

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA STRESE
BAĞLI MUKOZA HASARININ
TEDAVİSİNDE MAYDANOZ, B-KAROTEN,
MELATONİN, ASKORBİK ASİT VE
LANSOPRAZOLUN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Ayşin AKINCI

Embriyoloji ve Histoloji Anabilim Dalı

Danışman

Prof.Dr.Mukaddes EŞREFOĞLU

MALATYA – 2010

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA STRESE
BAĞLI MUKOZA HASARININ
TEDAVİSİNDE MAYDANOZ, B-KAROTEN,
MELATONİN, ASKORBİK ASİT VE
LANSOPRAZOLÜN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
İNCELENMESİ**

Ayşin AKINCI

Danışman Öğretim Üyesi: Prof.Dr.Mukaddes Eşrefoğlu

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2008/16 proje numarası ile desteklenmiştir.**

MALATYA – 2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Histoloji-Embriyoloji Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Bşk.- Danışman: Prof. Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU
İnönü Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Ali OTLU
İnönü Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Enver OZAN
Fırat Üniversitesi

Üye: Doç .Dr. Nigar VARDI
İnönü Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN
İnönü Üniversitesi

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../...../ tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali OTLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tüm çalışmalarım ve tezimin hazırlanmasında büyük desteğini ve sabrını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mukaddes Eşrefoğlu'na, bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Ali Otlu'ya, ve eğitimim sırasında bilgilerini benimle paylaşan Anabilim Dalımız değerli öğretim üyeleri, Doç. Dr. Feral Öztürk, Doç. Dr. Nigar Vardı, Yrd. Doç.Dr. Meltem Kuruş ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gül'e çok teşekkür ederim.

Çalışmanın yapılmasına ekonomik anlamda destek veren İnönü Üniversitesi'ne teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasındaki istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, eşsiz desteği için doktora arkadaşım Arş. Gör. Aslı Çetin'e, deney aşamasında deneklerle ilgili işlemlerin başarıyla yapılmasını sağlayan Deney Hayvanları'ndan Ali Arıyıcı'a, teknikerimiz Bengül Güneş'e ve desteklerinden güç aldığım bölüm arkadaşlarıma, Doğu Fertil Tüp Bebek Merkezi'nden Uzm.Tıb.Bio.Koray Yıldız, Bio.Bilal Yalçın ve tüm mesai arkadaşlarıma, kardeşlerim Aslı, Gizem ve Mustafa'ya ve yetişmemde büyük emekleri geçen annem, babam ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Uzm.Bio.Ayşin Akıncı

Şubat 2010, Malatya

ÖZET

Pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktör olan stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olan stres ülserinin patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Oksijen radikalleri mukoza hasarının patogenezinde rol aldıkları bilinen bileşiklerdir. Çeşitli stres modellerinin reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda açlık, soğuk stres ve hareketsizlik stresi ile oluşturulan gastrik hasarı engellemede antioksidan özellikleri bilinen maydanozun (*Petroselinum crispum*), melatoninin, beta-karotenin, askorbik asitin ve bir proton pompa inhibitörü olan lansoprazolün etkinliklerini karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

Çalışmada 72 adet Wistar albino erkek sıçan 9 gruba ayrıldı: Grup 1: Kontrol, Grup 2: Stres, Grup 3: Stres+normal diyet (7 gün), Grup 4: Stres+serum fizyolojik (0,5 ml/ ip/ 7 gün), Grup 5: Stres+maydanoz (28 g/kg/ diyete ek olarak 7 gün), Grup 6: Stres+melatonin (20 mg/ kg/ ip/ 7 gün), Grup 7: Stres+beta-carotene (5 mg/ kg/ gavaj/ 7 gün), Grup 8: Stres+askorbik asit (5 mg/ kg/ ip/ 7 gün) ve Grup 9: Stres+lansoprazol (0,5 mg/ kg/ gavaj/ 7 gün). Denekler 72 saat açlığı takiben +4 derecede 8 saat süreyle hareketsiz kılınarak strese maruz bırakıldılar. Doku örnekleri %10'luk nötral formalinde fikse edildi ve parafine gömüldü. Kesitler hematoksileneozin, PAS-Alsiyan mavisi ve Masson'nun trikrom boyası ile boyandı. Histopatolojik hasar indeksi, malondialdehit (MDA) ve glutasyon (GSH) seviyeleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri ölçüldü.

Ortalama histopatolojik hasar skoru kontrol grubunda 1.5 ± 0.22 iken, stres uygulanan grupta 7.0 ± 0.57 idi ($P < 0.005$). Stres grubunda mukoza bütünlüğünün bozulduğu, epitelin yassılaştığı, lümene döküldüğü, bez yapısının bozulduğu, mukus tabakasının incelmesi ve dejenere alanlarda genellikle homojen bir materyalin biriktiği izlendi. Lümende çok miktarda hücresel artık görüldü. Stres grubu hariç tüm gruplarda histopatolojik skor düştü. Kontrol grubu ile stres grubu arasında doku MDA seviyesi ve CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $P < 0.005$, $P < 0.05$). Stres grubunda GSH seviyesi ve SOD ve GSH-Px aktiviteleri düşüktü. Maydanoz uygulamasından sonra histopatolojik skor ve MDA seviyesi düşerken ($P < 0.05$), SOD ($P < 0.05$) ve CAT aktiviteleri ile GSH seviyesi

($P < 0.05$) arttı. Lansoprazol histopatolojik skorda ($P < 0.005$) ve MDA seviyesinde ($P < 0.05$) düşüşe, GSH seviyesinde ve SOD ve CAT aktivitelerinde artışa yol açtı. Melatonin histopatolojik skorda ($P < 0.005$) ve MDA seviyesinde ($P < 0.05$) düşüşe, GSH seviyesinde ve GSH-Px ve SOD ($P < 0.05$) aktivitelerinde artışa yol açtı. Askorbik asit histopatolojik skorda ($P < 0.05$) ve MDA seviyesinde ($P < 0.05$) düşüşe, GSH seviyesinde ($P < 0.05$) ve SOD ($P < 0.05$) ve GSH-Px aktivitelerinde artışa neden oldu. Beta-karoten uygulaması ise histopatolojik skorda ($P < 0.05$) ve MDA seviyesinde ($P < 0.005$) düşüşle, GSH seviyesinde ve SOD ve GSH-Px aktivitelerinde artışla sonuçlandı.

Uyguladığımız tüm tedavi edici ajanların strese bağlı olarak ortaya çıkan gastrik hasarın giderilmesinde hücrel antioksidan savunma sistemini destekleyerek yararlı olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimler: Askorbik asit, beta karoten, lansoprazol, maydanoz, melatonin, mide, oksidatif stres, sıçan, soğuk stres.

ABSTRACT

Gastric ulcer is one of the diseases caused by stress that is an important underlying factor for many diseases. The pathogenesis of stress-induced ulcer is to be considered multifactorial since its mechanism is not clear yet. Oxygen radicals have been known to be involved in the pathogenesis of gastric mucosal injury. Several stress ulcer models have been shown to increase the production of free oxygen radicals. The aim of the present study was to assess the antioxidative effects of parsley (*Petroselinum crispum*), melatonin, beta-carotene, ascorbic acid and, lansoprazole, a proton pump inhibitor on stress-induced gastric mucosal injury.

In the present study 72 Wistar albino male rats were divided into nine groups: Group 1: Control, Group 2: Stress, Group 3: Stress+ normal diet (7 days), Group 4: Stress+ saline (0,5 ml/ ip/ 7 days), Group 5: Stress+parsley (addition with diet 28 g/kg/7 days), Group 6: Stress+ melatonin (20 mg/ kg/ ip/ 7 days), Group 7: Stress+beta-carotene (5 mg/ kg /gavage/ 7 days), Group 8: Stress+ascorbic acid (15mg/ kg/ ip/ 7 days) and Group 9: Stress+lansoprazole (0,5 mg/ kg/ gavage/ 7 days). Stress ulcer was induced by the cold-restraint and immobilization method for 8 hours at 4°C after a starvation period of 72 hours. Tissue samples were fixed in %10 neutral buffered formalin and were embedded in parafin. Sections were stained with hematoxylin-eosin, Periodic acid Schiff-Alcian blue and Masson's trichrom. Histopathologic damage score, malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities were assayed.

Main histopathological damage score in control group was 1.5 ± 0.22 , in stress group 7.0 ± 0.57 ($P < 0.005$). In stress group, mucosal integrity was damaged, epithelium was flattened and spilled into the gastric lumen, glandular structure was destroyed, the thickness of mucous layer was diminished and a homogenous material was accumulated within the degeneration area. High amount of debris was observed within the lumen. Histopathological damage score was decreased in all of the groups except stress group. MDA level and CAT activity were significantly different between control and stress groups ($P < 0.005$, $P < 0.05$; respectively). Parsley administration resulted in decreases in histopathological damage score and MDA level ($P < 0.05$) and increases in GSH level ($P < 0.05$) and SOD and CAT ($P < 0.05$)

activities. Lansoprazole decreased histopathological damage score ($P < 0.005$) and MDA level ($P < 0.05$) whereas increased GSH level and SOD and CAT activities. Melatonin decreased histopathological damage score ($P < 0.005$) and MDA level ($P < 0.05$) but increased GSH level and GSH-Px and SOD ($P < 0.05$) activities. Ascorbic acid decreased histopathological damage score ($P < 0.05$) and MDA level ($P < 0.05$) and increased GSH level ($P < 0.05$) and SOD ($P < 0.05$) and GSH-Px activities. Beta-carotene administration resulted in decreases in histopathological damage score ($P < 0.05$) and MDA level ($P < 0.005$), increases in GSH level, SOD and GSH-Px activities.

We suggest that all of the therapeutic agents we administered are beneficial in the treatment of gastric damage induced by stress via supporting cellular antioxidant defence system.

Key words: Ascorbic acid, beta-caroten, cold stres, lansoprazole, melatonin, parsley, oxidative stres, stomach, rat.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	Xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mide Anatomisi	2-8
2.2. Mide Histolojisi	9-19
2.3. Mide Fizyolojisi	20-25
2.4. Stres Ülseri	26
2.4.1.Stres ülserinin morfolojisi	26
2.4.2.Stres ülserinin patogenezi	26-28
2.4.3.Serbest Oksijen Radikalleri ve Türleri	28-33
2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücre İçi Hasarlayıcı Etkileri	33-35
2.4.5. Antioksidan Sistemler	35-36
2.4.4.1. Endojen Antioksidanlar	37
Süperoksit Dismutaz (SOD)	37
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	37

Glutasyon Redüktaz (GR)	37
Katalaz (CAT)	38
Glutasyon (GSH)	38
2.4.4.2. Ekzojen Antioksidanlar	38
Melatonin	38-39
Askorbik Asit	39
Beta-Karoten	41
Maydanoz	42-43
2.4.5. Ülser tedavisi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Deney grupları	45
3.2. Histolojik takip, boyama, inceleme	46-48
3.3. Biyokimyasal Analiz	48-52
3.4. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	
4.1. Kontrol Grubu	54-57
4.2. Stres Grubu	57-66
4.3. Stres + Normal Diyet Grubu	67-69
4.4. Stres + Maydanoz Grubu	69-71
4.5. Stres + Melatonin Grubu	71-73
4.6. Stres + Lansoprazol Grubu	74-75
4.7 Stres + Beta-Karoten Grubu	76-77
4.8. Stres + Askorbik Asit Grubu	78-79
4.9. Stres + Serum Fizyolojik Grubu	80-83

Biyokimyasal Bulgular	84-89
5. TARTIŞMA	89-105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	105
KAYNAKLAR	106-126
ÖZGEÇMİŞ	126

SİMGELER VE KISALTIMLAR DİZİNİ

ADP: Adenozindifosfat

ATP: Adenozintrifosfat

APUD: Amin precursor uptake and decarboxylation

CAT: Katalaz

Dk.: Dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

DNES: Diffüz nöroendokrin sistem

ECL: Enterokromaffin benzeri hücre

EGF-R: Epidermal büyüme faktörü

ETS: Elektron taşıma sistemi

H: Hidrojen

HOBr: Hiobromik asit

HOCl: Hipoklorik asit

HOI: Hipoiyodik asit

Ca : Kalsiyum

cAMP: Siklik 3',5'-adenozin monofosfat

Car: Karotenoid

Cl: Klor

Cu: Bakır

G: Gastrin

GI: Gastro intestinal

GSH: Redükte glutatyon

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

GSSG: Okside glutatyon

GR: Glutatyon redüktaz

HCl : Hidroklorik asit

HE: Hematoksilen eozin

HCO₃: Bikarbonat

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü

IL-1-β: İnterlökin 1 beta

K: Potasyum
Na: Sodyum
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid
NO: Nitrik oksid
NO₂[•]: Azot dioksit
NO₂⁻: Nitrit
NO₃⁻: Nitrat
NSAID: Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar
MDA: Malondialdehit
Mn: Manganez
PAS-AI: Periyodik asit-Schiff-alsiyan mavisi
PG: Prostaglandin
PPI: Proton pompa inhibitörü
PUFA: Poliansatüre yağ asitleri
O₂: Moleküler oksijen
O₂^{-•}: Süperoksit radikali
OH[•]: Hidroksil radikali
ONOO⁻: Peroksinitrit
R[•]: Radikal
RO⁻: Alkoksi radikali
ROO⁻: Tiyl radikali
ROS: Reaktif oksijen türleri
RSO⁻: Sülfenil radikali
SH: Sülfidril grubu
SOD: Süperoksit dismutaz
T: Timus
TCA: Triklorik asit
TGF- α : Transforming büyüme faktörü
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
VIP: Vazoaktif inhibitör peptid
Zn: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mide anatomisi

Şekil 2. Sıçan midesinin makroskobik görüntüsü

Şekil 3. Sıçanda midenin anatomik yapısı ve komşulukları

Şekil 4. Fundus-korpus bölgesi ve pilor bölgesindeki bezlerin yapısı

Şekil 5. Pariyetal hücrenin ince yapısal şematik diyagramı intraselüler kanaliküller (IC), Golgi kompleksi (G), mitokondriyon (M) ve tübüloveziküller (TV). (a) Aktif HCL üretimi sırasında intraselüler kanalikül sistemi yaygınlaşırken (b) inaktif dönemde ise tubuloveziküler sistem belirginleşir.

Şekil 6. Mide mukozasının savunma mekanizmaları

Şekil 7. HCl asit oluşum mekanizması 1. CO₂ hücre içerisine difüzyonu, 2. CO₂'in H₂O tepkimeye girip karbonik asit oluşturması, 3. Karbonik asitin HCO₃⁻ ve H⁺'e ayrışması, 4. HCO₃⁻'ün kan doluşımına geçmesi, Cl⁻ iyonunun içeri girmesi, 5. H⁺ iyonunun aktif transportu, 6. Cl⁻ iyonunun lümenine difüzyonu, 7. K⁺ iyonunun hücre içine alınması

Şekil 8. Pariyetal hücrelerde asit salınımının şematik görüntüsü

Şekil 9. Gastrik asit salgısının düzenlenmesi

Şekil 10. Stres ülserinin patogenezi

Şekil 11. Süperoksit radikalinin dokudaki dönüşüm yolları

Şekil 12. Melatoninin kimyasal yapısı ve etki mekanizmaları

Şekil 13. Askorbik Asitin sentez mekanizması

Şekil 14. Beta karoten molekülü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Mideden salgılanan hormonların fizyolojik işlevleri

Tablo 2. Yiyeceğe yanıt olarak artmış asit salgısının 3 evresi

Tablo 3. Başlıca serbest radikal türleri

Tablo 4. Antioksidan sınıflandırılması

Tablo 5. Askorbatın süpürdüğü reaktif oksijen türleri

Tablo 6. Karotenoidlerin serbest radikalleri süpürme mekanizmaları

Tablo 7. Biyokimyasal parametrelerin birimleri

Tablo 8. Kruskal Wallis varyans analizi ile ülser indeks, MDA, CAT, SOD, GSH-Px ve GSH yönünden tüm grupların karşılaştırılması.

Tablo 9. Ülser indeksi, MDA, CAT, SOD, GSH-Px ve GSH yönünden tüm grupların karşılaştırılması.

Tablo 10. Tedavi edici ajanların histopatolojik skor, MDA ve GSH seviyeleri ile CAT, SOD ve GSHPx aktiviteleri üzerindeki olumlu etkileri sıralanarak gösterilmiştir.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kontrol grubu. Mide yüzeyini döşeyen tek katlı prizmatik epitel (E), lamina propriya içinde tubuler mide bezleri (b) ve bez epitelinde asidofil sitoplazmalı pariyetal hücreler görülüyor. HE; X 40.

Resim 2. Kontrol grubu. L.propriya, m.mukoza (mm), submukoza (sm) ve T. Muskularis (Tm) görülüyor. HE; X20.

