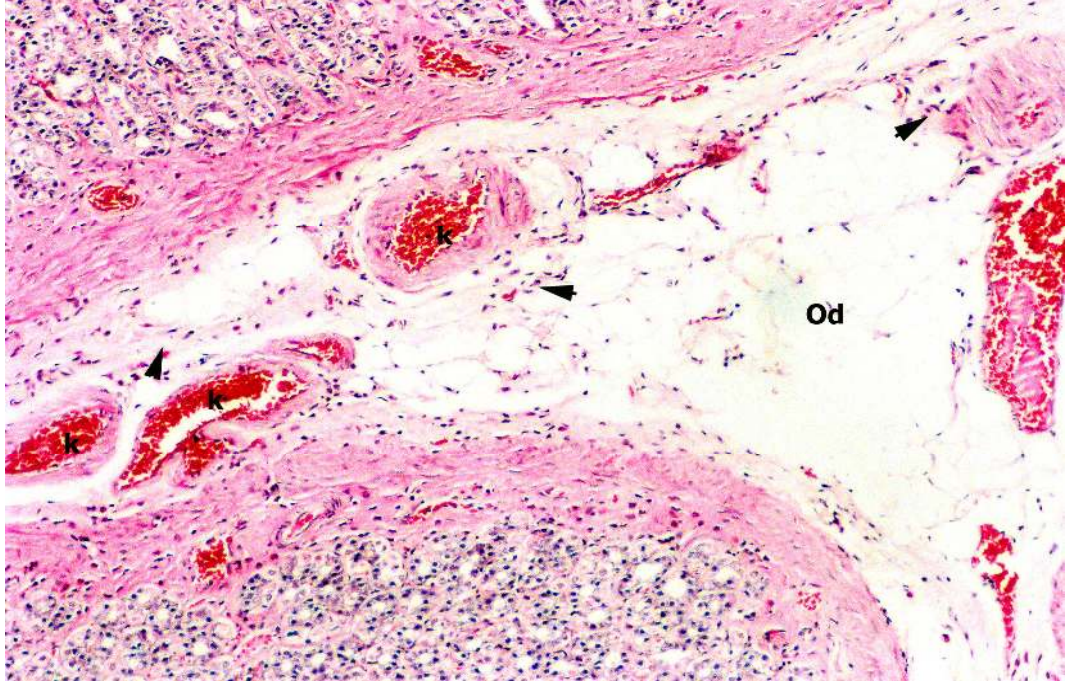
Şekil 8. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında segmental mukozal nekrozis görünümü. **SMN:** Segmental mukozal nekroz. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40).



Şekil 9. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında kapiller hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. *: Kapiller kanama, **okbaşı**: İltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X40).

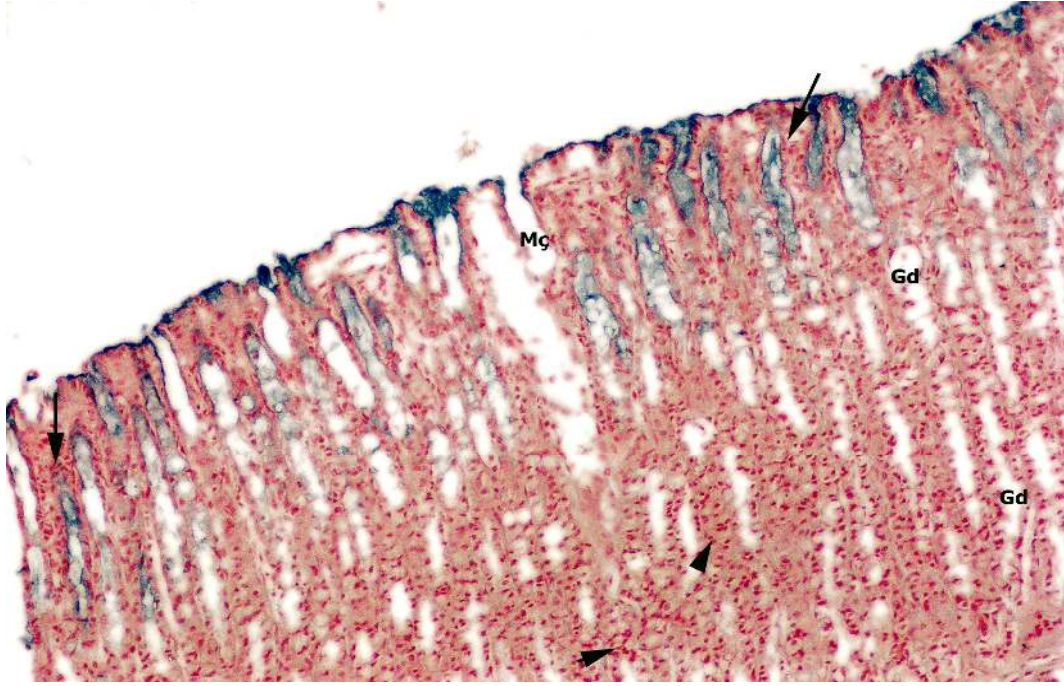


Şekil 10. Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve damarlarda konjesyon izlenmektedir. **k**: damar konjesyonu, **okbaşı**: iltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X80).

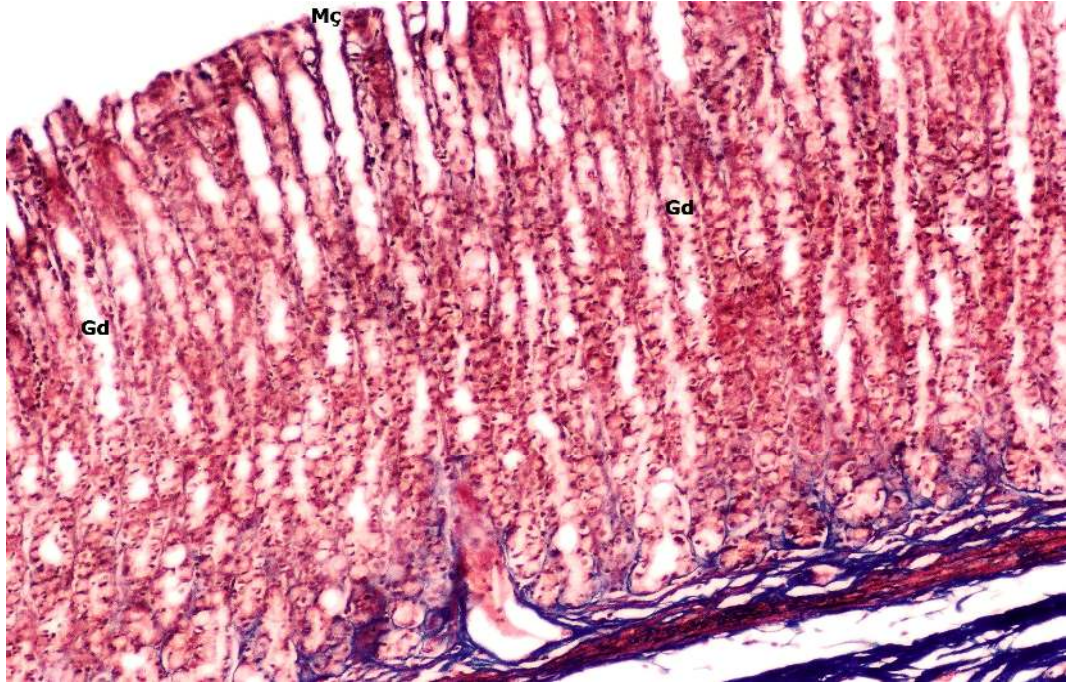


Şekil 11. Ülser Grubu; sıçan mide submukozasında ödem, damarlarda konjesyon ve iltihabi hücreler izlenmektedir. **Od:** Ödem, **k:** Damar konjesyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler. (H-E, orijinal büyütme X40).

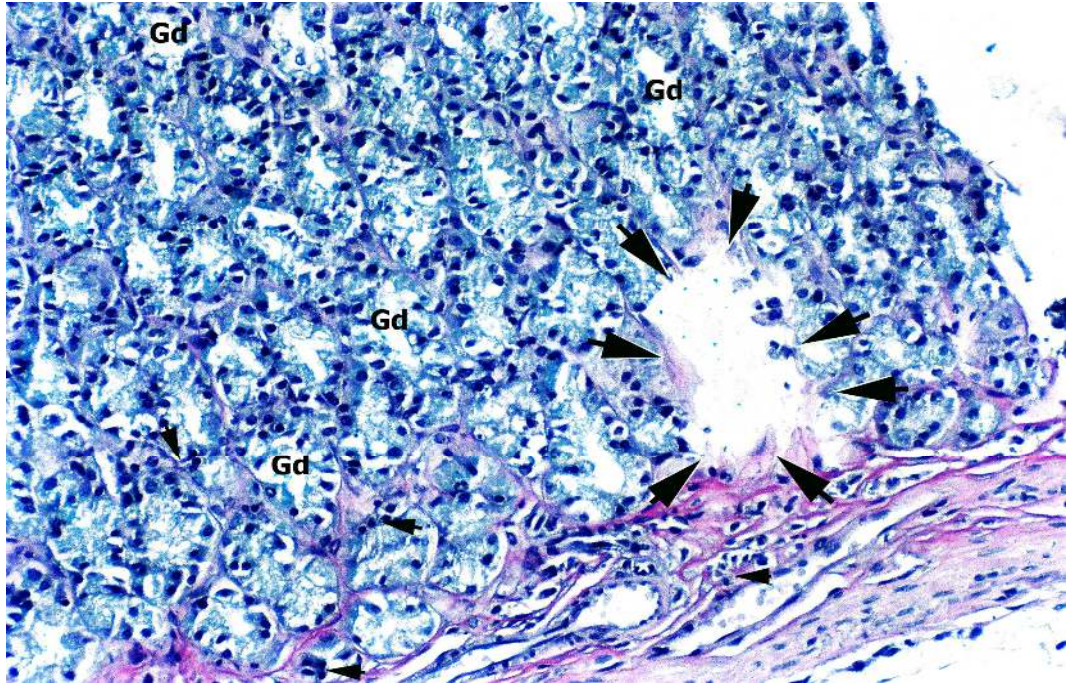
4.3.Selenyum + Ülser Grubu: Mide yüzey epitelinin yapısı kısmen korunurken lamina propriada iltihabi hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Ülser grubuyla kıyaslandığında derin ülser kraterleri, fokal nekrotik alanlar olmamakla birlikte, lamina propriada doku kaybı, gastrik çukurlarda genişleme, bez lümenlerinde dilatasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile kanamalar yaygındı. Yüzeye yakın bezlerde belirgin mukus birikimi, submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi (Şekil 12-15).



