

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

STRES GASTRİTİSİ PROFLAKSİSİNDE MİSOPROSTOL,
SUCRALFATE VE VİTAMİN E'NİN YERİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Y. Doç. Dr. Avni GÖKALP

Dr. M. Oral KILINÇ
(UZMANLIK TEZİ)
GAZİANTEP/1994

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
1. İÇİNDEKİLER	ii
2. TABLOLARIN LİSTESİ	iii
3. ŞEKİLLERİN LİSTESİ	iv
4. RESİMLERİN LİSTESİ	v
5. GİRİŞ VE AMAÇ	1
6. GENEL BİLGİLER	3
A. MDA (malondialdehit)	15
B. Misoprostol	16
C. Sucralfate	18
D. Vitamin E	19
7. GEREÇ VE YÖNTEM	20
8. BULGULAR	25
A. Ülser Skoru	25
B. MDA	47
C. pH	50
D. Total Asit Miktarı	54
9. TARTIŞMA	58
10. SONUÇ	67
11. ÖZET	68
12. SUMMARY	69
13. KAYNAKLAR	70

TABLolarIN LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Grub A (kontrol) ülser skoru	34
Tablo 2. Grub B (stres-kontrol) ülser skoru	35
Tablo 3. Grub C (stres+misoprostol 100 µg/kg) ülser skoru	36
Tablo 4. Grub D (stres+misoprostol 200 µg/kg) ülser skoru	37
Tablo 5. Grub E (stres+sucralfate 200 mg/kg) ülser skoru	38
Tablo 6. Grub F (stres+sucralfate 500 mg/kg) ülser skoru	39
Tablo 7. Grub G (stres+vitamin E 100 mg/kg) ülser skoru	40
Tablo 8. Grub H (stres+vitamin E 200 mg/kg) ülser skoru	41
Tablo 9. Ülser skorlarının istatistiksel değeriendirmeesi	46
Tablo 10. Mide dokusunda MDA değerieleri	48
Tablo 11. MDA değerielerinin istatistiksel değeriendirmeesi	50
Tablo 12. Mide pH değerieleri	51
Tablo 13. Mide pH değerielerinin istatistiksel değeriendirmeesi	53
Tablo 14. Total asit miktarları	55
Tablo 15. Total asit miktarlarının istatistiksel değeriendirmeesi	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Stres ülser mekanizması	4
Şekil 2. Misoprostol-reseptör ilişkisi	17
Şekil 3 Grub B: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	42
Şekil 4 Grub C: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	42
Şekil 5. Grub D: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	43
Şekil 6. Grub E: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	43
Şekil 7. Grub F: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	44
Şekil 8. Grub G: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	44
Şekil 9. Grub H: ülser skorlarının grub içinde dağılımı	45
Şekil 10. Mide MDA değerleri (nmol/L)	49
Şekil 11. Mide pH değerleri	52
Şekil 12. Total asit miktarları	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1. A grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	26
Resim 2. B grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	27
Resim 3. C grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	28
Resim 4. D grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	29
Resim 5. E grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	30
Resim 6. F grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	31
Resim 7. G grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	32
Resim 8. H grubunun makroskopik ve mikroskopik görünümü	33

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Major cerrahi girişimler, şok, sepsis, geniş yanıklar, multiple organ yetmezlikleri, merkezi sinir sistemi lezyon ve cerrahi girişimi sonrası gastroduodenal mukozada oluşan stres gastritlerinin etiopatogenezi günümüze kadar geniş biçimde tartışılmasına rağmen hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak mide asit-pepsin sekresyonu ve H^+ iyon back-difüzyonunun artması, mukozal hücrelerde iskemi ve enerji defisiti, gastrik mukozal bariyerin bozulması gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (1,2,3,). Stres gastritisine bağlı gelişen üst gastrointestinal sistem kanamalarının mortalitesi oldukça ciddi boyutlarda olduğundan bu durumun profilaksisi de önem kazanmaktadır (4,5).

Klasik olarak, antiasitler ve H_2 reseptör blokerleri ayrı ayrı ve birlikte kullanılmaktadır. Ancak elde edilen sonuçlar bütünüyle tatmin edici nitelikte değildir (3).

Son yıllarda asit-peptik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanan sucralfate'ın özellikle mukozal protektif etkisinin olduğu bilinmekte ve stres gastriti profilaksi ve tedavisinde etkinliği yaygın kabul görmektedir (6).

E grubu prostaglandinler gastrik mukozal protektif özelliğinden dolayı stres gastriti tedavi ve profilaksisine yeni girmiştir. Bu konuda özellikle prosta glandin E_2 (PGE_2) ile yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen;

prostaglandin E₁ (PGE₁) ile yapılmış pek fazla çalışmaya rastlanmamıştır (7). Vitamin E'nin de stres gastritlerinde koruyucu rolünün olduğuna ilişkin sınırlı çalışmalar vardır (8).

Bu araştırma, stres gastritisi profilaksisinde; koruyucu etkisi olduğu bilinen sucralfate ile PGE₁ analogu misoprostol ve antioksidan sitoprotektif ajan olan Vitamin E'nin etkilerini, karşılaştırmalı olarak ortaya koymak üzere planlandı.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

Major ameliyatlar, yanıklar, kırıklar, sepsis, multiple organ yetmezlikleri, merkezi sinir sistemi lezyon ve cerrahi girişimleri sonrasında veya üremi, sarılık yahut alkol, salisilat, steroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların alınması durumlarında gastroduodenal mukozada oluşan çok sayıdaki yüzeyel erezyonlar stres gastriti olarak isimlendirilir (1-3, 9-11).

Stres gastriti 1772'den beri bilinmekte olup, 1823'de Swan, 1842'de Curling, bu durumun yanık sonrası geliştiğini bildirmişlerdir. Stres gastritlerinin 1867'de Billroth sepsisle, 1932'de Cushing hipotalamik lezyonlarla ilişkisini göstermişlerdir. Selye bu lezyonlardan sonra gelişen mukozal zedelenmeye **stres ülseri** adını vermiştir (12-15),.

Stres gastritlerinde lezyonlar, çok sayıda yüzeyel, peteşi, erezyon, ülser halinde primer olarak fundusta görülür (2,3).

Histolojik olarak, yüzeyel epitelin deskuamasyonu mukozal hemoraji, submukozada ödem ve inflamasyonla belgindirler (16).

Etkenlere göre minimal morfolojik farklılıklar göstermekle birlikte etiopatogenez hemen hepsinde aynıdır. Stres gastritlerinin oluş mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir (2).

Vücuttaki fizyolojik fonksiyonların; beyindeki yüksek merkezler, otonomik sinir sistemi ve hormonal sekresyonla etkilenebildiği bilinmektedir. Stres ise bunların hepsini etkilemektedir. Stres şartlarında en çok etkilenen organ midedir (17).

Stres gastritinin gelişiminde, Anterior hipotalamo-vagal sistem, posterior hipotalamo-sempatik aks ve posterior hipotalamo-hipofiz-adrenal sistemi olaya katılmaktadır (18).

Nishizaki ve Watanabe (19) yaptıkları deneysel bir çalışmada, anterior ve posterior hipotalamusun direkt elektriksel stimülasyonu ile gastrik asit sekresyonunun arttığını ve gastrik mukozal lezyonların oluştuğunu göstermişlerdir. Yine Watanabe (20), pilorik ligasyon yaptığı ratlarda direkt elektriksel vagal stimülasyonla asit sekresyonunun arttığını; stres sırasında vagal hiperaktivite ve asit hipersekresyonunun stres gastritine neden olduğunu göstermiştir.

Fletcher ve ark. (21), stres sırasında sempatik uyarımla submukozal damarlarda tonüs artışı, lokal iskemi ve gastrik ülserasyon oluştuğunu bildirmişlerdir.

İnsanlarda gastrik mukozal lezyonların asit-pepsin gibi agresif faktörlerle; gastrik mukus, mukozal kan akımı, epitel rejenerasyonu, mukozal immün sistem ve nöral, müsküler faktörler gibi savunma faktörleri arasında varolan dengenin bozulmasından kaynaklandığı geniş kabul gören bir görüştür (22-27).

Normal şartlarda gastrik lümendeki H^+ iyonları, luminal

konsantrasyondan bağımsız olarak mukozaya back-difüzyon yapabilme özelliğine sahiptirler. Luminal H^+ iyon konsantrasyonu çok yüksekse, mukozanın H^+ iyon permeabilitesi artmışsa veya mukozal kan akımı bozulmuşsa H^+ iyon back-difüzyonu artarak lamina propriadaki pH'nın düşmesine neden olur. Lamina propriadaki pH'nın 6,5'in altına düşmesi mukozal ülserasyona yol açmaktadır (28,29).

Menguy (30) stres koşullarında asit sekresyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı hatta azaldığını savunmuştur.

Davenport (31) gastrik ülserli hastalarda hipoasiditenin, artmış H^+ iyon back-difüzyonuna bağlı olduğunu öne sürmüş ve bunu deneysel olarak mideye asit verildikten bir süre sonra, lümendeki asidin azalışı ile göstermiştir. Lokal bariyer kırıcı ajanlar varlığında ise, asiditenin azalması ile beraber gastrik mukozal lezyondan kanama oluşmasını asidin nötralizasyonundan çok, bozulan bariyerden mukozaya H^+ iyon back-difüzyonunun olması ile açıklamıştır. Hatta gastrik asit sekresyonunun olmadığı durumlarda dahi stres gastritinin oluşabileceği iddia edilmiştir (32).

Bunlara rağmen stres gastritinin patogenezinde gastrik asidin major bir rol oynadığı hala tartışmalıdır. Ancak gastrik asiditenin tek başına sebep teşkil eden faktör olmadığı; kolaylaştırıcı bir rol oynadığı kabul edilmektedir (33).

Pepsin, ülser patogenezinde ilk lezyondan sorumlu olmamakla birlikte hasarlı hücrelerde ve dokuda proteoliz oluşturarak makroskopik olarak görülebilir defektlerden sorumludur. Pepsin, 7 proteolitik enzim kompleksinden oluşmaktadır. Pepsinlerin çoğu için optimum aktivite pH'sı

1.8'dir. Mide de pH'nın 3.5'in üstüne çıktığı zaman pratik olarak peptik aktivite yoktur (34).

Safra asitleri ve lizolesitin gibi maddelerin mekanik veya paralitik ileus gibi bozulmuş gastrointestinal motilite durumlarında ve asit varlığında mideye reflüsü mukozal zedelenmeye sebep olmaktadır. Safra asitleri ve lizolesitin her ikisinde H^+ iyon back-difüzyonunu artırarak mukozal zedelenmeye neden olurlar (2,34).

Aspirin, fenilbutazon, indometazin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların gastrik mukozal lezyonlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar mukozanın H^+ iyonlarına permeabilitesini artırarak ve prostaglandin sentezini, alkalen sekresyonunu, özellikle mukus yapımını inhibe ederek mukozanın protektif mekanizmasını bozarlar (34).

Vagal lifler, direkt olarak parietal hücreler ve muhtemelen mast hücrelerini innerve etmektedir (35).

Şok gibi stres koşullarında, vagal hiperaktivite sonucu mast hücre yüzeyindeki reseptörler stimüle olarak degranülasyona sebep olmaktadır (36). Mast hücresi degranülasyonu ile histamin, heparin, 5-hidroksitriptamin dopamin, lökotrienler salınmaktadır (37).

Koo (38), ratlarda yaptığı deneysel çalışmalarda, midedeki kan damarları ve submukozal arteriyollerdeki H_1 ve H_2 histamin reseptörlerinin stimülasyonu ile prekapiller sfinkterlerin dilate olduğunu bunu postkapiller venüllerde intravasküler basınç artışının izlediğini ve sonuçta midede vazodilatasyon geliştiğini bildirmiştir.

Histamin ayrıca gastrik mikrovasküler permeabilityi artırarak lokal ödeme sebep olmaktadır (39).

Mast hücre degranülasyonu ile histaminle birlikte heparin de salgılanmaktadır. Salgılanan bu iki madde gastrik epitel hücrelerinde mitotik aktivitenin; muhtemelen DNA polimeraz aktivitesinin; inhibisyonuna neden olmakta ayrıca mukozal zedelenme sonrası epitel rejenerasyonunu da azaltmaktadır (37).

Stres koşullarında, hem hipofizer güdümlü, hem de histamin aracılığı ile ACTH salınımı stimüle olmakta, bu da HCl ve pepsin sekresyonunu artırmaktadır. Ayrıca ACTH, gastrik mukozal epitel hücrelerinin rejenerasyonunu yavaşlatmak suretiyle koruyucu kapasitelerini azaltmaktadır (40-42).

Stres koşullarında vagal hiperaktivite nedeniyle oluşan gastrik hipermotilite, mukozal zedelenmeyi kolaylaştırıcı bir sebep olmaktadır (37). Yano ve ark. (43), ratlarda yaptığı deneysel bir çalışmada, gastrik hipermotilite nedeniyle mukozal dokuda kompresyon, staz, mukozal kan akımında azalma ve sonuçta ülserasyon geliştiğini öne sürmüştür.

Mast hücre degranülasyonu ile salınan lökotrienlerden bazıları mide kan akımını etkilemektedir. Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda, lökotrien C₄ (LTC₄)'ün mide submukozasındaki arteriyel ve venöz damarların her ikisinde de potent vazokonstriksiyon oluşturarak doku nekrozuna sebep olduğu bildirilmiştir (44,45).

Gastrik mukozal mikrosirkülasyon, mukozanın bütünlüğü için gerekli

olan bir faktördür. Gastrik mikrosirkülasyonun görevi sadece oksijen ve substratları mukozaya taşımak değil aynı zamanda H^+ iyonlarını nötralize etmek, ortamdan uzaklaştırmak ve HCO_3 iyonlarını mukoza yüzeyine taşımaktır (2,34)

Mukozal asit-baz dengesinin sürdürülmesi için, gastrik mikrosirkülasyonun yeterli seviyede olması gerekir. Tavşanlarda yapılan deneylerde, gastrik kan akımının azaltılması ile lamina propria pH'sının düştüğü gösterilmiştir (29,46,47).

Stres sırasında gastrik mikrosirkülasyondaki fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler gastrik mukozal kan akımında ve oksijen saturasyonunda azalmayla, erezyon, ülser ve hemoraji gelişimine sebep olmaktadır (29,46,47). Özellikle doku perfüzyonunun bozulması halinde, mukozal bariyerin zayıfladığı bu nedenle H^+ iyon back-difüzyonunun artarak ülserasyona ve kanamaya sebep olduğu ileri sürülmüştür (7).

Normal şartlarda mukoza, back-difüze olan H^+ iyonlarını tamponlar. Ancak iskemide, hücre içi tampon mekanizmaları bozulur, küçük miktarlarda H^+ iyonu dokudan uzaklaştırılırken stres durumunda kan akımı azalmasıyla H^+ iyonu yeterli çabuklukta uzaklaştırılamaz ve sonuçta erezyonlar gelişir (48-50).

Yabana ve ark. (51), yaptıkları deneysel çalışmalarda, stresin hızla subepitelyal kapillerlerde vasküler hasara, permeabilite artışına, dolayısıyla gastrik mikrosirkülasyonda fonksiyonel bozukluğa sebep olduğunu bildirmişler; mukozal kan akımındaki azalmanın derecesi ile lezyonların genişliği arasında doğrusal ilişki bulunduğunu göstermişlerdir.

Menguy (52), hemorajik şok oluşturarak geliştirilen stres gastritlerinde gastrik mukozadaki ATP ve yüksek enerjili fosfat defisitini göstermiştir.

Deneyssel olarak gastrik lümene asit infüzyonu ile kısa süre içinde intramural pH düşmekte ve sonra süratle normale dönmektedir. Bu arada mukozal kan akımında dramatik olarak bir artış izlenmektedir. Mukozal kan akımının artışı luminal asit konsantrasyonuyla ilgilidir. Bu olay vazopresinle bloke edildiğinde midede gross ülserasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumdan H^+ iyon back-difüzyonunun otoregülatör bir mekanizma ile mukozal kan akımı artışını stimüle ettiği sonucu çıkarılabilir (53).

Midede aktif asit sekresyonu sırasında aynı zamanda HCO_3 salınımının da gerçekleştiği bilinmektedir. Asit sekresyonu, yüksek enerji gereksinimi gösteren bir işlem olup, mukozal iskemi nedeniyle asit sekresyonunun azalması bikarbonatın intrinsek salınımını da azaltmakta ve dolayısıyla aside karşı mukozal zedelenme eğilimini artırmaktadır (54).

Whittle ve ark. (55), kuvvetli bir vazokonstriktör olan tromboxane A_2 'nin sol gastrik arterden infüzyonu ile midede mukoza geçirgenliğinin bozulduğunu göstermişler ve oluşan asit birikiminin dokudan uzaklaştırılamamasının mukozal hasara yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Midenin sensoriyel innervasyonu, substans P, calcitonin gene related peptid (CGRP) ve taşıkinin gibi peptid nörotransmitterler içeren nöronlarla olmaktadır. Bu nöronlar özellikle submukozal kan damarlarında daha yoğundur ve mukozanın kan akımını regüle ederler. Asit back-difüzyonuyla aktive olan bu nöronlar, mukozal kan akımının refleks artışına sebep olarak, asidin

tamponlanması ve ortamdan uzaklaştırılmasını temin ederler (56).

Asid-pepsine karşı koruyucu mekanizmalar arasında yer alan gastrik mukus; kalın, çok viskoz, yapışkan, yüksek pH'lı bir madde olup; mukoid kısım; glikoprotein molekül polimerlerinden, protein kısım; serum proteinlerine eşdeğer proteinlerden ve polipeptidlerden oluşur (57,58).

Stresin gastrik mukus miktarını azaltarak; yüzey epitelinin agresif ülserojenik etkenlere karşı direncini düşürdüğü deneysel olarak gösterilmiştir (59,60).