Resim 3. Kontrol grubu. Pozitif boyanma bezlerin özellikle isthmus ve boyun bölümlerinde belirgin olarak görülüyor. PAS-AI; X 40.

Resim 4. Kontrol grubu. Bez epiteli altında uzanan bazal membranların (bm) kırmızı-menekşe renkte boyandığı görülüyor. PAS-AI; X 40.

Resim 5. Kontrol grubu. Lamina propriyanın (Lp) derinlerinde ve submukozada (sm) yeşil renkte boyanmış kollajen lifler görülüyor. Masson trikrom;X20.

Resim 6. Solda kontrol grubundan, sağda stres grubundan bir sıçanın midesi görülüyor. Stresin mide yüzeyinde oluşturduğu hiperemiye ve noktasal kanama alanlarına dikkat ediniz.

Resim 7. Stres grubu. Epitel ve lamina propriyanın bütünlüğünün bozulduğu, epitel ve lamina propriyanın elemanlarının lümeneye döküldüğü (ok) görülüyor. HE;X20.

Resim 8. Stres grubu. Epitel (E) bütünlüğünde bozulma, parçalanma, yassılaşıma görülüyor. HE; X 40.

Resim 9. Stres grubu. Epitelde (E) parçalanma görülüyor. HE; X 20.

Resim 10. Stres grubu. Doku hasarının bulunduğu bölgenin (*) soluk bir materyalle dolu olduğu, lümeneye doku artıkları (ok) bulunduğu görülüyor. HE; X 20.

Resim 11. Stres grubu. Dejenerasyon alanında asidofil sitoplazmalı, yarım ay şekilli nükleuslu hücreler (*) görülüyor. HE; X 100.

Resim 12. Stres grubu. Lamina propriyada (Lp) konjesyon (k) ve hemoraji (h) alanları görülüyor. HE; X40

Resim 13. Stres grubu. Submukozada (sm) damarlarda konjesyon (k) görülüyor. HE; X20

Resim 14. Stres grubu. Bez lümeninde (B) dilatasyon izleniyor. HE; X 20.

Resim 15. Stres grubu. Bez lümeninde (B) genişleme ve epitelinde yassılaşıma görülüyor. HE;X40.

Resim 16. Stres grubu. Bez epitelinin hücrelerinde vakuolizasyon (oklar) görülüyor. HE; X 40.

Resim 17. Stres grubu. Lamina propriyada hücre infiltrasyonu görülüyor. HE; 40x

Resim 18. Stres grubu. Hücre infiltrasyonu görülüyor. İnfiltrasyon alanında nötrofil bulunmadığına dikkat ediniz. HE; X100.

Resim 19. Stres grubu. Yüzeyde ve bezlerde zayıf bir pozitif boyanma görülüyor. PAS-A1; X 20.

Resim 20. Stres grubu. Pozitif boyanmış bazal membranlar (bm) görülüyor. PAS-A1; X 40.

Resim 21. Stres grubu. Dejenerasyon alanında yeşil renkte boyanmış amorf bir materyal (oklar) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Resim 22. Stres + Normal diyet grubu. Normale yakın bir histolojik görünüm izleniyor. HE; X 20.

Resim 23. Stres + Normal diyet grubu. Mukoza hasarı, lümeninde dejenere doku artıkları (ok) görülüyor. HE; X 20.

Resim 24. Stres + Normal diyet grubu. Zayıf bir boyanma görülüyor. PAS-AL; X 40

Resim 25. Stres + Normal diyet grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış materyal (ok) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Resim 26. Stres + Maydanoz grubu. Epitelde (E) yassılaşıma, bozulma görülüyor. HE; X 20.

Resim 27. Stres + Maydanoz grubu. Yüzeyde kalın bir pozitif boyanma görülüyor. Bezlerin apikal bölümünde menekşe (*), orta bölümlerinde mavi renkte (oklar) boyanma izleniyor. PAS-A1; X 20.

Resim 28. Stres + Maydanoz grubu. Dejenerasyon alanında yeşil boyanmış bir amorf materyal (oklar) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Resim 29. Stres + Melatonin grubu. Epitelde yer yer dökülme (ok) görülüyor. HE; X 20.

Resim 30. Stres + Melatonin grubu. Bezlerde mavi-mor (oklar), yüzey epitel hücreleri ve yüzeyde menekşe renkte sekresyon ürünü (*) görülüyor. PAS-A1; X 40.

Resim 31. Stres + Melatonin grubu. Lamina propriya (Lp) derinlerinde kalın kollajen lif demetleri (*) görülüyor. Masson trikrom; X 20.

Resim 32. Stres + Lansoprazol grubu. Normal histolojik görünüm izleniyor. HE; X 20.

Resim 33. Stres + Lansoprazol grubu. Yüzeyde menekşe-mor (*), bezlerde mavi-mor (oklar) boyanma görülüyor. PAS-AI; X 20.

Resim 34. Stres + Beta-karoten grubu. Epitelde (E) bozulma, yüzeyde doku artıkları (oklar) görülüyor. HE; X 20

Resim 35. Stres +Beta-karoten grubu. Bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. PAS-AI; X20.

Resim 36. Stres + Beta-karoten grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış amorf ve fibröz materyal (*) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Resim 37. Stres + Askorbik Asit grubu. Epitelde (E) bozulma, belirgin bez dilatasyonu görülüyor. HE; X 20.

Resim 38. Stres + Askorbik Asit grubu. Hücrelerin sitoplazmalarında mavi-mor yüzey epitel hücreleri (oklar) ve yüzeyde menekşe renkte boyanmış ürün (*) görülüyor. PAS-AI; X 20.

Resim 39. Stres+ Askorbik Asit grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış materyal (*) görülüyor. Masson trikrom; X40.

Resim 40. Stres + SF grubu. Normal veya normale yakın epitel (E), lamina propriyada (Lp) bezler görülüyor. HE; X 20.

Resim 41. Stres+ SF Grubu. Lümende dejenerasyon hücre artıkları (*) görülüyor. HE; X 20.

Resim 42. Stres + SF grubu. Yüzey epitelinde (E) yassılaşıma, tabakalanma ve bozulma görülüyor. HE; X 40.

Resim 43. Stres + SF grubu. Lamina propriyada konjesyon görülüyor. HE; X 20

Resim 44. Stres + SF grubu. Bezlerin boyun bölümünde mavi, apikalde ise menekşe (kısa oklar) veya mor (uzun oklar) renkte boyanmış materyal görülüyor. Yüzeyde zayıf bir boyanma olduğuna dikkat ediniz. PAS-AI; X 20.

Resim 45. Stres + SF grubu. Lamina propriyada (Lp) bezler arasında yeşil boyanmış kollajen lifler ve dejenerasyon alanında amorf bir materyal görülüyor. Masson trikrom; X40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızın sorunu olan stres pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Stresin neden olduğu hastalıklardan biri de ülserdir (1). Stres ülserleri, geniş yanıklar, travma, şok, kronik hastalıklar ve organ yetmezliği gibi fiziksel veya psikolojik stres durumlarında gastroduodenal mukozada gelişebilmektedir (1, 2, 3).

Stres ülseri oluşturmak için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanları immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir (4, 5, 6). Her biri ayrı ülser etkeni olan açlık, hareketsizlik, çevre değişikliği ve ilaçların birlikte kullanılmasıyla daha şiddetli gastrik ülserler oluştuğu saptanmıştır (4).

Stres ülserlerine bağlı doku hasarının patogenezinde serbest oksijen radikallerinin önemli rolleri olduğu saptanmıştır (7). Stresin reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (8). ROS'un oluşturduğu hasar oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres hücrede lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi önemli hücresel komponentlere zarar verir (9, 10-16). Organizma, hasarları önlemek için birçok savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlar, koruyucu ve tamir edici mekanizmalardır (17). Sağlıklı hücrede serbest radikal üretimi ve antioksidan sistem denge halindedir. Bu dengenin antioksidan savunma sisteminin aleyhine bozulması hücre hasarını başlatır. Glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve melatonin gibi endojen antioksidanlar ile askorbik asit ve beta karoten gibi ekzojen antioksidanlar savunma sisteminin elemanlarıdır (1, 2, 18-22). Stresin antioksidan enzimlerde oluşturduğu değişikliklerle ilgili çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumlu değildir. Bu farklılıkta; uygulanan stresin tipi, süresi, kullanılan denek cinsi ve incelenen doku tipi etkili olabilmektedir. Aynı hayvanda farklı iki organ arasında bile antioksidan enzimlerinin seviyeleri veya aktiviteleri arasında farklılık görülebilmektedir.

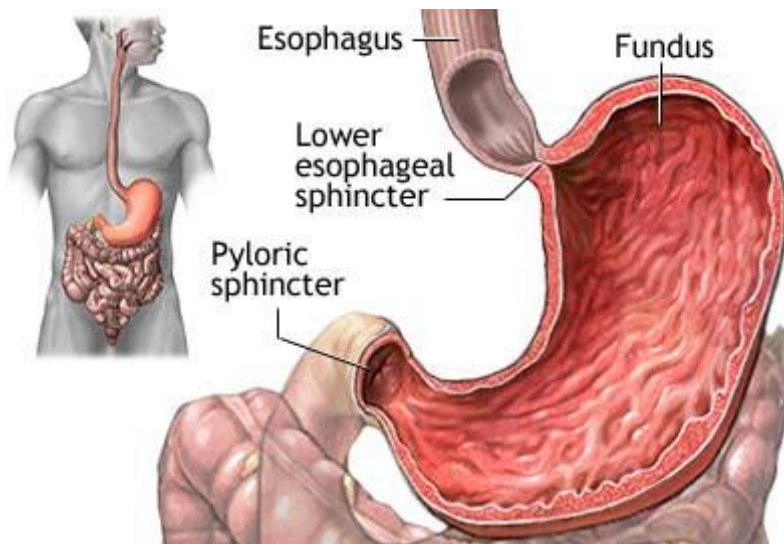
Çalışmamızda açlığa, soğuğa ve hareketsizliğe maruz bırakılan Wistar albino erkek sıçanlarda midede ortaya çıkan değişikliklerin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi amaçlandı. Bu değişiklikler üzerine antioksidan özellikleri bilinen maydanoz, melatonin, beta-karoten ve askorbik asidin etkilerinin birbirleriyle ve tedavi edici etkinliği kanıtlanmış, klinik kullanıma girmiş bir proton pompa inhibitörü olan lansoprazol ile karşılaştırılarak incelenmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Sıçanlar bakımlarının kolay olması, hızlı üremeleri, gebelik sürelerinin kısa oluşu ve seksüel olgunluk dönemine çabuk ulaşmaları nedeniyle bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan deneklerdir. Ortalama yaşam süreleri 2,5-3,5 yıldır. Ortalama ağırlıkları türlere göre farklılık göstermesine rağmen genellikle 250-400 g arası değişmektedir. Vücut sıcaklıkları 35,9-37,5 °C'dir. Günlük besin tüketimleri 5-6 g/100 g vücut ağırlığı/gün ve su tüketimleri 10-12 ml/100 g vücut ağırlığı/gündür (23).

2. 1. Mide Anatomisi

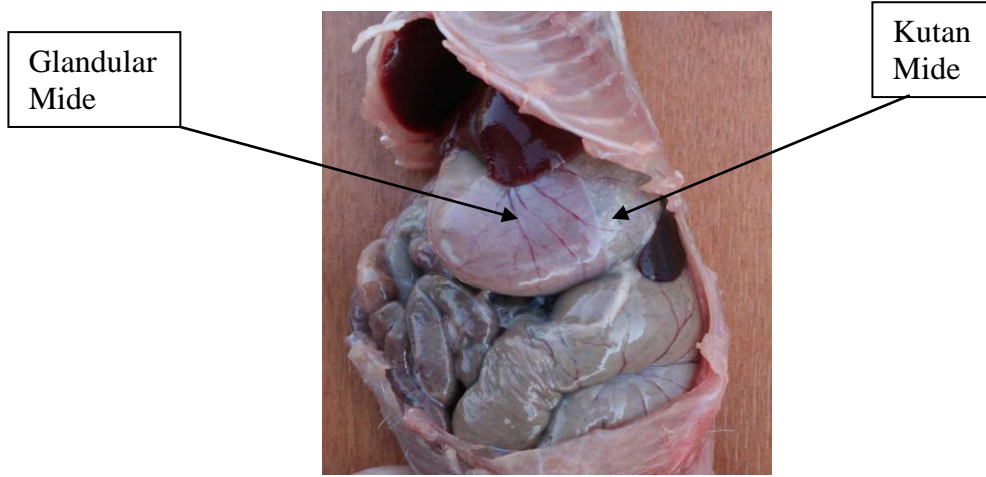
Sindirim kanalının en geniş bölümü olan mide (gaster, ventrikulus), karın boşluğunun üst kısmında özefagus ile duodenum arasında uzanır (24, 25) (Şekil 1).



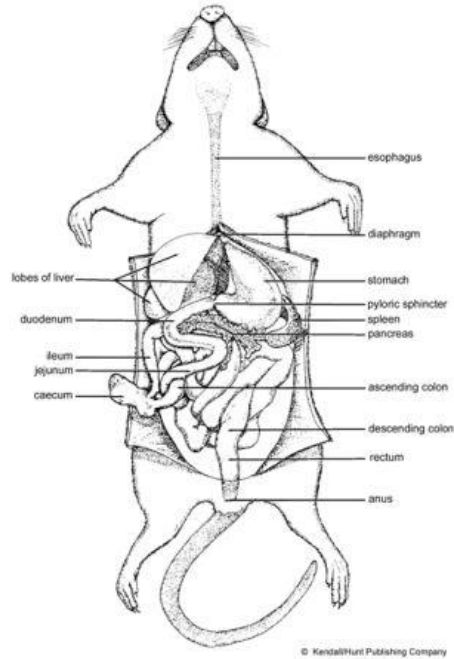
Şekil 1. Mide anatomisi (24)

Diafragma'nın altında, kolon transversum ve mezokolon transversum' un üstünde yer alır (26, 27, 28). Midenin ön üst yüzünün bir kısmı karaciğer sol lobunun arkasındadır (26). Şekil, büyüklük, konum ve komşuluk bakımından büyük değişiklikler gösteren bir organdır (27, 28). Canlıda midenin şekli ve konumu, kişinin cinsine, yaşına, pozisyonuna, midenin boş veya dolu oluşuna ve mide duvarındaki kasların tonusuna bağlı olarak değişir (24, 27). Sıçan midesinin genel anatomik özellikleri insan midesine benzer, ancak insandan farklı olarak tek odacıklı bileşik mide şeklindedir. Çıplak gözle bakıldığında farklı renklerde görülen iki ana

bölümden oluşur. Özefagusa komşu, daha soluk renkli bölüm 'kutan bölge', bunu takip eden, midenin büyük bir bölümünü oluşturan bölüm ise 'glandular bölge' olarak bilinir (29) (Şekil 2). Sıçanlarda da insanlarda olduğu gibi mide karın boşluğunun solunda yer alır. Karaciğer sol lobu ile, özefagusla, kolonla ve dalakla komşudur (Şekil 3) (30). İnsanlarda midenin iç hacmi yeni doğanda 30 cm^3 , pubertede 1000 cm^3 ve erişkinde 1500 cm^3 kadardır (23).



Şekil 2. Sıçan midesinin makroskopik görüntüsü (29).



Şekil 3. Sıçanda midenin anatomik yapısı ve komşulukları (30).

Midenin ostium cardiacum ve ostium piloricum olmak üzere iki deliği, kurvatura ventrikuli major ve kurvatura ventrikuli minor denilen iki eğriliği ve paries anterior ile paries posterior adı verilen iki yüzü vardır (24-27) (Şekil 1). Mideyi özofagusla bağlayan deliğe kalbe yakın olması nedeniyle ‘ostium cardiacum’ (cardiac orifice) denir. Ostium cardiacum, 7. costa veya 11. torakal vertebra hizasında ve sternum’un sol kenarına yaklaşık 2,5 cm uzaklıkta bulunur (24). Burada anatomik bir sfinkter bulunmamasına karşın mide içeriğinin özofagusla geri kaçmasına engel olan fizyolojik bir mekanizma vardır. Özofagusun koni şeklinde olan abdominal bölümünün taban kısmı ostium cardiacum ile birleşir. Özofagusun sağ kenarı, midenin sağ kenarı (kurvatura minor) ile aynı doğrultuda, incisura angularis’e kadar uzanır (24, 31). Incisura angularis, kurvatura minor üzerinde yer alan bir kıvrımdır (31). Özofagusun sol kenarı ise midenin sol kenarı (kurvatura major) ile ‘incisura cardialis’ denilen dar bir açı oluşturur (24, 27, 31). Mideyi duodenumla birleştiren deliğe ‘ostium piloricum’ adı verilir. Burası kişi sırtüstü yatar pozisyonda iken birinci lumbal vertebranın alt kenarı seviyesinde, orta hattın 1–2 cm sağında bulunur (24). Midenin sirküler kas tabakası burada daha kalınlaşarak anatomik ve fizyolojik sfinkter olan m.sphincter pilorici’yi oluşturur. Bu yapı mide içeriğinin duodenuma boşalma hızını kontrol eder (24, 27, 32).