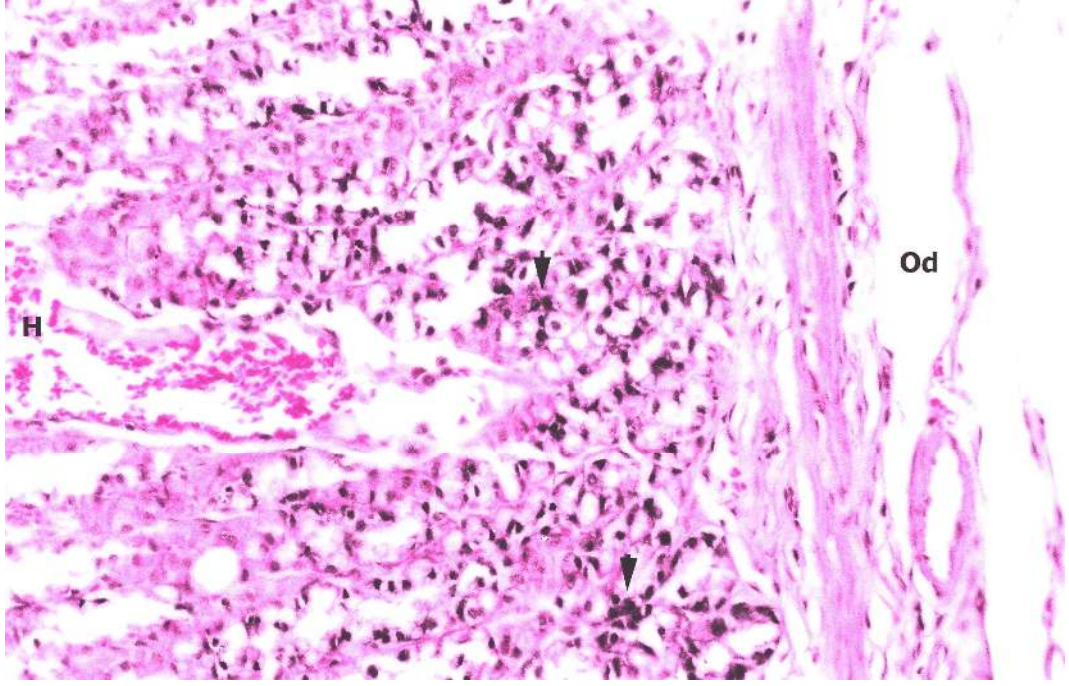
Şekil 12. Selenyum+Ülser Grubu; mide çukurcuklarında ve bezlerde dilatasyon ile iltihabi hücreler yanı sıra mukus birikimi yüzeye yakın bezlerde izlenmektedir. **Mç:** Mide çukurcuğu, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler, **oklar :** Mukus. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



Şekil 13. Selenyum+Ülser Grubu; aynı gruba ait diğer bir sıçan mide kesitinde mide çukurcuklarında ve bezlerde dilatasyon. **Mç:** Mide çukurcuğu, **Gd:** Gastrik bezlerde dilatasyon. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40).

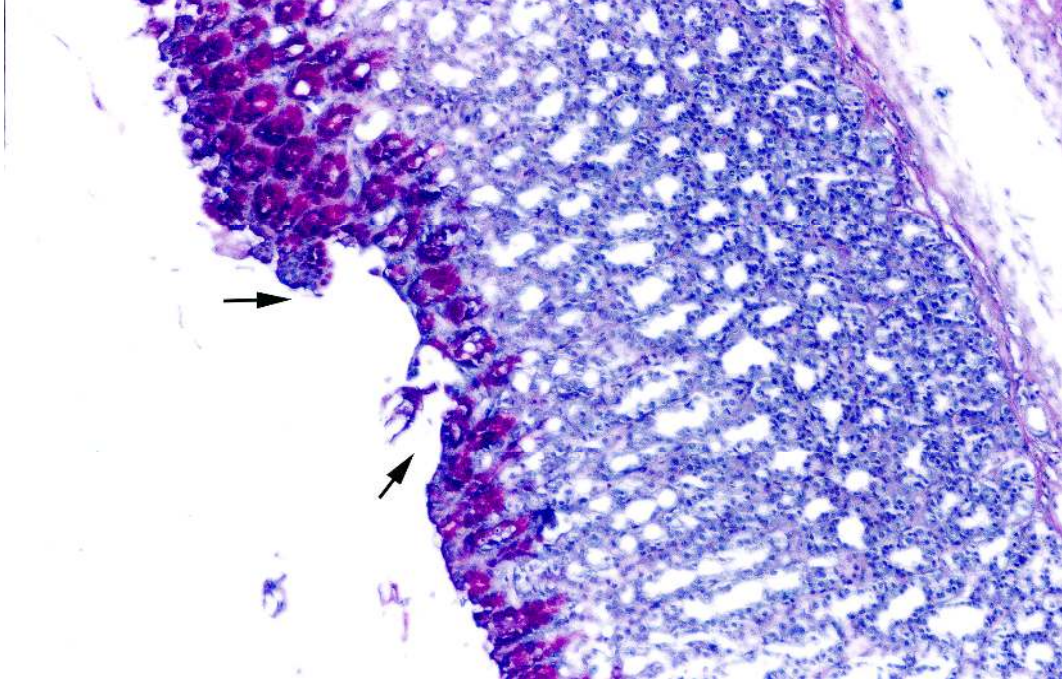


Şekil 14. Selenyum+Ülser Grubu; mide bezlerindeki dilatasyonun yanı sıra lamina propriyada doku kaybı ve yaygın iltihabi hücreler. **büyük okbaşı:** Doku kaybı, **küçük okbaşı:** İltihabi hücreler, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80).

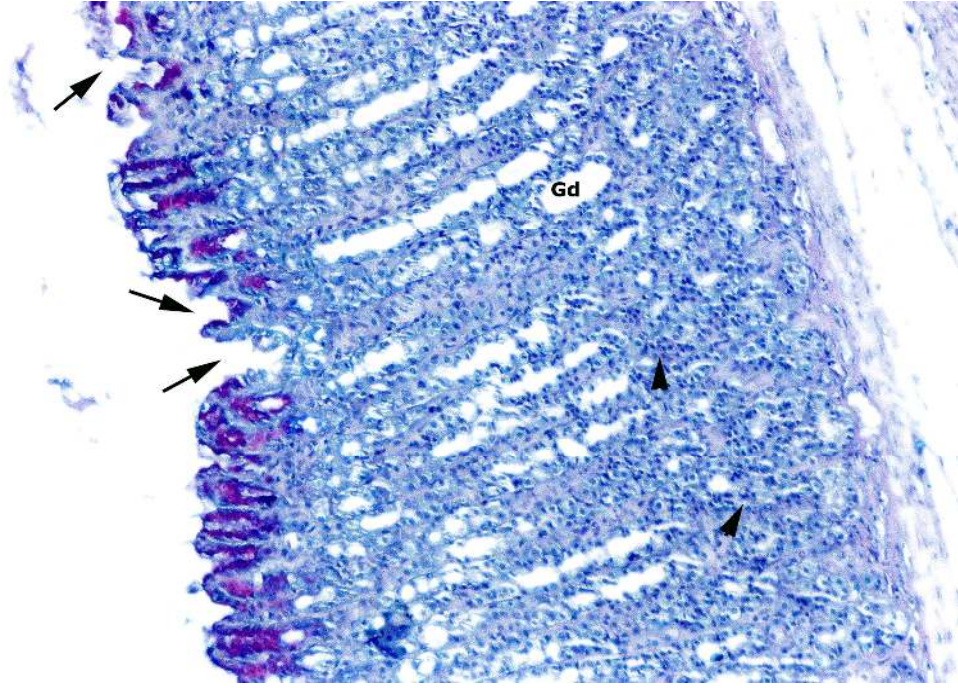


Şekil 15. Selenyum+Ülser Grubu; mide mukozasında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, hemoraji ve submukozada ödem. **okbaşı:** İltihabi hücreler, **H:** Hemoraji, **Od:** Ödem. (H-E, orijinal büyütme X80).

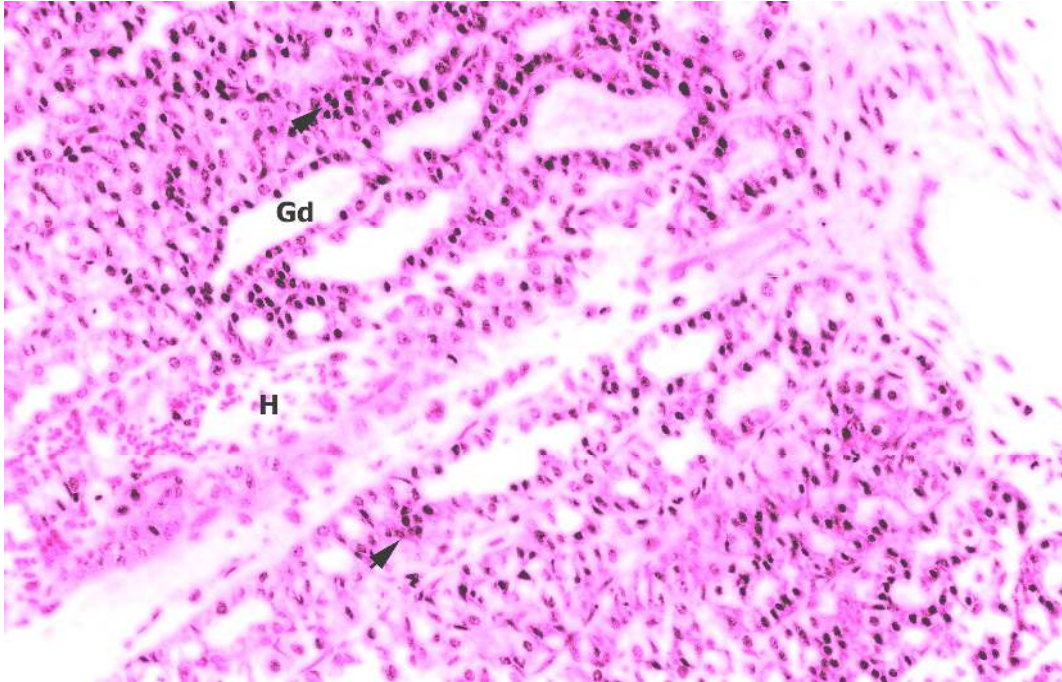
4.4.Gingko Biloba (Gbe) + Ülser Grubu: 300mg/kg dozda ve ülser öncesinde tek doz Gbe verilen gruba ait sıçan mide preparatlarında, mukozal erozyon, yüzey epitelinde yer yer deskuamasyon gözlenirken, yüzeye yakın bezlerde mukus birikimi belirgindi (Şekil 16-17). Mide bez lümenlerinde dilatasyon ve yaygın kapiller hemoraji izlendi (Şekil 18-19). Mukoza ve submukozada yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem gözlemlendi (Şekil 20-21).



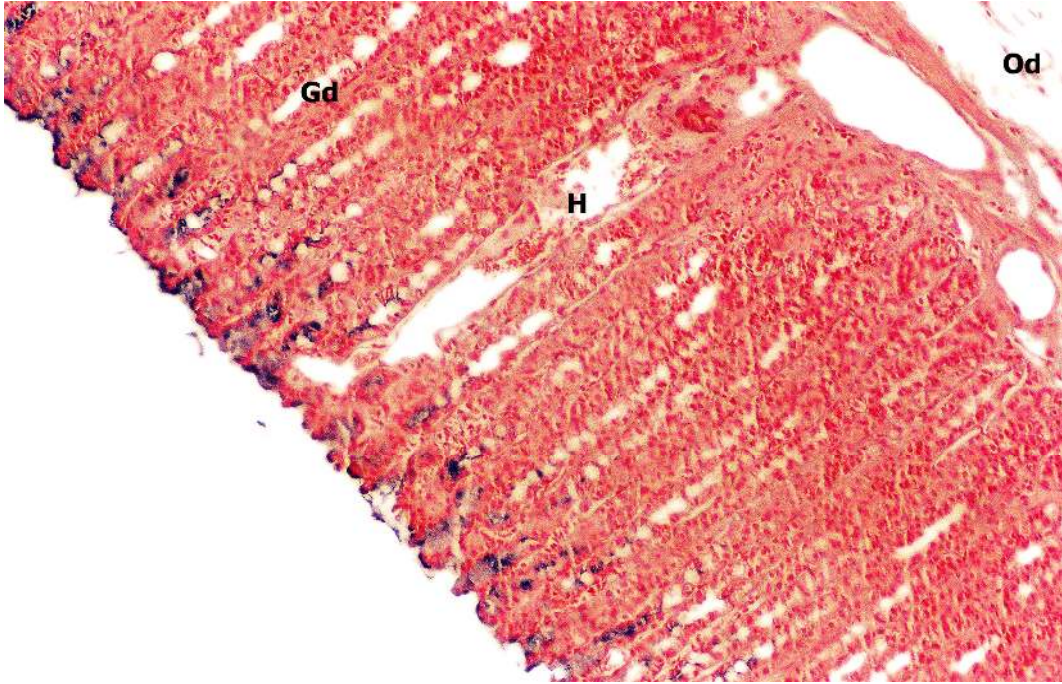
Şekil 16. Gbe+Ülser Grubu; sıçan mide mukozasında yüzeyel erozyon. **ok :** yüzeyel erozyon. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