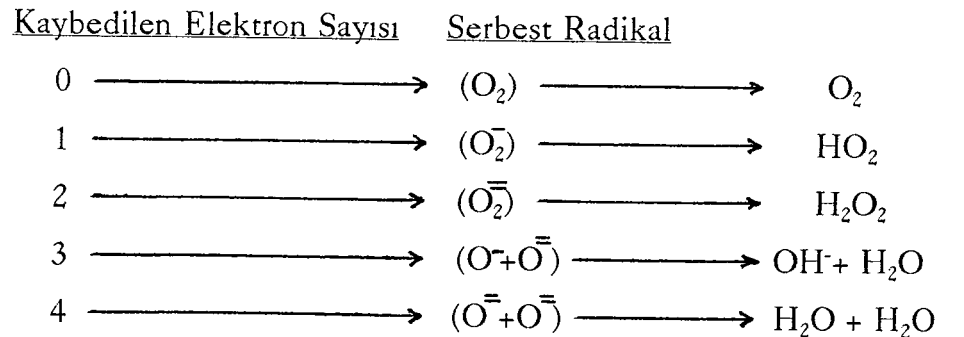
Mukozal defansta, önemli olan diğer bir faktör, sağlıklı epitel hücreleridir. Epitel hücreleri, eğer zedelenme yüzeyelse dakikalar içerisinde rejenere olarak, zedelenme bölgesini reepitelize etmektedir (24). Eğer zedelenme fazla ve bazal laminaya kadar ulaşıyorsa, epitel hücrelerinden salınan mukus, kan elemanları, sellüler debris ve fibrinden oluşan **mucoid cap** bu bölgeyi kapatmaktadır. Böylece asite karşı çok hassas olan bazal laminanın asitle teması engellenmiş olur. Ayrıca bölgeye plazma sızıntısı olması ile ortam pH'sı 5-6 arasında tutulur. Daha sonra komşu epitel hücrelerinin zedelenme bölgesine migrasyonu ile reepitelizasyon tamamlanır (25,61).

Gastrik mukozal zedelenme ile submukozal dokular direkt olarak gastrik içerikle temas eder. Bu durumda, mukozal immün sistem gastrik içeriği yabancı madde olarak tanımlar ve bir antijenik uyarı oluşur. Saniyeler içinde akut bir inflamatuvar reaksiyon gelişir. Mukozal immün sistemden anti IgE antikoru, sekretuar IgA salgılanır. Kompleman aktivasyon ürünleri açığa çıkar. Gerek bu maddeler, gerekse midenin sensoriyel nöronlarından stres

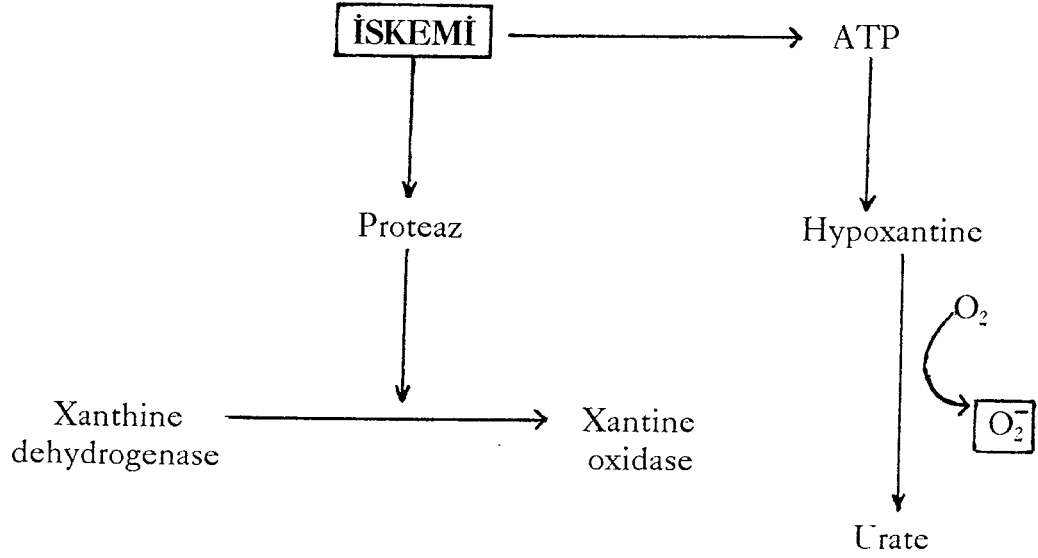
sırasında salınan substans P, CGRP ve taşıkinin gibi peptid nörotransmitterler, subepitelyal yerleşimli mast hücrelerini uyarırlar. Bu uyarılarda vagal aktivasyonla gerçekleşen mast hücre stimülasyonuna ilave olarak mast hücre degranülasyonu yapar ve histamin, platelet activating factor (PAF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) gibi mukozal lezyon patogeneğinde rolü olan inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olurlar (26-62).

Prostaglandinler, gastrik bariyerin tüm komponentlerini etkilerler. Lizozom membranını stabilize eder, mukus, bikarbonat salgısını artırır, sodyum pompasını aktive edip, hücre membran bütünlüğünü sağlar, vazodilatasyonla kan akımını artırır, hücre büyüme ve onarımını hızlandırır (7,63-65). DNA ve RNA gibi makromolekül sentezini artırır. Ayrıca stres gastriti oluşumunda, histamin, PAF, TNF- α v.s. gibi inflamatuvar mediatörleri inhibe ederler (62).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) ve bunların doku hasarındaki rolü son zamanlarda üzerinde çok durulan ve tartışılan bir konudur. Moleküler oksijenin biyolojik sistemlerce parsiyel redüksiyonu sitotoksik olan süperoksit ($\bar{O}_2$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($OH^\bullet$) gibi SOR oluşumuna neden olur (66). Bu radikal oluşumları aşağıda gösterilmiştir:



Serbest oksijen radikalleri özellikle postiskemik doku travması, oksijen toksisitesi, radyasyon hasarı gibi bazı patofizyolojik durumlarda önemli rol oynarlar (67). Hipoksi sırasında oluşan ksantin dehidrogenaz aşağıda şematize edildiği gibi süratle ve geri dönüşümsüz bir şekilde ksantin oksidaza dönüşür ve daha sonra, reperfüzyon sırasında dokuya bol miktarda gelen moleküler O_2 'den süper oksit radikali oluşumunu sağlar (68-70).



Hidrojen peroksit daha stabil, uzun süre depolanabilen, orta derecede oksidatif etkinliği olan bir sitotoksiktir.

Hidroksil radikalleri, ileri derecede reaktif ve unstabil olup; hem moleküler oksijenin redüksiyonu ile hemde süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) arasında gelişen *Haber-Weiss* reaksiyonu sonucu oluşan ($O_2^- + H_2O_2 \longrightarrow O_2 + OH^- + OH^\cdot$) en potent sitotoksiktirler.

Süperoksit radikalleri serbest radikal zincir reaksiyonunun başlangıç aşamasını oluştururlar. Düşük oksidatif reaktiviteye sahiptirler. H_2O_2 ile birleşerek *Haber-Weiss* reaksiyonu sonucu hidroksil radikallerinin oluşumuna

neden olurlar. Bu şekilde hem direkt hemde indirekt yoldan sitotoksik etkinlik gösterirler.

Vücutta serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasında belirli bir denge vardır. Bu dengenin bozulması sonucu, başlıca incebarsak, mide, kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, akciğer ve beyin gibi organlarda doku hasarı oluşabilmektedir (66,67,70-76).

Organizmada serbest oksijen radikalleri ile oluşabilecek zararlanmaya karşı protektif mekanizmalar bulunmaktadır.

Birincisi, önleyici mekanizmalar veya primer antioksidanlardır. Bunlar, hücre komponentleriyle tepkimeye giren serbest radikal konsantrasyonunu azaltarak serbest radikal zincir reaksiyonlarına giren başlangıç substrat miktarlarını da azaltırlar.

İkincisi, chain-breaking veya sekonder antioksidanlardır. Erken fazda serbest radikal zincir reaksiyonlarını durdurarak, radikallerin yapımını engellerler (71).

Bu mekanizmalara ek olarak biyolojik sistemlerde bulunan radikal temizleyicileri de SOR'ini etkisiz hale getirmektedir. Bunlar 5 grupta incelenir:

i- Suda eriyen bileşikler: Askorbik asit ve sulfhidril içeren glutatyon (8-glutamyl-cysteinyl-glycine)

ii- Yağda eriyen bileşikler: α - tokoferol (vitamin E) ve β -karoten.

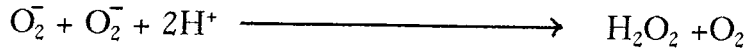
iii- Yüksek molekül ağırlıklı bileşikler: Sulfhidril içeren proteinler.

iv- Egzojen bileşikler: Yiyeceklerdeki antioksidanlar (butyl hydroxy

toluene, propyl gallate, ethoxyquin nordihydrogaucetic asit).

v- Enzimler: Serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda 3 enzim görev almaktadır.

Super oksit dismutaz: İki superoksit (O_2^-) anyon reaksiyonu katalizleyerek hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumunu sağlar.



Oluşan hidrojen peroksitin zararlı etkilerini 2 enzim ortadan kaldırmaktadır. Katalaz; sadece hidrojen, metil ve etilperoksitlere karşı ileri derecede spesifik bir enzim olup, H_2O_2 'nin su ve oksijen moleküllerine dönüşümünde katalizör görevi alır.



Glutasyon peroksidaz; daha genel bir etkiye sahip olup, glutasyon redüksiyonu ile hidroperoksitlerin ($R-OOH$) çoğunu indirger (71,75).



A. MDA (malondialdehit)

Serbest oksijen radikallerinin esas biyolojik hedefleri lipidler, sulfhidril içeren proteinler ve DNA'dır. Hücre membranı, özellikle oksidatif reaksiyonlardan etkilenebilir unsature lipidleri ve proteinleri içerir. Bu lipidlerin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu başlıca hidroksil radikali tarafından başlatılmakta ve lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri malondialdehit (MDA)'dır. Strese bağlı olarak gelişen gastrik mukozal lezyonlarda mide dokusundaki MDA miktarının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle antioksidan

ajanların stres gastriti profilaksisindeki yerinin araştırılmasında, mide dokusundaki MDA miktarının tayini uygun bir parametre olabilir. MDA miktarının tayini, tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (31,71,77-79).

Klinikte stres gastritlerinin yol açtığı major problem, kanama ve nadiren perforasyondur. Efektif profilaksi uygulanmayan stres gastritlerinin % 25'inde sıklıkla 4-10. günler arasında üst gastrointestinal kanama görülmekte ve % 35-71 gibi yüksek oranlarda mortaliteler bildirilmektedir (3,80).

Koruyucu tedavide antiasitler, H₂ reseptör blokerleri, pirenzepine, omeprazol, bizmut bileşikleri, sucralfate ve prostaglandinler önerilmektedir. Vakaların % 5'inde medikal tedavi yetersiz kalmakta, şiddetli kanamalar gelişebilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan kanamalı vakalarda non operatif yöntemler kullanılmakta, endoskopik elektrokoagülasyon, lazer fotokoagülasyon veya selektif anjiyografik vazopressin infüzyonu önerilmektedir. % 10 vakada operatif yöntemlere ihtiyaç duyulmakta ve vagotomi, piloropilastiden total gastrektomiye kadar değişen cerrahi girişimler uygulanmaktadır (2,3,14).

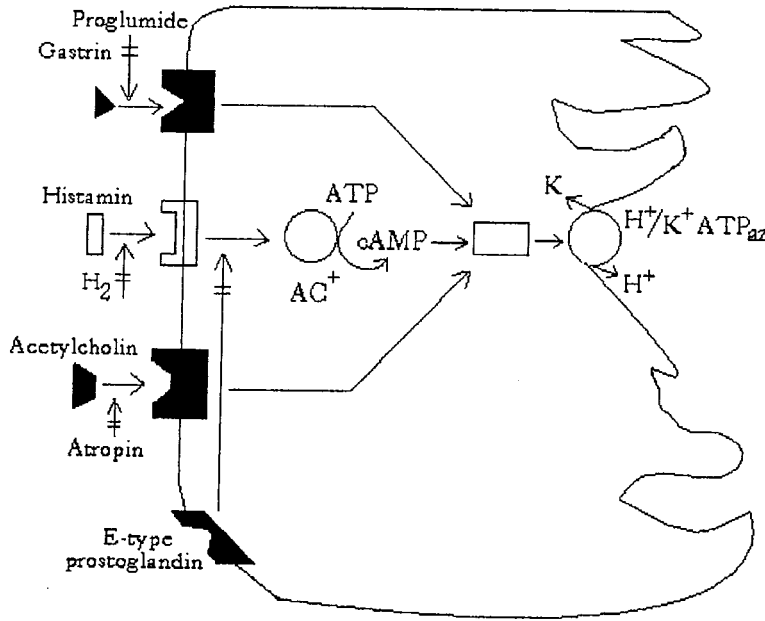
B. MISOPROSTOL

Misoprostol, doğal prostaglandin E₁'in sentetik metil ester analogudur. Robert (81), E grubu prostaglandinlerin mide asit sekresyonunu inhibe ettiğini rapor etmiştir.

Misoprostolün antisekretuar etkisi, midede parietal hücrelerin yüzeyindeki PGE reseptörleri yolu ile olmaktadır. Prostaglandinlere karşı, affinitesi yüksek olan bu PGE reseptörleri uyarıldığı zaman histaminle stimüle

olan cAMP sentezini inhibe eder. Misoprostol-reseptör ilişkisi Şekil 2’de gösterilmiştir. Bu etki, köpeklerin mide parietal hücrelerinde misoprostolün asit metaboliti kullanılarak gösterilmiştir (82). Misoprostol temel olarak etkisini 6 değişik yolla göstermektedir. Bunlar;

- i- Asit sekresyonunu inhibe etmesi (83-88),
- ii- Mide mukus sekresyonunu artırması (83,89),
- iii- Proksimal ve distal duodenumda bazal bikarbonat sekresyonunu uyarması (90-92),
- iv- Mide mukozal kan akımını artırması (93-95),
- v- Mide mukozal bariyeri güçlendirmesi (96-98),
- vi- Nonsteroid antiinflatuarlara bağlı ülserlerin, iyileşmesinin inhibisyonunu ortadan kaldırmasıdır (99-102).



Şekil 2. Misoprostol-reseptör ilişkisi (*AC: adenyl cyclase).

B. SUCRALFATE

Sucralfate, sukroz oktasülfatın bazik aliminyum tuzudur (103,104). İlk kez 1932'de gastrik mukusun koruyucu etkisini kondroitin sülfatın oluşturduğunun ortaya atılması, sonra mukusun fazla miktarda sülfatlanmış glikoproteinler içerdiğinin anlaşılması, ülser tedavisinde sentetik sülfatlı polisakkaritlerin denenmesine yol açmıştır. Sülfatlanma derecesi ile antiülser etkisinin doğru orantılı olduğu gözlenmiş ve bir disakkarid olan sukroz maximal sülfatlanarak sukroz oktasülfat elde edilmiştir (103,105).

Yapılan deneysel çalışmalarda, alüminyum inertform ve iyonlarının tek başlarına antiülser etkiye sahip olmadıkları; sukralfatta olduğu gibi sülfat grublarıyla kompleksler yapmaları ve jel şeklinde $Al(OH)_3$ içermeleri durumunda bu etkiyi sağlayabildikleri gösterilmiştir. Deneysel olarak alkol ile oluşturulan mukozal lezyonların profilaksisinde sucralfate'ın $[Al_2(SO_4)_3]$ AlMg jel ve $Al(OH)_3$ 'e oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir (106).

Asit ortamda polimerize olan sukralfate'ın deney hayvanlarında ve insanlarda zedelenmiş mukozal yüzeylere bağlandığı endoskopik olarak gösterilmiştir (107,108).

Proteinlere selektif olarak bağlanma özelliği ile mukozal yüzeyi kapatan sucralfate, mukusun bütünlüğünü korur. Ayrıca mukusun viskozitesini ve salınımını artırırken mukozal hücre onarımını ve prostaglandinlerin luminal salınımını stimüle eder (103,109).

Safra asiti ve pepsini adsorbe edip, inaktif hale getirerek zedelenmiş mukozadan difüzyonu engeller (103,104,110-112).

C. VİTAMİN E

İlk kez 1922'de Bishop ve Evans tarafından tanımlanmıştır. Vitamin E'nin sekiz stereoizomeri mevcuttur. Bunların hepsi ışık, oksijen, peroksitler, FeCl_3 ve yüksek ısıya hassastır. α -tokoferol bunlar içinde en potent olan izomerdir (113).

Vitamin E'nin en önemli fonksiyonu, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi biyolojik antioksidan olarak işlev görmesidir. Vitamin E, serbest radikaller arasındaki zincir reaksiyonunu durdurarak özellikle poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonunu engeller. Vitamin E bu tepkimeyle serbest radikallerin semiquinone, quinone ve hidroquinon'a dönüşümünü gerçekleştirir (113,114).

Vitamin E'nin değişik hastalık durumlarındaki önemli protektif rolleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Antiinflamatuar, miyokard infarktı ve iskemiye bağlı gelişen renal lezyonlarda, immün endotelial hasar, hipoksiye sekonder gelişen koroner kan akımı azalması ve ratlarda endotoksemiye bağlı gelişen intravasküler koagülasyona karşı protektif etkileri bildirilmiştir (8,115,116).

Normal büyümenin sürdürülmesi, unsature yağ asitlerinin intestinal absorpsiyonunun kolaylaştırılması, normal kas metabolizmasının sürdürülmesi, vasküler sistem ve santral sinir sistemi integrasyonunun sağlanması vitamin E'nin fonksiyonları arasındadır. Eksikliğinde, uterin fonksiyon bozuklukları ve seminifer tübüllerde dejenerasyon, müsküler distrofi, ensefalomalazi ve miyokardiyal dejenerasyon görülebilir (117).

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında gerçekleştirildi. Açlık, soğuk, hareketsizlik stresi uygulanarak stres gastritisi oluşturulan ratlarda, değişik dozlarda verilen misoprostol, sucralfate ve Vit E'nin, stres gastriti profilaksisindeki etkileri karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Ortalama ağırlıkları 230 ± 20 gr olan 80 adet dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlarda stres gastritisi 24 saat açlıktan sonra, 8 saat süreyle $+4^{\circ}\text{C}$ soğukta hareketsiz bırakılarak oluşturuldu (118). Çalışma her biri 10 rattan oluşan 8 grupta gerçekleştirildi.