Curvatura minor, midenin sağ tarafa bakan konkav kısa kenarıdır. Curvatura minor’a omentum minus’un ‘ligamentum hepagastricum’ denilen bölümü tutunur. Omentum minus’un mideye tutunan kısmında ve iki yaprağı arasında a.gastrica sinistra ve dextra uzanır. Curvatura major, sola, aşağı ve biraz da öne bakan konveks kenar olup, kurvatura minor’dan 4-5 kat daha uzundur. Yukarıda incisura cardiaca’dan başlayan bu kenar, önce sola ve yukarı doğru uzanarak sol linea medioclavicularis’de 5. costa hizasına kadar çıkar. Daha sonra, sola aşağıya doğru yön değiştirerek 9. costaya kadar iner. Burada tekrar sağa ve yukarı doğru yön değiştirip 1. lumbal omurun alt kenarı hizasında orta hattın 1-2 cm sağında pilorus ile birleşir. Incisura angularis’in hemen aşağısında kurvatura major’da bir genişleme görülür. Bu bölümü sağ taraftan sınırlayan oluğa ‘sulcus intermedius’ denir. Pilorus’un yaklaşık 2,5 cm solunda bulunan bu oluk ile pilorus arasında kalan mide bölümüne ‘canalis pyloricus’ denir (24, 27, 31).

Midenin, paries anterior ve paries posterior olmak üzere iki yüzü vardır. Paries anterior periton ile kaplıdır. Sol üst kısmı diyafragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp ve 7., 8., 9. costalarla komşuluk yapar. Sağ bölümü, karaciğerin lobus sinister'i, lobus quadratus'u ve karın ön duvarı ile komşuluk yapar. Mide dolu iken oluşan bu komşuluk 'Labbe üçgeni' denilen alanı oluşturur. Bu üçgenin alt kenarını sağ ve sol 9. costaların en alt noktalarını birleştiren çizgi, üst kenarını sağ 9. costanın en alt noktası ile sol 7. costanın ön ucu arasını birleştiren çizgi, sol kenarını sol ise arkus kostalis yapar. Midenin paries anterior' unun diyafragma aracılığıyla kostalarla komşuluk yapan bölümünün izdüşümü göğüs duvarında 'Traube alanı' adı verilen sahaya uyar (26). Paries posterior da periton ile kaplıdır. Bu yüz diyafragma, dalak, sol böbrek üstü bezi, sol böbreğin üst kısmı, pankreas, flexura coli sinistra ve mesocolon transversum ile komşudur. Mide, bu organların oluşturduğu sığ bir çukura oturur. Bu çukura 'mide yatağı' denir (24, 27, 32, 33). Mesokolon transversum, mideyi fleksura coli sinistra ve ince barsaklardan ayırır (24).

Mide anatomik olarak beş bölüme ayrılır:

1. **Pars cardiaca (cardia):** Özefagusun mideye açıldığı bölümü çevreleyen parçadır.
2. **Fundus gastricus:** Ostium cardiacum seviyesinin üzerinde kalan bölümdür. Kubbe şeklinde olan bu bölüm genellikle gazla doludur, diafragma ile komşuluk yapar.
3. **Corpus gastricum:** Midenin en geniş bölümüdür. Fundus gastricus ile inc.angularis arasında kalır. Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır bulunmaz. Bu iki bölüm midenin büyük kısmını oluşturur (23, 28).
4. **Pars pylorica:** Inc.angularis'ten başlar pylorus'a kadar olan distal bölümdür. Antrum pyloricum ve canalis pyloricus olmak üzere ikiye ayrılır. Antrum pyloricum geniştir, canalis pyloricus ise 1-2 cm uzunluğunda dar bir kanal şeklinde olup, duvarı diğer bölümlere oranla daha kalındır.
5. **Pylorus:** Midenin duodenuma yakın olan bölümüdür. Mide ile duodenum arasında m.spinctor pyloricus denilen düz kastan yapılmış bir sfinkter bulunur. Normal durumlarda kontraksiyon yapan bu kas, sindirim esnasında zaman zaman gevşeyerek gıda maddelerinin mideden duodenum'a geçmesine

izin verir. Mideyi duodenuma bağlayan geçide ‘ostium pyloricum’ denir (24, 31, 33).

2.3.1. Midenin Ligamentleri

Hepatogastrik ligament: Küçük omentumun proksimal kısmıdır. Porta hepatis’ten midenin küçük omentumuna doğru uzanır. Ligament içinde sol gastrik arter ve ven, vagus sinirinin hepatik bölümü ve lenf nodülleri bulunur.

Hepatoduodenal ligament: Küçük omentumun distal parçası olan bu ligament karaciğerden duodenumun ilk 2,5 cm’sine uzanır. Serbest kenar hepatik pleksus ve lenf nodlarının yanı sıra hepatik arter, portal ven ve koledoktan oluşan hepatik triadı içerir.

Gastrokolik ligament: Mide büyük kurvaturu ve duodenumun ilk kısmından transvers kolona uzanan ligamentidir.

Gastrosplenik ligament: Mide büyük kurvaturundan dalağa uzanan ligamenttir.

Gastrofrenik ligament: Hepatogastrik ligamentin devamıdır. Alt kısmı a. gastricae breves, venleri ve lenf nodüllerini içerir (33).

2.3.2. Midenin Arterleri

Mide trunkus coeliacus’un her üç dalından da kanlanır (27, 33). Küçük kurvaturda ilerleyen a.gastrica sinistra (tr.celiac’ın dalı) ve a.gastrica dextra (a.hepatica communis’in, bazen a.hepatica propria’nın dalı), büyük kurvaturda ilerleyen a.gastromentalis dextra (a.gastroduodenalis’in dalı), a.gastromentalis sinistra ve aa.gastricae breves (a.splenica’nın dalları) mideyi besler. Bu arterlerden ayrılan dallar, peritonun altında ön ve arka yüzde uzanarak kas lifleri arasına girer. Daha sonra submukozaya girip bir damar ağı oluştururlar (24, 27, 31).

2.3.3. Midenin Venleri

Arterleri takip eden bu damarlar arterlerle aynı ismi alırlar (27, 33). Midenin venleri, portal sisteme drene olur (24, 27, 32). Kardial bölümlükiler özefagusun venleri ile önemli anastomozlar (porto-kavastomoz) yaparlar (24). V.gastrica sinistra ve v.gastrica dextra direkt olarak vena porta’ya dökülür. Vv.gastrica breves ve v.gastromentalis sinistra, v.linealise katılır. V.gastromentalis dextra ise v.mesenterica superiora dökülür (31).

2.3.4. Midenin Lenf Drenajı

Midenin lenf damarları büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlerine eşlik eder (27, 32). Submukoza ve tunika serozada iki pleksus oluştururlar. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarları, nodi lymphatici gastrici'lere açılır (24). Bu nodüllerden çıkan damarlar da midenin arterlerini takip ederek nodi lymphatici coeliaci'ye drene olurlar (24, 32). Buradan çıkan lenf damarları da sindirim kanalının diğer bölümlerinden gelen lenf damarları ile birlikte truncus intestinalis'i oluşturarak cisterna chyli ve ductus thoracicus'a açılır (24).

2.3.5. Midenin Sinirleri

Midenin sinirleri otonom sinir sisteminden kaynaklanır. Parasempatik sinir lifleri n. vagus'dan, sempatik sinir lifleri pleksus celiacus'dan (genellikle n. splanchnicus major ve minor'den) gelir. Midenin sinirleri damarlar çevresinde önce kurvatura ventrikuli minor'de pleksus gastrikus superioru ve kurvatura ventrikuli major'da pleksus gastrikus inferior'u meydana getirirler. Bu sinir pleksuslardan rami gastrici anteriores ve posteriores adı verilen dallar çıkar. Bu dallar önce midenin tunika muskularisi içinde pleksus myentericus'u (Auerbach sinir ağı), bu pleksus'dan çıkan sinir lifleri ise midenin submukozası içinde pleksus submucosus'u (Meissner sinir ağı) oluşturur. Bu pleksuslarda ufak sinir gangliyonları ve ganglion hücreleri bulunur. Bundan dolayı mideye gelen bütün sinirler kesilse bile mide ve barsaklar kendi otonom sinir sistemi vasıtası ile bir süre çalışabilirler (26).

Mideyi innerve eden parasempatikler trunkus vagalis anterior ve posterior'dan gelir. Trunkus vagalis anterior başlıca sol vagustan oluşur, özefagusun ön yüzünden genellikle tek demet halinde midenin ön yüzüne geçer. Bu yüze dallar vererek küçük kurvatura doğru uzanan ligamentum hepatoduodenale içine girer. Burada duodenum ve karaciğer'e giden dallarına ayrılır. Trunkus vagalis posterior, başlıca sağ vagustan oluşur, özefagusun arka yüzünden midenin arka yüzüne geçer. Burada pleksus celiacus'a giden bir dal verdikten sonra, midenin arka yüzüne dallar vererek küçük kurvatur boyunca uzanır (24, 27, 32). Trunkus vagalis posterior, fleksura coli sinistra'ya kadar olan bölümde barsaklara ve pankreasa dağılır.

Midenin pregangliyonik sempatikleri Th 5-10 medulla spinalis segmentlerinden çıkan n.splanchnicus'lar aracılığı ile pleksus celiacus'a gelir. Bu

lifler ganglion celiacus'dan midenin damarları etrafında ağ oluşturarak mideye ulaşırlar (24, 32, 34).

2.2. Mide Histolojisi

Sindirim kanalının genişlemiş bölümü olan mide, gıdaların sindirilmeye başladığı, ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir organdır (35). Mide, özefagustan duodenuma uzanır. Özefagusun çok katlı yassı epiteli geçiş bölgesinde aniden midenin basit pirizmatik epiteline dönüşür. Midenin kardiya bölgesinin bezleri özefagusun çok katlı yassı epiteli altında da uzanabilirler (36). İnsanda fundus ve korpusun histolojik özellikleri aynıdır. Sığıçanda ise midenin ön bölümü bezsizdir, işkembe benzeri mukozal katlantılardan oluşan (kutan mide) bu bölüm çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Kutan mide depo görevi görür. Glandular bölge olarak tanımlanan korpus ise gastrik çukurcuklarla karakterize tek katlı pirizmatik epitel ile döşelidir (30). Midede mukoza ve submukoza çıplak gözle görülen 'rugae' adı verilen katlantılar yapar. Organ dolu olduğunda bu katlantılar izlenmez (35, 36).

Mide duvarı histolojik olarak tunika mukoza, submukoza, muskularis ve serozadan oluşur (37).

Tunika mukoza: Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere 3 alt bölümden oluşur.

Epitel: Tek katlı basit pirizmatik epitelidir. Örtü ve salgı epiteli özelliğindedir. 'Yüzey mukus hücreleri' olarak da bilinen yüzey epitelinin hücreleri mukus salgılayarak yüzeyde koruyucu kalın bir tabaka oluştururlar. Epitel, lamina propria içine doğru çöküntüler (foveola gastrica, mide çukurcukları) yapar (35).

Pirizmatik şekilli olan yüzey mukus hücrelerinin apikal yüzlerinde kısa ve kalın mikrovilluslar bulunur. Hücreler lateral hücre membranlarında yer alan zonula okludens ve adherensler aracılığı ile komşu hücrelere tutunurlar (38). Hücreler arasındaki sıkı bağlantılar mide epitelini hasardan koruyan mukoza engelinin bir parçasıdır (39). Hücre şekline uygun oval şekilli çekirdekleri bazal sitoplazmaya yakın yerleşir (35, 38). Çekirdek çevresinde iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulumu ve supranükleer Golgi apparatusu bulunur (35). Hücrenin bazalinde yer alan granüllü endoplazmik retikulumu nedeni ile bu bölüm hafif bazofili gösterebilir (37). Apikal sitoplazmalarında mukus öncülleri içeren salgı granülleri vardır (35, 37, 38). Mukus, hücrenin büyük bir bölümünü doldurur (36, 37, 38). Yüzey mukus hücrelerinden ve bezlerin mukus hücrelerinden salgılanan mukus, glikoprotein özelliğindedir. Mukus, mukozayı örten jel kıvamında bir maddedir. Bu jelin % 95'ni

su, % 5'ini msin glikoproteinleri oluşturur. Msinle beraber salınan peptitler, msinlerin paketlenmesine, gastrik msin vizkositesinin arttırılmasına ve oluşturulan jel ağının stabilize edilmesine yardımcı olur. Yüzey mukus hücreleri, ayrıca HCO₃⁻ ve ısı stres proteinleri salgırlar. Bu proteinler sitotoksik ajanlara, oksidatif strese ve ısı artışlarına cevaben sentezlendiği bilinmektedir. Protein denaturasyonunu ve hücre hasarını önlerler (39). Apikal sitoplazma glikoprotein yapısında madde içerdiğinden dolayı hematoksilen ve eozin boyama yöntemiyle şeffaf gözlenir. Toluidin blue ve Periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile yoğun boyanır. Toluidin blue glikoproteinlerin anyonik grupları ile güçlü bir tepkime verir (35, 37). Mukus salgısı, gastrin ve sekretin gibi gastrointestinal hormonlar, prostaglandinler ve kolinerjik ajanlar tarafından uyarılır. Mukus bariyerini bozarak hasar yapmaya eğilimi olan maddeler arasında etanol, sirke, safra tuzları, aspirin ve steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAIDS) sayılabilir. Prostaglandinler mukus salgısını uyarırken; aspirin ve benzeri ilaçlar sentezini inhibe eder. Bu maddeler mukus jelinin ve fosfolipit tabakasının dağılmasına, dolayısıyla asidin geri difüzyonuna ve mukozal hasara yol arlar (39).

Midede absorpsiyon yüzeyini arttıran villus, mikrovillus gibi yapılarla rastlanmaz. Normal şartlarda mide yüzey epiteli absorpsiyon yapma yeteneğinde değildir. Ancak su, tuzlar ve lipidde çözünebilen maddeler hücre membranından geçerek absorbe edilebilirler. Alkol ve bazı ilaçlar (rn: aspirin) ise mukozayı hasarlayarak lamina propriyaya giriş yapabilirler (35).

Lamina propria: Hemen hemen tamamı mide bezleri ile işgal edilmiştir. Bundan dolayı bu alanda bağ dokusu elemanlarını izlemek zordur. Lamina propriyanın bağ dokusu retikulum liflerinden zengindir. Bezlerin arasında kalan gevşek bağ dokusunda fibroblast, eozinofil lökosit, makrofaj, plazma hücresi, mast hücresi, lenfosit ve düz kas hücreleri bulunur. Bu alanda lenf follikllerine de rastlanabilir (35).

Lamina propriyada bulunan mide bezleri, foveolaların tabanına açılan dallı tübüler bezlerdir. Bez lümeni bez epiteli denen tek katlı bir epitelle döşelidir. Epitelde farklı histolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip hücreler yer alır. Epitel altında bazal lamina bulunur (40).

Muskularis mukoza: Mukozayı submukozaya bağlayan kesintisiz ince bir düz kas katıdır. İte sirküler dışta longitudinal seyirli kas liflerinde oluşur (35).

Submukoza:

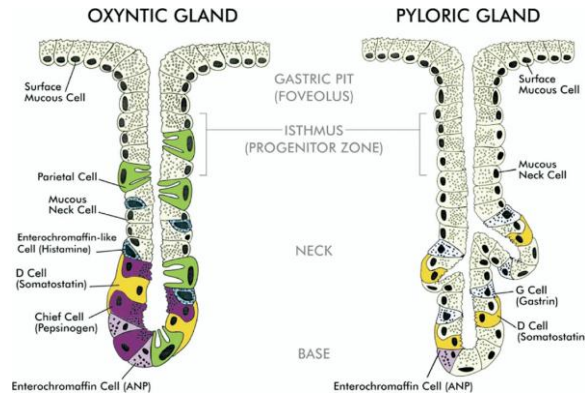
Kollajen ve elastik liflerden zengin gevşek bağ dokusudur. Çok sayıda arter, ven ve lenf damarları içerir. Bu tabakada Meissner pleksusu bulunur (36, 38).