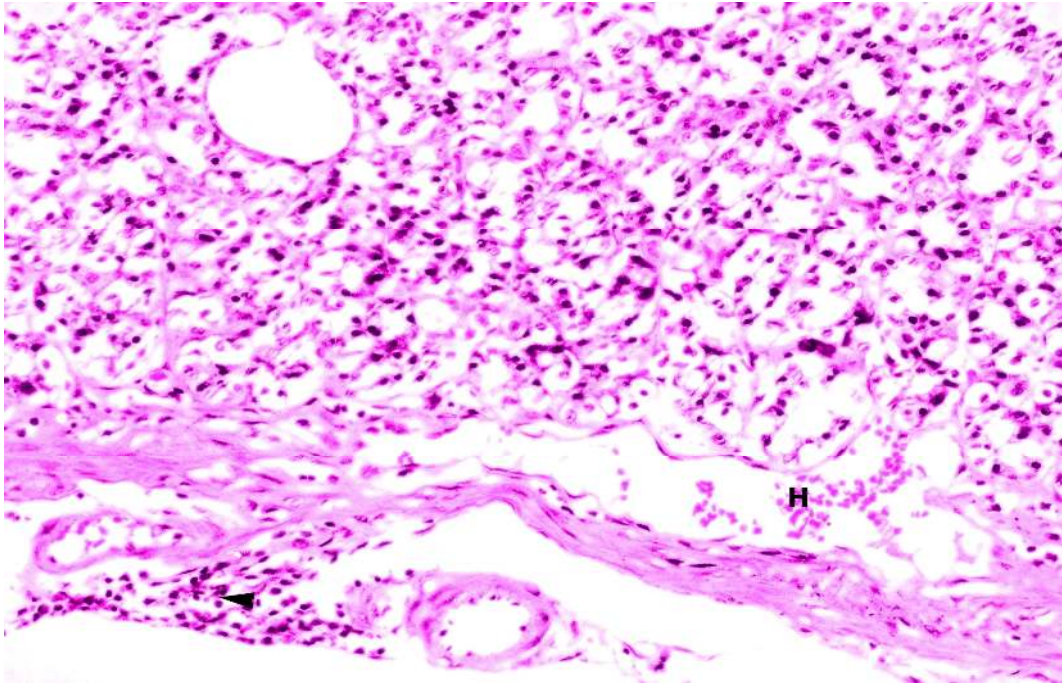
Şekil 17. Gbe+Ülser Grubu; bütünlüğünü kaybetmiş yüzeyel mukoza epiteli yanı sıra gastrik bezlerde dilatasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler, **oklar:** Yüzeyel erozyon. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



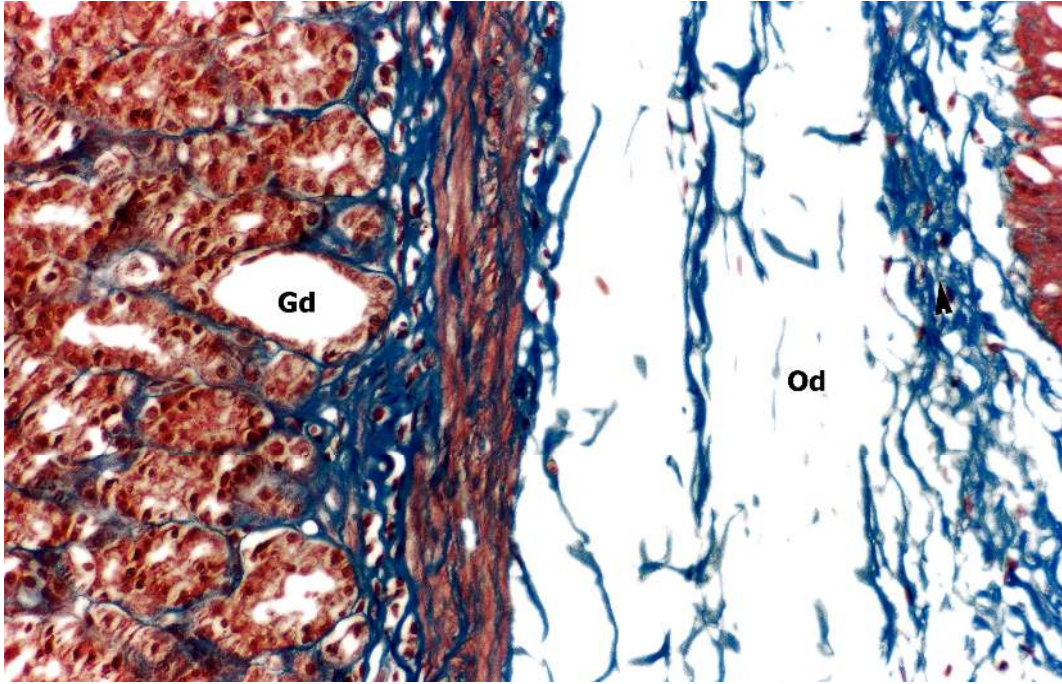
Şekil 18. Gbe+Ülser Grubu; büyük büyütme ile sıçan mide mukozasında gastrik bezlerde dilatasyon, kanama ve iltihabi hücre infiltrasyonu. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **H:** Hemoraji, **okbaşı:** İltihabi hücre infiltrasyonu. (H-E, orijinal büyütme X80).



Şekil 19. Gbe+Ülser Grubu; mide bezlerinde dilatasyon, hemoraji ve submukozada ödem. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **H:** Hemoraji, **Od:** Ödem. (Alsıyan Mavisi, orijinal büyütme X40).

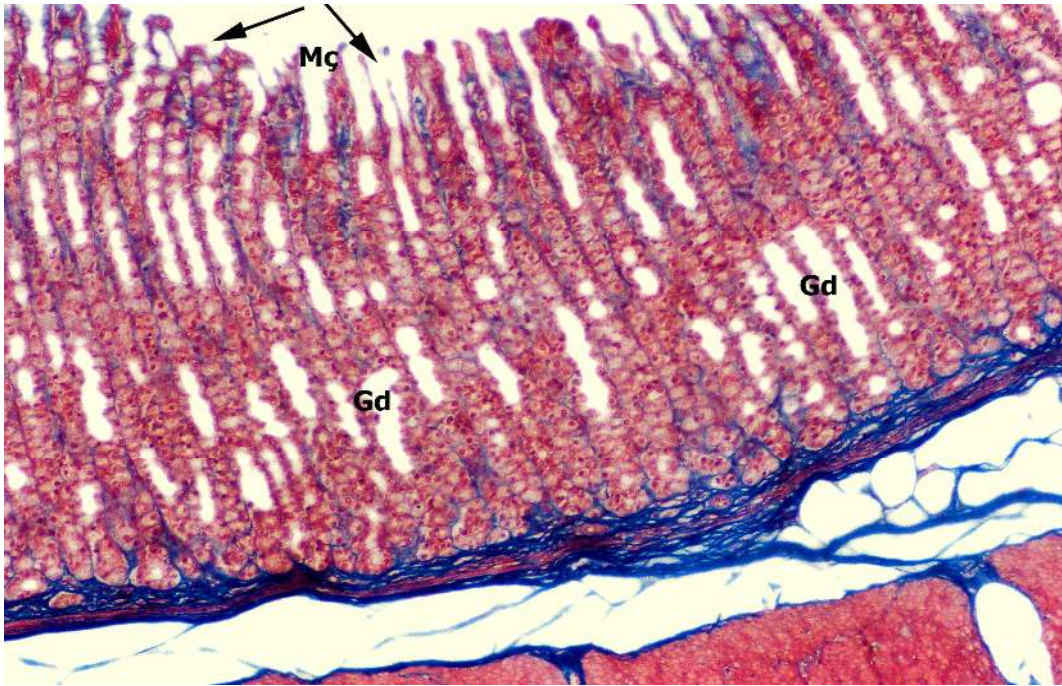


Şekil 20. Gbe+Ülser Grubu; mide mukoza ve submukozasında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve hemoraji. **okbaşı:** İltihabi hücreler, **H:** Hemoraji. (H-E, orijinal büyütme X80).

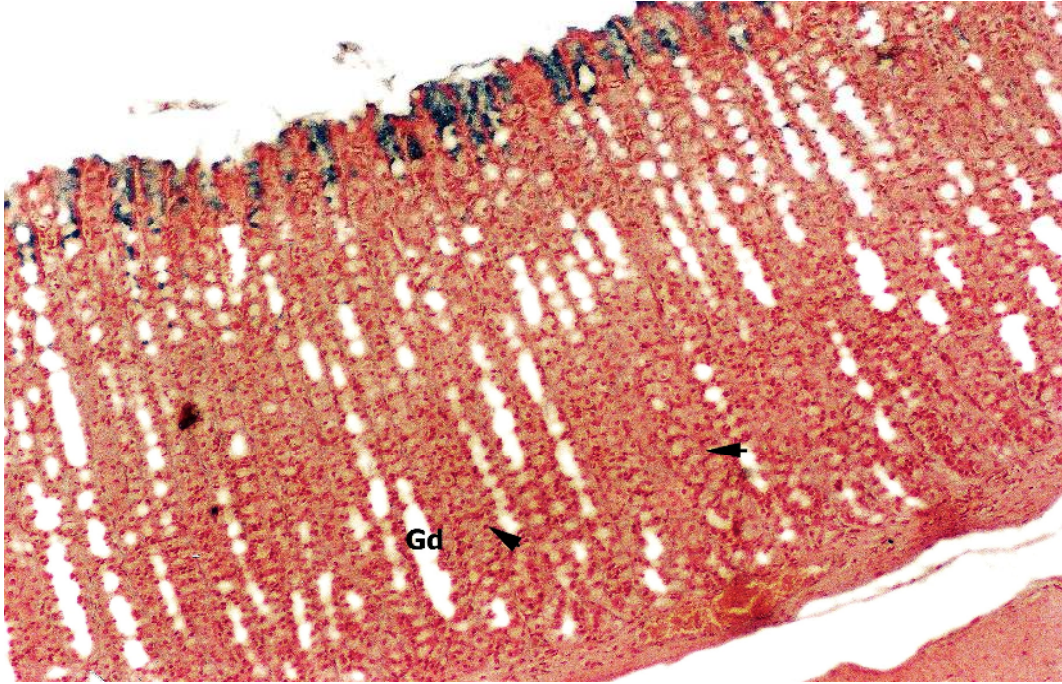


Şekil 21. Gbe+Ülser Grubu; mide submukozasında yaygın ödem, iltihabi hücreler ile gastrik bezlerde dilatasyon izlenmektedir. **Od:** Ödem, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X80).