Grub A: Stres uygulanmayan ilaç verilmeyen kontrol grubu.

Grub B: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 2 mL distile su verilen ve $+4^{\circ}\text{C}$ soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub C: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 2 mL distile su ile çözelti haline getirilmiş 100 $\mu\text{g/kg}$ misoprostol verilen ve $+4^{\circ}\text{C}$ soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub D: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 2 mL distile su ile çözelti haline getirilmiş 200 $\mu\text{g/kg}$ misoprostol verilen ve $+4^{\circ}\text{C}$ soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub E: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 200 mg/kg doza distile su ilavesi ile 2 mL'lik solüsyon haline getirilmiş sucralfate çözeltisi verilen ve +4°C soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub F: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 500 mg/kg doza distile su ilavesi ile 2 mL'lik solüsyon haline getirilmiş sucralfate çözeltisi verilen ve 4°C soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub G: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 2 mL distile su ile çözelti haline getirilmiş 100 mg/kg vitamin E verilen ve +4°C soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

Grub H: 24 saat açlıktan sonra stres başlangıcından 1/2 saat önce gastrik intubasyonla, 2 mL distile su ile çözelti haline getirilmiş 200 mg/kg vitamin E verilen ve +4°C soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulanan grub.

C, D ve H grubunda bir, B grubunda iki ve G grubunda üç rat çalışma sırasında öldüğü için değerlendirilmeden çıkartıldı.

Tüm grublarda 8 saatlik hareketsizlik stresi dolunca, ratlar eter anestezisi ile uyutularak orta hat insizyonla karınları açıldı. Çevre damarsal yapılara zarar vermeden özefagus alt uçtan bağlandı. Duodenum antimezenterik kenardan postpilorik olarak açılarak 2 mm çaplı polietilen bir kanül buradan mideye doğru ilerletilip mukozaya zarar vermeden mideye yerleştirildi. Kanül girişinin hemen altından duodenum bağlandı.

Mide lümenine 2.5 mL distile su verilerek 30 dakika beklendikten sonra,

geri aspire edilen yaklaşık 2 mL'lik gastrik sıvıda pH ölçümü ve total asit miktarı tayini yapıldı. Aspire edilen mide sıvılarında önce, HANNA instruments 8521 pH metre kullanılarak pH ölçümleri yapıldı. Daha sonra bu sıvılarda modifiye indikatör titrasyon yöntemi kullanılarak total asit miktarı tayini yapıldı (119,120).

Aspire edilen 2 mL mide sıvısına 4 mL distile su ve 2 damla Linossier ayırıcı eklendi. Kırmızı rengin pembe renge dönüşümüne kadar 0.1 N NaOH ilave edilerek sıvıdaki tüm asit nötralize edildi. Burada kullanılan 0.1 N NaOH miktarıyla aşağıdaki formül kullanılarak ortamdaki total asit miktarı hesaplandı. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi (119-121).

$$\text{Total asit (mmol/L)} = \frac{\text{Kullanılan 0.1 N NaOH miktarı (mL)} \times 0.1 \times 1000}{\text{Kullanılan gastrik sıvı (mL)}}$$

Bu işlemler tamamlandıktan sonra rat mideleri total olarak çıkartıldı. Büyük kurvaturaları boyunca açılarak 37°C'de saline ile yıkandı. Specimenler 15x25 cm boyutlarındaki yeşil kumaş kaplı karton levha üzerine konularak, ülser skorlarının belirlenmesi amacıyla fotoğrafları çekildi.

Mide dokusunda malondialdehit (MDA) tayini için 1 gr'lık mide doku parçası ayrıldı. Geri kalan mide dokusu patolojik inceleme için % 10'luk formalinle tesbit edilerek patoloji laboratuvarına gönderilip histopatolojik olarak değerlendirilerek, fotoğrafları çekildi. MDA tayini için ayrılan 1 gr'lık dokular kuru cam şişe içerisinde -70°C soğukta derin dondurucuda 2 saat bekletildi. Daha sonra doku örnekleri buz içindeki homojenizatör tüpüne konularak, üzerine 1 ml % 10'luk triklorasetik asit (TCA), 8 ml % 5'lik

triklorasetik asit (TCA) eklendikten sonra VIRTUS MICRO TURBOBLADE 181016 homojenizatörde dakikada 25 000 devir ile homojenize edildi. Homojenizat santrifüje (NÜVE NF 1215) yerleştirilerek dakikada 4 000 devir ile 15 dakika süre ile santrifüje edildi. Tüpün üst kısmında toplanan süpernatanttan 1 mL alınarak üzerine 1 mL % 0.67'lik tiyobarbitürik asit (TBA) eklendi. Karışım 100°C'de 10 dakika süreyle kaynatıldı. Karışımın oda ısısında distile su kör kullanılarak 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede (LKB BIOCHROM NOVASPEC II) absorbans değeri (A) okundu. Bu değer aşağıdaki formülde yerine konularak MDA miktarı hesaplandı. Sonuçlar nmol/L cinsinden ifade edildi (79,122).

$$C = \frac{A}{E}$$

C= Konsantrasyon (nmol/L)
A= Absorbans (nanometre)
E= 1.56×10^5 (sabit katsayı)

Lezyon tayini ve ülser skoru için, specimenlerin daha önce çekilen fotoğrafları 3.5 kat büyütüldü. Lezyonların sayı ve büyüklükleri, fotoğraf üzerine milimetrik olarak karelere ayrılmış asetat kağıdı yerleştirilerek tayin edildi. Lezyon büyüklükleri için şu ölçütler kullanıldı (123):

Punktiform lezyonlar < 1 mm

Küçük lezyonlar 1-2 mm

Büyük lezyonlar >2 mm

Ülser skoru, lezyonların büyüklük ve sayılarına göre aşağıdaki skala kullanılarak; her bir rat için toplam skor lezyon cinslerinin skorları toplamı esas alınarak hesaplandı (123).

Skor 0: Lezyon yok veya 3'e kadar olan punktiform lezyonlar.

Skor 1: 3-10 punktiform lezyon

Skor 2: 10'dan fazla punktiform lezyon

Skor 3: 1-3 küçük lezyon

Skor 4: 3' den fazla küçük lezyon veya bir büyük lezyon

Skor 5: 1'den fazla büyük lezyon.

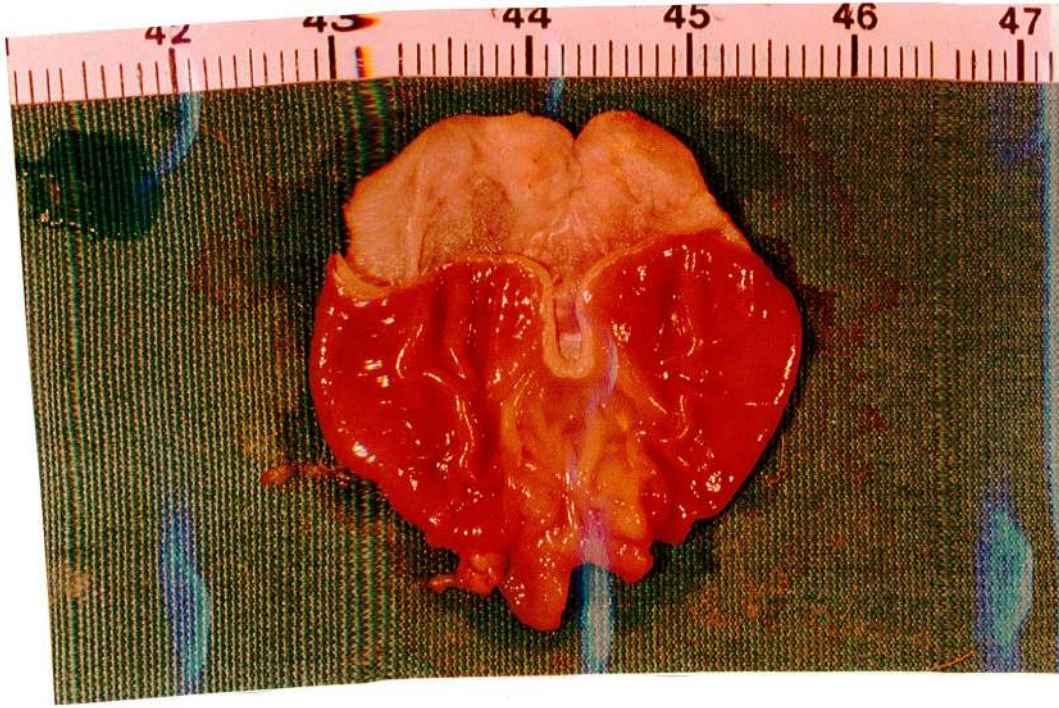
Ülser skoru ve total asit miktarı, KRUSKAL WALLIS varyans analizi ile, gastrik pH ve malondialdehit (MDA) düzeyleri, MANN WHITNEY U Testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BÖLÜM IV

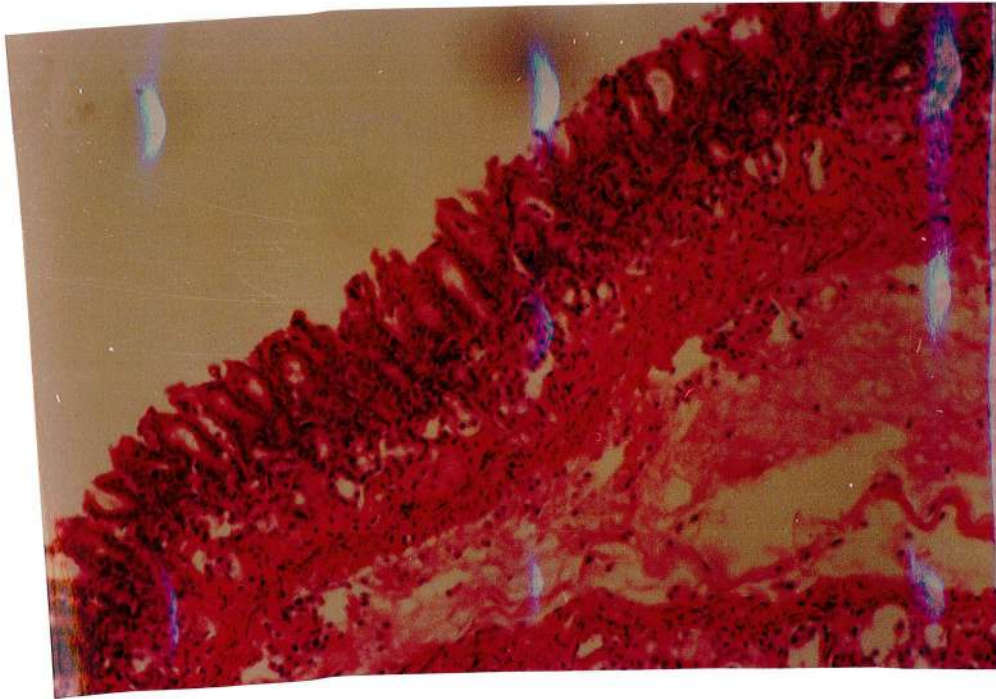
BULGULAR

A ÜLSER SKORU

Mukozal lezyonların makroskopik ve mikroskopik görünimleri Resim 1-8 ve ülser skorları Tablo 1-8'de verilmiştir. Ayrıca ülser skorlarının grub içerisindeki dağılımı Şekil 3-9'da gösterilmiştir. A grubunda mukozal lezyon görülmedi. Stres uygulanan tüm ratlarda değişik derecelerde mukozal lezyonlar oluştu. B grubunda midenin glandüler kısmında peteşiden derin ülserlere kadar değişen lezyonlar gözlemlendi. Bütün ratlarda özefagus alt ucu, fundik bölge ve duodenum salim bulundu, herhangi bir lezyon gözlenmedi. Misoprostol, sucralfate ve vitamin E verilen grublarda çeşitli mukozal lezyonlar gözlemlendiysede genel olarak bu grublardaki lezyonlar sayı ve şiddet olarak B grubuna göre daha azdı.



(a)

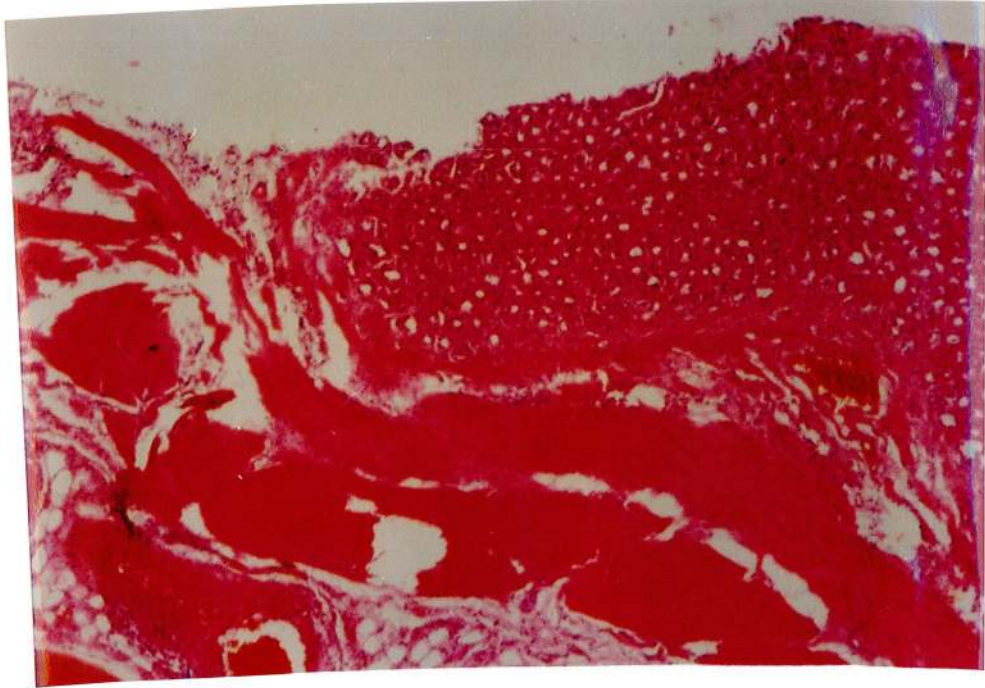


(b)

Resim 1. A grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.



(a)

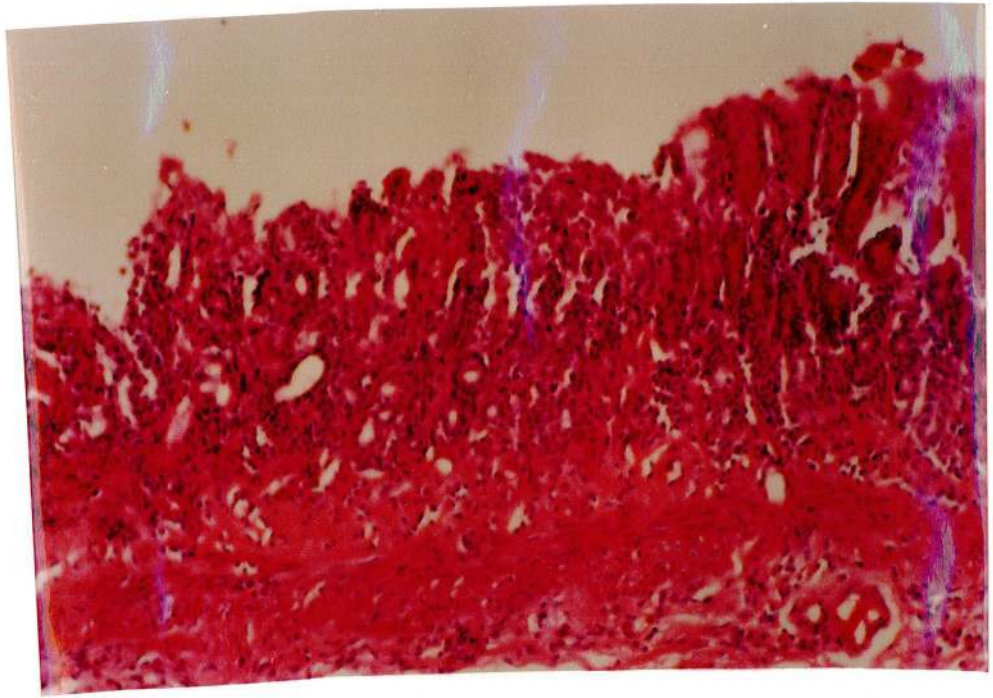


(b)

Resim 2. B grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.



(a)

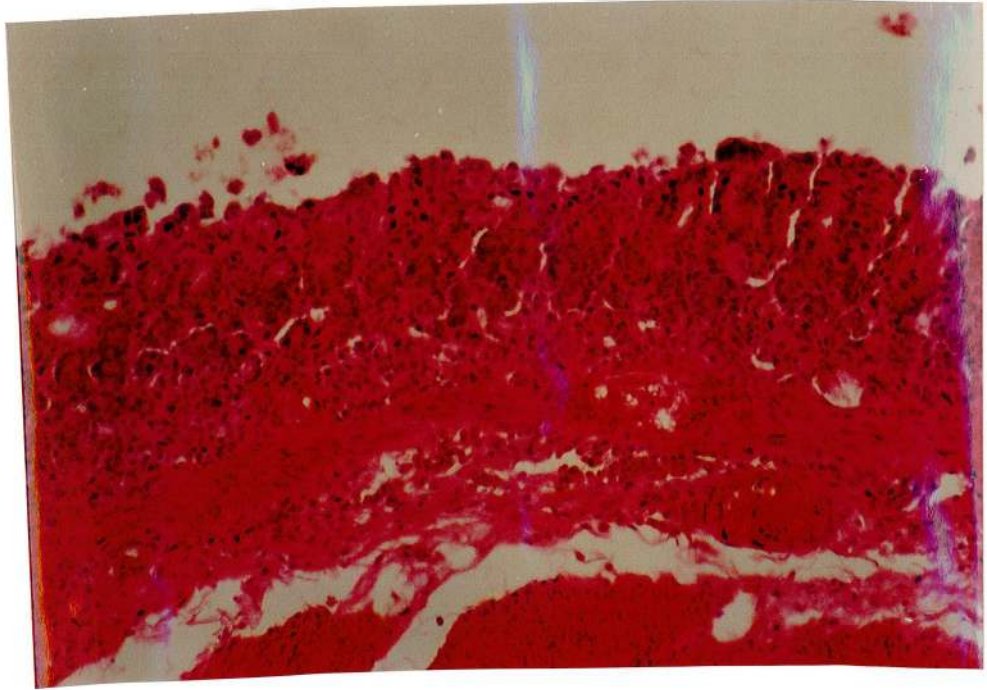


(b)

Resim 3. C grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.