Tunika muskularis:

Üç farklı yönde düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. İçteki oblik tabaka kardiyak bölge dışında iyi tanımlanmamıştır. Ortadaki sirküler tabaka tüm mide boyunca bulunur, özellikle pilorik sfinkteri oluşturduğu pilor bölgesinde kalındır. Dışdaki longitudinal kas tabakası kardiya ve korpusta bulunurken pilorda az gelişmiştir. Miyenterik pleksus (Auerbach miyenterik pleksusu) orta ve dış düz kas tabakaları arasında yerleşmiştir (36, 38).

Tunika serosa:

İnce, gevşek bir bağ dokusu ve üzerini saran tek katlı yassı bir epitelden ibarettir. Bu örtü mide hareketleri sırasında sürtünmeyi engeller (38).



Şekil 4. Fundus-korpus bölgesi ve pilor bölgesindeki bezlerin yapısı (41)

Bezler anatomik olarak, istmus, boyun ve bazal bölüm olmak üzere üç bölümde incelenirler (Şekil 4). Bu farklı bölümlerde baskın olan hücre tipleri farklılık gösterir. İstmus, bezin foveolaya açıldığı kısa bölümdür. Bu bölümde hücre proliferasyonu çok yüksektir. Bez epitelinin kök hücreleri burada bulunur. Bezin bundan sonra gelen yüzeye yakın 2/3'lik bölümü bezin boyun bölümü, bazale yakın 1/3'lük bölümü bezin bazal bölümü olarak bilinir (35).

Kardiya bölgesinin tübüler bezleri oldukça kıvrımlıdır, bazen dallanırlar. Fundusda lamina propria uzun, tübüler bezlerle doludur. Bu bezler genellikle iki dala ayrılarak sonlanırlar. Pilor bezleri ise lamina propria boyunca nispeten düz

seyrederken, muskularis mukoza yakınında kıvrılarak son bulurlar. Bu bölümdeki bezlerin lümenleri oldukça geniştir.

İnsanda bezleri döşeyen epitelde birbirinden farklı özelliklere sahip beş tür hücre yer alır. Bunlar **boyun mukus hücreleri, esas hücreler, pariyetal hücreler, enteroendokrin hücreler ve farklılaşmamış (stem) hücrelerdir** (35). Sıçanlarda ise gastrik bezler pariyetal hücreler, esas hücreler ve enteroendokrin hücrelerden oluşur. Pilor bölgesindeki bezler oldukça uzundur. Çoğu memelide enteroendokrin hücrelerden pepsinojen A, pepsinojen C, katepsin D ve katepsin E olmak üzere 4 farklı aspartik proteaz salgılanır. Sıçanlarda sadece pepsinojen C, katepsin D ve E salgılanır (30,42).

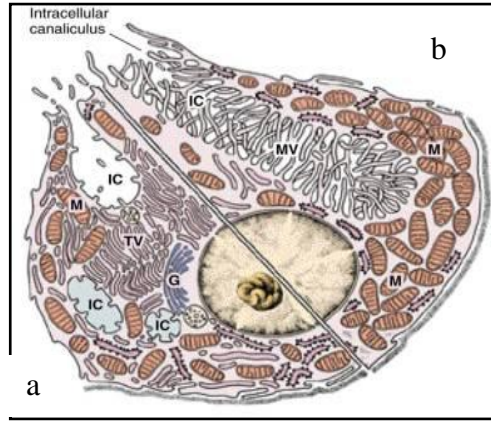
Boyun mukus hücreleri: Adlarından da anlaşılacağı gibi bezlerin boyun bölümünde yer alırlar. Yüzey mukus hücrelerine göre daha kısa boyludurlar, daha az mün granülü içerirler (37, 38). Hücre çekirdekleri yüzey mukus hücrelerinin oval çekirdeklerine kıyasla daha yuvarlaktır (38). Elektron mikroskopik olarak apikal yüzde kısa mikrovilluslar, sitoplazmada iyi gelişmiş Golgi aygıtı ve endoplazmik retikulumu görülür. Mitokondriyonlar genellikle bazal yerleşimlidir (38). Lateral hücre membranlarında zonula okludens ve adherens bağlantı kompleksleri vardır (38, 40, 43). Apikal sitoplazmada yer alan salgı granüllerinin salınımı vagal uyarımla gerçekleşmektedir (37, 38). Hücreler dinlenme durumunda komşu hücrelerin baskısı altında kalıp büzüşebilirler. Bu durumda küçük, üçgen şekilli hücreler olarak izlenirler (35). Mün içerikleri yüzey müköz hücrelerinden farklıdır. Boyun mukus hücreleri çözülebilir mukus salgılayan; yüzey müköz hücreleri çözünmeyen mukus salgılayanlar (37).

Esas Hücreler (şef hücreler): Esas hücreler daha çok bezlerin alt yarısında bulunan, protein sentezleyen, piramidal şekilli hücrelerdir. Protein salgılayan hücrelerin genel yapı ve özelliklerini gösterirler (35, 40, 43). Bu hücreler kardiya bezlerinde genellikle bulunmaz, pilorde seyrekler (36). Apikal yüzlerinde kısa mikrovilluslar ve ince bir glikokaliks bulunur (44). Elektron mikroskopik olarak yaygın bir granüllü endoplazmik retikulum, supranükleer yerleşimli belirgin bir Golgi kompleksi, birkaç lizozom ve apikal sitoplazmada çok sayıda salgı granülleri bulunur (41). Bazal sitoplazmaları iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulumu nedeni ile bazofil, apikal sitoplazmaları içerdiği protein yapısındaki salgı granülleri

nedeni ile asidofil boyanır (43). Enzim öncüllerini içeren bu salgı granülleri ‘zimojen granüller’ olarak adlandırılır (37). Zimojen granüller pro-enzim pepsinojen, renin ve gastrik lipaz içerir (38). Bu hücreler leptin ve zayıf etkili bir lipaz da salgılamaktadır. Leptinin diğer bir kaynağı da pariyetal hücrelerdir (41). Esas hücrelerden salgılanan pepsinojen midenin asit ortamı ile temas edince pepsine dönüşür (43). Pepsinojenin ekzositozu hem nöral hem de hormonal uyarımlarla gerçekleşir. Pepsinojen salınımının nöral uyarımını vagus siniri ile oluşturulur (43). Pepsinojen salgısı iki tip uyarı ile başlatılır. Bunlardan biri vagus sinirlerinden veya diğer enterik sinirlerden serbestlenen asetilkolin diğeri ise midedeki asittir. Asit muhtemelen peptik hücreleri direkt olarak uyarmamakta ancak ilave enterik reflekslere yol açarak esas hücrelere ulaşan sinirsel uyarıları desteklemektedir. Bu nedenle, protein sindirimini sağlayan pepsinin ön maddesi olan pepsinojenin sekresyon hızı, midedeki asit miktarından güçlü bir şekilde etkilenir. Normal miktarlarda asit salgılama yetenekleri kaybolmuş kişilerde, esas hücreler sağlam olmakla birlikte pepsinojen sekresyonu çok düşüktür (39).

Pariyetal hücreler: Bezlerin daha çok boyun bölümünde yer alırlar. Yuvarlak çekirdekli, yuvarlak veya piramidal şekilli büyük hücrelerdir. Bu hücreler aynı zamanda ‘oksintik (oxyntic) hücreler’ olarak da adlandırılmaktadır. Latince “oxys” ‘asit’ anlamına gelir (41). Pariyetal hücreler, kuvvetli asidofil sitoplazmaları ile kolay tanınırlar. Bu hücrelerin asidofil boyanmasının sebebi sitoplazmalarında çok miktarda mitokondriyon bulunmasıdır. Granüllü endoplazmik retikulumu yaygın değildir, Golgi kompleksi küçüktür (38). Pariyetal hücrelerde yer alan çok sayıdaki mitokondriyon hücre hacminin % 40’ını oluşturur. Bu organel H^+ iyonlarını intraselüler kanalikül lümenine pompalamak için gerekli adenozintrifosfatın kaynağıdır (36). Elektron mikroskopik olarak hücrenin apikal plazma membranının sitoplazmaya çökerek intraselüler kanalikülleri oluşturduğu gözlenir. Kanaliküllerin yüzeyleri mikrovilluslarla genişletilmiştir. Sitoplazmada kanaliküller çevresinde tübüller ve veziküller görülür. Tübüloveziküler sistemle intraselüler kanalikül sistemi arasında membran transportu vardır (Şekil 5). Membranlar yüksek oranda H^+K^+ATPaz içermektedir (38). Aktif salgı yapan hücrelerde kanaliküler sistemin yüzey alanı artarken, tübüloveziküler membran sistemi geriler. Tübüloveziküler sistemin membranları, aktif proton pompaları içeren plazma membran deposu

vazifesi görürler. Bu membranlar gerektiğinde kanaliküllerin membranlarına eklenerek yüzey alanını genişletirler, proton pompa miktarını artırarak asit salgısına katkıda bulunurlar (36-38, 40, 43). Pariyetal hücrelerin membran pompası *Neurospora crassa* adında bir bakteridekine genetik olarak benzerlik gösterdiğinden dolayı bu hücrelerin bir kök hücreye DNA'sını transfer eden bir bakteriden kaynaklandığı düşünülmektedir (35).



Şekil 5. Pariyetal hücrenin ince yapısal şematik diyagramı intraselüler kanaliküller (IC), Golgi kompleksi (G), mitokondriyon (M) ve tübuloveziküller (TV). (a) Aktif HCL üretimi sırasında intraselüler kanalikül sistemi yaygınlaşırken (b) inaktif dönemde ise tubuloveziküler sistem belirginleşir (45).

Pariyetal hücreler, hidrojen iyon konsantrasyonu kandan bir milyon kat daha fazla asidik (Ph:0,8) bir salgı olan HCl üretirler (36). Üretilen asidin proteinlerin sindirimi, Fe, Ca ve B12 vitaminlerinin emilimini kolaylaştırdığı, bakterilerin üremesini ve enterik enfeksiyonu önlediği saptanmıştır. Asit seviyeleri mukozal defans mekanizmalarını bastırdığı zaman ülserler oluşur (41).

Pariyetal hücrelerden HCl'nin yanı sıra intrinsik faktör salgılanır. İntrinsik faktör, midede ve duodenumda bulunan, vitamin B12 ile kompleks oluşturarak emilimini sağlayan bir glikoproteindir (37). Bu faktör eksikliğine bağlı olarak B12 vitamininin emilmemesi pernisiyöz anemiye neden olur (38).

Farklaşan pariyetal hücre bezin orta ve alt bölümlerine doğru göç ederler. Pariyetal hücrelerin fare midesindeki yenilenme süresi 54 gün, sıçanda 164 gündür (41).

Enteroendokrin hücreler (APUD veya DNES): Çoğunlukla sindirim ve solunum sistemi gibi embriyonik ön barsak epitelinin invaginasyonundan köken alan endodermal kaynaklı sistemlere ait organlarda yer alırlar. Enteroendokrin hücrelerin vücuttaki en geniş endokrin organı oluşturdukları tahmin edilmektedir. Bundan dolayı diffüz nöroendokrin sistem (DNES) olarak da adlandırılmaktadırlar (37). Midenin fonksiyonları enteroendokrin hücreler tarafından üretilen peptid hormonlarla ve sinir hücreleri tarafından üretilen nöroendokrin mediyatörlerle düzenlenir. Enteroendokrin hücrelere, amin prekürsörlerini almaları ve aminositleri dekarboksilasyona uğratmalarından dolayı APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücreleri de denilir. Bütün hücreler amin öncüllerini biriktirmedikleri için, APUD yerine daha çok DNES kullanılmaktadır (31). Bu hücrelerin sekresyon ürünleri genellikle kan dolaşımı yolu ile diğere hücrelere ulaşarak bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenler. Genellikle lümenle bağlantıları yoktur. Ancak bazen sekresyon ürünlerini ulaşan incelmış apikal sitoplazmaları aracılığı ile bez lümenine boşaltarak, parakrin yolla komşu hücrelerin fonksiyonlarını da düzenleyebilirler. Lümenle bağlantısı olmayan enteroendokrin hücrelere ‘kapalı tip’, lümenle bağlantısı olan enteroendokrin hücrelere ‘açık tip’ enteroendokrin hücreler denir (35).

Enteroendokrin hücreler, bezlerin her seviyesinde yer alırlar (37). Endoplazma retikulumları ve Golgi kompleksleri belirgindir. Daha çok bazal sitoplazmada olmak üzere çok sayıda membranla sınırlı sekretuar granül bulunur (35, 37). Farklı enteroendokrin hücre tiplerinde genellikle granüllerin büyüklüğü, sayısı, dağılımı ve iç yapısı farklılık gösterir (35). Granüllerinin gümüş ve krom tuzlarıyla reaksiyon vermesi nedeniyle bu hücrelere ‘arjentafin’, ‘arjirofil’ veya ‘kromaffin hücreler’ de denir (43). Enteroendokrin hücreleri belirlemenin en iyi yolu hücrenin içerdiği maddeye özel antikorlar kullanılarak antijen-antikor kompleksleri oluşturma temeline dayanan immunohistokimyasal yöntemlerin uygulanmasıdır (35). İmmunohistokimyasal yöntemlerle peptid ve polipeptid hormon ve hormon benzeri düzenleyici ajan salgılayan 20’den fazla enteroendokrin hücre tanımlanmıştır (37).

Endokrin hücrelerden salınan hormonların bazıları gastrin, histamin, somatostatin, enkefalin, bombesin, vazoaktif inhibitör peptid ve ghrelin gibi maddelerdir (35). Gastrin, antrumda yerleşen G hücreleri tarafından üretilir (46). Gastrinin esas fonksiyonu, pariyetal hücreler vasıtasıyla HCl üretimini stimüle etmektir. Histamin, pariyetal hücrelerin hidroklorik asit salgısı üzerinde asetilkolinin ve gastrinin etkisini kuvvetlendirir (36). Somatostatin, HCl sekresyonunu baskılar. Ghrelin iştah ve açlık duyusu ile ilgili önemli bir maddedir. Lipid metabolizmasını inhibe eder, yağ dokusunda yağ kullanımını baskılar. Bombesin gastrik salınımı stimüle eder, enkefalinler düz kaslarda kontraksiyona yol açar. Vazoaktif inhibitör peptid (VIP) pankreastan enzim sekresyonunu ve intestinal sekresyonları uyarır (35). Bu hormonların türleri ve fizyolojik etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mideden salgılanan hormonların fizyolojik işlevleri (36, 37, 46 nolu kaynaklardan faydalanılarak hazırlanmıştır)

Hormon Türleri	Kaynak	Uyaran	İnhibe eden
Gastrin (endokrin)	G hücresi	Gastrik asit salgısı	Somatostatin
Histamin (parakrin)	GI sistem mukozası	Gastrik asit salgısı	Somatostatin
Ghrelin (endokrin)	Mide	Somatotropin, iştah ve açlık	Bilinmiyor
Bombesin (nörokrin)	Mide	Gastrik salınımı	Bilinmiyor
Enkefalinler (nörokrin)	GI sistem boyunca mukoza ve düz kaslarda	Düz kas kontraksiyonu	İnce barsak salgıları
Vazoaktif inhibitör peptid (nörokrin)	GI sistem boyunca mukoza ve düz kaslarda	Pankreas enzim salgısı, intestinal sekresyonlar	Düz kas kontraksiyonu

Farklılaşmamış (Stem, Kök) hücreler: Bezlerin istmus bölümünde yer alırlar. Mitoz bölünme yolu ile diğer hücreleri oluşturabilme yeteneğine sahiptirler (35, 40). Heterokromatik çekirdekli, kısa boylu pirizmatiktir hücrelerdir (36, 38, 43). Bu hücreler organelden fakirdir, az miktarda ribozom içerirler (38). Esas ve enteroendokrin hücrelerin yaşam süresi 60-90 gündür. Pariyetal hücreler 150-200 gün, yüzey ve müköz boyun hücreleri 6-7 gün yaşayabilirler (35).

Mide Mukozasının Savunma Sistemleri

Mide mukozasının asit salgısına karşı geliştirdiği savunma mekanizmaları ile ilgili ilk hipotez 1772 yılında Hunter tarafından ortaya atılmıştır. Hipotez Virchow tarafından yaklaşık bin yıl sonra 1853 yılında desteklenmiştir. Bu iki bilim adamı, mukozaya asidinin alkali kan akışı ile nötralize edildiğini keşfetmişlerdir (39).

Mukus ve bikarbonat, mide yüzeyini HCl ve pepsinin zararlayıcı etkilerinden korur. Yüzey mukus hücreleri plazmaya benzer oranlarda Na^+ ve Cl^- içeren, fakat plazmadan daha yüksek oranda K^+ ve HCO_3^- bulunduran sulu bir sıvı salgılar. Bikarbonat midenin yüzeyini kaplayan koyu bir mukus tabakası tarafından tutulur. Yüksek HCO_3^- düzeyi mukus tabakasını alkali yapar. Yiyecek alındığında, hem mukusun hem de HCO_3^- 'in salgılanma hızı artar. Bikarbonat salgılanması, sinir sonlarından salınan asetilkolin tarafından artırılır (47).