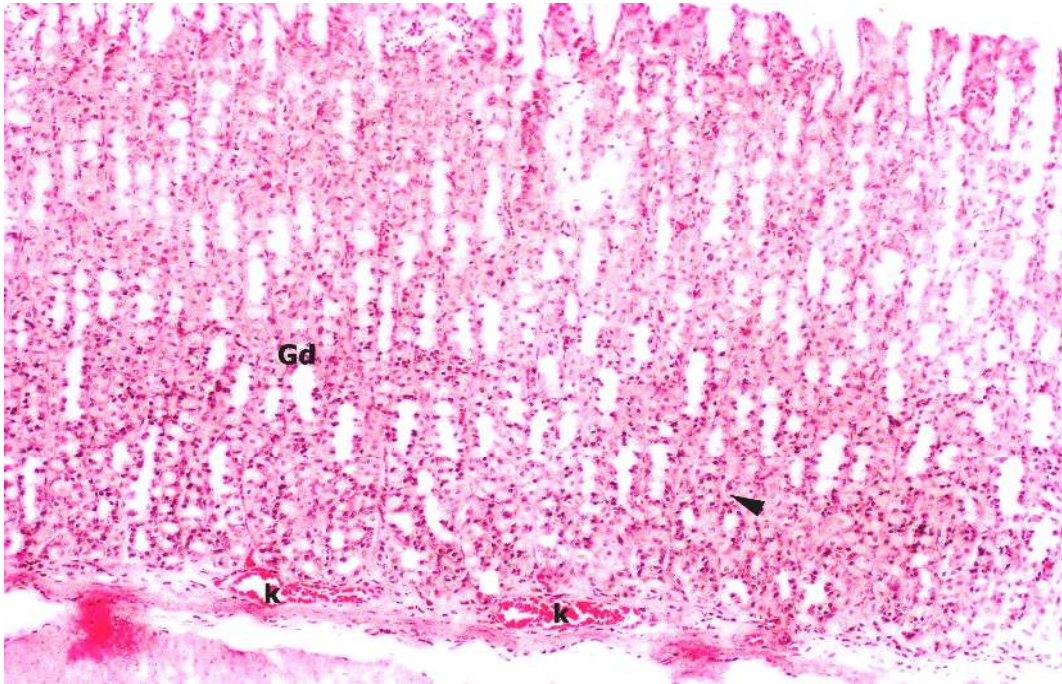
4.5. Melatonin + Ülser Grubu: Ülser öncesi 60 mg/kg melatonin verilen grubun mide preparatlarının mikroskopik incelemesinde; yüzeyel mukoza epitelinin bütünlüğünü bazı alanlarda kaybettiği, mide çukurcukları ve mide bez lümenlerinde dilatasyon ile iltihabi hücre infiltrasyonu ülser grubuna göre azalmış olarak izlendi (Şekil 22-24). Mukus birikiminde ülser grubuna göre belirgin bir artış gözlenirken (Şekil 25), kontrol grubuyla kıyaslandığında damarlarda konjesyon durumu devam etmekteydi (Şekil 24).



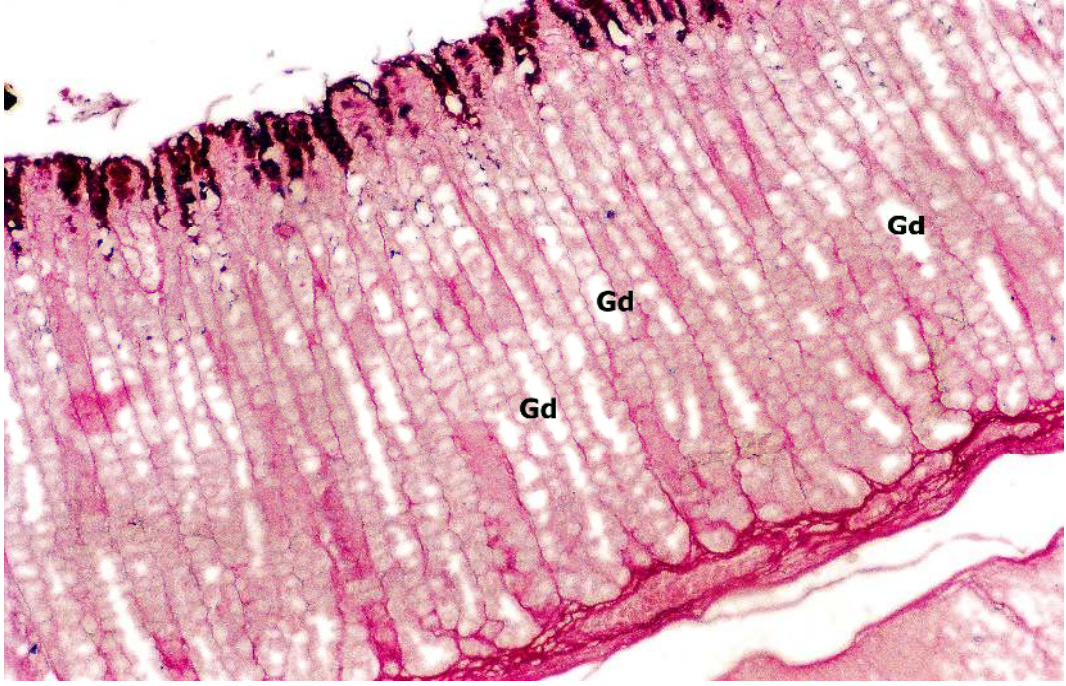
Şekil 22. Melatonin+Ülser Grubu; mide mukozasında yüzeyel erozyon, gastrik bezlerde ve çukurcularda dilatasyon izlenmektedir. **Mç:** Mide çukurcuğu, **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **oklar:** Yüzey epitel. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40).



Şekil 23. Melatonin+Ülser Grubu; gastrik bezlerde dilatasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).

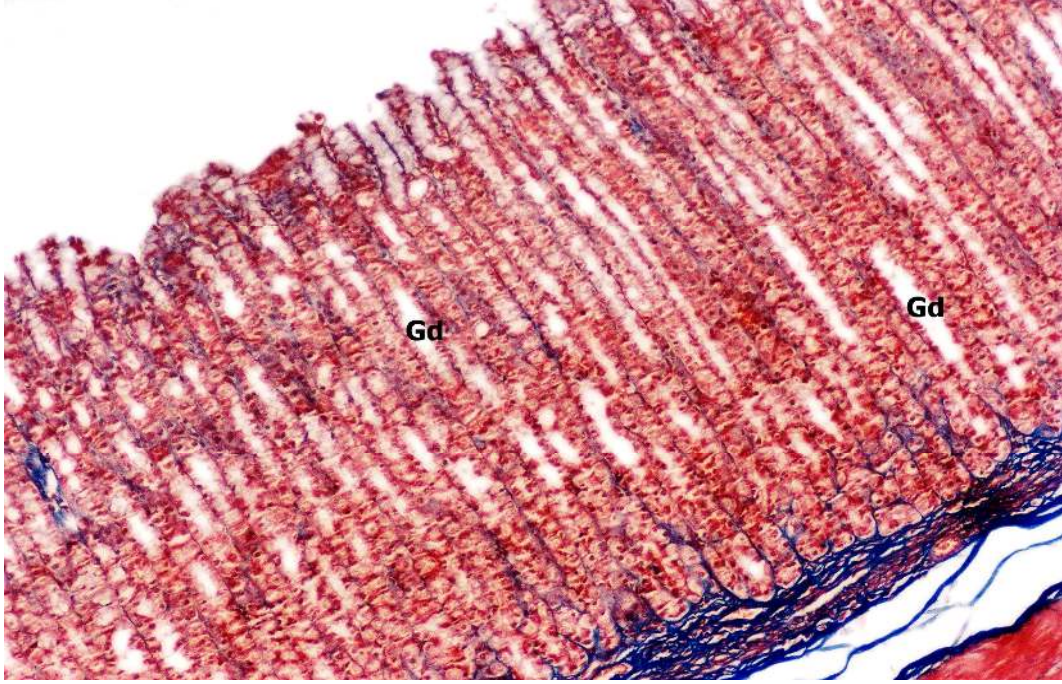


Şekil 24. Melatonin+Ülser Grubu; mide bezlerinde hafif dilatasyon ve iltihabi hücreler, mukozal damarlarda hafif konjesyon izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **okbaşı:** İltihabi hücreler, **k:** Damar konjesyonu. (H-E, orijinal büyütme X40).

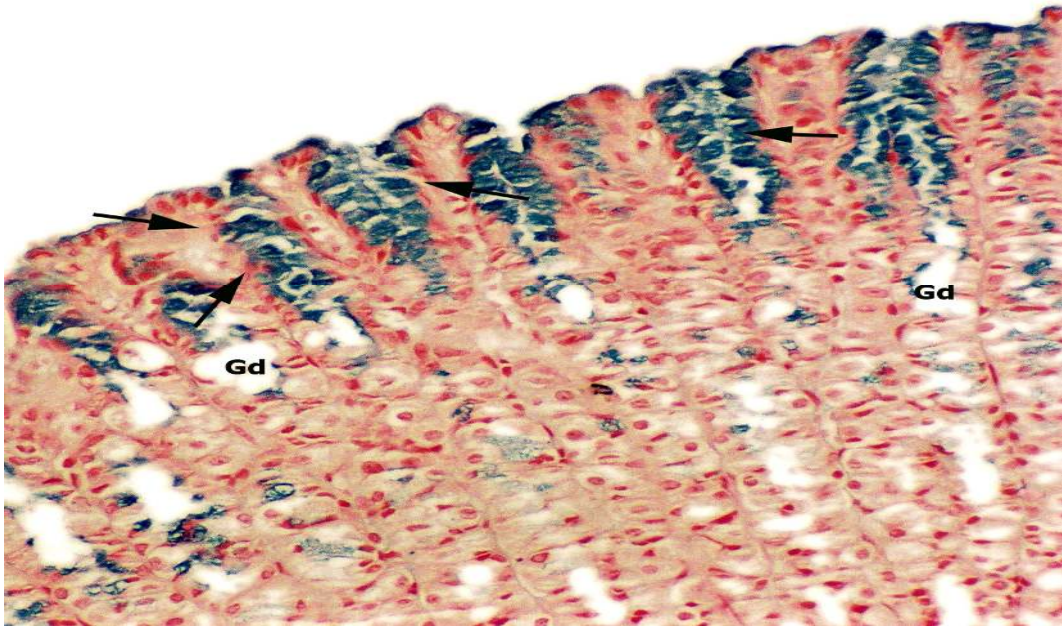


Şekil 25. Melatonin+Ülser Grubu; mide mukozasında yüzeyel mukus artışı ve bezlerde dilatasyon dışında mukozanın normale yakın görünümü izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (PAS, orijinal büyütme X40).

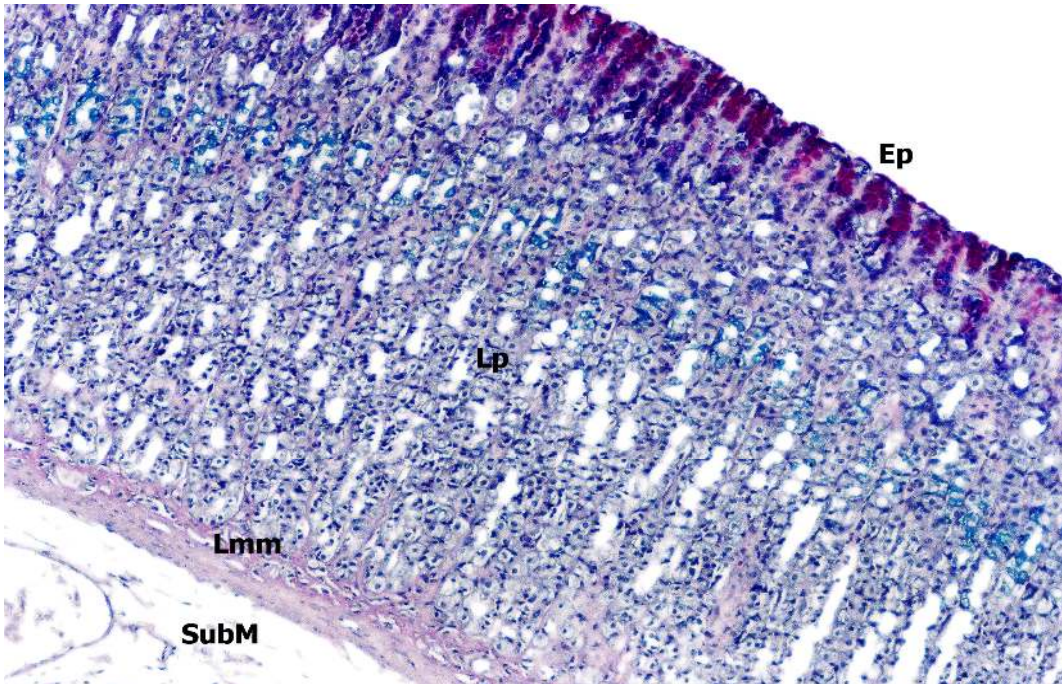
4.6. E vitamini + Ülser Grubu: Ülser öncesi 60 mg/kg E vitamini uygulanan grubun mide kesitlerinde yer yer yüzeysel mukoza epitelinde dökülmeler ve mide bezlerinde hafif dilatasyon dışında (Şekil 26-27) kontrol grubuna benzer bulgular izlendi .Mukus birikimindeki artış en iyi bu grupta gözlemlendi.(Şekil 28-29).