(a)

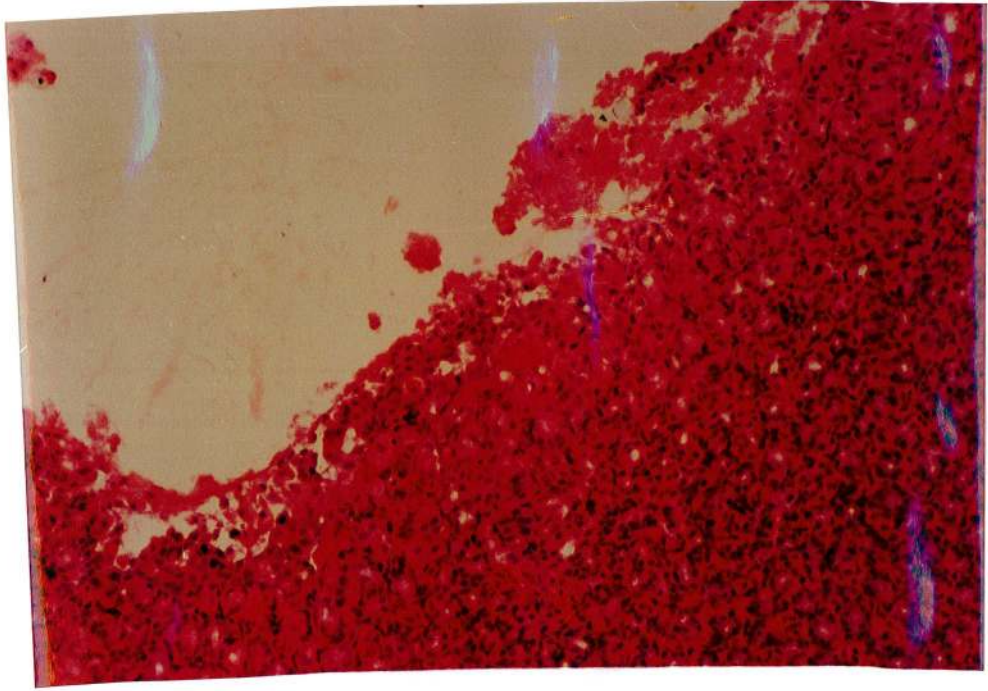


(b)

Resim 4. D grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.

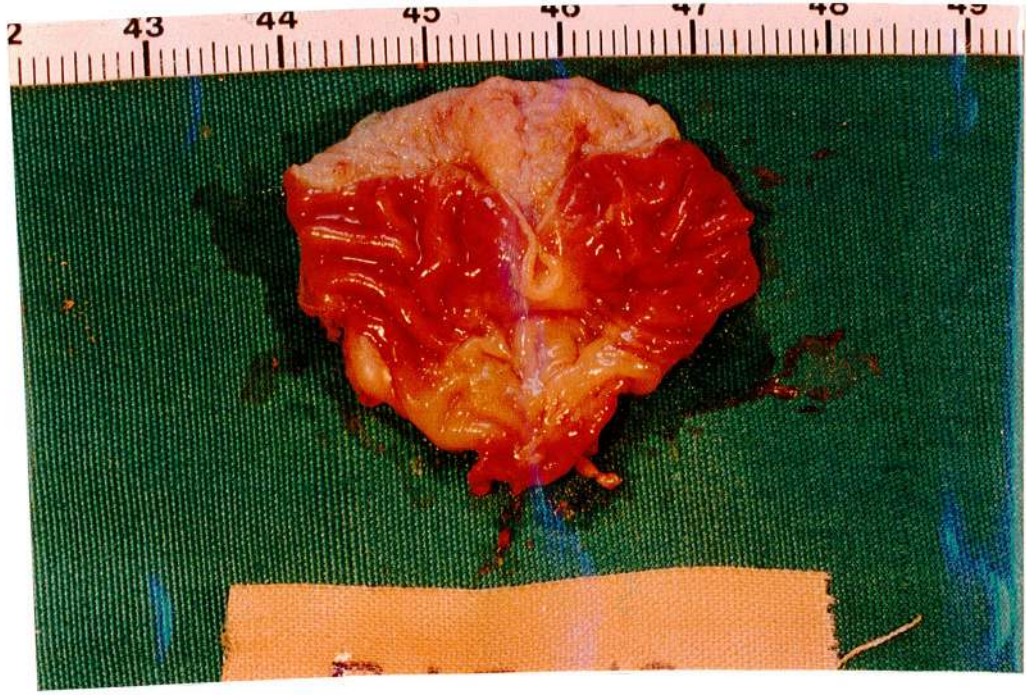


(a)

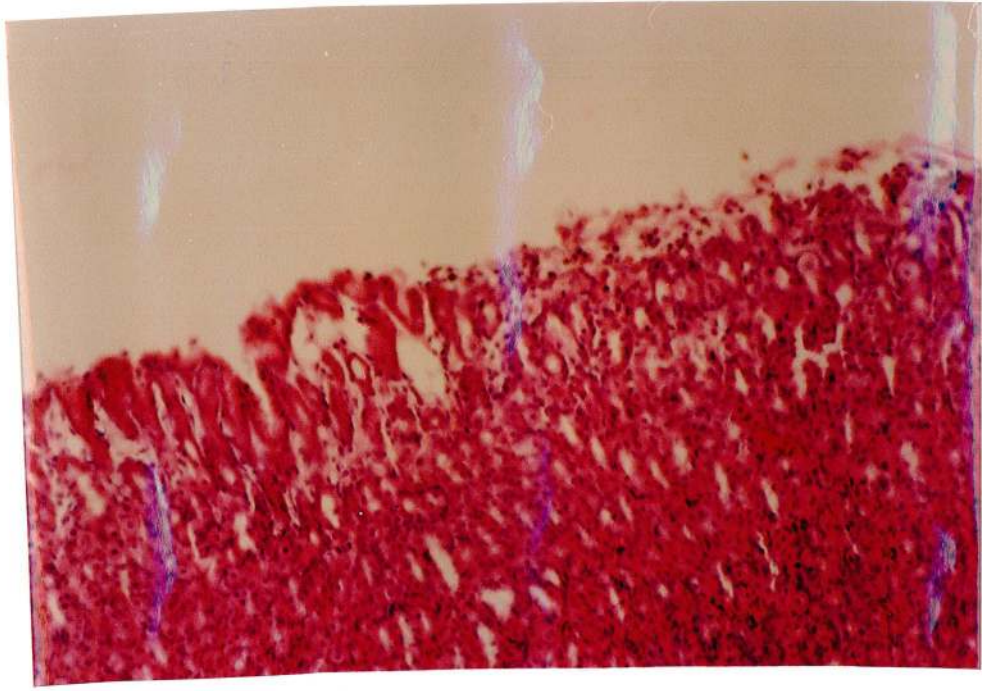


(b)

Resim 5. E grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.

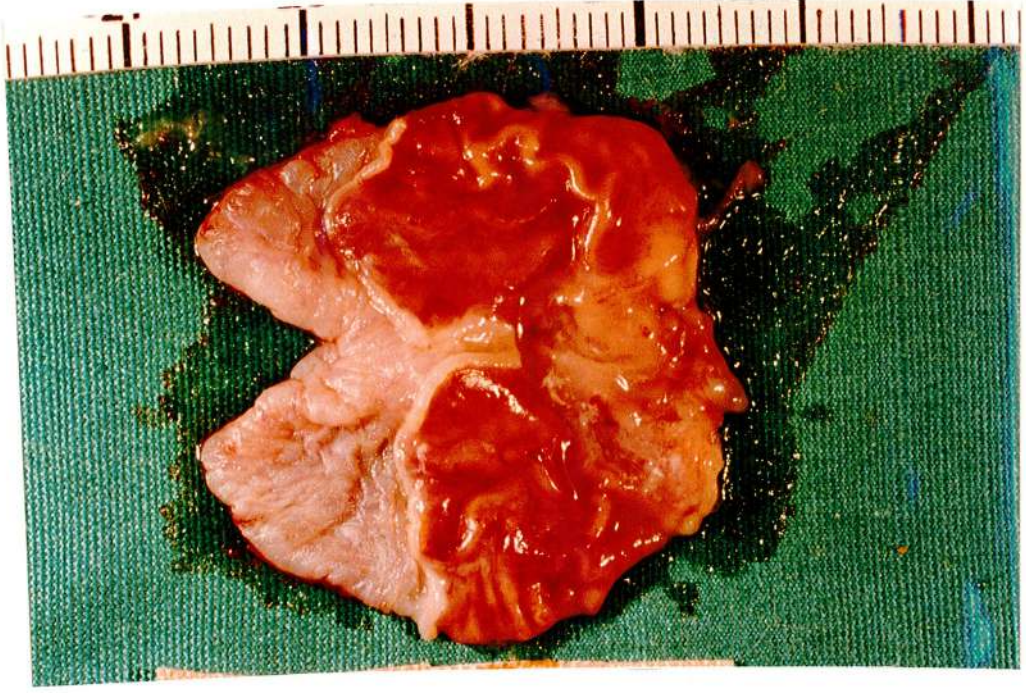


(a)

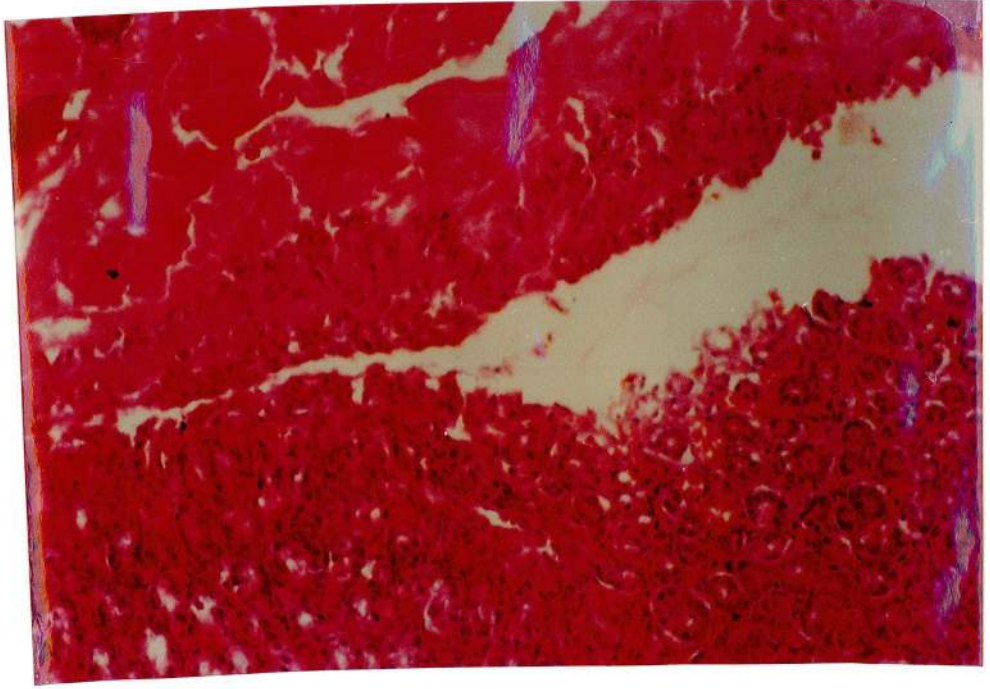


(b)

Resim 6. F grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.



(a)

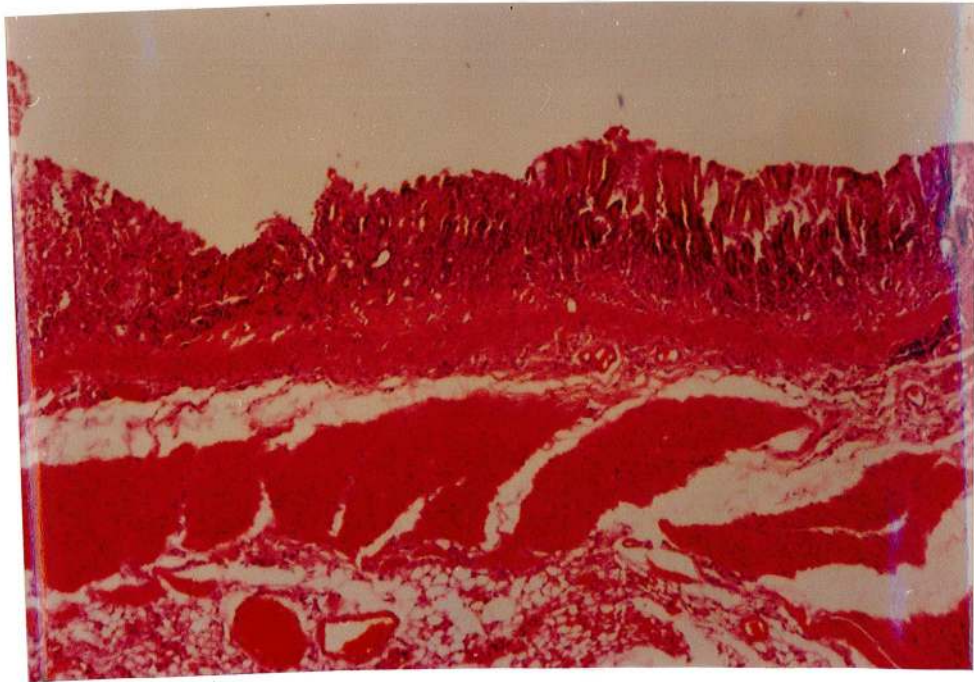


(b)

Resim 7. G grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.



(a)



(b)

Resim 8. H grubunun makroskopik (a) ve mikroskopik (b) görünümü.

Ülser skoru A grubunda 0.0 ± 0.0 , B grubunda 5.625 ± 1.050 , C grubunda 1.440 ± 0.580 , D grubunda 1.110 ± 0.540 , E grubunda 1.800 ± 0.750 , F grubunda 1.400 ± 0.770 , G grubunda 2.140 ± 1.160 , H grubunda 1.550 ± 0.620 bulundu.

Tablo 1. Grub A (kontrol) ülser skoru (n=10).

No	Punktiform lezyon (<1mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	1	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	1	0	0	0
10	0	0	0	0
Ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)				0.0 ± 0.0

Tablo 2. Grub B (stres-kontrol) ülser skoru (n=8).

No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	4	3	1	8
2	3	2	0	3
3	5	4	1	9
4	4	1	1	8
5	6	0	0	1
6	4	1	0	4
7	4	1	0	4
8	7	3	1	8
Ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)				5.625 $\pm$ 1.050

Tablo 3. Grub C (stres+misoprostol 100 µg/kg) ülser skoru (n=9).

No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	0	0	0	0
2	1	0	0	0
3	0	0	0	0
4	5	2	0	4
5	1	1	0	3
6	1	0	1	4
7	4	0	0	1
8	4	0	0	1
9	3	0	0	0
Ortalama ± standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)				1.440 ± 0.580

Tablo 4. Grub D (stres+misoprostol 200 µg/kg) ülser skoru (n=9).

No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	2	0	0	0
2	3	0	0	0
3	2	0	0	0
4	9	2	0	4
5	3	0	0	0
6	2	2	0	3
7	1	3	0	3
8	0	0	0	0
9	1	0	0	0
Ortalama ± standart hata ($\bar{X} \pm S_X$)				1.110 ± 0.540

Tablo 5. Grub E (stres+sucralfate 200 mg/kg) ülser skoru (n=10).

No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	3	1	1	7
2	3	0	0	0
3	1	1	0	3
4	2	0	0	0
5	4	0	0	1
6	0	1	0	3
7	3	0	0	0
8	2	0	0	0
9	3	0	0	0
10	6	2	0	4
Ortalama ± standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)				1.800 ± 0.750

Tablo 6. Grub F (stres+sucralfate 500 mg/kg) ülser skoru (n=10).

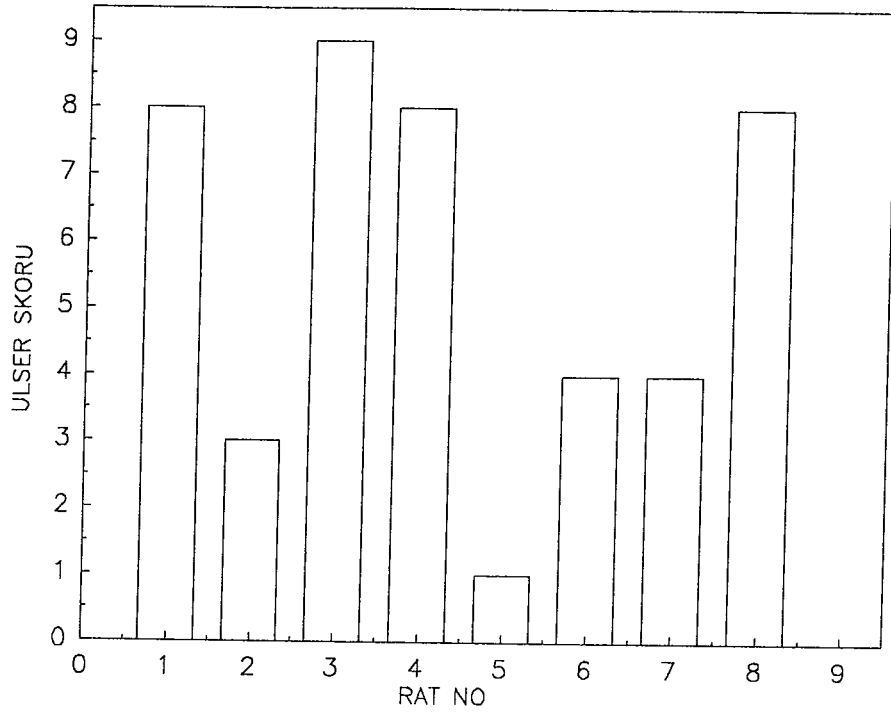
No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	2	0	0	0
2	2	0	0	0
3	3	1	1	7
4	2	1	0	3
5	1	0	0	0
6	3	0	0	0
7	3	0	0	0
8	2	0	0	0
9	1	0	0	0
10	4	1	0	4
Ortalama ± standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)				1.400 ± 0.770

Tablo 7. Grub G (stres+vitamin E 100 mg/kg) ülser skoru (n=7).