Mide mukozasının savunma mekanizmaları bölgesel ve nörohormonal mekanizmalardır. Lokal mukozal mekanizmalar; mukus-bikarbonat-fosfolipit bariyeri, prostaglandinler, yüzey epitel hücreleri, progenitor hücreler, mukozaya ait mikrodolaşım ve duyu sinirleridir (39).

Mukus-bikarbonat-fosfolipit bariyeri, mukozal savunma sisteminin ilk basamağını oluşturur. Mukozayı kaplayan bu bariyer yüzey mukus hücreleri tarafından salınan bikarbonatı tutarak nötral mikro çevrenin korunmasına yardımcı olur. Ayrıca bu tabaka pepsin penetrasyonunu engelleyerek yüzey epitelini proteolitik sindirimden korur (48, 49). Mukusun jel fosfolipitleri güçlü hidrofobik özelliklere sahip sürfaktan fosfolipit tabaka ile kaplanmıştır (39). Bu jel, pepsinler tarafından kaldırılır. Koruyucu mukus tabakasının devam ettirilmesi için pepsinler tarafından parçalanmış münlerin tekrar yerine koyulması gerekir. Mukusun salgılanması asit ve pepsinojen salgısını arttıran bazı etkenler tarafından uyarılır, özellikle mide bezlerinin çevresindeki parasempatik sinir sonlanmalarından salınan asetilkolin çok etkili bir uyarandır (47). Salınan bikarbonat bileşiği epitel lümenin asiditesinden korur. Pariyetal hücreler uyarıldığı zaman lümene H^+ iyonu salınırken kan damarlarına ve intersitiuma bikarbonat salınır. Bikarbonat, yüzey epitel hücrelerin bazaline doğru transfer edilerek yüzeydeki mukus-bikarbonat bariyere katılır (39).

Mukus tabakası altındaki yüzey mukus hücreleri ikinci mukozal savunma basamağını oluşturur. Bu hücreler mukus ve bikarbonatın yanı sıra prostaglandinleri, ısı stres proteinlerini, trefoil peptidleri ve cathelicidinleri üretirler. Ayrıca birbirlerine sıkı bağlantı komplekleri ile tutunarak sağlam bir bariyer oluştururlar. Cathelicidin ve beta defensin gibi katyonik peptidler bakteriyal kolonizasyondan mukozayı korurlar. Bakteri öldürücü etkilerinin yanı sıra nötrofillerin, mast hücrelerinin, T lenfositlerin ve monositlerin kemotaksisini de arttırmaları (39, 50).

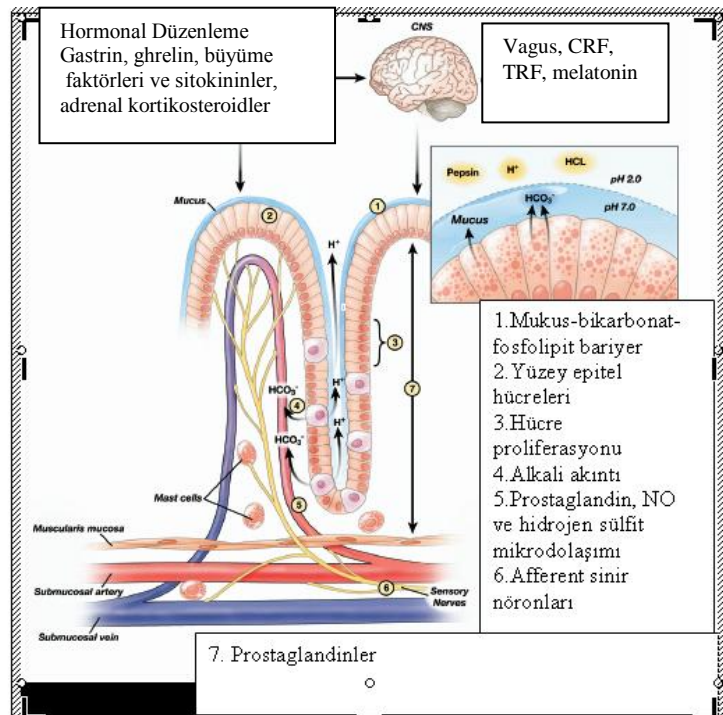
Mukozal progenitör hücrelerin proliferasyonu ile hücrelerin sürekli yenilenmesi mukozanın yapısal bütünlüğünü devam ettirir. Epitel sürekli olarak iyi koordine edilmiş bir sistemle kontrollü çoğalan progenitör hücreler tarafından yenilenir. Bu hücreler hasarlı veya yaşlanmış epitel hücrelerinin yerini alırlar (39, 51). Progenitor hücrelerin proliferasyonu, büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Bunlardan bazıları epidermal büyüme faktörü (EGF-R), transforming büyüme faktörü (TGF- α), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve mitojenik büyüme faktörüdür. Prostaglandinler ve gastrin EGF-R'nü uyarır, hücre proliferasyonunu stimüle ederler. EGF gastrik mukozada bulunmaz. Ancak tükürükle veya özefageal bezlerden salgılanıp mide lümenine ulaşır (52-54). Survivin progenitör hücreleri apoptozdan koruyan anti-apoptotik bir proteindir (55).

Mukozaya ait mikrodolaşım, oksijenin ve besinlerin hücrelere taşınmasını ve toksik maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Muskularis mukoza seviyesinde gastrik arterlerin çoğu kapillerlere dallanarak lamina propriyaya girerler. Kapillerler yüzey epitel hücrelerinin bazalindeki toplayıcı venüllerle birleşirler. Damar duvarının endotel hücreleri, NO ve prostasiklin gibi potansiyel vazodilatörleri salgırlar. Bunlar lökotrien C4, tromboksan A2 ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin mukozal hasar oluşturmalarını engelleyerek mukozayı korurlar. Prostaglandinler ve NO, endotel hücrelerinin canlılığının devamı için gereklidir. Ayrıca endotel hücrelerine platelet ve lökositlerin yapışmasını engellerler. Gastrik mukozaya tahriş eden bir maddenin veya yükselmiş asiditenin varlığında mukozal kan akımında ani bir artış gözlenir. Bu artış zararlı ajanların uzaklaştırılmasına veya sulandırılmasına olanak sağlar (39, 56, 57).

Gastrik mukozanın duyuusal innervasyonu, afferent duyuusal nöronlar ve mukozadaki sinir pleksusları tarafından sağlanır. Bu pleksustan çıkan sinir lifleri

lamina propriayada ilerleyerek yüzey epitel hücrelerin yakınlarında son bulur. Bu sinir sonlanmaları aside duyarlı kanallar vasıtasıyla lümen içerisindeki asit girdisini hissedebilirler. Bu sinirlerin aktivasyonu submukozal arteriyollerin tonusunu etkileyerek mukozal kan akışımını düzenler (39).

Prostaglandinlerin sürekli sentezi mukozal bütünlüğün korunması ve ülser oluşumunun engellenmesi için önemlidir. Mukozal savunma mekanizmalarının tamamı prostaglandinler tarafından uyarılır. Prostaglandinler, asit salınımını inhibe ederler, mukus-bikarbonat ve fosfolipit salınımını uyarırlar, mukozal kan akımını arttırlar, epitelin yenilenmesini ve mukozal iyileşmeyi hızlandırır (39, 58).



Şekil 6. Mide mukozasının savunma mekanizmaları (39)

2.3.Mide Fizyolojisi

Midenin yapısı alınan gıdaların fiziksel ve kimyasal sindirimini gerçekleştirecek niteliktedir. Ağızda dişler ve dilin yardımı ile kısmen ufalanan ve tükürük ile ıslanan gıdalar özefagustan geçtikten sonra midede belli bir ölçüde birikim gösterirler (44).

Mide, büyük miktarlarda yiyecek alabilen bir depo görevi yapar. Daha sonra, içeriğini (kimus) duodenuma boşaltır (47). Mide bezleri günde yaklaşık 2500 ml mide özsuyu salgılar (59). Mide lümenine salgılanan bu sıvı, yüzey epitel hücrelerinin ve mide bezlerindeki hücrelerin bir ürünüdür. Mide öz suyunun önemli bileşenlerinin arasında HCl, tuzlar, su, pepsinler, intrinsik faktör, mukus ve bikarbonat bulunur. Bu maddeler yemeği takiben artan miktarlarda salgılanırlar. Su ve elektrolitlere ek olarak gastrik sıvının dört ana bileşeni vardır (38,47, 59). Bunlar:

1. HCl: Pariyetal hücreler tarafından oluşturulan HCl, gastrik sıvının pH'sını düşürür ($\text{pH} < 1.0-2.0$). HCl, aynı zamanda inaktif pepsinojeni aktif bir enzim olan pepsine dönüştürür. Mideye alınan besinlerin içindeki bakterilerin çoğu midede HCl yardımı ile yok edilir. Ancak *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) gibi bazı bakteriler midenin düşük pH'sına dirençlidir. Bu bakteri yüksek orandaki üreaz enzimi içeriği ile sitoplazmadaki ve plazma membranındaki üreyi hidrolize eder. Bu güçlü enzim bakteri etrafında koruyucu bir bazik amonyum tabakası yaratır. Böylece bakteri midenin asidik ortamında yaşayabilir. Son yıllarda *H.pylori*'nin ülserin nedenlerinden biri olduğu ispatlanmıştır.

2. Pepsin: Güçlü bir proteolitik enzimdir. İç peptid bağlarını bölerek proteinleri küçük peptidlere hidrolize eder.

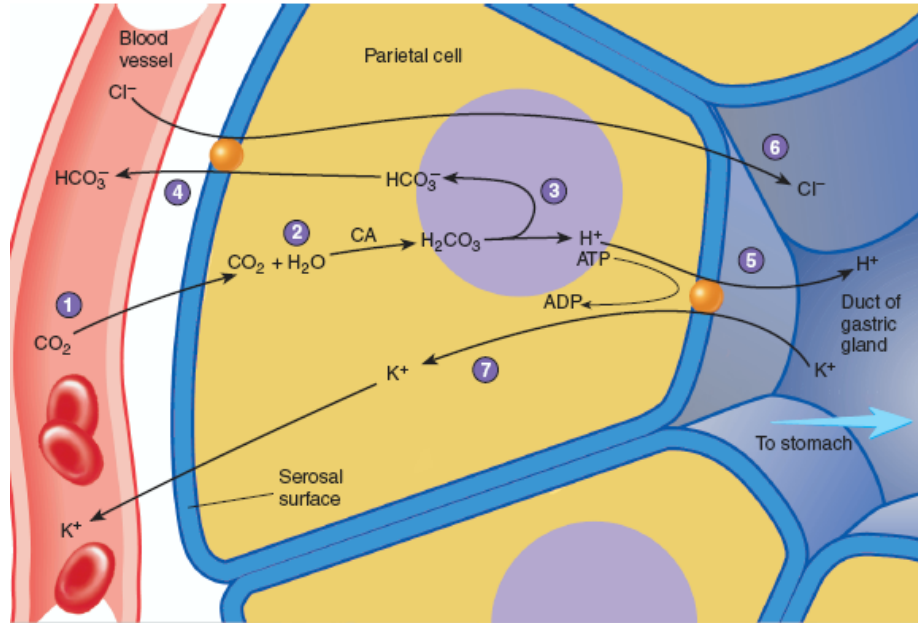
3. Mukus: Birkaç tip hücre tarafından salgılanan mukus, midenin koruyucu tabakasıdır. Mukoza hücreleri ile mide lümenine alınmış materyal arasında fizyolojik bir bariyer oluşturur.

4. İntrinsik faktör: Vitamin B12'ye bağlanan bir glikoproteindir. Bu faktör vitamin B12 emilimi için gereklidir (37).

Mide asit salgısının hücresel süreçleri: Pariyetal hücreler en yüksek hızda mide asidi salgıladıkları zaman, H^+ iyonu yaklaşık bir milyon katlık bir yoğunluk farkına karşı pompalanır. Ph, pariyetal hücre içinde yaklaşık 7 iken, mide lümeninde

yaklaşık 1'dir (47). Hidrojenin, bu denli büyük derişim farkına rağmen aktarılması, pariyetal hücrelerin apikal membranındaki $H^+-K^+-ATPaz$ tarafından sağlanır (47, 59).

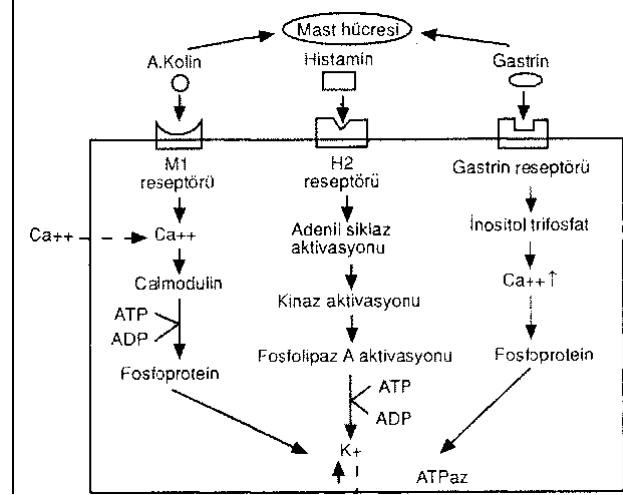
Pariyetal hücreler, mide bezlerinin lümenine bakan apikal membranları ile intersitisyel sıvı ile temasta olan bazolateral membranları arasındaki fonksiyonel farklılıklar nedeni ile kutuplaşma gösterirler. Kanaliküller, apikal yüzeyden hücre içine uzanır. Dinlenme halinde iken, hücreler membranlarında $H^+-K^+-ATPaz$ molekülleri bulunduran çok sayıda tübuloveziküler yapılar içerir (Şekil 5) (47, 59). Pariyetal hücreler uyarıldıklarında, tübuloveziküler yapılar apikal membrana doğru ilerleyerek membranla kaynaşır. Böylece birçok $H^+-K^+-ATPaz$ molekülü hücre membranına aktarılmış olur. $ATPaz$ molekülleri ekstraselüler sıvı içindeki K^+ iyonları ile temasa geçer, H^+ ile K^+ değişimi başlar. Bu işlem için gerekli enerji ATP 'nin hidrolizi ile sağlanır. Dışarıya atılan H^+ , H_2CO_3 'ten gelmektedir. H_2CO_3 ise CO_2 'in hidratasyonu sonucu oluşmaktadır. Pariyetal hücreler bu tepkimeyi gerçekleştiren karbonik anhidraz enziminden zengindir. H^+ , pariyetal hücre dışına pompalandığında geride aşırı HCO_3^- kalır. HCO_3^- , pariyetal hücrelerin bazolateral membranından, intersitisyel sıvıda en fazla bulunan Cl^- anyonu ile değiştirilir. Bazolateral plazma membranı Cl^-/HCO_3^- değişimini arttıran çok sayıda membran katlantıları bulundurur. HCO_3^- buradan kana geçer. Cl^- 'de elektrokimyasal farkdan dolayı apikal membranda bulunan ve cAMP tarafından etkinleştirilen kanallardan geçerek hücre dışına atılır. Lümeninde oluşan HCl , mide asiditesini sağlar (47, 59). HCl 'in oluşum mekanizması şekil 7'de gösterilmiştir.