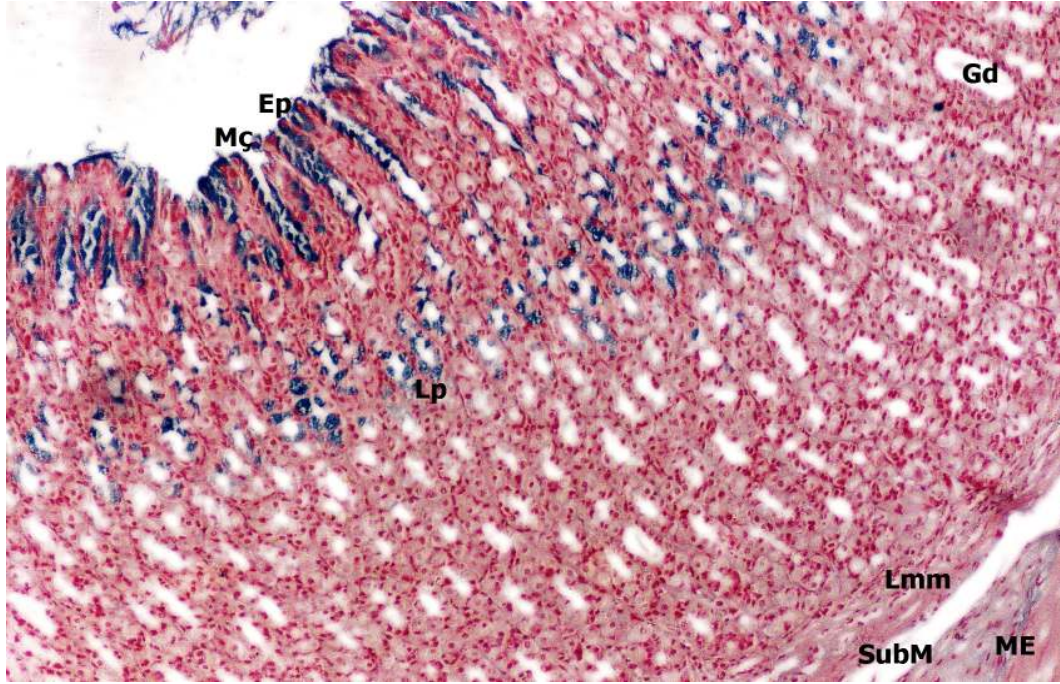
Şekil 26. E vitamini+Ülser Grubu; mide bezlerinde hafif dilatasyon dışında kontrol grubundakine yakın mide mukozası izlenmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu. (Masson Trikrom, orijinal büyütme X40).



Şekil 27. E vitamini+Ülser Grubu; mide mukozasının büyük büyütmedeki görünümü, bezlerde hafif dilatasyon ve mukus salgılayan hücreler görülmektedir. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **oklar :** Mukus hücreleri. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X80).



Şekil 28. E vitamini+Ülser Grubu; kontrol grubuna yakın mide mukoza ve submukozasının görünümü. **Ep:** Mukoza epiteli, **Lp:** Lamina propriya, **Lmm:** Muskularis mukoza, **SubM:** Submukoza. (PAS-Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).



Şekil 29. E vitamini+Ülser Grubu; mide çukurcukları ve bezlerde hafif dilatasyon dışında kontrol grubuna benzer görünüm. **Ep:** Mukoza epiteli, **Lp:** Lamina propriya, **Lmm:** Muskularis mukoza, **SubM:** Submukoza, **ME:** Muskularis eksterna. **Gd:** Gastrik bez dilatasyonu, **Mç:** Mide çukurcukları. (Alsiyan Mavisi, orijinal büyütme X40).

5. TARTIŞMA

İnsanlarda stres ülseri genellikle midenin fundus ve korpusunda, fonksiyonel oksintik glanduler mukozanın bulunduğu alanlara lokalize olan multiple, asemptomatik, superfisyel mukozal lezyonlardır (172). Stres ülseri olarak genel bir grup adı altında toplanan gastrointestinal sistemin (GİS) akut mukozal lezyonları, travma, merkezi sinir sistemi hastalıkları, yanık, şok, sepsis gibi birtakım sistemik hastalıklar ve cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkabilmektedir. 1970'lerden sonra yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler en kritik hastalara bile yaşam şansı vermeye başlamış ve bunun sonucunda strese bağlı gastrik mukozal lezyon gelişme riskinin yüksek olduğu kişi sayısında artış olmuştur (173). Bu hastalara profilaktik tedavi uygulanmaz ise % 8-25' inde GİS kanaması görülebileceği (174) ve kanamaların % 10'u için cerrahi girişim gerekebileceği öne sürülmüştür. Hem beyin nöronlarında hem de gastrointestinal traktustaki nöroendokrin hücrelerde mevcut olan pek çok peptidin (VIP, TRH, CRF, bombesin, nörotensin vb.) gastrik lezyon gelişiminde mediatör rol oynadığı bilinmektedir (175). Bununla birlikte, stres ülseri gelişimi için asit ve pepsinin varlığı bir ön gerekliliktir. Asidin miktarından ziyade, varlığı majör faktördür ve tüm deneysel modeller asidin tam olarak baskılanmasının veya nötralizasyonun stres ülseri gelişimini engelleyebileceğini ortaya koymaktadır (176).

Serbest oksijen radikallerinin, stresin oluşturduğu doku hasarının patogeneğinde önemli rolü vardır. Stres esnasında serbest oksijen radikallerinin dolaşımdaki seviyelerinin artarak etkili kan hacmini azalttığı vasküler geçirgenliği arttırarak ta gastrik mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir (177). Gastrik asid sekresyonunda artma, gastrik mukozal kan akımı azalması, prostaglandin sentezinde azalma, bikarbonat sekresyonunun azalması, mukus yapımının azalması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması stresin yol açtığı gastrik lezyonlardan sorumlu patolojik mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (178).

Dispak Das ve Ranajit K. Banerjee'nin (179), gastrik ülserasyon ve antioksidan enzimler üzerine stresin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, sıçanları iki saat süre ile soğuk uygulamasına maruz bırakarak deney hayvanlarının % 80'inde gastrik bezlerde birçok hemorajik ülser alanlarının varlığını tespit etmişlerdir. Uygulanan stresin etkisine bağlı olarak yüzey epitelinden submukozaya kadar devam eden lezyonlara dikkat çekmişlerdir.

Ayrıca mukozadan submukozaya doğru uzanan bölümde birçok hücrede meydana gelen değişikliklerle birlikte hücre sayısında azalma ve organizasyonda değişiklikler tespit etmişlerdir.

Uyguladığımız hareketsizlik+soğuk stresinin etkisine bağlı olarak bazı kesitlerde kısmi mukoza kaybı ve mukus birikiminde azalma görülürken, bazı kesitlerde lamina muskularis mukozaya kadar devam eden dolayısıyla tunika mukozayı kateden büyük mukozal doku kaybı ile beraber tipik ülseratif lezyonlar gözlenmiştir. Atipik görünümdeki, nekroza doğru giden hücresel yapılar ile karakterize olan segmental mukozal nekrozis, mukoza kaybını belirgin bir şekilde ortaya çıkarmaktadır. Stresin etkisi ile mukozal damarlardaki hemoraji, çevre bağ dokudaki iltihabi hücre infiltrasyonu damar konjesyonu ve submukozadaki ödem, ülserasyonu destekleyen değişiklikler olarak kabul edilmiştir.

Mobarok Ali Abu Taib Mohammed ve arkadaşları (180) sıçan iskemi ve reperfüzyon modelinde, mide mukozasında oluşan gastrik lezyonlara karşı selenyumun koruyucu etkisi üzerine yapmış oldukları bir çalışmada; iskemi sonrasında oluşan gastrik lezyonların ve hasarın doza bağlı olarak antioksidan etkili selenyum ile korunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar son yıllarda yapılan çalışmalarda etanol ve stres uygulaması sonucunda oluşan gastrik lezyonlarda selenyumun koruyucu etkisine işaret etmişlerdir. Bununla birlikte Narayan S. Parmar ve arkadaşlarının (181) etanol ile gastrik mukozal hasar oluşturdukları sıçan modelinde, sodyum selenit'in gastrik lezyonlarda önemli ölçüde azalmaya neden olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda sodyum selenit verilen grup, ülser grubu ile karşılaştırıldığında yüzey epitelinde kısmi korunma olmakla beraber gastrik bezlerde dilatasyon, kanama odakları, submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmesinin belirtilen çalışmalarla (180,181) uyuşmadığını, selenyumun gastrik ülserasyon üzerine tam etkili koruma sağlamadığını göstermektedir. Gastrik lezyonun iyileşmesi yönünde herhangi bir gelişme gözlenmemiştir. Hareketsizlik ve soğuk stresinde selenyumun koruyucu etkisinin kesitlerimizde belirgin olmadığını gözlemledik. Sodyum selenitin stresin yapmış olduğu mukozal hasara karşı tam bir koruma sağlamadığı, ancak mukozal lezyona karşı kısmi olarak yüzey epitelinde koruma sağladığı gözlenmiştir. Bulgularımıza göre sodyum selenit, mukozal hasarı kısmi olarak korumaktadır.

Soğuk stres uygulamasının meydana getirdiği mide mukozası hasarında gastrik asid sekresyonu artışı ve mukus azalmasına bağlı olarak oluşan gastrik lezyona karşı selenyum ve E vitamininin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (182), hem selenyumun hem de E vitamini'nin asid sekresyonunda azalmaya, mukus birikiminde artışa neden olduğu bununla birlikte mukozayı koruduğu öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda, stresin daha yoğun uygulanmasıyla birlikte selenyum + ülser grubunda mukus birikimi yüzeye yakın gastrik bezlerde izlenirken, E vitamini + ülser grubunda lamina propriyanın derinliklerine devam eden belirgin bir mukus artışı dikkatlerden kaçmamıştır. Bu sebeple, E vitamini'nin mukus birikimi açısından mukozal hasarı selenyum'a göre daha fazla koruduğu söylenebilir.

Reshma Shetty ve arkadaşlarının (183), sıçanlarda etanol ile oluşturulan gastrik ülser modelinde, mide mukoza hasarı üzerine ginkgo biloba ekstraktı'nın koruyucu etkisini inceledikleri bir çalışmada, Gbe grubu ile etanol-ülser grubunu karşılaştırdıklarında oluşan gastrik mukozal ülserasyonun Gbe ile korunduğunu ve sadece mukoza yüzey epitelinde küçük parçalar şeklinde kayıpların varlığını öne sürmüşlerdir.

E vitamini ve Gbe'nin gastrik mukoza hasarını koruyucu etkisi üzerine yapılan bir diğer çalışmada (184), gastrik mukozada stresin yapmış olduğu mukozal lezyonda gerek E vitamini'nin gerekse Gbe'nin gastrik mukozayı koruyucu etkisinin E vitamini grubunda Gbe'ye göre daha fazla olduğu, Gbe grubunda da gastrik mukozanın korunduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda, Gbe'nin, stresin oluşturduğu gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde tam bir koruma sağlamadığı, epitelde yer yer kopmaların olduğu, mukozada hemoraji, gastrik bezlerde dilatasyon ve lamina propriyada iltihabi hücre infiltrasyonuna ilaveten submukozada ödemin devam ettiğini tespit ettik. Ancak, yüzeye yakın olan bezlerde mukus birikiminin belirgin olduğu izlendi. Elde ettiğimiz bu son bulgu, Sheng-Hsuan Chen ve arkadaşları (185) tarafından yapılan etanolün indüklediği gastrik ülser üzerine Gbe'nin koruyucu etkisini inceledikleri bir araştırma ile paralellik arz etmektedir. Söz konusu çalışmada gastrik mukozada ülserle ilgili mukozal lezyonun yanında mukus birikiminin azaldığı ortaya atılmıştır. Mukus birikimindeki azalmanın ülser oluşumunun önemli bir bulgusu olduğu üzerinde duran araştırmacılar, ülser oluşumundan sonra

uyguladıkları Gbe'nin mukus birikimini önemli ölçüde koruduğunu göstermişlerdir. Çalışmamıza göre Gbe'nin hareketsizlik + soğuk stresine bağlı gelişen gastrik mukozal hasarda tam bir koruma sağladığı gösterilememiştir.