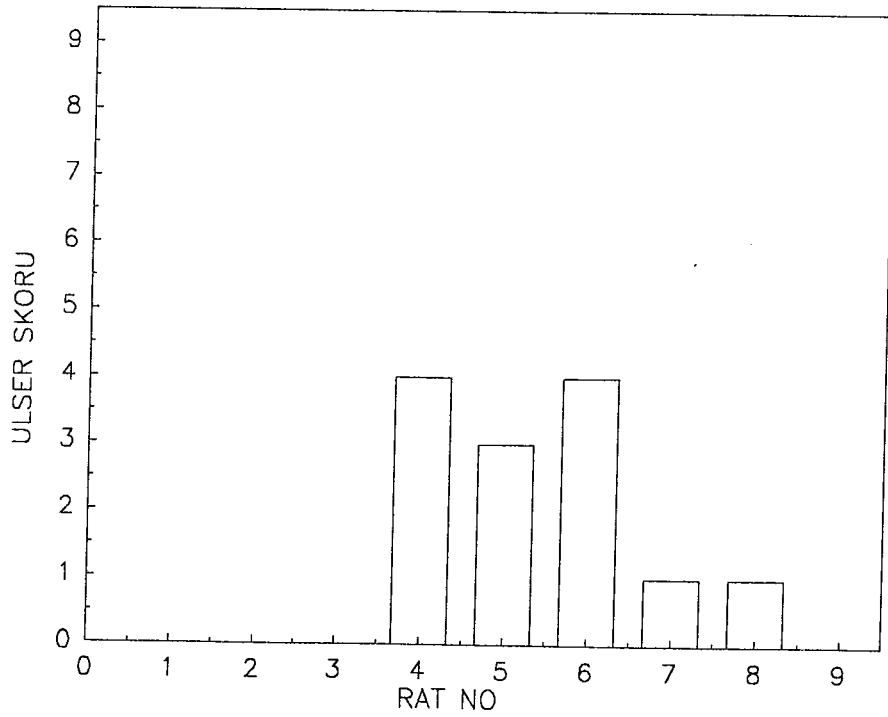
No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (1-2 mm)	Ülser skoru
1	3	0	0	0
2	2	0	0	0
3	5	2	1	8
4	2	1	0	3
5	2	0	1	4
6	1	0	0	0
7	2	0	0	0
Ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{X} \pm S_X$)				2.14 0 $\pm$ 1.160

Tablo 8. Grub H (stres+vitamin E 200 mg/kg) ülser skoru (n=9).

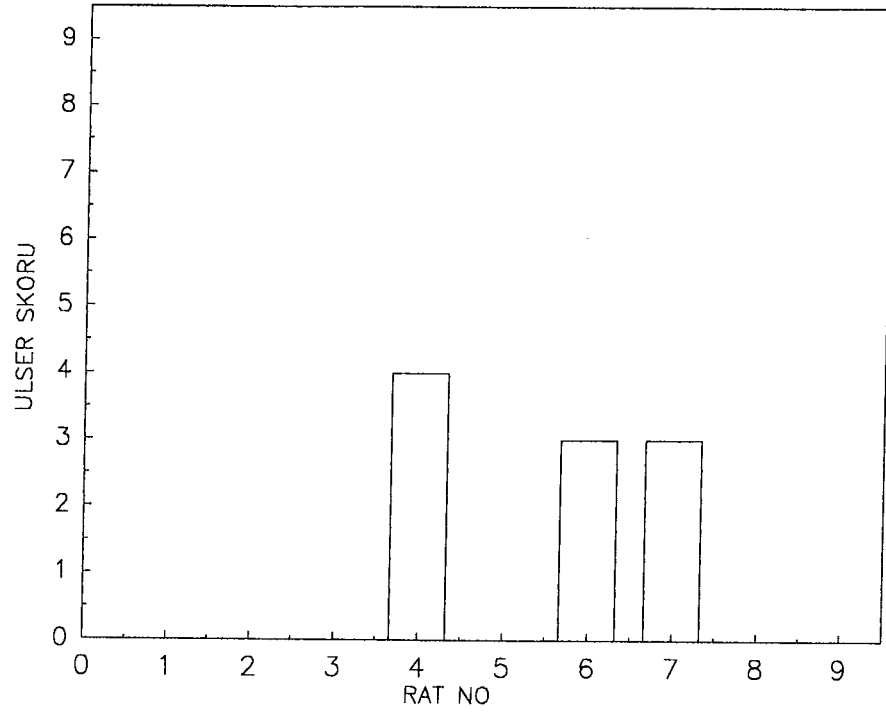
No	Punktiform lezyon (<1 mm)	Küçük lezyon (1-2 mm)	Büyük lezyon (>2 mm)	Ülser skoru
1	2	0	0	0
2	3	0	0	0
3	2	1	0	3
4	4	3	0	4
5	2	0	0	0
6	3	2	0	3
7	4	2	0	4
8	2	0	0	0
9	3	0	0	0
Ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)			1.55 0 $\pm$ 0.620	



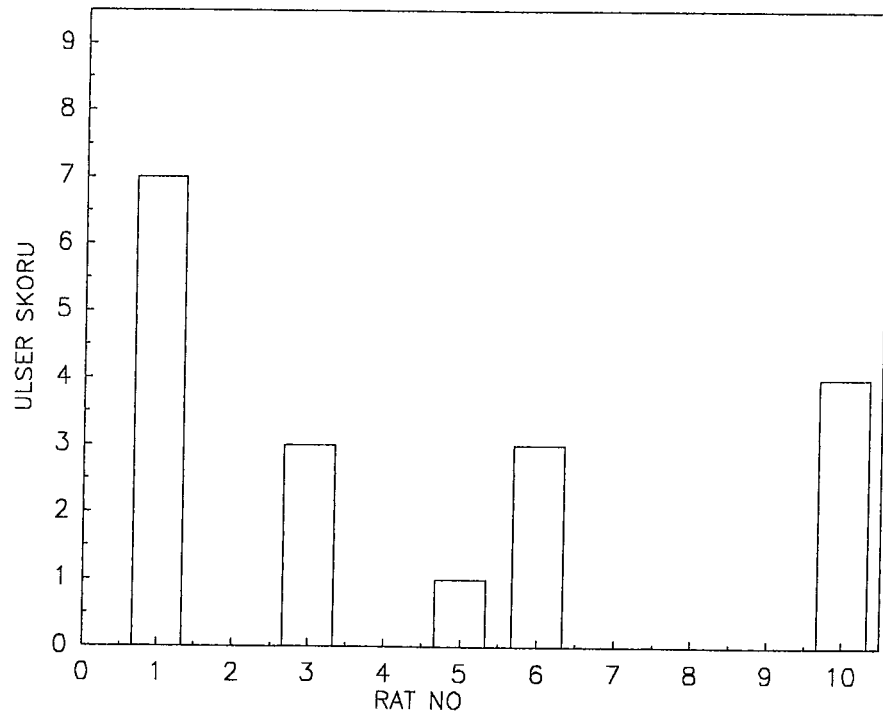
Şekil 3. Grub B: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



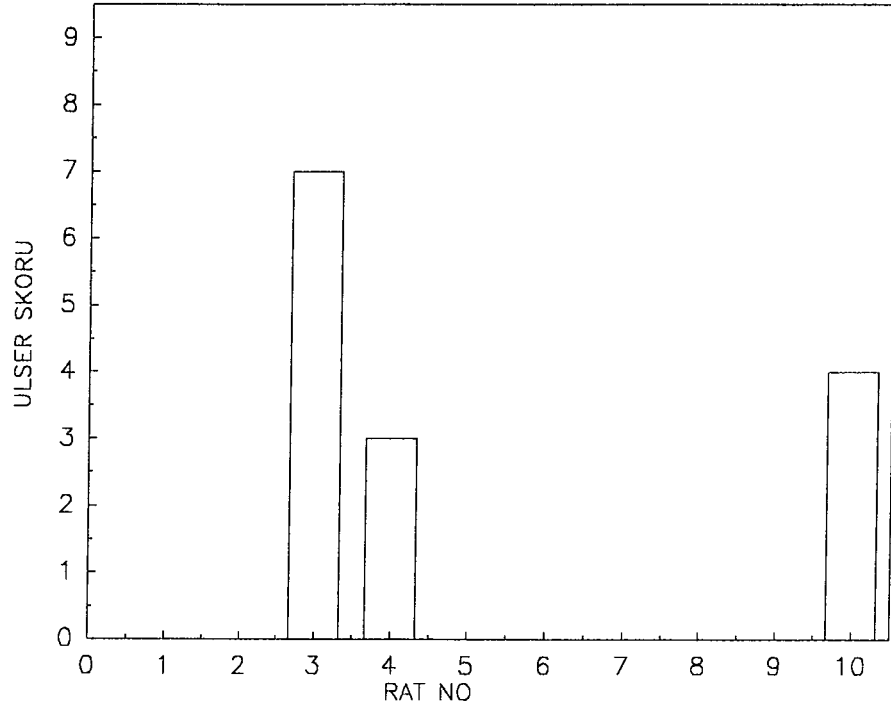
Şekil 4. Grub C: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



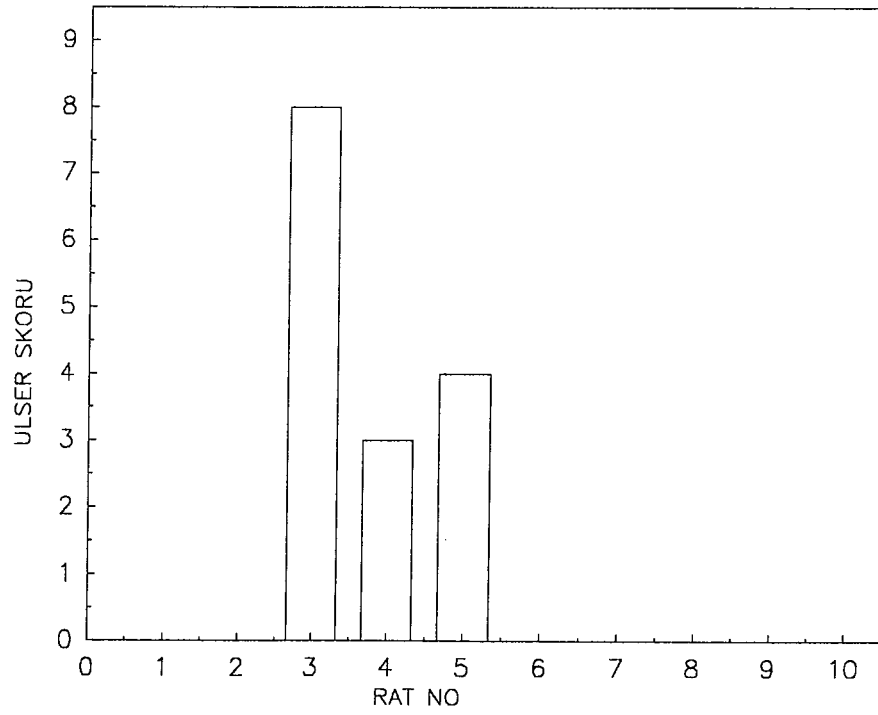
Şekil 5. Grub D: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



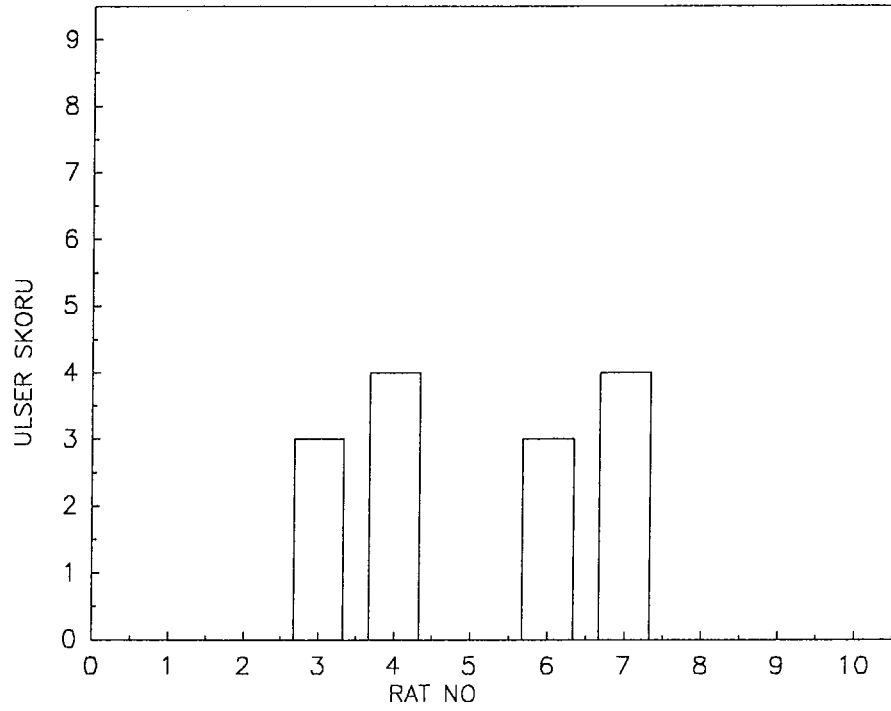
Şekil 6. Grub E: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



Şekil 7. Grub F: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



Şekil 8. Grub G: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.



Şekil 9. Grub H: ülser skorlarının grub içinde dağılımı.

Ülser skorlarının gruplar arası istatistiksel değerlendirmeleri, KRUSKAL WALLIS varyans analizi ile yapıldı. Sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 9'da gösterildi. Tablodan anlaşılabacağı gibi, B grubu ile A, C, D, E, F, G, H grupları ayrı ayrı ele alındığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p < 0.05$) bulundu. A grubu ile C, D, E, F, G, H grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca C ile D grubu, E ile F grubu ve G ile H grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 9. Ülser skorlarının istatistiksel değ erlendirmesi.

Grublar	Testler	
Grub A ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve C	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve G	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve E	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve F	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve D	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve C	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve H	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve G	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve F	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve E	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve B	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub C ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub G ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub E ve F	$p > 0.05$	Anlamsız

B. MDA (malondialdehit)

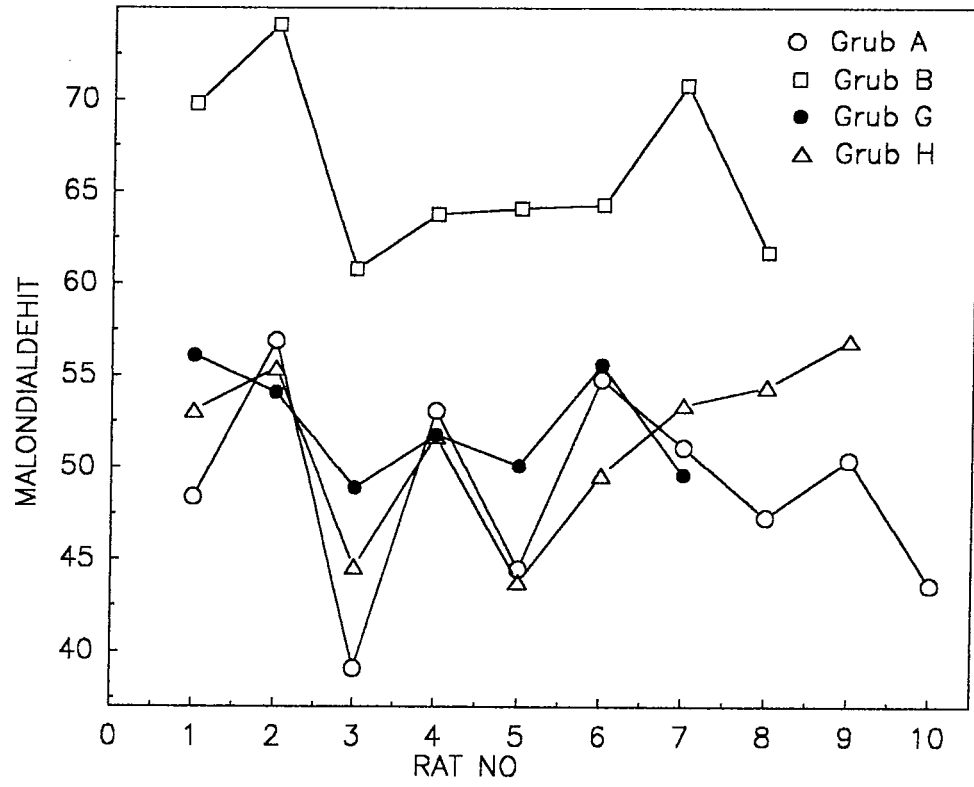
MDA değerleri Tablo 10'da verilerek grafiksel olarak Şekil 10'da gösterildi. Mide dokusunda malondialdehit (MDA) miktarı, A grubunda, 44.080 ± 7.281 nmol/L, B grubunda 66.175 ± 1.688 nmol/L, G grubunda 52.314 ± 1.118 nmol/L, H grubunda 51.433 ± 1.534 nmol/L olarak bulundu.

MDA değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir. B grubu ile A, G ve H grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken, A grubu ile G, H grubu arasında ve heriki vitamin E grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulunudu.

Table 10. MDA (nmol/L).

No/Grub	Grub A* (n=10)	Grub B (n=8)	Grub G (n=7)	Grub H (n=9)
1	48.4	69.8	56.1	53.1
2	56.9	74.1	54.1	55.4
3	39.1	60.8	48.9	44.6
4	53.1	63.8	51.8	51.7
5	44.5	64.1	50.1	43.8
6	54.8	64.3	55.6	49.6
7	51.1	70.8	49.6	53.4
8	47.3	61.7	-	54.4
9	50.4	-	-	56.9
10	43.6	-	-	-
Ort±St. hata X±S _x	44.080±7.281	66.175±1.688	52.314±1.118	51.433± 1.534

*Grub A:kontrol, Grub B:stres-kontrol, Grub G:stres+vitamin E (100 mg/kg), Grub H:stres+vitamin E (200 mg/kg).