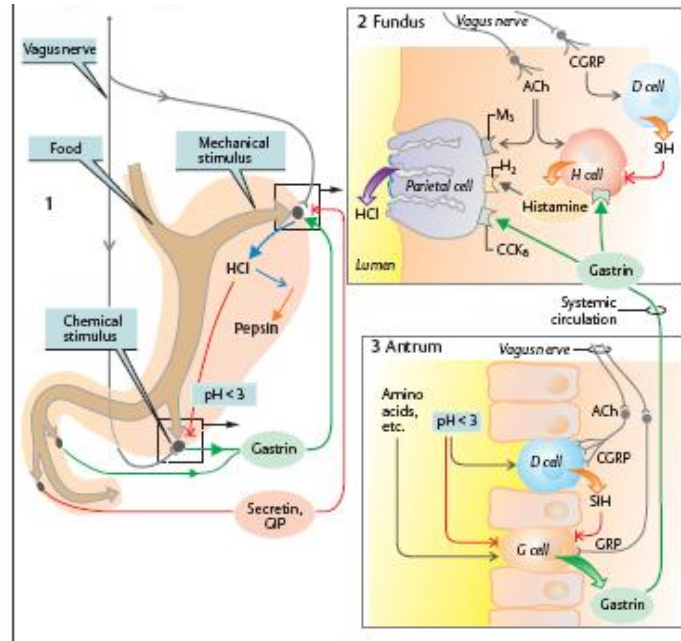
Şekil 7. HCl asit oluşum mekanizması 1. CO_2 hücre içerisine difüzyonu, 2. CO_2 'in H_2O tepkimeye girip karbonik asit oluşturması, 3. Karbonik asitin HCO_3^- ve H^+ 'e ayrışması, 4. HCO_3^- 'ün kan doluşımına geçmesi, Cl^- iyonunun içeri girmesi, 5. H^+ iyonunun aktif transportu, 6. Cl^- iyonunun lümene difüzyonu, 7. K^+ iyonunun hücre içine alınması (28)

HCl salgısının düzenlenmesi, asetilkolin, histamin ve gastrin tarafından gerçekleştirilir (Şekil 8). Bu maddelerin her biri pariyetal hücrenin plazma membranında bulunan bir reseptöre bağlanır (47, 59). Asetilkolin, kolinerjik sinir uçlarından salgılanır. Gastrin, duodenum ve mide antrumunun mukozasındaki G hücrelerince üretilen bir hormondur. Kan dolaşımı ile pariyetal hücrelere ulaşır. Histamin, enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerce oluşturulan, mide mukozasına salınan parakrin bir hormondur (47). Histamin ihtiva eden bağ dokusu hücreleri de midede lamina propria tabakasında pariyetal hücrelerin yakınında bulunurlar. Bu hücrelerin uyarılması sonucu salgılanan histamin pariyetal hücrelere ulaşır (59). Histamin, HCl salgılatan en güçlü maddelerden biridir. Gastrin tarafından uyarılan, ECL hücreleri de histamin salgırlar. Pariyetal hücre membranındaki H_2 reseptörlerine bağlanan histamin, adenilat siklazı uyararak hücre içi cAMP düzeyini artırır. Bu olaylar, bazolateral K^+ kanallarını ve apikal Cl^- kanallarını aktive ederek HCl salgısının uyarır. Asetilkolin muskarinik M_3 reseptörlerine bağlanır ve apikal plazma membranındaki Ca^{+2} kanallarını açar. Hücre içi artmış Ca^{+2} düzeyi,

bazolateral K^+ kanallarının aktivasyonunu ve apikal plazma membranına daha fazla $H^+-K^+-ATPaz$ molekülü ve Cl^- kanallı yerleşmesini sağlayarak HCl salgısını artırır (Şekil 9) (47, 59).



Şekil 8. Parietal hücrelerde asit salgısının şematik görüntüsü (60)



Şekil 9. Gastrik asit salgısının düzenlenmesi (61)

Mide birkaç saat boş kaldığında, HCl salgısı bazal seviyede devam eder. Yemekten sonra, mide derhal asit salgılama hızını artırır. Yiyeceğe yanıt olarak artmış asit salgısının beyin evresi, mide evresi ve bağırsak evresi olmak üzere 3 evresi vardır: Beyin evresi, mideye yiyecek ulaşmadan önce ortaya çıkar; mide evresi

midede yiyeceğin varlığı ile, bağırsak evresi ise yiyeceğin duodenum ve üst jejunuma girmesiyle başlar (Tablo 2) (47, 59, 62).

Tablo 2. Yiyeceğe yanıt olarak artmış asit salgısının 3 evresi (47, 59 ve 62 nolu kaynaklardan faydalanılarak hazırlanmıştır)

Evre	Uyaranlar	HCl salgısını uyaran süreçler
Beyin (Sefalik)	Yiyeceği düşünme, görme, çiğneme, yutma, tatma, koklama	Vagus uyarıları ile pariyetal, G ve ECL hücrelerine giden enterik motor-salgı sinirleri uyarır
Mide (gastrik)	Mide gerilmesi (Besinin mideye girmesi)	Yerel ve vagovagal refleksler pariyetal hücreleri uyarır ve histamin ile gastrin salgılatır
	Lümendeki peptid ve aminoasitler	Peptid ve amino asitler midede G hücrelerinden gastrin salgılatır
Bağırsak (İntestinal)	Duodenumda protein sindirim ürünleri	Enteroendokrin hücrelerden gastrin salınımı
	Duodenumun gerilmesi	ECL, G ve pariyetal hücrelere giden enterik ve vagovagal refleksler
	Kandaki amino asitler ve peptidler	Midede G hücrelerinden gastrin salınması

Pepsinler, mide bezlerinin esas hücreleri tarafından salgılanan proteazlardır. Pepsinojen olarak adlandırılan ön enzim olarak salgılanırlar. Pepsinojenler esas hücrelerde membranla sınırlı zimojen granüllerde bulunurlar. Esas hücreler salgı yapmak üzere uyarıldıklarında zimojen granüller içeriklerini ekzositozla salarlar. Aside duyarlı bağların kırılmasıyla, pepsinojenler pepsinlere dönüştürülürler. Asit düzeyi arttıkça bu dönüşüm daha da hızlanır (47, 59)

Midenin pariyetal hücreleri tarafından salgılanan bir glikoprotein olan intrinsik faktör, B12 vitamininin emilimi için gereklidir. Bu faktör pariyetal hücreler tarafından HCl salgılatan uyarılara yanıt olarak salınır (47).

Mukus ve bikarbonat, mide yüzeyini HCl ve pepsinlerin etkilerinden korur. Koyu ve yapışkan glikoproteinler olan musinleri içeren salgılara genel olarak mukus denir. Musinler, mide bezlerinin boyun bölgesinde bulunan mukus boyun hücreleri

ve midenin yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanır. Musin, mukus boyun hücrelerinin ve yüzey epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında büyük granüllerde biriktirilir ve içeriği ekzositozla salınır. Koruyucu mukus tabakasının devam ettirilmesi için musinlerin sürekli yapılması gerekir. Mukusun salgılanması asit ve pepsinojen salgısını arttıran bazı uyarılar tarafından uyarılır, özellikle mide bezlerinin hemen yakınına parasempatik sinir sonlarından salınan asetilkolin çok etkilidir (47).

Yüzey epitel hücreleri plazmadan daha yüksek oranda K^+ ve HCO_3^- bulunduran sulu bir sıvı salgırlar. Yiyecek alındığında, hem mukus hem de HCO_3^- salgılanma hızı artar. HCO_3^- salgılanması, yüzey epitel hücrelerinin çevresindeki sinir sonlanmalarından salınan asetilkolin tarafından uyarılır (47, 59).

4. Stres Ülseri

4.1. Stres Ülserinin Morfolojisi

Stres ülserleri makroskopik olarak, genellikle yuvarlak şekilli küçük lezyonlardır (çapları 1 cm'den az). Ülser tabanı sıklıkla kanın asitle temas etmesi nedeniyle koyu kahverengidir. Kronik peptik ülserlerden farklı olarak, stres ülserleri midede herhangi bir bölgede bulunabilir. Mikroskopik olarak çevre mukozadan keskin sınırlar ile ayrılan ülserlerdir. Yüzeysel lezyonlardan tüm mukoza katmanlarını kaplayan daha derin lezyonlara kadar değişken bir derinliğe sahip olabilirler. Ancak derin lezyonlar bile genellikle muskularis propriaya penetre olmazlar (7).

4.2. Stres Ülserinin Patogenezi

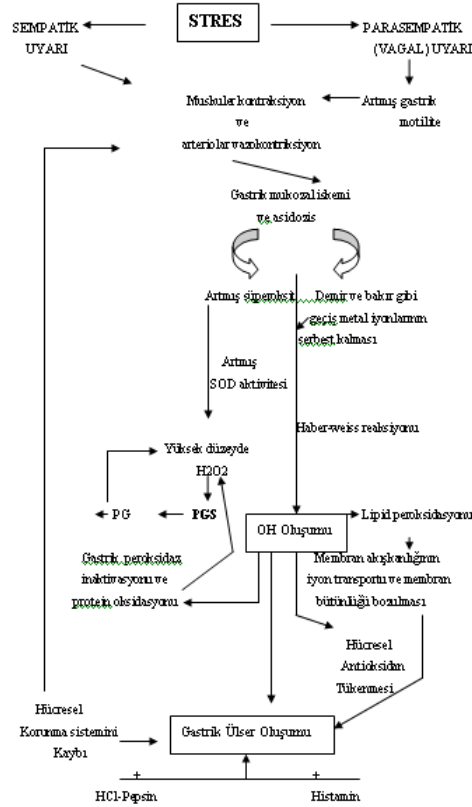
Çağımızın sorunu olan stres pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Stresin neden olduğu hastalıklardan biri de gastrik ülserdir (1). Stres ülserleri, kronik hastalık, şok, geniş yanıklar, travma ve çeşitli organ yetmezlikleri gibi fiziksel ve psikolojik stres durumlarında gastroduodenal mukozada gelişebilmektedir (1,2,3). İlk kez 1932'de Cushing ve arkadaşları beyin ameliyatlarından sonra akut mide ve duodenum ülseri oluştuğunu göstererek nöropsikolojik etkenlere dikkat çekmişlerdir (1).

Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir (4,5,6). Bu hayvan modellerinin kullanımı ile stres ülseri etiolojisinin açıklanabileceği düşünülmektedir (1).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda stres ülserlerinin mukozayı koruyucu faktörlerle hasarlayıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucunda geliştiği görüşü benimsenmiştir. HCl, mikroorganizmalar, alkol ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi hasarlayıcı ajanlara karşı çok sayıda koruyucu faktör vardır. Bunlar; mukus-bikarbonat bariyeri, yüzey epitel hücreleri, mukozanın yenilenmesi, mukozal kan akımı, duyuşal innervasyon ve prostaglandinlerin üretimi gibi faktörlerdir (39).

Stres ülserlerinin patogenezinin multifaktöryel olduğuna inanılmaktadır. Hormonal, vasküler, nörojenik faktörlerin ve santral sinir sisteminde sentez edilen bazı peptidlerin patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (63). Stres ülserinin

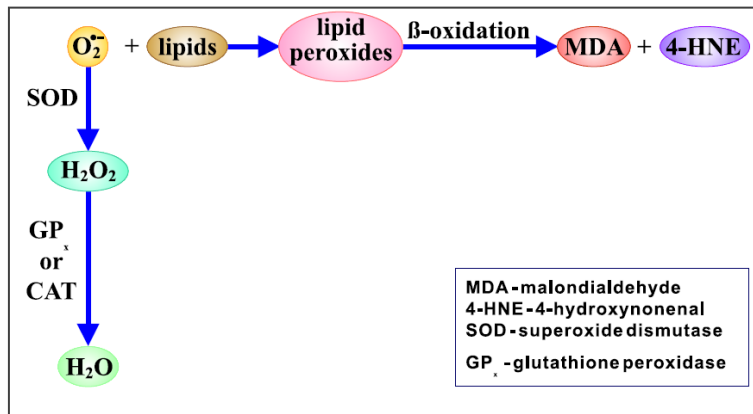
etiopatogenezinde, mukozal iskemi, asit artışı, safra tuzlarının artışı, prostaglandinlerin azalması ve bikarbonat eksikliği gibi faktörlerin üzerinde durulmaktadır (3, 64, 65) (Şekil 10).



Şekil 10. Stres ülserinin patogenezi (66)

Stresin diğer etkileri mast hücre degranülasyonu sonucu histaminin açığa çıkması, hipermotilitenin gelişmesi, mukus tabakasının azalması ve gastrik mukozal kan akımının bozulmasıdır (1) Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir. Gastrik bariyer, mukozayı lümendeki H^+ iyonlarından ve hasarlayıcı maddelerden korumaktadır. Mikrosirkülasyon, bu bariyerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (67, 68). İskemi ve hemoraji gibi durumlarda mitokondriyonlardaki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir. Elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları artar, bu da reaktif oksijen türlerinin düzeyini artırır (69). Gastrik mukozal kan akımının, prostaglandinlerin, nöropeptidlerin ve NO'nun mukozal direnci sağlamada önemli oldukları bilinmektedir (67, 68).

Strese bağılı doku hasarı ve inflamasyonun patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin önemli rolleri vardır. Koruyucu ve hasar verici mekanizmalar arasındaki dengesizlik akut inflamasyonla sonuçlanır. Hasarlı dokuda, interlökin 1 beta (IL-1- β) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılanmaya başlar. Akut inflamasyona, nötrofil infiltrasyonu eşlik eder (68). Nötrofiller, süperoksit serbest radikalini oluştururlar. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROS'lar aşırı üretilecek olursa yarar yerine zarar vermeye başlarlar (70). Süperoksit radikalleri lipitlerle tepkimeye girerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Lipit peroksidasyonu hücre membranı ve yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Yağ asitlerinin peroksidasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan 4-hidroksinonenal ve malondialdehit gibi sitotoksik aldehyitler DNA ve proteinlere de zarar verir. Sonuç olarak hücrenin fonksiyonunu kaybetmesine, hatta ölmesine yol açar (69). (Şekil 11)



Şekil 11: Süperoksit radikalinin dokudaki dönüşüm yolları (71)

4.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Türleri

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, kısa ömürlü, kararsız, reaktif atom ve moleküller serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (72, 73). Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri de denilmektedir (69). Serbest radikal molekülleri kararlı hale gelebilmek için elektron almaya gereksinim duyan moleküllerdir. Bir moleküle saldırdığında onun elektronunu çalarak okside eder, bu yeni molekülü de bir serbest radikale dönüştürür. Bu şekilde başlayan zincir reaksiyonlar dizisi hücrenin zarar görmesine neden olur (73).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferleri sırasında oluşurlar (74). Tanımlanan radikal türleri aslında aerobik organizmaların kaçınılmaz bileşikleri olup hücrelerdeki kontrollü kullanımları sayesinde bir dizi enzimin sentezi ve antibakteriyel savunmada önemlidirler (73).

Organizmada oluşan serbest radikallerin büyük bölümü oksijenden kaynaklıdır (68). Bunlar normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\cdot})'dir. Reaktif oksijen türleri, serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler. Hücrede karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), peroksit radikalleri (ROO^{\cdot}), alkoksi radikalleri (RO^{\cdot}), tiyil radikalleri (RS^{\cdot}) ve sülfenil radikalleri (RSO^{\cdot}) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (75). Bu radikaller aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Başlıca serbest radikal türleri (73)

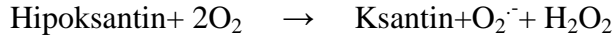
Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H^{\cdot}	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH^{\cdot}	En reaktif oksijen metabolit radikali
Peroksil radikali	ROO^{\cdot}	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlerle etkili olur
Alkoksil radikali	RO^{\cdot}	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Lipid hidroperoksit	$LOOH$	Lipid peroksidasyonunda oluşur
Hipoklorik asit	$HOCl$	Fagositik savunma sonucunda oluşur
Singlet oksijen	O_2^{\cdot}	Peroksil radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşimler, hipoklorit ve hidrojen peroksit reaksiyonu
Perhidroksi radikali	HO_2^{\cdot}	Lipidlerde hızlı çökerek lipid peroksidasyonunu artırır
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikaldir
Thyl radikali	RS^{\cdot}	Sülfürlü ve çiftleşmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Nitrojen oksit	NO	L-arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO_2	NO^{\cdot} 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

Reaktif oksijen ve nitrojen türevleri insan ve hayvanlarda fizyolojik ve patolojik koşullarda oluşur. Ekzojen ve endojen ajanlar ROS üretimine neden olabilmektedir. Ekzojen ajanlar; hava kirleticileri, gazlar (ozon, oksijen), iyonize ve non-iyonize radyasyon, ultrason, sigara, sıcaklık, hiperoksi, ağır egzersiz, ilaçlar, alkol, patojen bakteriler ve virüslerdir. Hücrenin en önemli endojen ROS kaynakları; mitokondriyonlar, peroksizomlar, endoplazmik retikulum ve nükleustur. Ayrıca

sitokrom P450 metabolizması, fagositoz gibi metabolik olaylar sırasında da çok miktarda serbest radikal üretilir (70, 75).

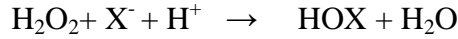
İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondriyonlardaki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir. Elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları artar, dolayısıyla ROS düzeyide artar (69). Ksantin oksidaz, hipoksantinden ksantin ve ksantinden ürik asit oluşumu basamaklarında elektron alıcısı olarak moleküler oksijenden (O_2) daha çok NAD^+ kullanır. Oksijensizliğe bağlı olarak ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunun azaldığı durumlarda (iskemi durumlarında) ADP yıkılır, pürin hipoksantine dönüşür (9, 76).

Ksantin Oksidaz



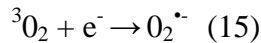
Nötrofiller ve monositlerin lizozomal granüllerinde miyeloperoksidaz enzimi bulunur. Çeşitli uyarıcıların etkisiyle fagositler miyeloperoksidaz içeren granüllerini ortama salarlar (9).