Yapılan bazı araştırmalarda stres uygulamasına maruz bırakılan sıçanlarda, gastrik lezyon sonucu oluşan ülserasyonda doza bağlı olarak melatoninin koruyucu etkisindeki başarı oranı yaklaşık olarak % 90 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (186,187). Daniela Melchiorri ve arkadaşları (188) etanolün yapmış olduğu mide hasarı üzerine melatoninin koruyucu etkisini makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, yüzeye yakın hücrelerde nekrozis, submukozada ödem ve polimorf nükleuslu lokosit infiltrasyonu gibi gastrik hasarlar skorlanmıştır. Melatonin uygulanan gruplarda etanolün vermiş olduğu gastrik hasarın önemli ölçüde azaldığı ve lokosit infiltrasyonunun önemli ölçüde düştüğünü tespit etmişlerdir. Lökosit infiltrasyonundaki bu düşme De La Lastra (189) ve arkadaşları tarafından da öne sürülmüş olup bulgularımız göz önüne alındığında bizim çalışmamız ile de paralellik göstermekteydi. Yapılan diğer bir takım çalışmalarda soğuk + hareketsizlik stresinde melatoninin doza bağlı olarak gastrik mukozayı koruma etkisinin olduğu belirtilmiştir. Benzer sonuçlar başka ülser modellerindeki çalışmalarda da ifade edilmiştir (13,190). Bandyopadhyay ve arkadaşları(152), gastrik ülserasyonu en iyi koruyan ilaçlardan birinin melatonin olduğu görüşünde birleşmişlerdir.

Melatoninin koruyucu etkisine bağlı olarak yapılan başka bir çalışmada ise (13) indometazinin teşvik ettiği gastrik hasarda melatoninin önemli bir koruma gösterdiği ortaya atılmıştır. Ercan F. ve arkadaşlarının (191) yapmış oldukları gastrointestinal mukozanın suda yüzdürme stresine bağlı hasarında melatoninin rolü başlıklı çalışmada, mide mukozasında mukus hücrelerinde dejenerasyon, gastrik bezlerde dilatasyon, damarlarda konjesyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir. Melatonin uyguladıkları grupta ise damar konjesyonunun orta derecede olduğunu, gastrik bezlerde dilatasyonun azaldığını, gastrik çukurcuklar ile birlikte epitelin düzenli olduğunu gözlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada, melatonin dozu 60 mg/kg olarak uygulanmış olup oluşan ülsera karşı koruyuculuğu değerlendirildiğinde; mukozal bütünlüğün bazı alanlarda kaybolduğu, bazı bölgelerde yüzey epitelinde kısmi dökülmelerin varlığı, bezlerdeki dilatasyonun azalmış olduğu, iltihabi hücre infiltrasyonunun azaldığı ve damarlarda konjesyon durumunun varlığı devam etmekteydi. Mukus birikimi

belirgin olarak izlenmekteydi. Böylece farklı stres modeli uygulamalarında bile melatoninin koruyucu etkisinin olduğu çalışmamızda da ortaya konulmuştur.

Krinsky N.I. adlı araştırmacı (192), E vitamini'nin tek başına veya selenyum ile birlikte bazal asid sekresyonunu ve soğuk stresinin yarattığı mukus kaybını azaltarak hasara karşı mide mukozasını koruduğunu öne sürmüştür. Çalışmamızdaki, gastrik mukozanın yüzey epiteli kontrol grubuna yakın görünümü, dağılan mukus birikimindeki artış ve bezlerdeki hafif dilatasyon E vitamini'nin mukozayı belirgin bir biçimde koruduğunu göstermektedir. Diğer taraftan Armari A. ve arkadaşları (193) gastrik ülser ile ilgili yapılan bir çalışmada, 18 saat süreyle hareketsizlik uygulamasıyla oluşturulan strese sıçanların gastrik mukozalarında ülser oluşumundan sonra E vitamini'nin koruyucu etkisinin bu stres süresince koruma sağlamadığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, hareketsizlik uygulaması 4 saat süreyle uygulanmış ve 4 saat soğuk stresine maruz bırakılan sıçanlarda ülser grubunda mukozal hasarın daha fazla görülmesiyle birlikte E vitamini verilen grupta mide mukozasında hasarın oldukça az olduğu hatta kontrol grubuna yakın bir mukozal yapının izlendiğini tespit ettik. Yapılan başka bir çalışmada soğuk + immobilizasyonla oluşturulan ülser modelinde, oluşan gastrik mukozal hasar üzerine E vitamini'nin doza bağlı olarak (1,5,25 mg/kg) koruyucu etkisi araştırılmış, 5 mg/kg uygulanan grupta mukus birikimi ve mukozal yapının kısmen korunduğu tespit edilmiştir (194). Çalışmamızda, stres etkisinin yapmış olduğu gastrik mukozal hasarı E vitamini'nin (60 mg/kg) önlediği kesitlerimizde gözlenmiştir.

Baki A. ve arkadaşları (195) 24 saat aç bıraktıktan sonra 4 saat süreyle hareketsizlik stresi uyguladıkları sıçanlarda oluşturdukları gastrik hasarı önlemek için 100 mg/kg dozunda E vitamini kullanmışlar ve buna göre E vitamini'nin hareketsizlik stresine karşı mide mukozasını % 48 oranında koruduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan 60 mg/kg E vitamini dozunun gastrik mukozayı korumada önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Buna göre diğer gruplardaki mukozal hasarlarla karşılaştırıldığında E vitamini'nin hareketsizlik + soğuk stresi üzerine en etkili antioksidan madde olarak kullanılacağı sonucuna varılmıştır.

6.SONUÇ

1. Verilen tüm ilaçlar (Selenyum, Gingko biloba, Melatonin, E vitamini), soğuk ve hareketsizlik stresi ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde az veya çok etkili bulunmuş olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mikroskobik olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

2. Melatonin, stres ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde E vitamini'ne yakın derecede etkinlik göstermektedir.

3. Stres ile oluşturulan mide lezyonlarının oluşumunun önlenmesinde en etkili ilacın E vitamini (α - tokoferol) olduğu görülmüştür.

7.KAYNAKLAR

1. Lau WL, Lam PY. Stress induced gastric ulceration: It's aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 257-262.
2. Gottlieb JE, Menashe PI, Cruz E. Gastrointestinal complications in critically ill patients: the intensivists' overview. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 227-38.
3. Marrone GO, Silen W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute mucosal lesions. *Clin Gastroenterol* 1984;13: 635-50.
4. Brooks FP. The pathophysiology of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30(11):15-29.
5. Szabo S. Gastroduodenal mucosal injury-acute and chronic: Pathways, mediators, and mechanism. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:1-8.
6. Moutairy A.K, Tariq M, Effect of vitamin E and selenium on hypothermic restrain stress and chemically induced ulcers. *Dig Dis SCI* 1996; 4/(6) 1165-71.
7. Aase S. Disturbances in the balance between aggressive and protective factors in the gastric and duodenal mucosa. *Scand J. Gastroenterol* 1985; 24: 17-23.
8. Kautman LG, Steinbach HJ. Gastric bicarbonate secretion: Effects of pH and topical 16-16 dimethyl prostaglandin E2. *Surgery* 1984; 89: 324-8.
9. McCarthy M. Mechanism of mucosal injury and healing: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 208:24-29.
10. Mahmudt D.L, Scott I, Bjarnas. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 211-213.
11. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 160, 1-40.
12. Cadenas, E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 1997; 6, 391-397.
13. Alarcon de la Lastra C, Motilva V, Martin MJ, Nieto A, Barranco MD, Cabeza J, Herrerias JM. Protective effect of melatonin on indomethacin-induced gastric injury in rats. *J Pineal Res* 1999; 26:101-107.
14. Brzozowski, T., P.C. Konturek, S.J. Konturek, R. Pajdo, W. Beilanski, I. Brzozowska, J. Stachura, E.G. Hahn The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J. Pineal Res.* 1997; 23:79-89

15. Thomas Garrick, Sally Buack, and Paul Bass. Gastric motility is a major factor in cold restraint-induced lesion formation in rats. American Physiological Society 1986; 191-199.
16. Principles of Anatomy and Physiology, Gerard J.Tortora, Nicholas P.Anagnostakos, Fifth Edition, Harper - Row, New York, 1987; 603.
17. Kaplan A, Alaittin E, Anatomi ders kitabı 1.Cilt Güneş Kitabevi 2.Baskı, Ankara 1997; 304-308.
18. Langman's Medical Embryology, T.W. Sadler, 10 th Edition, Lippincott Williams - Wilkins, 2006; USA, 14; 203.
19. M. Che´nard, J.R. Basque, P. Chailler, J.F. Beaulieu, D. Me´nard, *Anat Embryol* 2000; 202: 223–233.
20. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina, Fifth Edition, Histology, Lippincott Williams - Wilkins, USA, 2006; 17; 524-535.
21. William K. Ovalle, Patrick C. Nahirney, Netter Temel Histoloji, 1. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2009; 13; 286-294.
22. A.L.Kierszenbaum, Histoloji ve Hücre Biyolojisi, 1. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006; 15; 409-420.
23. Kasper L.D, Braunwald E, Fauci S.A, Hauser L.S, Longo L.D, Jameson L.J, Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York, McGraw-Hill, 2005; 1747.
24. L.C. Junqueira, J. Carneiro, Temel Histoloji, 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006; 15; 299-307.
25. Karam SM: Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. IV. Bidirectional migration of parietal cells ending in their gradual degeneration and loss. *Anat Rec* 1993; 236:314-332.
26. Tatematsu M, Fukami H, Yamamoto M, Nakanishi H, Masui T, Kusakabe N, Sakakura T. Clonal analysis of glandular stomach carcinogenesis in C3H/ HeN BALB/c chimeric mice treated with N-methyl-N-nitrosourea. *Cancer Lett* 1994; 83: 37–42.
27. Grossman MI (ed): Peptic Ulcer: A Guide for the Practicing Physician. Chicago, Year Book, Medical Publisher, 1981; 1-35.
28. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al: Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*, 1992; 116:705–708.

29. Marshall BJ: *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89(Suppl):116–128.
30. Kurata JH, Nogawa AN: Meta-analysis of risk factors for peptic ulcers: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. J Clin Gastroenterol, 1997; 24: 2–17.
31. Moody FG, Cheung LY. Stress ulcer: Their pathogenesis, diagnosis and treatment. Surg Clin North Am 1976; 56:1469-78.
32. Cheung LY, Chang N. The role of gastric mukosal blood flow and H⁺ back diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. J Surg Res 1977; 22: 357-61.
33. Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, Pickard W, Granger DN. Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. Gastroenterology 1986;90:362-7.
34. Smith P, O'brien P, Fromm D, Silen W. Secretory state of gastric mucosa and resistance to injury by exogenous acid. Am J Surg 1977;133:81-5.
35. Flemstrom G, Garner A: Gastroduodenal HCO₃ transport: Characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. Am J Physiol, 1982;242:183-193.
36. Scheiman JM, Kraus ER, Boland CR: Regulation of canine gastric mucin synthesis and phospholipid secretion by acid secretagogues. Gastroenterology, 1992;103-1842-1850.
37. Quigley EMM, Turnberg LA: pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo: Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. Gastroenterology, 1987;92:1876-1884.
38. Wallace JL, McKnight GW: The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat: A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and endothelin. Gastroenterology, 1990; 99:295–304.
39. Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, et al: Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. Gastroenterology, 1996; 110:705–716.
40. Chen MC, Chang A, Buhl T, et al: Apical acidification induces paracellular injury in canine gastric mucosal monolayers. Am J Physiol, 1994; 267:1012–1020.