Şekil 10. Malondialdehit (nmol/L).

Tablo 11. MDA miktarlarının istatistiksel değerlendirmesi.

Grublar	Testler	
Grub A ve B	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve G	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub G ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve G	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve H	$p < 0.05$	Anlamlı

C. pH

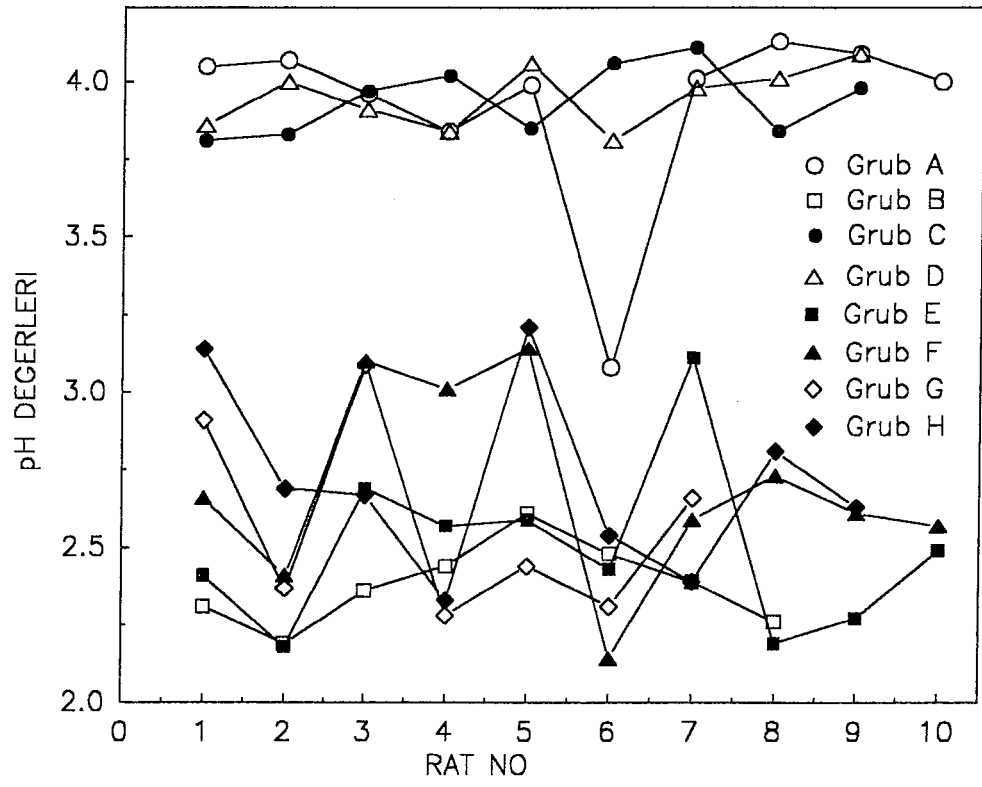
Grubların pH değerleri Tablo 12’de verilerek grafiksel olarak Şekil 11’de gösterildi. Mide sıvısında pH değerleri, A grubunda 3.98 ± 0.09 , B grubunda 2.38 ± 0.04 , C grubunda 3.94 ± 0.03 , D grubunda 3.95 ± 0.03 , E grubunda 2.49 ± 0.08 , F grubunda 2.66 ± 0.09 , G grubunda 2.58 ± 0.12 , H grubunda 2.71 ± 0.10 olarak bulundu.

pH değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup sonuçlar Tablo 13’de verilmiştir. A grubu ile B, E, F, G, H grubu arasında ve B grubu ile C ve D grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken A grubu ile C, D ve B grubu ile E, F, G, H grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulundu. Ayrıca C ile D grubu, E ile F grubu ve G ile H grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Table 12. pH değerleri.

No/Grub	Grub A* (n=10)	Grub B (n=8)	Grub C (n=9)	Grub D (n=9)	Grub E (n=10)	Grub F (n=10)	Grub G (n=7)	Grub H (n=9)
1	4.05	2.31	3.81	3.86	2.41	2.66	2.91	3.14
2	4.07	2.19	3.83	4.00	2.18	2.41	2.37	2.69
3	3.96	2.36	3.97	3.91	2.69	3.10	3.09	2.67
4	3.84	2.44	4.02	3.84	2.57	3.01	2.28	2.33
5	3.99	2.61	3.85	4.06	2.59	3.14	2.44	3.21
6	3.80	2.48	4.06	3.81	2.43	2.14	2.31	2.54
7	4.01	2.39	4.15	3.98	3.11	2.59	2.66	2.39
8	4.13	2.26	3.84	4.01	2.19	2.73	-	2.81
9	4.09	-	3.98	4.09	2.27	2.61	-	2.63
10	4.00	-	-	-	2.49	2.57	-	-
Ort. $\pm$ St.hata $\bar{X} \pm S_x$	3.98 $\pm$ 0.09	2.38 $\pm$ 0.04	3.94 $\pm$ 0.03	3.95 $\pm$ 0.03	2.49 $\pm$ 0.08	2.66 $\pm$ 0.09	2.58 $\pm$ 0.12	2.71 $\pm$ 0.10

* Grub A:kontrol, Grub B:stres+saline, Grub C:stres+misoprostol (100 μ g/kg)), Grub D:stres+misoprostol (200 μ g/kg), Grub E:stres+sucralfate (200 mg/kg), Grub F:stres+sucralfate (500 mg/kg), Grub G:stres+vitamin E (100 mg/kg), Grub H:stres+vitamin E (200 mg/kg).



Şekil 11. pH değerleri.

Tablo 13. pH değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi.

Grublar	Testler	
Grub A ve B	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve C	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve D	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve C	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub C ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve E	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve F	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve E	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve F	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub E ve F	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve G	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve H	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve G	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub G ve H	$p > 0.05$	Anlamsız

D. TOTAL ASİT MİKTARI

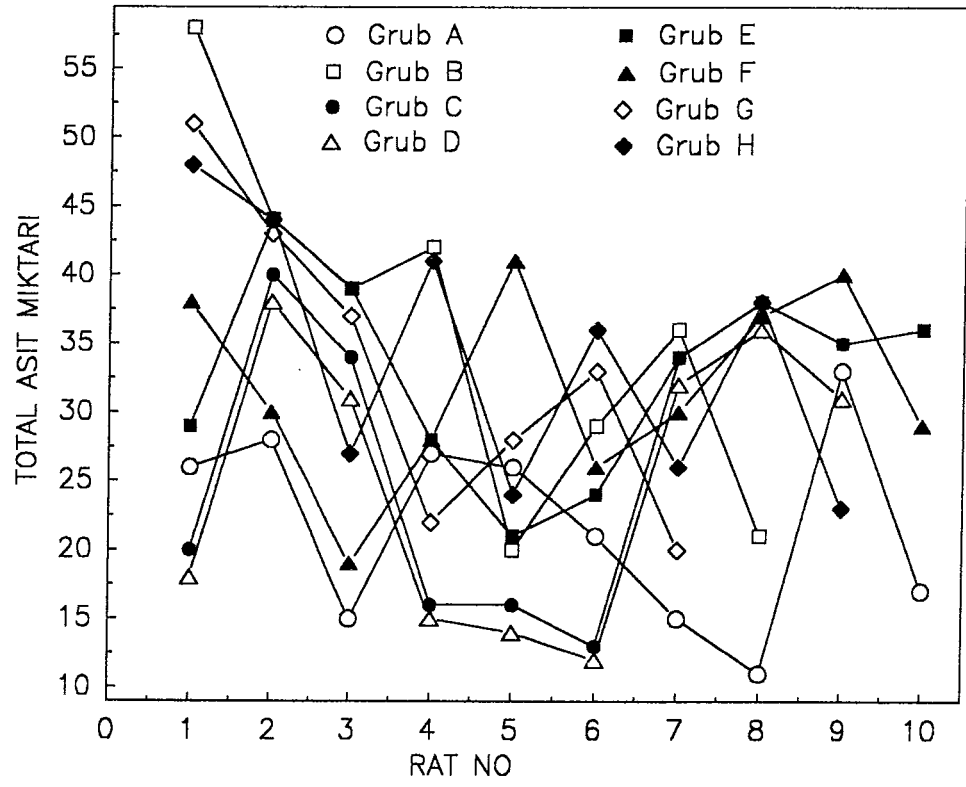
Total asit miktarları Tablo 14’de verilerek grafiksel olarak Şekil 12’de gösterildi. Mide sıvısında total asit miktarları A grubunda 21.93 ± 2.25 mmol/L, B grubunda 36.12 ± 3.86 mmol/L, C grubunda 27.33 ± 3.10 mmol/L, D grubunda 25.22 ± 2.94 mmol/L, E grubunda 32.80 ± 2.26 mmol/L, F grubunda 31.80 ± 2.22 mmol/L, G grubunda 33.42 ± 4.23 mmol/L, H grubunda 34.11 ± 2.33 mmol/L olarak bulundu.

Total asit miktarlarının istatistiksel değeri değerlendirildi. KRUSKAL-WALLIS varyans analizi ile yapılmış olup, sonuçlar Tablo 15’de verilmiştir. A grubu ile B, E, F, G, H grubu arasındaki ve B grubu ile C, D grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken, A grubu ile C, D grubu ve B grubu ile E, F, G, H grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulundu. Ayrıca C ile D grubu, E ile F grubu ve G ile H grubu arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) olduğu saptandı.

Table 14. Total asit miktarı (mmol/L).

No/Grub	Grub A* (n=10)	Grub B (n=8)	Grub C (n=9)	Grub D (n=9)	Grub E (n=10)	Grub F (n=10)	Grub G (n=7)	Grub H (n=9)
1	26	58	20	18	29	38	51	48
2	28	44	40	38	44	30	43	44
3	15	39	34	31	39	19	37	27
4	27	42	16	15	28	28	22	41
5	26	20	16	14	21	41	28	24
6	21	29	13	12	24	26	33	36
7	15	36	34	32	34	30	20	26
8	11	21	38	36	38	37	-	38
9	33	-	35	31	35	40	-	23
10	17	-	-	-	36	29	-	-
Ort. $\pm$ S.hata X $\pm$ S _x	21.93 $\pm$ 2.25	36.12 $\pm$ 3.86	27.33 $\pm$ 3.10	25.22 $\pm$ 2.94	32.80 $\pm$ 2.26	31.80 $\pm$ 2.22	33.42 $\pm$ 4.23	34.11 $\pm$ 2.33

* Grub A:kontrol, Grub B:stres-kontrol, Grub C:stres+misoprostol (100 µg/kg), Grub D:stres+misoprostol (200 µg/kg), Grub E:stres+sucralfate (200 mg/kg), Grub F:stres+sucralfate (500 mg/kg), Grub G:stres+vitamin E (100 mg/kg). Grub H:stres+vitamin E (200 mg/kg).



Şekil 12. Total asit miktarı.

Tablo 15. Total asit miktarlarının istatistiksel değerlendirmesi.

Grublar	Testler	
Grub A ve B	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve C	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub A ve E	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve F	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve G	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub A ve H	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve D	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve C	$p < 0.05$	Anlamlı
Grub B ve E	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve F	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve G	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub B ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub G ve H	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub C ve D	$p > 0.05$	Anlamsız
Grub E ve F	$p > 0.05$	Anlamsız

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Stres gastriti patogenezinde asit hipersekresyonu önemli bir sebep olmasına rağmen, gastrik luminal asit miktarları değişkenlik göstermektedir. Ancak ülser gelişimi için gastrik luminal asitin, kritik seviyelere ulaşması gereklidir (2,3,50,124).

Davenport (31) öjenol ile gastrik mukozal bariyerlerini bozduğu Heidenhain poşlu köpeklerde, HCl irrigasyonunu takiben, poş içinde H^+ iyonlarının kaybolduğunu gözlemiştir. Bu kaybın sekresyon azalmasından çok, bozulan transmukozal potansiyel farkı sonucu kırılan bariyerden, H^+ iyonu kaçacağına bağlı olduğunu ileri sürmüştür.

Kunzman (125) da stres gastritisi oluşturma şansı yüksek kritik hastalarda, kanamadan hemen önce total asiditenin 0 ile 5 mEq/L gibi çok düşük değerlerde olduğunu ve serbest asiditenin ise saptanamadığını rapor ederek bu görüşü desteklemiştir. Buna karşın Robbins ve ark. (126) travma, yanık veya sepsisli hastalarda gastrik asit değerlerinin yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bu görüşün paralelindeki Lucas ve ark. (127) ise asiditenin ilk üç günde değişmediğini, üç günden fazla süren streslerde ise hiperasidite bulunduğunu bildirmişlerdir.

Zinner ve ark (128) major operasyon uygulanan 371 hastada yaptıkları klinik çalışmada, postoperatif dönemde bütün hastalarda gastrik hiperasidite saptamışlardır.

Urakawa ve ark. (129) deneysel olarak gerçekleştirdikleri sirotik karaciğerli ratlarda, stres koşullarında gastrik hiperasiditenin oluştuğunu göstermiş, yine Konturek ve ark. (120) absolü etanol kullanarak oluşturdukları deneysel ülserli ratlarda, gastrik asiditenin arttığını bildirmişlerdir.

Soğuk, açlık ve hareketsizlik stresi kullanarak yaptığımız bu çalışmada total asit miktarı, A grubunda 21.93 ± 2.25 mmol/L saptanırken, B grubunda 36.12 ± 3.86 mmol/L bulundu, yine pH değerleri, A grubunda 3.98 ± 0.09 , B grubunda 2.38 ± 0.04 bulundu. Buna göre stres koşullarında saptadığımız, gastrik asit sekresyonundaki artış ve gastrik pH'daki düşme, yukarıda sözü edilen çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir.

Misoprostolün ülser oluşumunu temel olarak pariyetal hücre yüzeyinde bulunan PGE reseptörlerine bağlanıp histaminle stimüle olan cAMP sentezini inhibe ederek engellediği bilinmektedir (83,84,86-88).

Salmon ve Barton (85) gönüllülerde yaptıkları klinik çalışmada, kahve ile uyarılmış mide asit sekresyonunu misoprostolün etkin bir şekilde azalttığını bildirdiler. Wilson (83) pertagastrinle stimüle edilen gastrik asit sekresyonunun misoprostolle inhibe edildiğini göstermiştir.

Davis ve ark. (131) misoprostolün insanlarda 100 µg ve üzerindeki dozlarda antisekretuar etkisinin belirginleştiğini rapor etmiştir. Yaptığımız çalışmada; total asit miktarı C grubunda 27.33 ± 3.10 mmol/L, D grubunda 25.22 ± 2.94 mmol/L yine pH değerleri C grubunda 3.94 ± 0.03 D grubunda

3.95±0.03 olarak bulundu.

B grubuyla karşılaştırıldığında her iki misoprostol grubundaki asidite azalmasının istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu görülürken, C ve D grupları arasında asit inhibisyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p > 0.05$). Bu durumda misoprostolün 100 µg/kg ve üzeri dozlarda belirgin bir anti sekretuar etkisi olduğu ve bu etkinin sözü edilen dozun daha üstüne çıkmakla fazla değişmeyeceği söylenebilir.

Sucralfate, özellikle asit ortamda zedelenmiş mukoza proteinlerine bağlanarak protektif etki gösterir (3,103,109). Protektif etkisi, asit inhibisyonuyla değil prostaglandin salınımını artırarak olmaktadır (132). Ancak çok azda olsa asit nötralizasyon etkisi vardır (112,133). Yaptığımız çalışmada total asit miktarı E grubunda 32.80±2.26 mmol/L, F grubunda 31.80±2.22 mmol/L bulunurken, pH değerleri, yine bu iki grupta sırasıyla 2.49±0.08 ve 2.66±0.09 olarak bulundu.

Okabe ve ark. (104) ratlarda deneysel olarak oluşturdukları ülser modellerinde sucralfatin asit inhibisyon etkisinin olmadığını ancak potent antiülser ilaç olduğunu göstermişlerdir. Konturek ve ark. (134) sucralfate'ı profilaktik olarak kullandıkları hayvan deneylerinde gastrik asidite de kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada, sucralfate verilen her iki grupta da gastrik asit inhibisyonunun gerçekleşmediğini ve B grubuyla total asit miktarı ve pH değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p>0.05$) gördük. İki sucralfate grubu arasında gördüğümüz küçük farklılık sucralfate'ın muhtemelen az da olsa nötralizasyon etkisinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hem total asit miktarı hem de pH değerlerinde B grubuyla karşılaştırıldığında her iki vitamin E grubunda da anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Buradan vitamin E'nin stres koşullarında gastrik asit inhibisyonu ve nötralizasyonu üzerine etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Literatürde, biyolojik membranlarda antioksidan olarak görev alan vitamin E'nin gastrik asit inhibisyonu ve nötralizasyonu üzerine etkisi olduğunu gösterir bir çalışmaya rastlanmadı.

Misoprostolün, antisekretuar etkisinin yanısıra mukozal protektif etkisinin de olduğu bilinmektedir. Wilson (83) misoprostolün, gastrik mukus sekresyonunu, Isenberg ve ark. (92) duodenal bikarbonat sekresyonunu, Larsen (93) ve Sato (94) gastrik mukozal kan akımını arttırdığını göstermişlerdir. Sellers (89) ratlarda yaptığı deneysel çalışmada misoprostol verilmesini takiben lümendeki mukus kalınlığının üç katına yükseldiğini bildirmiştir.

Son yıllarda misoprostolün pankreatik sekretuar tripsin inhibitörlerini (PSTI) arttırdığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. PSTI gastrointestinal yolla sekrete edilen ve gastroduodenal mukozanın otodigesyonunu önleyen önemli bir protektif faktör olabilir (135,136).

Bauer ve ark. (137) aspirin, indometazin, etanol, sodyum taurokolat kullanarak ratlarda oluşturdukları ülser modellerinde, misoprostolün 50 µg/kg, 100 µg/kg ve 200 µg/kg dozlarının her üçünde gastrik lezyonların sayı ve büyüklüklerini azalttığını ve protektif etkinin dozdan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir.