Miyeloperoksidaz

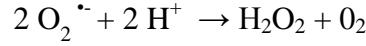


Miyeloperoksidaz, hidrojen peroksitin (H_2O_2) varlığında klorür, iyodür ve bromürün oksidasyonunu katalizleyerek hipoklorik asit (HOCl), hipoyodik asit (HOI) ve hipobromik asit (HOBr) oluşturur. Bu bileşikler ve tuzları güçlü oksidanlardır, biyolojik olarak önemli moleküllerle reaksiyona girerek mikroorganizmaları etkileyen toksik ajanlar meydana getirirler (9). İnfeksiyöz ajanlarla savaş için kullanılacak olan ROS aşırı salgılanacak olursa yarar yerine zarar vermeye başlar (69).

Moleküler oksijen (O_2), iki eşleşmemiş elektrona sahiptir (77). Normalde atmosferdeki oksijen triplet formunda kararlı bir moleküldür (78). Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen iki eşleşmemiş elektrona sahip olduğu için diradikal olarak değerlendirilir (9). Soluduğumuz havadaki kararlı oksijen triplet oksijendir (3O_2) (76). Süperoksit radikali hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (9, 79).

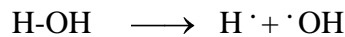


Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir, oksidan perhidroksi radikali (HO_2^\cdot) oluşturmak üzere protonlanır. Yani süperoksitlerden biri elektronları diğerine verir, böylece birinci süperoksit O_2 'e okside olurken ikinci süperoksit H_2O_2 'e redükte olur. Bu reaksiyon dismutasyon olarak adlandırılır (9).

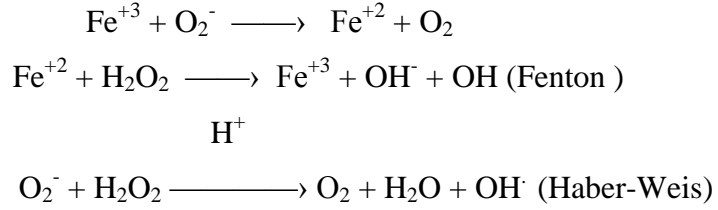


Aerobik ortamlarda birçok biyolojik molekül oksitlenirken süperoksit oluşmasına neden olurlar (1). Mitokondriyonlar süperoksit kaynağıdır (74). Elektron transport zincirinde %1-3 oranındaki elektron kaçaklarının suya indirgenmeden süperoksit radikallerine dönüştüğü düşünülmektedir (79). Aktive olan fagositik lökositler de bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Antibakteriyal etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif radikallerin oluşumunu da başlatır (77). Süperoksit radikalinin, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO^\cdot) meydana gelir. Peroksinitrit, nitrit (NO_2^\cdot) ve nitrat (NO_3^\cdot) oluşturmak üzere metabolize edilir. Peroksinitrit, azot dioksit (NO_2^\cdot), hidroksil radikali (OH^\cdot), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşebilir. Nitrik oksitin zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur (9).

Bilinen en reaktif radikal hidroksil radikaldır. Amino asit, nükleik asit, organik asit, fosfolipid ve şeker gibi biyokimyasal maddelerin bir çoğuyla reaksiyona girebilir. Bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur. Hidroksilin yarılanma ömrü çok kısadır, pek çok molekülde H atomu çıkarılmasını sağlar (80).

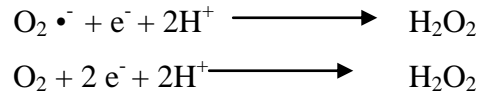


Biyolojik sistemlerde hidroksil radikali birçok reaksiyon ile oluşabilmektedir. Hidroksil, ortamda rastladığı her molekülle difüzyon limiti hızı ile tepkimeye girer. Bu nedenle 10^{-9} saniyeden daha kısa bir ömre sahiptir. Hidroksil radikalinin tepkimeleri başlıca, elektron transfer tepkimeleri, hidrojen çıkarma tepkimeleri ve katılma tepkimeleri şeklinde gerçekleşir. Bütün bu tepkimeler, OH^\cdot 'in dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır. Katılma tepkimeleri özellikle elektronca zengin moleküllerle (pürin ve pirimidin bazları, aromatik amino asitler gibi) gerçekleşir (81). Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda da OH^\cdot radikalleri oluşmaktadır (9).



Hidroksil radikalinin hedefindeki elektronca zengin bileşikler olan nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde başlatılan tepkimeler de binlerce farklı ara ürün oluşabilir. DNA ile tepkime sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir. İleri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden dolayı hücre ölüme gider. Proteinlerde oluşan oksidasyonlar yapı değişimine neden olur, proteinler proteolitik yıkıma uğrar. Hücre membranı su içermediğinden OH⁻'in başlıca hedefi yağ asitleridir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu membranın yapısını bozar, geçirgenliğini arttırıp yine hücre ölümüne neden olabilir. Bütün bu etkiler ne kadar OH⁻ üretildiğine bağlıdır (81).

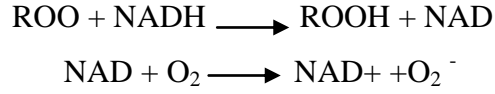
Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron indirgenmesiyle ya da süperoksitlerin enzimatik veya non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında eşlenmemiş elektron içermediğinden radikal özellik taşımaz (9).



Biyolojik sistemlerde H₂O₂'nin asıl üretimi, O₂⁻ dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar. Hidrojen peroksitin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin sebebi demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalının öncülü gibi davranmasıdır (9). Hidrojen peroksit demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki ferril demir (FeIV) ve perferril demir (FeV) oluşumuna neden olur. Bu formdaki reaktif demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahiptir, hücre membranlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir (81).

Karbon merkezli radikaller, lipit, nükleik asit, karbonhidrat, protein gibi biyolojik moleküllerin hidroksil grubu ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Bunlar hızlı bir şekilde O₂ ile reaksiyona girerek ROO⁻ oluşturur. Peroksi radikalinden de alkoksil radikali (RO) oluşabilir (82). Peroksil radikalleri askorbat ve NADH'ı okside etmekte; oksijen varlığında NADH'ın oksidasyonu ise süperoksit oluşumuna

yol açmaktadır. Peroksil radikalleri ayrıca singlet oksijen oluşturmak üzere birbirleriyle reaksiyona girebilirler (83).



2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücre İçi Hasarlayıcı Etkileri

Hücrede ROS ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir (9). Serbest radikaller hücrede lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi önemli hücresel bileşenleri etkilerler.

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve amino asitler okside olup yıkılır. Nükleer ve mitokondriyal DNA da okside olur (9). Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının ve proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler ve immünojen aktivitedeki artış olarak özetlenebilir (10). Proteinlerdeki oksidatif yıkım, reseptör, enzim ve transport proteinlerinin yetersizliği anlamına gelir (11). Yanlış katlanmış proteinler, doğal proteinlere göre geri dönüşümsüz bir protein modifikasyonu olan karbonilasyona daha yatkındır. Karbonilasyona uğramış protein ise onarılamaz. Lipit peroksidasyon ürünlerini dakikalar içinde yıkılırken oksidasyona uğramış proteinler saatler veya günler içinde parçalanır (10).

Lipidler, serbest radikallere en duyarlı biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (9, 11). PUFA oksidasyonu geri dönüşümsüz membran hasarlarına neden olur. Hücre yüzeyindeki hormon reseptörleri, DNA, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz ve Na⁺K-ATPaz gibi enzimler lipid peroksidasyonu sırasında inaktive olur. Böylece lipid peroksidasyonu hücrelerde dejeneratif, mutajenik ve karsinojenik bozukluklara yol açabilir (11). O₂⁻ ve OH⁻ sitoplazma, mitokondriyon, endoplazmik retikulum ve nükleus membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Lipid peroksidasyonunun sonucunda membran permeabilitesi artar (9, 11).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile malondialdehit (MDA) meydana gelir. Malondialdehit, kana ve idrara çıkar. Yağ asidi oksidasyonunun spesifik bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin belirteci olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa yol açar (9).

Hücreler arası ortamda oluşan serbest radikaller, hücre içi bileşenleri ile reaksiyona girebilmek için membranını geçmek zorundadırlar. Membranı oluşturan fosfolipitler, glikolipitler, gliseritler gibi doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri radikaller için oldukça çekici hedeflerdir. Serbest radikaller yağ asitlerindeki doymamış bağlarla kolayca reaksiyona girerek lipidlerin peroksidasyonuna neden olurlar (11). Lipid peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenlerini zararlaması ve son ürünlerin sitotoksik etki göstermesi yoluyla hücre hasarına neden olmaktadır (83).

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir (9). Glikoz, mannoz ve deoksişekerlerin fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturduğu saptanmıştır (11). Diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (9). Stabil bir molekül olan DNA da lipid, karbohidrat ve protein gibi kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (12). Serbest radikaller, nükleik asit baz modifikasyonları yaparak nokta mutasyonlara ve DNA zincir kırıklarına neden olabilir. DNA hasarına yol açan hidroksil radikallerinin, H_2O_2 ve süperoksitin geçiş metalleriyle reaksiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Geçiş metalleri ve serbest radikallerin etkisiyle DNA'da oluşan oksidatif etkiler sarmal açılmaları, depürinasyon (adenin veya guaninin rastgele bir bazla değişmesi), çapraz bağlanma ve baz modifikasyonları olarak bilinmektedir (11). Aktive olmuş

nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan kolayca geçerek, hücre çekirdeğine ulaşır DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (9, 12).

Mitokondriyonlarda nükleer DNA dışında 13 tane solunum zinciri polipeptidini kodlayan ayrı bir mitokondrial DNA vardır (13). Mitokondriyonlarda yağ asitleri oksidasyona uğrarken oksidatif fosforilasyon ile ATP üretilir. Ancak bunun sonucunda yan ürün olarak çok fazla miktarda serbest oksijen radikalli ortaya çıkar. Oluşan reaktif oksijen metabolitleri hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da delesyon ve mutasyonlara sebep olup apoptotik hücre ölümüne yol açar (14). Mitokondriyal DNA oksidatif strese nükleer DNA'dan daha duyarlıdır. Mitokondriyal DNA'daki hasarın apoptozu başlattığı düşünülmektedir (15). Serbest radikallerden hidrojen peroksit mitokondriyal membranda depolarizasyona neden olur. Depolarize olan mitokondriyondan sitokrom c sitozole salınarak, kaspazı aktive edip apoptozu başlatır (16).

Oksijen “iki yüzü keskin bir bıçak” olarak tanımlanabilecek bir moleküldür. Vücudumuzda üretilen radikaller her zaman tehlikeli ve kötü kimyasal ajanlar olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için, reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Radikallerin ne kadar iyi ya da ne kadar kötü olduklarını belirleyen faktör, nerede ve ne kadar üretildikleridir. Biyolojik ihtiyacın üzerinde üretilen radikaller zararlı etkilerden sorumludurlar (81).

2.4.5. Antioksidan Sistemler

Oksidatif stresin oluşturduğu hasarı önlemek için organizma birçok savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlar koruyucu mekanizmalar, tamir edici mekanizmalar, fiziksel mekanizmalar ve antioksidan mekanizmalarıdır (17).

İlk kez 1989 yılında Halliwell ve Gutteridge tarafından hedef moleküllerdeki hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanan antioksidanlar, serbest radikallerin ve oksidanların oluşumunu ve/veya bunların meydana getirdiği hasarı önleyen moleküllerdir (9, 11, 18).

Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirmek için dört ayrı şekilde etki ederler.

1) Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme yoluyla **toplayıcı etki** gösterebilirler. Antioksidan enzimler ve trakeobronşiyal mukus bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitesini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme yoluyla **bastırıcı etki** gösterebilirler. Vitaminler ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikalini bağlayarak zincirini kırıp fonksiyonlarını engelleme yoluyla **zincir kırıcı etki** gösterebilirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturduğu hasarın onarılması yoluyla **onarıcı etki** gösterebilirler (9, 11, 12).

Biyolojik sistemlerde oksidanların yıkımı ve oluşumu arasındaki denge, hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir (9). Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin bilinmesi, risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması önemlidir. Antioksidan savunma sisteminin elemanları hücre içi ve dışı ortamda farklıdır (69). (Tablo 4)

Tablo 4. Antioksidan sınıflandırılması (9)

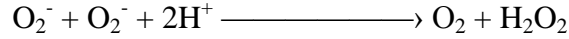
Lokalizasyonuna göre;	İntraselüler antioksidanlar	Enzimatik antioksidanlar	SOD (sitozol, mitokondriyon)
			GPx (sitozol)
			GR (sitozol)
			CAT (peroksizom)
	Ekstraselüler antioksidanlar	Non-enzimatik antioksidanlar	Glutasyon
			Melatonin
		Vitaminler	Askorbik Asit
			Beta-karoten
İlaçlar (Ksantin oksidaz inhibitörleri, Trolax-C vb.)	Lansoprazol		
	Gıda antioksidanları	Maydanoz	
Fonksiyonuna göre;	Radikallerin oluşumunu önleyen		
	Radikallerin dokudaki etkilerini önleyen		

2.4.4.1. Endojen Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz, $O_2^{\cdot-}$ 'nin, H_2O_2 ve O_2 'ne dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Peroksitler, katalaz veya glutatyon peroksidaz reaksiyonları ile yok edilebilirler (19).

SOD



İnsanda, aktif metal merkezleri ve aminoasit içeriklerine göre üç farklı SOD enzimi bulunmaktadır. Bunlar, sitozolik Cu-Zn SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve ekstraselüler SOD (EC-SOD)'dur. Cu-Zn SOD, süperoksiti su ve oksijene ayıran tepkimeyi katalizler. Mitokondriyal Mn-SOD, anti-tümör aktivitesi ile tanınan en etkin antioksidan enzimlerden biridir. EC-SOD, glikoprotein yapısında bir enzimdir. Heparin ve heparan sülfat gibi glikozaminoglikanlara karşı afinitesi yüksektir (17). Plazma, lenf ve sinoviyal sıvı gibi ekstraselüler alanlara salgılanır. SOD'ın fizyolojik işlevi, oksijeni metabolize eden hücreleri, $O_2^{\cdot-}$ ve lipid peroksidasyonun zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler ortamda öldürülmesinde de rol oynar (9, 20).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir (20). Bu enzimin selenyuma bağımlı ve selenyumdan bağımsız olmak üzere iki tipi vardır (17). Sitoplazmada bulunan selenyuma bağımlı tipi düşük aktiviteye sahiptir. Bu enzim hidrojen peroksit üzerine etkilidir. Selenyumdan bağımsız tipi ise daha yüksek bir aktiviteye sahiptir (9, 11). Endoplazmik retikulumdan salınan H_2O_2 'nin parçalanmasından primer olarak GSH-Px sorumludur (9). GSH-Px, aynı zamanda prostaglandinlerin sentezinde ve prostasiklin oluşumunun regülasyonunda da fonksiyon görmektedir. Bu fonksiyonu prostaglandin H sentetaz aktivitesini düzenleyerek yapar (21).

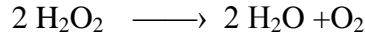
Glutatyon redüktaz (GR)

Glutatyon redüktaz, GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan GSSG'nin yeniden indirgenmiş GSH'a dönüşümünü katalize eder (9, 11).

Katalaz (CAT)

Katalaz, bitki, hayvan hücrelerinde ve aerobik bakterilerde bulunan bir enzimdir. Hücrede peroksizom olarak adlandırılan organelde bulunur (79). Katalaz, H₂O₂'i suya ve oksijene parçalar. Hücrede oluşan H₂O₂ hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır (20). Katalaz enzimi, en etkin enzimlerden biridir. Bir katalaz enzimi dakikada yaklaşık 6 milyon hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene dönüştürebilir (17).

Katalaz



Glutasyon (GSH)

Glutasyon, tiyol grubu içeren, glutamik asit, sistein ve glisinden meydana gelen önemli bir tripeptittir (9). Glutasyonun indirgenmiş formu GSH, okside formu da GSSG'dir. Redükte GSH'ın okside GSSG'ye oranı organizmanın oksidatif strese maruz kalıp kalmadığı gösterir. Çözünmüş glutasyon en bol sitozolde ve mitokondriyonlarda bulunur (17). Glutasyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. Proteinlerdeki SH gruplarını korumasının ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar (21).

Çekirdekte yer alan GSH, DNA'nın deoksiribonükleozit öncüllerinin oluşması için ribonükleotidlerin indirgenmesinde kullanılır. DNA ekspresyonundan ve onarılmasından sorumludur (17, 22). GSH ayrıca bazı ilaçların inaktivasyonunda, östrojen, prostaglandin ve lökotrienler gibi bazı endojen bileşiklerin metabolik işlemlerinde görev alır (22). Glutasyonun oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi oksidatif strese karşı birçok detoksifiye edici enzim için kofaktördür. GSH-Px'ın katalitik etkisi ile hidrojen peroksitleri ve lipid peroksitleri detoksifiye eder. Vitamin E ve Vitamin C'nin aktif formlarının oluşmasına yardımcı olur (17, 21).