- 41.** Kaneko K, Guth PH, Kaunitz JD: Na^+/H^+ exchange regulates intracellular pH of rat gastric surface cells in vivo. *Pflugers Arch*,1992; 421:322–328.
- 42.** Feil W, Klimesch S, Karner P, et al: Importance of an alkaline microenvironment for rapid restitution of the rabbit duodenal mucosa in vitro. *Gastroenterology*, 1989; 97:112–122.
- 43.** Barnard JA, Beauchamp RD, Russell WE, et al: Epidermal growth factor–related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterology*, 1995; 108:564–580.
- 44.** Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of the acid secretory state on intramural pH of rabbit gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1978; 75:641–648.
- 45.** Schoen RT, Vender RJ: Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med*, 1989; 86:449–458.
- 46.** Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*,1999;340:1888-1899.
- 47.** Rich M, Scheiman JM: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: Mechanisms and prevention. *Semin Arthritis Rheum*, 2000;30:167-179.
- 48.** Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient.*Gastroenterology*,2001;120:594-606.
- 49.** Cooper RG, Dockray GJ, Calam J, Walker R: Acid and gastrin responses during intragastric titration in normal subjects and duodenal ulcer patients with G-cell hyperfunction. *Gut*,1985;26:232-236.
- 50.** Annibale B, de Magistris L, Corleto V, et al: Zollinger-Ellison syndrome and antral G-cell hyperfunction in patients with resistant duodenal ulcer disease.*Aliment Pharmacol Ther*,1994;8:87-93.
- 51.** Svanes C, Soreide JA, Skarstein A, et al: Smoking and ulcer perforation. *Gut*,1997;2177-180.
- 52.** Sonnenberg A, Muller-Lissner A, Vogel E, et al: Predictors of duodenal ulcer healing and relapse.*Gastroenterology*,1981;81:1061-1067.
- 53.** Cryer B, Lee E, Feldman M: Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: Roles of smoking and aging. *Ann Intern Med*, 1992;116:636-640.

- 54.** Ainsworth MA, Hogan DL, Koss MA, Isenberg JI: Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Ann Intern Med*, 1993; 119:882–886.
- 55.** Bauerfeind P, Cilluffo T, Fimmel CJ, et al: Does smoking interfere with the effect of histamine H₂-receptor antagonists on intragastric acidity in man? *Gut*, 1987; 28: 549–556.
- 56.** Bateson MC: Cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection. *Postgrad Med J*, 1993; 69: 41–44.
- 57.** Peterson WL, Barnett C, Walsh JH: Effect of intragastric infusions of ethanol and wine on serum gastrin concentration and gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 1986; 91: 1390–1395.
- 58.** Tarnawski A, Brzozowski T, Sarfeh IJ, et al: Prostaglandin protection of human isolated gastric glands against indomethacin and ethanol injury: Evidence for direct cellular action of prostaglandin. *J Clin Invest*, 1988; 81:1081–1089.
- 59.** Stern AI, Hogan DL, Isenberg JI: A new method for quantitation of ion fluxes across in vivo human gastric mucosa: Effect of aspirin, acetaminophen, ethanol, and hyperosmolar solutions. *Gastroenterology*, 1984; 86:60–70.
- 60.** Bonnevie O: Causes of death in duodenal and gastric ulcer. *Gastroenterology*, 1977; 73:1000–1004.
- 61.** McArthur K, Hogan D, Isenberg JI: Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, 1982; 83:199–203.
- 62.** Walker P, Feldman M: Psychosomatic aspects of peptic ulcer disease: A multifactorial model of stress. *Gastroenterol Int*, 1992; 5:33–47.
- 63.** Feldman M: Mental stress and peptic ulcers: An earthshaking association. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 291–292.
- 64.** Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al: Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: Increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 311–316.
- 65.** Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM, et al: Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I: An inherited autosomal dominant disorder. *N Engl J Med*, 1979; 300:63–66.
- 66.** Parente F, Maconi G, Sngaletti O, et al: Behaviour of acid secretion, gastrin release, serum pepsinogen I, and gastric emptying of liquids over six months from

eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A controlled study. *Gut*, 1995; 37:210–215.

67. Rotter JI: Peptic ulcer. In Emery AEH, Rimo DL (eds): *The Principles and Practice of Medical Genetics*. New York, Churchill Livingstone, 1983; 863–878.

68. Boren T, Falk P, Roth KA, et al: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, 1993; 262:1892–1895.

69. Hein HO, Suadcani P, Gyntelberg F: Genetic markers for peptic ulcer: A study of 3387 men aged 54 to 74 years. The Copenhagen Male Study. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32:16–21.

70. Kang JY, Yap I, Guan R, Tay HH: Acid perfusion of duodenal ulcer craters and ulcer pain: A controlled double-blind study. *Gut*, 1986; 27:942–945.

71. Isenberg JI, Peterson WL, Elashoff JD, et al: Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1983; 308:1319–1324.

72. Horrocks JC, De Dombal FT: Clinical presentation of patients with "dyspepsia": Detailed symptomatic study of 360 patients. *Gut*, 1978; 19:19–26.

73. Pounder R: Silent peptic ulceration: Deadly silence or golden silence. *Gastroenterology*, 1989; 96: 626–631.

74. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, İç Hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007; 9: 782-794.

75. Langtry HD, Grant SM, Goa KL: Famotidine: An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*, 1989; 38: 551–590.

76. Richter JM, Colditz GA, Huse DM, et al: Cimetidine and adverse reactions: A meta-analysis of randomized clinical trials of short-term therapy. *Am J Med*, 1989; 87: 278–284.

77. Lew EA: Pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999; 13(Suppl 5):11–16.

78. Peterson WL, Sturdevant RAL, Frankl HD, et al: Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Engl J Med*, 1997; 297: 341-345.

79. Haglund U: Stress ulcers. *Scand J Gastroenterol*, 1990; 25(Suppl 175): 27–33.

80. Beejay U, Wolfe MM: Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000; 29: 309–336.

- 81.** Peura DA, Johnson LF: Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med*, 1985; 103:173–177.
- 82.** Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 1994; 330:377–381.
- 83.** Tryba M, Cook D: Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*, 1997; 54:581–596.
- 84.** Soderstrom CA, Ducker TB: Increased susceptibility of patients with cervical cord lesions to peptic gastrointestinal complications. *J Trauma*, 1985; 25:1030–1038.
- 85.** Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Jama*, 1996; 275:308–314.
- 86.** Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE: Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci*, 1997; 42: 1255–1259.
- 87.** Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A: Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: A frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet*, 1982; 1:242–245.
- 88.** McCord, J. M., Fridovich, I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J. Biol. Chem*, 1969; 244: 6049–6055.
- 89.** Mittal, C. K., Murad, F. Activation of guanylate cyclase by superoxide-dismutase and hydroxyl radical—Physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977; 74: 4360–4364.
- 90.** Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 160: 1–40.
- 91.** Ridnour, L. A., Isenberg, J. S., Espey, M. G., Thomas, D. D., Roberts D. D., Wink, D. A. Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102: 13147–13152.
- 92.** Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 47–95.

- 93.** Muller, F. L, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 49064–49073.
- 94.** Miller, D. M, Buettner G. R, Aust S. D. Transition metals as catalysts of “autoxidation” reactions. *Free Radic. Biol. Med.* 1990; 8: 95–108.
- 95.** Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free. Radic. Res.* 1998; 28: 601–609.
- 96.** Kovacic P, Pozos R. S, Somanathan R, Shangari N, O’Brien P. J. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free radicals, and structure–activity relationships. *Curr. Med. Chem.* 2005;12: 2601–2623.
- 97.** McCord J. M, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*, 1969; 244: 6049–6055.
- 98.** Marklund S. L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung. *Biochem J*, 1984; 220: 269–272.
- 99.** Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequencespecific binding. *J. Mol. Biol.* 2000; 304: 55–68.
- 100.** Liochev S. I, Fridovich I. The role of O₂ in the production of HO: In vitro and in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 1994; 16: 29–33.
- 101.** Valko M, Morris H, Cronin M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12: 1161–1208.
- 102.** Kakhlon O, Cabantchik Z. I. The labile iron pool: Characterization, measurement, and participation in cellular processes. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 1037–1046.
- 103.** De Grey A. D. N. J. HO₂•: The forgotten radical. *DNA Cell Biol.* 2002; 21: 251–257.
- 104.** Aikens J, Dix T. A. Perhydroxyl radical (HOO•) Initiated lipid-peroxidation. The role of fatty-acid hydroperoxides. *J. Biol Chem.* 1991; 266: 15091–15098.
- 105.** Vorbach C, Harrison R, Capecchi M. R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003; 24: 512–517.
- 106.** Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes C. J, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266: 37–56.

- 107.** DeCoursey T. E, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2173–2193.
- 108.** Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 190–195.
- 109.** Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci.* 1999; 65: 1865–1874.
- 110.** Koshland D. E. The molecule of the year. *Science*, 1992; 258: 1861.
- 111.** Chiueh C. C. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 890: 301–311.
- 112.** Ridnour L. A, Thomas D. D, Mancardi D, Espey M. G, Miranda K. M, Paolocci N, et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. *Biol chem.* 2004; 385: 1-10.
- 113.** Carr A, McCall M. R, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species-reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1716–1723.
- 114.** Valko M, Rhodes C. J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 160: 1–40.
- 115.** Halliwell B, Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine (3rd ed.). Oxford University Press, Inc. New York 1999; 105-245.
- 116.** Siems W. G, Grune T, Esterbauer H. 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. *Life Sci.* 1995; 57: 785–789.
- 117.** Marnett L.J. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mut. Res-Fund. Mol. Mech Mutagen.* 1999; 424: 83–95.
- 118.** Stadtman E. R. Role of oxidant species in aging. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1105–1112.
- 119.** Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, et al. Proteins as biomarkers of oxidative/ nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom. Rev.* 2005; 24: 55–99.
- 120.** Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 1997; 6: 391–397.
- 121.** Shen D, Dalton T. P, Nebert D. W, Shertzer H. G. Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 25305–25312.

- 122.** Jones D. P, Carlson J. L, Mody V. C, Cai J. Y, Lynn M. J, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 625–635.
- 123.** Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement glutathione and glutathione-related enzymes. *J. Nutr.Biochem.* 2005; 16: 577-586.
- 124.** Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clin. Chim.Acta.* 2003; 333: 19–39.
- 125.** Gladyshev VN, Hatfield DL. Selenocysteine-containing proteins in mammals. *J Biomed Sci*,1999; 6:151–160.
- 126.** Seko Y, Imura N. Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity. *Biomed Environ Sci*,1997; 10:333–339.
- 127.** Björnstedt M, Odlander B, Kuprin S, Claesson H–E, Holmgren A. Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipooxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron. *Biochemistry*,1996; 35: 8511–8516.
- 128.** Güneli E, Çiçek R, Canoruç N, Kelle İ, Akkoç H, Dursun M. İmmobilizasyon+Soğuk Stresine Maruz Kalan Sıçanlarda Karaciğer Lipit Peroksidasyonu Düzeyine Vitamin E, Selenyum ve Allopurinolün Etkileri. *T Klin J Gastroenterohepatol* 2003 14:167-172.
- 129.** Bayer E, Giesecke H, Krauss P, Röder A. Transition metal complexes of thiol compounds. In: Flohé L, Benöhr HC, Sies H, Waller HD, Wendel A, eds. *Glutathione*. Stuttgart: Georg Thieme, 1974; 34–44.
- 130.** Schoneich C, Narayanaswami V, Asmus KD, Sies H. Reactivity of ebselen and related selenoorganic compounds with 1,2-dichloroethane radical cations and halogenated peroxy radicals. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 282: 18–25.
- 131.** Maiorino M, Roveri A, Ursini F. Antioxidant effect of ebselen (PZ51): peroxidase mimetic activity on phospholipid and cholesterol hydroperoxides vs. free radical scavenger activity. *Arch Biochem Biophys*,1992; 295: 404–409.
- 132.** Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*,1997; 6: 391–397.
- 133.** Chaudiere J, Yadan J–C, Erdelmeier I, Tailhan–Lomont C, Moutet M. Design of new selenium-containing mimics of glutathione peroxidase. In: Paoletti R ed. *Oxidative Processes and Antioxidants*. New York: Raven, 1994;165–184.