Mahatma ve ark. (138) ratlarda intravenöz olarak *E. coli* lipopolisakkaridi

vererek oluşturdukları endotoksemiye bağlı gastrik lezyonlarda, profilaktik olarak 100 µg/kg ve 200 µg/kg verdikleri misoprostolle belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Silverstein ve ark. (139), Lanza ve ark. (140) aspirinle, Aadland ve ark. (102) naproxenle, Lanza ve ark. (141,142) tolmetin ve ibuprofen ile oluşan gastroduodenal mukozal lezyonların, misoprostolle önlenebildiğini bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada A grubunda ülser gözlenmezken, B grubunda ülser skoru 5.625 ± 1.500 bulundu. Misoprostol 100 µg/kg ve misoprostol 200 µg/kg verilen grublarda sırasıyla 1.440 ± 0.580 ve 1.110 ± 0.540 olarak hesaplandı. Her iki misoprostol grubuyla, B grubu karşılaştırıldığında ülser skorunun belirgin şekilde azaldığı, istatistiksel olarak bu azalmanın anlamlı ($p < 0.05$) olduğu gözlenirken, A grubuyla karşılaştırıldığında, her iki misoprostol grubunun ülser skorları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.05$) olduğu izlendi. Bu sonuçlarla stres koşullarında, profilaktik olarak kullanılan misoprostolün, sitoprotektif etkisinin mevcut olduğunu ve çalışmamızın literatürdeki benzer çalışmalarla paralel sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür.

Sucralfate, protektif etkisini; mukus ve bikarbonat sekresyonunu arttırarak, prostaglandinlerin sentezini, luminal salınımını ve mukozal hücrelerin yenilenmesini stimüle ederek ortaya koyar. Absolü etanol gibi nekrotizan ve ülserojenik ajanlarla yapılan deneysel çalışmalarda, sucralfate'ın gastrik ve duodenal mukozada koruyuculuğu kanıtlanmıştır (133).

Konturek ve ark. (143) insanlarda sucralfate'ın asetil salisilik asite karşı mide mukozasını koruduğu, bu etkiyide PGI_2 'nin mukozal sentezini arttırarak

yaptığını bildirmişlerdir.

Hollander (144) duodenal ülserli hastalarda yaptığı bir çalışmada dört haftalık sucralfate kullanımının % 81.7 tam iyileşmeye neden olduğunu bildirmiştir.

Quadros ve ark. (145) sucralfate'ın mide mukoza koruyuculuğunu, mide mukus sekresyonunu stimule ederek yaptığını bildirmişlerdir.

Hollander ve ark. (16) ratlarda, etanol kullanarak yaptıkları çalışmada, proflaktik sucralfate kullanarak, gastrik lezyonların anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

Okabe ve ark. (104) ratlarda aspirin kullanarak oluşturulan gastrik lezyonların 100 mg/kg sucralfate verilerek % 56.9, 300 mg/kg sucralfate verilerek % 84.8 oranında azaltıldığını, histamin ile oluşturulan gastrik erezyonların da 100 mg/kg, 300 mg/kg ve 1000 mg/kg sucralfate verildiğinde sırasıyla % 36.1, % 64.4 ve % 96.4 oranlarında azaldığını göstermişlerdir.

Konturek ve ark. (134), absolü etanol kullanarak ratlarda oluşturdukları gastrik lezyonların, proflaktik olarak 100 mg/kg sucralfate verilmesiyle, sadece absolü etanol verilen gruba göre anlamlı şekilde azaldığını gözlemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada, E ve F gruplarındaki ülser skorları 1.800 ± 0.750 ve 1.400 ± 0.770 olarak bulundu. B grubuyla karşılaştırıldığında ülser skorlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olduğu görülürken, her iki sucralfate grubunda A grubu ile ve kendi aralarındaki karşılaştırma, istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulundu. Buna göre stres öncesi 200 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında verilen sucralfate'ın stres gastritine karşı koruyucu etkisinin olduğu ve bu iki dozun etkisi arasında bir fark olmadığı

sonucuna varılabilir.

Son yıllarda kalp, beyin, böbrek, pankreas, karaciğer gibi organlara ilave olarak gastroduodenal mukozada da meydana gelen zararlanmanın muhtemel sebepleri içerisinde serbest oksijen radikalleride suçlanmaktadır (72,123).

Suda eriyen antioksidanlar olan superoksit dismutaz, katalaz ve sulfhidril bileşiklerinin değişik ülserojenik ajanlara karşı gastrik mukozal zedelenmeyi azalttığı gösterilmişse de, zincir kırıcı (chain-breaking) bir antioksidan ve yağda eriyen bir bileşik olan vitamin E ile yapılan çalışmalar sınırlı sayıda fakat umut vericidir (67,75,76).

Itoh (146) yaptığı çalışmada, ratlarda sistemik kan basıncının düşmesi ile orantılı olarak mide mukoza kan akımının normal ratlara göre % 50 oranında azaldığını ve buna paralel olarak mukoza lezyonlarının arttığını göstermiştir. Stres sırasında mide mukoza kan akımı azalması, iskemi ortamı yaratmakta ve bu ortamda serbest oksijen radikallerinin oluşumu hızla artmaktadır (70,72,76).

Serbest oksijen radikalleri, radyasyon veya kimyasal yolla, iskemi ve reperfüzyon nedeniyle gelişen doku hasarı ve inflamasyon gibi patolojik gelişmelerden sorumlu tutulmakta ve membran lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (123).

Dokuda lipid peroksidasyonu sonucunda glutatyon seviyesinin önemli derecede azaldığı, ratlarda midenin glandüler segmentinde ve insan midesinde; glutatyon konsantrasyonunun yüksek olduğu, stres faktörlerinin gastrik glutatyon deplesyonuna neden olarak gastrik erezyonları artırdığı gösterilmiştir (8,147,148).

Vitamin E'nin memeli hücrelerinde lipid peroksidasyonunu inhibe eden

bir serbest radikal temizleyicisi olduğu bilinmektedir (8). Ayrıca antioksidan etkisiyle vitamin E, dokudan glutatyon deplesyonunu engellemektedir (149).

Hirata (150) vitamin E'nin phospholipase A₂ enzim aktivasyonuyla prostaglandin sentezini stimüle ettiğini bildirmiştir.

Takeda ve ark. (151) yoğun bakım ünitelerinde yatan dissemine intravasküler koagülopati gelişmiş sepsisli hastalarda, plazma lipid peroksidasyon konsantrasyonunda yükselme ve α - tokoferol verilmesiyle lipid peroksidasyonunun önlenbildiğini göstermişlerdir.

Li ve Zhang (152) ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada, soğuk ve hareketsizlik stresiyle oluşturulan gastrik lezyonlarda, serbest oksijen radikallerinin rolünü araştırmışlar ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarının arttığını tesbit etmişlerdir.

Ogilvie ve ark. (153) septik şoklu hastalarda yaptıkları klinik çalışmada, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyelerinin çok yüksek olduğunu, bu hastalara tedaviye α - tokoferol ilavesiyle MDA seviyelerinin düşürüldüğünü öne sürmüşlerdir.

Tariq (8) ratlarda hareketsizlik ve soğukla oluşturduğu stres ülserlerinde, 100 mg/kg dozunda vitamin E verilmesiyle gastrik lezyonların önemli derecede azaldığını göstermiştir.

Palozza ve Krinsky (154) rat karaciğeri mikrozomal lipidlerinde yaptıkları deneysel çalışmada, α - tokoferolün antioksidan aktivitesini araştırmışlar ve α - tokoferolün MDA oluşumunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Wojcicki ve ark. (155) tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada 12 hafta süreyle yüksek yağ içeren diyet ve vitamin E verilmesiyle kontrol grubuna

göre serum total lipid, betalipoprotein ve MDA seviyelerinin önemli ölçüde düşürüldüğünü ve aterosklerotik plak formasyonunun azaltılmasında vitamin E' nin önemini vurgulamışlardır.

Yaptığımız çalışmada, ülser skorları G ve H gruplarında sırasıyla 2.140 ± 1.160 ve 1.800 ± 0.750 saptandı. Her iki vitamin E grubunda B grubu ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken A grubu ile karşılaştırıldıklarında anlamsız ($p > 0.05$) olduğu görüldü.

Ayrıca mide dokusunda çalışılan MDA miktarları A grubunda 44.080 ± 7.281 bulunurken B grubunda yükselerek 66.175 ± 1.688 olduğu gözlemlendi. G ve H grubunda ise sırasıyla 52.314 ± 1.118 ve 51.433 ± 1.534 olduğu ve MDA miktarının bu iki grupta azaldığı ve bu azalmanın B grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) A grubu ile karşılaştıklarında anlamsız ($p > 0.05$) olduğu görüldü.

Bu sonuçlardan, strese bağlı gelişen ve serbest oksijen radikalleriyle oluşan lipid peroksidasyonunun, hücresel hasar ve mukozal zedelenmenin bir antioksidan ajan olan vitamin E ile önlenemediğini ve bulgularımızın benzer çalışmalarla uyum içinde olduğunu söyleyebilir, stres gastriti profilaksisinde umut verici bir ajan olarak vitamin E'nin de yer alabileceğini belirtebiliriz.

BÖLÜM VI

SONUÇ

24 saat açlık ve sekiz saat +4°C soğukta hareketsizlik stresine maruz bırakılan tüm ratlarda gastrik ülser oluşturuldu. Ülser skorlarında; misoprostol, sucralfate ve vitamin E verilen bütün ratlarda anlamlı azalmanın olduğu görüldü. Bu azalmanın misoprostol'ün hem antisekretuar hemde sitoprotektif etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Sucralfate ve vitamin E grublarındaki azalma ise bu maddelerin sitoprotektif etkilerine bağlandı.

Strese bağlı gelişen hiperasiditenin, antisekretuar etkisinden dolayı misoprostolle azaltılabildiği ancak sucralfate ve vitamin E'nin böyle bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Vitamin E verilen deney gruplarında, mide malondialdehit düzeylerinde stres grubuna göre belirgin azalmanın olduğu, vitamin E'nin bir antioksidan ajan olarak stres koşullarında, serbest oksijen radikalleriyle oluşan lipid peroksidasyonu ve mukozal zedelenmeyi azalttığı belirlendi. Böylece vitamin E stres gastriti profilaksisinde, umut verici bir ajan olarak görünmektedir. Ancak bu endikasyonda rutin kullanıma girmeden önce daha çok sayıda deneysel ve klinik araştırmaya gerek olduğu kanısındayız.

ÖZET

Bir PGE₁ analoğu olan misoprostol, sitoprotektif bir ajan olan sucralfate ve bir antioksidan olan vitamin E'nin stres gastriti proflaksisindeki etkilerini araştırmak amacı ile yapılan bu deneysel çalışmada 80 adet Sprague-Dawley rat kullanıldı.

Kontrol grubunda ülser gözlenmezken, stres uygulanan tüm grublarda mukozal lezyonlar oluştu. Kontrol ve stres uygulanan kontrol grubu ile değişik dozlarda misoprostol, sucralfate ve vitamin E verilen deney gruplarının ülser skorları, mide sıvısında total asit miktarları, pH değerleri ve mide dokusundaki malondialdehit (MDA) seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgularımız, misoprostol, sucralfate ve vitamin E verilen grublarda, ülser skorlarının, stres uygulanan kontrol grubuna göre azaldığını, total asit miktarlarının sadece misoprostol verilen grublarda belirgin şekilde azaldığını, yine aynı grublarda pH değerlerinin yükseldiğini ortaya koydu. Ayrıca mide dokusunda tesbit edilen MDA seviyelerinin, vitamin E verilen deney gruplarında, stres uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını gösterdi.

SUMMARY

In this study, we used eighty sprague-dawley rats to explore the effects of vitamin E which is an antioxidant, a cytoprotective agent sucralfate and misoprostol which is an analogue of PGE₁ on stress gastritis.

Mucosal lesions appeared in all groups which were exposed to stress but not seen in control group. Ulcer scores, total acid volume in stomach fluid, pH values, malondialdehit, (MDA) levels in stomach tissue were compared with control group, control group exposed to stress and experimental groups which were given misoprostol, sucralfate and vitamin E at different doses.

Our findings showed that ulcer scores were decreased significantly in the groups which were given misoprostol, sucralfate and vitamin E in relation to the control group exposed to stress, total acid volumes were significantly decreased only in misoprostol group and in all groups pH values were increased. Additionally the levels of MDA detected from stomach tissue were significantly decreased in vitamin E given experimental groups in relation to the control group which were exposed to stress.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Miller T: Stres erosive gastritis. In moody, FG Carey, LC Jones, R Skelly, KA Nahrwold and DB Skinner (Eds): Surgical treatment of digestive disease. Chicago, year book medical publishers, 1986 p 187-202.
2. Cheung LY: Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stres gastritis. Am. J. Surg. 156: 437-440, 1988.
3. Hillman K: Acute stres ulceration. Anaesth Intens Care. 13: 230-240, 1985.
4. Shuman RB, Shuster DP, Zuckerman GR: Propylactic therapy for stres ulcer bleeding: A. Reappraisal. Ann. Int. Med. 106: 562-567, 1987.
5. Lally KP, Andrassy RJ, Foster JE et al: Evaluation of various nutritional supplements in the prevention of strees-induced gastric ulcer in the rat. Surg Gynecol Obstet. 158: 124, 1984.
6. Crampton JR, Gibbon SLC, Rees WDW: Effect of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and mucosal prostaglandin E₂ metabolism. Scand. J. Gastroenterol. 22: 15-18, 1987.
7. Miller TA: Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage. Am. J. Physiol. 245: G601-G623, 1983.

8. Tarig M: Gastric antiulcer and cytoprotective effect of vitamin E in rats. *Res. Com. Chem. Path. Pharmacol.* 60: 87-96, 1988.
9. Fry DE, Garrison RN, Heitsch RC et al: Determination of mortality in patient with intraabdominal abscess. *Surgery.* 89: 517-523, 1980.
10. Czaja AJ, McAlthany JC, Pruitt BA: Acute gastroduodenal disease after thermal injury: An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N. Eng J. Med.* 291: 925-929, 1974.
11. Marrone GO, Silen W: Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. *Clin. Gastroenterol.* 13: 635-650, 1984.
12. Bowen JC, Rees M: Acute stres ulcerations of stomach clinical corrolates. *Scand. J. Gastroenterol.* 19: 29-31, 1984.
13. Grosz CR, Wu KJ: Stres ulcer. A survey of the experience in a large general hospital. *Surgery.* 61: 853-858, 1967.
14. Pruitt BA, Foley FD, Moncrief JA: Curling's ulcer. A clinicopathology study of 323 cases. *Ann. Surg.* 172: 523-539, 1970.
15. Shuster DP: Stres ulcer prophylaxis: In whom ? with what ? *Critical Care Med.* 21: 4-6, 1993.
16. Hollander D, Tarnawski A, Krause W, et al: Protective effect of sucalfate aagainst alchol-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterol.* 88: 366-374, 1985.
17. Wolf S: The phyche and the stomach. *Gastroenterol.* 80: 605-614, 1981.
18. Inatomi N, Ishihara Y, Okabe S. Effects of anti-ulcer agents on thermal-cortisone-induced ulcers in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 29: 486-488, 1979.

19. Nishizaki H, Watanabe Y: Influence of gastroduodenal devascularisation on the prevention of experimental duodenal ulcer in animal. In Umeharas, Ito H (Eds). advance experimental ulcer. Tokyo. ICEU, 1982, p 561-569.
20. Watanabe K: Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stres ulceration in rats. Chem. Pharm. Bull. 14: 101-107, 1966.
21. Fletcher D, Harkins H, Wash S: Acute peptic ulcer as a complication of major surgery stres or trauma. Surgery. 36: 212- 226, 1954.
22. Weir DG: Treatment of peptic ulcer in arthritis. Drugs. 452-61,1989.
23. Hills BA, Butler BD, Licthenberger LM: Gastric mucosal barrier: Hydrophobic lining to the lumen of the stomach. Am J. Physiol. 244: 561-568, 1983.
24. Silen W, Ito S: Mechanisms for rapid reepitelization of the gastric mucosal surface. Ann. Rev. Physiol. 47: 217-229,1985.
25. Wallace JL, Mcknight GW: The high pH microenvironment over sites of superficial gastric damage inhibitory effects of NSAIDs may contribute to their ulcerogenic actions. Clin. Invest. Med. 12: B33, 1989.
26. Befus AD: Mast cells are that polymorpic. Reg. Immunol. 2: 176-187, 1989.
27. Holzer P, Sametz W: Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons. Gastroenterol. 91: 975-981, 1986.

28. Kiviliakso E, Barzilai A, Shiessel R, et al. Experimental ulceration in rabbit antral mucosa. *Gastroenterol.* 80: 77, 1981.
29. Starlinger M, Shiessel R, Hung CHR, et al: H⁺ back diffusion stimulating gastric mucosal blood flow in the rabbit fundus. *Surgery.* 89: 232, 1981.
30. Menguy R: Effect of restraint stress on gastric secretion in the rat. *Am. J. Dig. Dis.* 5: 911-916, 1960.
31. Davenport HW: Is the apparent hyposecretion of acid by patients with gastric ulcer, a consequence of a broken barrier to diffusion of hydrogen ions, into the gastric mucosa? *Gut.* 6: 513, 1965.
32. Singh GB: Restraint stress ulceration and the volume of gastric secretion in the rat. In Pfeiffer CJ (Ed) *Peptic ulcer*. Copenhagen, Munksgaard, 1971, p 98-104.
33. Okabe S, Takeuchi K, Urushidani T, et al: Effects of cimetidine a histamine H₂ receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *Am. J. Dig. Dis.* 22: 677-684, 1977.
34. Shiessel R, Feil W, Wenzl E: Mechanism of stress ulceration and implications for treatment. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 19: 101-120, 1990.
35. Lanciault G, Bonoma C, Brooks FP: Vagal stimulation, gastrin release and acid secretion in anaesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 225: 546-552, 1973.
36. Jancovic DB, Maric D: Enkephalins and anaphylactic shock: Modulation and prevention of shock in the rat. *Immunol.* 15: 153-160, 1987.

37. Cho CH, Koo MWL, Garg GP: Stres-induced gastric ulceration: Its aetiology and clinical implication. *Scand. J. Gastroenterol.* 27: 257-262, 1992.
38. Koo A: In vivo characterization of histamine H₁ and H₂ receptors in the rat stomach microcirculation. *Br. J. Pharmacol.* 78: 181-189, 1983.
39. Nagata H, Guth PH: Histamin-induced microvascular permeability change in rat gastric muscle, submucosa and mucosa. *Gastroenterol.* 82: 1136, 1982.
40. Amir S: Naloxane improves and morphine exacerbates, experimental shock induced by release of endogenous histamine by compound 48/80. *Brain Res.* 297: 187-190, 1984.
41. Sachs BT: Emerging strategies in ulcer therapy: Pumps and receptors. *Scand. J. Gastroenterol.* 20: 7-14, 1985.
42. Menguy R, Masters YF: Effet of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dog. Pathogenesis of steroid ulcer. *Surgery.* 54:19-28, 1963.
43. Yano S, Akahame M, Herada M, et al: Role of gastric motility in development of stres- induced. gastric lesions of rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 28: 607-615, 1978.
44. Goldberg MM, Subers EM: The reactivity of rat isolated gastrointestinal tissues to leucotriens. *Eur. J. Pharmacol,* 78: 463-466, 1982.

45. Whittle BJR: Cellular mediators in gastric damage: Action of tromboxane A₂ and its inhibitors. In: Allen A, Flemstrom G, Garner F, Silen W, Turnberg LA, editors, New York. Raven Press. 1984. p: 195.
46. Cheung LY, Ashley SW: Gastric blood-flow and mucosal defence mechanisms. Clin. invest Med. 10: 201, 1987.
47. Foss DL, Stanney LS, Haraguchi T, et al: Curling's ulcer in the rat. JAMA, 43: 107-109, 1964.
48. Konturek SJ: Gastric cytoprotection. Scand. J. Gastroenterol. 20: 543-553, 1985.
49. Zinner MJ, Turtinen L, Gurll NJ: The role of acid and ischemia in production stress ulcers during canine hemorrhagic shock. Surgery. 77: 806-815, 1975.
50. Silen W, Merhav A, Simson JNL: The pathophysiology of stress ulcer disease. World J. Surg. 5: 165-174, 1981.
51. Yabana T, Kondo Y, Tujia K, et al: Role of increased mucosal vascular permeability and vascular injury in pathogenesis of peptic ulcer. Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 704: 113-126, 1985.
52. Menguy R: Role of gastric mucosal energy metabolism in the etiology of stress ulceration. World J. Surg. 5:175, 1981.
53. Starlinger M, Matthews J, Yoon CH, et al: The effect of acid perfusion on mucosal blood flow and intramural pH of rabbit duodenum. Surgery. 101: 433, 1987.

54. Kiviliakso E, Fromm D, Silen W: Effect of the acid secretory state on intramural pH of rabbit gastric mucosa. *Gastroenterol.* 75: 641, 1978.
55. Whittle BRJ, Kautman GL, Moncada S, et al: Vasoconstruction with tromboxane A₂ induced ulceration of the gastric mucosa. *Nature.* 292: 472-477, 1981.
56. Wallace JL: Mucosal defence. New avenues for treatment of ulcer disease? *Gastroenterol. Clin. North Am.* 19: 87-98, 1990.
57. Menguy R, Desbaillets L: The Gastric mucous barrier: Influence of protein bound carbohydrate in mucus on the rate of proteolysis of gastric mucus. *Ann. Surg.* 168: 475-482, 1968.
58. William SE, Turnberg LA: Retardation of acid diffusion by pig gastric mucus a potential role mucosal protection. *Gastroenterol.* 79: 299-304, 1980.
59. Koo MWL, Cho CH, Ogle CW: Effects of cold restraint stress on gastric ulceration and motility in rats. *Pharm. Biochem. Behav.* 25: 775-779, 1986.
60. Garg GP, Cho CH, Ogle CW: Inhibition of stress induced gastric ulcers by sulphasalazine and its constituents (sulphapyridine and 5-amino salicylic acid) in rats. *Pharmacol.* 40: 318-324, 1990.
61. Lacy ER, Ito S: Rapid epithelial restitution of the rat gastric mucosa after thermal injury. *Lab. Invest.* 51: 573-581, 1984.
62. McCord JM: The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology. *Surgery.* 94: 412-414, 1983.

63. Johson C, Aly A, Befrits R, et al: Protection of the gastroduodenal mucosa by prostaglandins. *Scand J. Gastroenterol.* 20: 41-48, 1985.
64. Turnberg LA: Gastric Mucosal defence mechanism. *Scand. J. Gastroenterol.* 20: 37-40, 1985.
65. Miller TA, Jacobsen N: Progress report. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. *Gut.* 20: 75-87, 1979.
66. Hogaboam CM, Bissonnette EY, Chin BC, et al: prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from mast cells. *Gastroenterol.* 104: 122-129, 1993.
67. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN: Role of oxygen derived free radicals in digestive tract disease. *Surgery.* 94: 415-422, 1983.
68. Parks DA, Granger DN: Ischemia-induced vascular changes: Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am. J. physiol.* 245: G285-G289, 1983.
69. Parks Da, Bulkley GB, Granger DN: Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery.* 94: 428-432, 1983.
70. Weisiger RA: Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterol.* 90: 494-496, 1986.
71. Webster NR, Nunn JF: Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. *Br. J. Anaesth.* 60: 98-108, 1988.
72. Bulkley GB: The role of oxygen free radical in human disease processes. *Surgery.* 94: 407-411, 1983.

73. Dormandy TL: An approach to free radicals. *Lancet*. 29: 1010-1014, 1983.
74. Nordström G, Seeman T, Hasselgren PO, et al: Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery*. 97: 679-684, 1985.
75. Southorn PA, Powis G: Free radicals in medicine I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinics Proceedings*. 63: 381-389, 1988.
76. Southorn PA, Powis G: free radicals in medicine II. Involvement in human disease. *Mayo Clinicsproceedings*. 63: 390-408, 1988.
77. Pikul J, Leszczynski DE: Butylated hydroxytoluene addition improves the thiobarbituric acid assay for malonaldehyde from chicken plasma fat. *Die Nahrung*. 30: 673-678, 1986.
78. DeLeo JA, Floyd RA, Carney JM: Increased in vitro lipid peroxidation at gebril cerebral cortex as compared with rat. *Neuroscience Letters*. 67: 63-67, 1986.
79. Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL: Application of the thiobarburate assey to the management of lipid peroxydation products in microsomes. *J. Biochem Biophys. Med*. 13: 184-194, 1986.
80. Wallace P, Ritchie JR: Prostaglandins. A Surgeon's perspective. *Dig. Dis. Sci*. 31: 32S-34S, 1986.
81. Robert A: Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Am. J. Dig. Dis*. 12: 1073-1076, 1967.

82. Tsai BS: Demonstration of specific E-type prostaglandin receptors using enriched preparation of canine parietal cell and (3H) misoprostol free acid. *Am. J. Med.* 83: 9-14, 1987.
83. Wilson DE: Effect of misoprostol on gastric acid and mucus secretion in man. *Dig. Dis. Sci.* 31: 126S-129S, 1986.
84. Roesch W: Misoprostol-pharmacologic evidence for combined antisecretory and mucosal protective activity. *Post Grad. Med.* (Oct. suppl): 5-8, 1988.
85. Salmon PR, Barton T: Comparative inhibition of coffee induced gastric acid secretion employing misoprostol and cimetidine. *Dig. Dis. Sci.* 31: 55S-62S, 1986.
86. Dajani EZ: Perspective on the gastric antisecretory effects of misoprostol in man. *Prostaglandins* 33: 68-77, 1987.
87. Tsai BS, Kessler LK, Butchko GM, et al: Effect of misoprostol of histamine stimulated acid secretion and cyclic AMP formation in isolated canine parietal cells. *Dig. Dis. Sci.* 32: 1010-1016, 1987.
88. Fenn GC, Robinson GC: Misoprostol. A logical therapeutic approach to gastroduodenal mucosal injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs? *J. Clin. Pharm. Ther.* 16: 385-409, 1991.
89. Sellers LA: Misoprostol-induced increases in adherent gastric mucus thickness and luminal mucus output. *Dig. Dis. Sci.* 31: 91S-95S, 1986.
90. Swedfors B, Johansson C: Stimulation of duodenal bicarbonate secretion by misoprostol. *Dig. Dis. Sci.* 31: 96S-100S, 1986.

91. Isenberg JI: Human duodenal mucosal bicarbonate secretion: Evidence for basal secretion and stimulation by hydrochloric acid and a synthetic prostaglandin E analog. *Gastroenterol.* 91: 370-378, 1986.
92. Isenberg JI, Hogan DL, Selling JA, et al: Duodenal bicarbonate secretion in humans: Role of prostaglandins. *Dig. Dis. Sci.* 31: 130S, 1986.
93. Larsen KR: The cytoprotective effect of ($\pm$) 15 deoxy-16a, β hydroxy-16-methyl PGE₁methyl ester (SC-29333) versus-aspirin-shock gastric ulcerogenesis in the dog. *Prostaglandins.* 21: 119-124, 1981.
94. Sato N: Misoprostol-induced changes in gastric mucosal hemodynamics: a double blind parallel study in human volunteers. *Am. J. Med.* 83: 15-21, 1987.
95. Bennett A: Prevention and treatment of gastrointestinal damage by misoprostol. *Hospital Pharm. Practice.* April: 251-262, 1992.
96. Bauer RF: Misoprostol, preclinical pharmacology. *Dig. Dis. Sci.* 31: 86S-90S, 1986.
97. Dajani EZ: Effects of E prostaglandins on canine gastric potential difference. *Am. J. Dig. Dis.* 23: 436-442, 1978.
98. Miller TA: Gastroduodenal mucosal defense: Factors responsible for the ability of the stomach and duodenum to resist injury. *Surgery.* 103: 389-397, 1988.
99. Levi S: Inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on mucosal cell proliferation associated with gastric ulcer healing. *Lancet.* 336: 840-843, 1990.

100. Rossi A, Brodenfeldt R: Prevention of NSAID-induced G1-symptoms and lesions by a low daily dosage of misoprostol. *Clin Exp. Rheumatol.* 8: 59, 1990.
101. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 3: 1277-1280, 1988.
102. Aadland E, Fausa O, Vatn M, et al: Protection by misoprostol against naproxen-induced gastric mucosal damage. *Am. J. Med.* 83: 37-40, 1987.
103. Nagashima R: Development and characteristics of sucralfate. *J. Clin. gastroenterol.* 3: 103-110, 1981.
104. Okabe S, Takeuchi K, Kunimi H, et al: Effect of an antiulcer drug sucralfate (a basic aluminium salt of sulfated disaccharide) on experimental gastric lesions and gastric secretion in rats. *Dig. Dis. Sci.* 28: 1034-1042, 1983.
105. Allen A, Hutton BA, Leonard AL, et al: The role of mucus in the protection of the gastroduodenal mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* 21: 71-77, 1986.
106. Hollander D, Tarnawski A, Gergerly H: Protection against alcohol induced gastric mucosal injury by aluminium-containing compound sucralfate, antacids, aluminium sulfate. *Scand. J. Gastroenterol.* 21: 151-153, 1986.
107. Laitinen S, Stahlberg M, Kairaluoma ML, et al: Sucralfate and alginate/antacid in reflux esophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 230-232, 1985.

108. Roark G: Treatment of postsclerotherapy esophageal ulcers with sucralfate. *Gastrointestinal Endoscopy*. 30: 9-10, 1984.
109. Slomiany BL, Laszewicz W, Murty VLN, et al: Effect of sucralfate on the viscosity and retardation of hydrogen ion diffusion by gastric mucus glycoprotein. *Com. Biochem. Physiol*. 82C: 311-314, 1985.
110. Tarnawski A, Hollander D, Gergerly H, et al: Comparison of antacid sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *Am. J. Med*. 79: 19-23, 1985.
111. Graham DY, Sackman JW, Glesing DH, et al: In vitro adsorption of bile salts and aspirin to sucralfate. *Dig. Dis. Sci*. 29: 402-406, 1984.
112. Nagashima R: Mechanisms of action of sucralfate. *J. Clin. Gastroenterol*. 3: 117-127, 1981.
113. Horvath PJ: Vitamins as therapeutic agents. In textbook of pharmacology. Smith CM, Beynard AM (Eds). Philadelphia. WB Saunders Co. 1992, p 1074-1075.
114. Laurence DR, Bennett PN: Vitamin E: The tocopherols clinical pharmacology. 1987. 6th edition, p 758.
115. Bragt PC, Bansberg JI, Bonta IL: Antiinflammatory effects of free radical scavengers and antioxidants. Further support for proinflammatory roles of endogenous hydrogen peroxide and lipid peroxides. *Inflammation*. 4: 289-299, 1980.

116. Boogaerts MA, VandeBroeck J, Deckmyn H, et al: Protective effect of vitamin E on immune triggered granulocyte mediated endotelial injury. *Tromb. Haemostasis*. 51: 89-92, 1984.
117. Kutsky RJ: Vitamin E: Handbook of vitamins and hormones. New York. Van Nostrand Reinhold Co. 1973. p 23-31.
118. Dutton JW, Gwise PJ, Chiu CJ: A new method to study the healing dynamics of acute gastric erosions and its application on restraint rats. *J. Surg. Res*. 20: 499-504, 1976.
119. Aras K: Mide suyunda HCl miktarı tayini: Klinik biyokimya. 1964. s 1001.
120. Atalay F: Sıçanlarda stres ülserine verapamil'in etkisi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 1986.
121. Tietz NW: Determination of total titratable acidity in gastric residue. *Textbook of clinical chemistry*. 1986. p 1456.
122. Pompella A, Maellara E, Casini AF, et al: Measurement of lipid peroxidation in vivo: A comparison of different procedures. *Lipids*. 22: 206,211, 1987.
123. Behrans GZ, Mueller R, Greselin E, et al: Lack of vitamin E cytoprotective effect on indomethacin-induced gastric erosions. *Res. Com. Chem. Path. Pharmacol*. 72: 327-335, 1991.
124. Basso N, Materia A, Forlini A, et al: Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stres ulcer. *Surgery*. 94: 104-108, 1983.

125. Kunzman J: Management of bleeding stres ulcers. Am. J. Surg. 119: 637-639, 1970.
126. Robbins R, Idjadi F, Sathl WD, et al: Studies of gastric secretion in stresed patients. Ann. Surg. 175: 555-562, 1972.
127. Lucas CE, Friend W, Sugawa S, et al: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stres ulceration. Am J. Surg. 123: 25-34, 1972.
128. Zinner MJ, Rypins B, Martin LR, et al: Misoprostol versus antacid titration for preventing stres ulcers in postoperatif surgical ICU patients. Ann. Surg. 210: 590-595, 1989.
129. Urakawa T, Azumi Y, Nagahata Y, et al: Study of 16,16 dimethyl prostaglandin E₂ for prevention of stres ulcer after hepatectomy of experimental cirrhotic liver and its influence on hepatic regeneration. Scand J. Gastroenterol. 25: 647-655, 1990.
130. Konturek JJ, Stachura J, Radecki T, et al: Cytoprotective and ulcer healing properties of prostaglandin E₂, colloidal bismuth and sucralfate in Rats. Digestion. 38: 103-113, 1987.
131. Davis GR, Fordtran JS, Dajani EZ, et al: Dose response meal stimulated gastric antisecretory study of prostaglandin E₁ analog, misoprostol in man. Dig. Dis. Sci. 33: 298-302, 1988.
132. Glise H, Carling L, Hallerback B, et al: Treatment of peptic ulcers. Acid reduction or cytoprotection? Scand. J. Gastenterol. 22: 39-47, 1987.

133. Tarnawski A: The mechanism of protective, therapeutic and prophylactic actions of sucralfate. *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 7-13, 1987.
134. Konturek SJ, Radecki T: Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 28: 201-205, 1987.
135. Playford RJ, Freeman T, Quinn C, et al: Deficiency of a mucosal trypsin inhibitor in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 30: 1166, 1990.
136. Playford RJ, Batten J, Freeman T, et al: Gastric output of pancreatic secretion trypsin inhibitor is increased by misoprostol. *Gut.* 32: 1396-1400, 1991.
137. Bauer Rf, Bianchi RG, Caster J, et al: Comparative mucosal protective properties of misoprostol, cimetidine and sucralfate. *Dig. Dis. Sci.* 31: 81S-85S, 1986.
138. Mahatma M, Agrawal N, Dajani EZ: Misoprostol but not antacid prevents endotoxin-induced gastric mucosal injury. *Dig. Dis. Sci.* 36: 1562-1568, 1991.
139. Silverstein FE, Kimmey MB, Saunders DR: Gastric protection by misoprostol against 1300 mg of aspirin. An endoscopic dose-response study. *Am. J. Med.* 81: 32-36- 1987.
140. Lanza FL, Kochman RL, Geis GS, et al: A double-blind placebo-controlled evaluation of two doses of misoprostol in protecting the gastroduodenal mucosa against damage from aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 85: 1235, 1990.

148. Boyd SC, Caul WF, Bowen BK: Use of cold restraint to examine psychological factors in gastric ulceration. *Physiol Behav.* 18: 865-870, 1977.
149. Tarig M, Parmar NS, Ageel AM: Gastric acid duodenal antiulcer and cytoprotective effects proglumide in rats. *J. Pharmacol Expt. Ther.* 241: 602-607, 1987.
150. Hirata F: The regulation of lipomodulin, a phospholipase inhibitory protein in rabbit neutrophils by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 256: 7730-7733, 1981.
151. Takeda K, Shimada Y, Amano M, et al: Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Critical Care Med.* 12: 957-959, 1984.
152. Li T, Zhang XJ: Role of oxygen-derived free radicals in stress-induced gastric ulceration. *Sheng-Li-Hsueh-Pao.* 45: 286-291, 1993.
153. Ogilvie AC, Groeneveld HB, Straub JP, et al: Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intens. Care Med.* 17: 40-44, 1991.
154. Palozza P, Krinsky NI: the inhibition of radical-initiated peroxidation of microsomal lipids by both alpha-tocopherol and beta-carotene. *Free Radical. Biol. Med.* 11: 407-414, 1991.
155. Wojcicki J, Rozewicka L, Barcew B, et al: Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis.* 87: 9-16-1991.