- 134.** Rocher C, Lalanne JL, Chaudière J. Purification and properties of a recombinant sulfur analog of murine selenium–glutathione peroxidase. *Eur J Biochem*,1992; 205: 955–960.
- 135.** Brigelius–Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *Faseb J* 1999; 13:1145–1155.
- 136.** Van Gossum A, Shariff R, Lemoyne M, Kurian R, Jeejeebhoy K. Increased lipid peroxidation after lipid infusion as measured by breath pentane output. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1394–1399.
- 137.** Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995; 49: 345–361.
- 138.** Baltacı E. Doğal E Vitamini Hayat İksiri.1. Baskı. İstanbul 1995; 1-50.
- 139.** Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants [published erratum appears in *Food Chem Toxicol* 1994 Dec; 32:1185]. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 671–683.
- 140.** Machlin LJ. Vitamin E. In: *Handbook of Vitamins*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1991:99–144. nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 510–515.
- 141.** Horwitt MK. Interpretations of requirements for thiamin, riboflavin, niacin–tryptophan, and vitamin E plus comments on balance studies and vitamin B-6. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 973–985.
- 142.** Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Taylor JO, Hennekens CH. Vitamins A, E, and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 559–566.
- 143.** Cahill GM, Grace MS, Besharse JC. Rhythmic regulation of retinal melatonin: metabolic pathways, neurochemical regulation and the ocular circadian clock. *Cell Mol Neurobiol*,1991; 11: 529–535.
- 144.** Mhatre MC, van Jaarsveld AS, Reiter RJ. Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation. *Biochem Biophys Res Commun*,1988; 153:1186–1192.
- 145.** Huether G. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann NY Acad Sci*,1994; 719: 146–151.
- 146.** Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrin Rev*,1991; 12: 151–180.

- 147.** Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Allegra M, Hardeland R. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 181–97.
- 148.** Murch SJ, Simmons CB, Saxena PX. Melatonin in feverfew and other medicinal plants. *Lancet*,1997; 350:1598–1599.
- 149.** Guerrero JM, Rafii-el-Idrissi M, Garcia-Pergañeda A, Garcia-Maurino S, Gil-Haba M, Pozo D, Calvo JR. Mechanisms of action of melatonin on human immune system, membrane and nuclear receptors. In: Maestroni GJM, Conti A, Reiter RJ, eds. *Therapeutic Potential of Melatonin*. Basel: Karger, 1997; 43–51.
- 150.** Ebadi M, Samejima M, Pfeiffer RF. Pineal gland in synchronizing and refining physiological events. *News Physiol Sci*,1993; 8: 30–33.
- 151.** Brömme HJ, Mörke W, Peschkel E, Ebelt H, Peschke D. Scavenging effect of melatonin on hydroxyl radicals generated by alloxan. *J Pineal Res*,2000; 29: 201–209.
- 152.** Bandyopadhyay D, Biswas K, Bandyopadhyay V, Reiter RJ, Banerjee RK. Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J Pineal Res*,2000; 29: 143–151.
- 153.** Cagnoli CM, Atabay C, Kharlamova E, Manev H. Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis. *J Pineal Res*,1995, 18: 222–226.
- 154.** King M, Scaiano JC. The excited states of melatonin. *Photochem Photobiol*,1997; 65: 538–542.
- 155.** Zhang H, Squadrito GL, Uppu R, Pryor WA. Reaction of peroxynitrite with melatonin: a mechanistic study. *Chem Res Toxicol*,1999; 12: 526–534.
- 156.** Antolin I, Rodriguez C, Sainz RM, Mayo JC, Aria H, Kotler M, Rodriguez-Colunga MJ, Tolivia D, Menendez-Pelaez A. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidative enzymes. *Faseb J*,1996; 10: 882–890.
- 157.** Montilla P, Tunez I, Munoz MC, Soria JV, Lopez A. Antioxidative effect of melatonin in rat brain oxidative stress induced by Adriamycin. *J Physiol Biochem*,1997; 53: 301–306.
- 158.** Pablos MI, Agapito MT, Gutierrez R, Recio JM, Menendez-Pelaez A. Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks. *J Pineal Res*,1995; 19: 111–115.

- 159.** Pablos MI, Guerrero JM, Ortiz GG, Agapito MT, Reiter RJ. Both melatonin and a putative nuclear melatonin receptor agonist CGP 52608 stimulate glutathione peroxidase and glutathione reductase activities in mouse brain in vivo. *Neuroendocrinol Lett*, 1997; 18: 49–58.
- 160.** Pierrefiche G, Laborit H. Oxygen radicals, melatonin and aging. *Exp Gerontol*, 1995; 30: 213–227.
- 161.** Pozo D, Reiter RJ, Calvo JM, Guerrero JM. Physiological concentrations of melatonin inhibit nitric oxide synthase in the cerebellum. *Life Sci*, 1994; 55: 455–460.
- 162.** Pozo D, Reiter RJ, Calvo JM, Guerrero JM. Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin. *J Cell Biochem*, 1997; 65: 430–442.
- 163.** Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Pappolla MA, Acuña–Castroviejo D. Prophylactic actions of melatonin in oxidative neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci*, 1997; 825: 70–78.
- 164.** Khan R, Daya S, Potgieter B. Evidence for a modulation of the stress response by the pineal gland. *Experientia*, 1990; 46: 860–862.
- 165.** Khan R, Burton S, Morley S, Daya S, Potgieter B. The effect of melatonin on formation of gastric stress lesions in rats. *Experientia*, 1990; 46: 88–89.
- 166.** Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowski I, Stachura J, Hahn EG. The role of melatonin and l-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J. Pineal Res.* 1997; 23: 79–89.
- 167.** Das D, Bandyopadhyay D, Bhattacharjee M, Banerjee RK. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radic Biol Med*, 1997; 23: 8–18.
- 168.** Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JRC, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclooxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: relationship to antioxidant activity and to iron-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 1673–81.
- 169.** Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM, Henriques AT. The antioxidant activity of standardized extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) in rats. *Phytother Res* 2001; 15: 449–51.

- 170.** Christen Y, Maixent JM. What is Ginkgo Biloba extract EGB 761? An overview from molecular biology to clinical medicine. *Cell Mol Biol* 2002; 48;6: 601-611.
- 171.** Laboratory Methods in Histotechnology, Edna B. Prophet, Bob Mills, Jacquelyn B. Arrington, Leslie H. Sobin, M.D, Published by the American Registry of Pathology Washington D.C. 1992; 151-156.
- 172.** Jeffrey P, Lefton HB, Braden GL. Cytoprotection and stress ulceration. *Med. Clin. North Am.* 1991; 75: 853-63.
- 173.** Tryba M. Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated Intensive Care Unit patients: sucralfate versus antacids. *Am J Med* 1987; 83(suppl 3B): 117-124.
- 174.** Brasalier RS, Grendel JH, Cello JP, Meyer AA. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83: 110-116.
- 175.** De Boer SF, Van Der Gijten J, Slangen JL. Brain benzodiazepine receptor-mediated effects on plasma catecholamine and corticosterone concentrations in rats. *Brain Res Bull* 1990; 24: 843-847.
- 176.** McGugan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: principles of internal medicine. Harrison TR (Eds.) 1991; 1229-1251.
- 177.** Hirota M, Inoue M, Ando Y et al. Inhibition of stress induced gastric mucosal injury by a long acting superoxide dismutase that circulates bound to albumin. *Arch Biochem Biophys.* 1990; 280: 269-273.
- 178.** Rees W, Turnberg LA. Mechanism of gastric mucosal protection: A role for mucus bicarbonate barrier. *Clin Sci* 1982; 62: 343-8.
- 179.** Dipak Das and Ranajit K. Banerjee. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1993; 125: 115-125.
- 180.** Mobarok Ali AM, Al-Rashed RS, Al-Swayeh OA, Al-Humayyd MS, Mustafa AA, Al-Tuwaijiri AS. Selenium protects against ischemia-reperfusion induced gastric lesions in rats. *Saudi J Gastroenterol* 1997; 3: 125-9.
- 181.** Narayan S. Parmar, Mohammad Tariq and Abdulrehman M. Ageel. Gastric anti-ulcer and cytoprotective effect of selenium in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology.* , 1988; 92,1: 122-132.

- 182.** Ahmad R, Al-Moutairy and Mohammad Tariq. Effect of vitamin E and selenium on hypothermic restraint stress and chemically-induced ulcers. *Digestive Diseases and Sciences*. 1996; 41, 6: 1165-1171.
- 183.** Reshma Shetty, K. Vijay Kumar, M.U.R. Naidu, K.S. Ratnakar. Effect of ginkgo biloba extract on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats. *Indian Journal of Pharmacology* 2000; 32: 313-317.
- 184.** Çetin M, Özbakır Ö, Konaş O, Taşkan H, Yücesoy M. Protective effects of vitamin E and ginkgo biloba extract on stress induced gastric mucosa injury in rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2001; 2, 1: 23-28.
- 185.** Sheng-Hsuan Chen, Yu-Chih Liang, Jane CJ Chao, Li-Hsueh Tsai, Chun-Chao Chang, Chia-Chi Wang, Shiann Pan. *World J Gastroenterol* 2005; 11(24): 3746-375.
- 186.** Debashis Bandyopadhyay, Arun Bandyopadhyay, Pratap K. Das and Russe J. Reiter. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage, *J. Pineal Res.* 2002; 33:1–7.
- 187.** Ganguly K, Maity P, Reiter RJ, Swarnakar S. Effect of melatonin on secreted and induced matrix metalloproteinase-9 and -2 activity during prevention of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Pineal Res* 2005; 39: 307-315.
- 188.** Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *British Journal of Pharmacology*, 1997; 121: 264-270.
- 189.** De La Lastra C.A, J. Cabeza V Motilva M.J. Martin. Melatonin protects against gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *J. Pineal Res.* 1997; 23: 47-52.
- 190.** Brzozowski T, P.C. Konturek S.J. Konturek R. Pajdo W. Beilanski I. Brzozowska J. Stachura E.G. Hahn. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J. Pineal Res.* 1997; 23: 79-89.
- 191.** Feriha Ercan, Şule Çetinel, Gazi Contuk, Esra Çikler and Göksel Şener. Role of melatonin in reducing water avoidance stress-induced degeneration of the gastrointestinal mucosa, *J. Pineal Res.* 2004; 37: 113–121.
- 192.** Krinsky N.I. Antioxidant functions of caretenoids. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 7(6): 617-635.
- 193.** Armari A, Campmany L, Borrás M and Hidalgo J. Vitamin E supplemented diets reduce lipid peroxidation but do not alter either pituitary-adrenal, glucose,

and lactate responses to immobilization stress or gastrik ulceration. Free Radical Research. 1990; 9, 2: 113-118.

194. Kevser Erol, Serkan Boydağ, Fatma Sulta Kılıç, Varol Şahintürk, Duygu Koyuncu, Ergin Açıkalın. The Effects of Alpha-Tocopherol on Stress-Induced Ulcers in Rats. T. Klin. J. Med. Res. 2001; 19: 140-145.

195. Baki A, Aslan M, Reis A, Uzun Y, Sarı M, Kapıcıoğlu S. Effect of vitamin E on stress induced gastric mucosal injury in rats. T. Klin. Gastrohepatol. 2000; 11: 1-4.