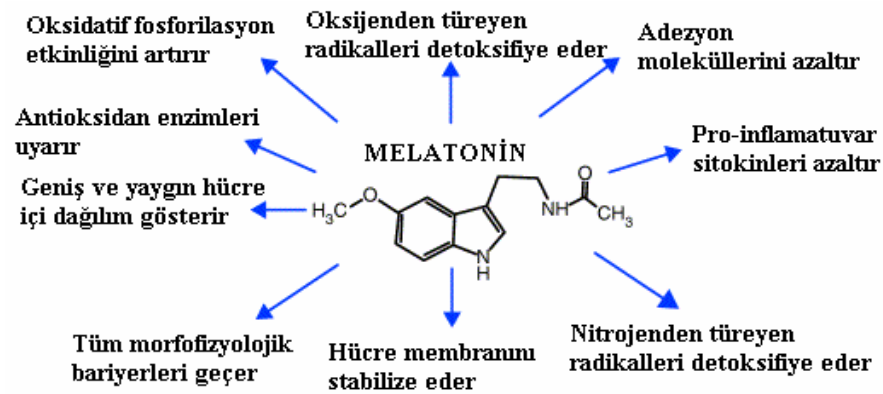
2.4.4.2. Ekzojen Antioksidanlar

Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) esansiyel bir aminoasit olan triptofandan oluşan, başlıca pineal bezden ve gastrointestinal sisteme ait organlardan salgılanan çok önemli bir indoleamindir. ROS türlerini süpürerek, lipid

peroksidasyonu önleyerek, nötrofil infiltrasyonunu ve sitotoksiteyi azaltarak koruyucu etki gösterir. Direkt bir serbest radikal süpürücüsüdür, indirek olarak SOD, CAT ve GSH-PX gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonunu stimüle eder. Lipid membranlarını stabilize ederek, dokularda lipid peroksidasyon sonucu oluşan oksidatif hasarı önler. İnole protein yapısındaki tüm hormonlar gibi lipofilik olan melatonin membranları kolaylıkla geçerek sitoplazmaya girer (84).

Melatonin, DNA'ya, proteinlere ve lipitlere saldırarak hücre hasarı oluşturan hidroksil serbest radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır (9, 85). Melatoninin, ETS'deki elektron kaçaklarını ve serbest radikal oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (85). Melatoninin kimyasal yapısı ve etki mekanizmaları Şekil 12'de özetlenmiştir.



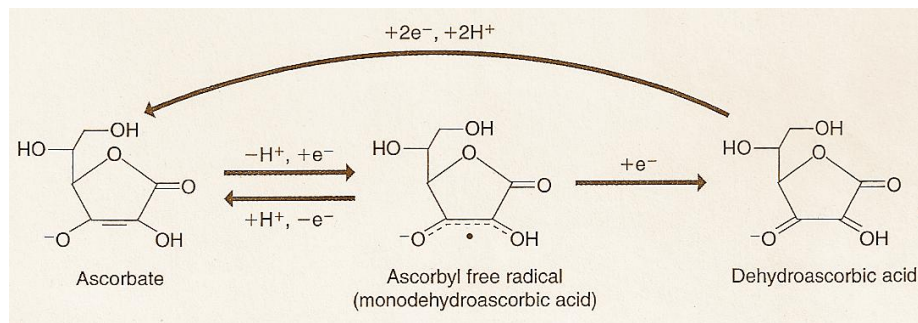
Şekil 12. Melatonin'nin kimyasal yapısı ve etki mekanizmaları (86)

Sindirim sistemindeki melatoninin miktarı pineal bezden 400 kat daha fazladır. Alınan besinlerdeki proteinlerin sindirimiyle ortaya çıkan l-triptofandan melatonin oluşur. Gastrointestinal kanalda üretilen melatonin lokal antioksidan ve koruyucu bir faktördür. Gastrointestinal mukozada enterokromaffin hücreler tarafından sentezlendiği düşünülmektedir. Lümeneye salgılanan melatoninin, gastrik asit duodenuma girdiğinde duodenal bikarbonat salınımını uyardığı saptanmıştır (87). Dışardan verilen melatoninin iskemi-reperfüzyon, aspirin, etanol ve strese bağlı olarak gelişen gastrik lezyonları tedavi edici etki gösterdiği rapor edilmiştir (88).

Askorbik Asit (Vitamin C)

Vitamin C veya L-askorbik asit, hayvansal ve bitkisel hücrelerde glukozdan ve galaktozdan sentezlenen, yapı itibarıyla monosakkaridlere benzeyen oldukça basit yapıda bir vitamindir (89, 90, 91). Suda eriyebilen yüksek indirgeyici bir

antioksidandır (92). Oksitlenmiş ve indirgenmiş olarak iki şekilde bulunur (sırasıyla askorbik asit ve dehidroaskorbik asit) (91). Askorbik asit kolayca elektron kaybederek dehidroaskorbik asite dönüşür (Şekil 13). Vitaminin okside formu olan dehidroaskorbik asit, iyi absorbe edilir. Askorbik asit, superoksidi, hidrojen peroksiti, hipokloridi, hidroksil radikalini, peroksitleri ve nitrojen türlerinin etkinliklerini giderebilir (91, 93). Tablo 5’te askorbat tarafından süpürülen reaktif oksijen türleri görülmektedir.



Şekil 13. Askorbik Asit sentez mekanizması (92)

Tablo 5. Askorbatın süpürdüğü reaktif oksijen türleri (94)

Chemical species scavenged by ascorbate	Reaction rate ($M^{-1} s^{-1}$) ^a
Reactive oxygen species	
Hydroxyl radical ($\cdot OH$)	1.1×10^{10}
Alkoxy radicals ($RO\cdot$)	1.6×10^9
Peroxy radicals ($RO_2\cdot$)	$1-2 \times 10^6$
Superoxide anion/hydroperoxy radical ($O_2^{\cdot-}/HO_2\cdot$)	1×10^5
Hypochlorous acid (HOCl)	
Ozone (O_3)	
Single oxygen (1O_2)	
Reactive nitrogen species	
Nitrogen dioxide ($NO_2\cdot$)	
Dinitrogen trioxide/dinitrogen tetroxide (N_2O_3/N_2O_4)	1.2×10^9
Nitroxide (NO)	
Peroxynitrite/peroxynitrous acid ($ONOO^-/ONOOH$)	235

Askorbik asidin insanda sekiz enzim için elektron donörü olduğu bilinir. Bu enzimlerden üç tanesi kollajenin hidrosillenmesine, iki tanesi karnitinin biyosentezine ve üç tanesi de hormon ve aminoasitlerin biyosentezlerine katılır (93).

Değişik yöntemlerle oluşturulan ülser modellerinde askorbik asitin serbest radikalleri süpürücü etkisi ile gastrik ülserle karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (94, 95, 96). İn vivo ortamda gastrik mukozada ve akciğerde aktive edilmiş lökositlerdeki reaktif oksijenleri süpürücü ve lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisi gösterilmiştir (93).

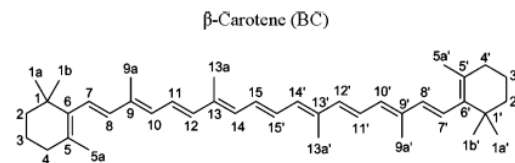
Stres altında artan adrenal kortikal hormonlara cevaben askorbik asitin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (91).

İnflamasyon ve enfeksiyon stresi ile ilişkili olarak fagositoz ve nötrofil aktivasyonu sırasında oluşan serbest radikal miktarına karşı lökositlerdeki vitamin C içeriği önemlidir (90). Askorbik asit lökositlerin immünolojik aktivitelerini artırma ve interferon oluşumu yoluyla enfeksiyona karşı direnci artırır (91). Genellikle yeşil sebzelerde özellikle limongillerde bol miktarda bulunur (89, 90, 91). Vücutta sentez edilmediğinden diyetle alınması gereklidir (91). Günlük alınması gereken miktar kadınlarda 75 mg, erkeklerde 90 mg'dır (93).

Beta-Karoten (β -karoten)

Karotenoidler sınıfına dahil olan, yağda eriyebilen bir vitamin öncülüdür (pro-vitamin). Aktif formu A vitamindir. Provitamin A karotenoidleri bitkilerde ve algler gibi bazı aşağı sınıf organizmalarda üretilen pigmentlerdir. Doğada 600'den fazla karotenoidin varlığı bilinmektedir (17). Ancak bunlardan en önemlileri α -karoten, β -karoten ve β -kriptoksantindir. Yediğimiz meyvelerde, tahıllarda, sebzelerde (havuç, yeşil bitkiler, bal kabağı, ıspanak yağ) ve yağda bulunur (92).

Karoteneoidler merkezde bir karbon zinciri ve ona bağlı tek ya da çift bağlardan oluşur (Şekil 14). Temel biyokimyasal işlevini konjuge çift bağlarla kazanır. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağ sayısı onun süperoksit bastırıcı etkisi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle beta karoten ve diğer karotenoidler bilinen en etkili süperoksit inhibitörleridir (97).



Şekil 14. Beta karoten molekülü (98)

Karotenoidler, reaktif oksijen türlerinden singlet oksijenleri ve peroksil radikallerini süpürürler. Bu moleküller aynı zamanda singlet oksijenin ve diğer radikallerin oluşumunu sağlayan moleküllerin etkinliğinin giderilmesinde de rol alırlar. Peroksil radikallerine karşı süpürücü etkileri lipid peroksidasyonundan korunma mekanizmalarına katkıda bulunur. Konjuge bağlar karotenoidlere has rengin oluşumundan da sorumludur. Sarı, turuncu ve kırmızı renkteki meyveler ve çiçeklerin kromoplastları karotenoid içerir. Bu bitkilerin yeşil yapraklı bölümlerinde

ise karotenoidler klorofil tarafından maskelenmiştir. Hayvanlar ve insanlar karotenoidleri sentezleyemediklerinden dolayı dışarıdan diyetle almak zorundadırlar (97).

Karotenoidler serbest radikalleri üç mekanizma ile süpürürler. Bunlar; Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Karotenoidlerin serbest radikalleri süpürme mekanizmaları (98)

Elektron Transferi	$R^{\bullet} + Car \rightarrow R^{-} + Car^{\bullet+}$ (I)
Toplayıcı etki (Daha zayıf yeni bir moleküle çevirme)	$R^{\bullet} + Car \rightarrow [R - Car]^{\bullet}$ (II)
Bastırıcı Etki (Hidrojen Atomu transferi ile aktivitelelerini azaltma)	$R^{\bullet} + Car \rightarrow RH + Car(-H)^{\bullet}$ (III)

Beta-karotenin peroksil radikallerini yeni bir bileşik oluşturma mekanizması ile süpürdüğü düşünülmektedir (98). Beta-karotenin, gastrik mukozadaki hasarları azalttığı gösterilmiştir. Sentetik karotenlerin etkinliğinin doğallara oranla daha az olduğu bilinmektedir (95, 99, 100).

Maydanoz

Eski çağlardan beri yiyecekleri dayanıklı kılmak ve tadını iyileştirmek için çeşitli aromatik bitkiler ve baharatlar kullanılır (101). İnsanların bitkileri aynı zamanda şifa amacıyla kullandıkları da bilinmektedir. Günümüzde özellikle alternatif tıp alanına yönelişin bir sonucu olarak, bitkilerle tedaviye hızla artan bir ilgi başlamıştır. Bitkisel kökenli ilaçların kullanımının teşvik edilmesi yeterli ve ucuz ilaç sağlanması bakımından akılcı bir yaklaşım olabilir. Ancak bitkisel kaynaklı maddelerin gelişmiş güzel yapılmış incelemelere ve kulaktan dolma öykülere dayanılarak tıbbi kullanıma sunulması kabul edilemez (102).

Maydanoz (*Petroselinum crispum*) yüzyıllardan beri Türk mutfağında yemek ve salatalara tat ve koku vermek için kullanılan aromatik bir antioksidan bitkidir (101). Apiaceae familyasından aittir (103). Apiaceae familyasında faydalı ve zehirli türler bulunmaktadır. *Petroselinum crispum*'un özellikle tohumları önemli oranda eterik yağ içermektedir (102).

Bu bitkiyi oluşturan karakteristik bileşenler şunlardır:

- ❖ Uçucu yağlar (apiol, miriszcicin, limonene, eugenol)
- ❖ Flavonoidler (apiin, luteolin, apigenin glikozitleri)
- ❖ Karetonoidler
- ❖ Askorbik asit
- ❖ Tokoferol
- ❖ Cumarineler (bergapten, imperatorin)
- ❖ Taninler
- ❖ Terpenes
- ❖ Steroller (102, 103, 104, 105, 106, 107)

Ayrıca gövdesinde sabit yağ ve oleorezin, protein, klorofil ve glikozit, köklerinde ise uçucu yağ, şeker, müsilaj ve glikozit bulunmaktadır. Yapraklar vitamin (A, C, K), demir, potasyum, kükürt, kalsiyum, magnezyum ve klorin yönünden zengindir (102).

Yapısındaki flavonoidlerden, karetonoidlerden ve askorbik asitten dolayı güçlü bir serbest radikal süpürücüdür (108). Flavonoidler, gastrointestinal sistemde anti-sekretuar, sitoprotektif ve antioksidan etkiler gösterirler. Bu bileşikler, gastrointestinal sistemi koruyucu etkilerinin yanı sıra gastrik ülserin tedavisinde de rol alırlar (109). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda maydanozun OH⁻ ve 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil (DPPH) serbest radikallerini süpürdüğü ve lipid peroksidasyonunu azalttığı saptanmıştır (110).

Ülkemizde besin olarak tüketilen maydanoz aynı zamanda tıbbi özellikleri de olan bir bitkidir. Bu bitki tohumlarındaki yağ içeriğinden dolayı güçlü bir diüretiktir (105). Antispazmodik, antiromatizmal, ekspektoran, anti-aging ve anti-histaminik etkilere sahiptir (101). İnce barsaktaki peristaltik hareketleri arttırmakta, mide ve barsaklarda gaz birikmesini önlemekte ve toksinlerin vücuttan atılmasını sağlamaktadır (102). Yapılan deneysel çalışmalarda bu bitkinin anti-hiperglisemik, anti-hiperlipidimik, antikoagulant, antioksidan, anti-mikrobiyal ve laksatif aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir (106).

4.6. Ülser tedavisi

Stres ülseri tedavisinde H₂ reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) klinik kullanıma girmiş ilaçlardır (63). PPI'leri gastrik asit sekresyonunun etkili inhibitörleridir. Pridin veya benzimidazol analoglarıdır. H⁺/K⁺ATPazı irreversible olarak inhibe ederler. Klinik olarak kullanımda olan PPI'ler omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazoldür (111, 112).

Benzimidazol türevi bir proton pompa inhibitörü olan lansoprazol pariyetal hücrelerde sulfonamid türevlerine metabolize edilir. Ortaya çıkan metabolitler, H⁺/K⁺ ATPaz enzim sistemini inaktive ederler. H⁺ iyonunun lümen içine verilmesini engelleyerek asit oluşumunu bloke ederler (60, 112).

Lansoprazol düşük pH'da stabil değildir yani aside duyarlıdır. Bu nedenle enterik kaplamalı kapsül veya tablet şeklinde formüle edilmiştir. 30 mg'lık oral dozun alınmasından 1.5-2.2 saat sonra 0.75-2.2 mg/L maksimum serum konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşılır. Multipl ilaç dozlarının alınması C_{max} değerini önemli düzeyde etkilemez (60, 111). Bu ilaç karaciğerde metabolize edilir (111, 113).

Yapılan son çalışmalarla omeprazol ve lansoprazolun antisekretuar özelliklerinin yanı sıra antioksidan özellikleri de gösterilmiştir. Hem-oksijenaz 1 proteini indükleyerek serbest oksijen radikallerini süpürüp gastrik mukozal epitelini ve endoteli korudukları saptanmıştır (114). Genellikle hem kısa süreli hem de uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilir. Peptik ülserde 30 mg/gün'lük dozda 8 hafta kullanılması önerilir (60, 113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2009-Haziran 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Bu araştırma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Biriminden canlı ağırlığı ortalama 340–360 g olan 12 aylık 72 adet erkek Wistar albino sıçan temin edildi. Sıçanlar sıcaklığın 21 ° C ve nemin %55–60 olduğu bir ortamda, 12 saat aydınlıkta (08:00–20:00) 12 saat karanlıkta bırakıldı. Rasgele seçilen denekler her biri 8 hayvan içeren 9 farklı gruba ayrıldı.

3.1. Deney Grupları

1. **Kontrol grubu:** Herhangi bir işlem uygulanmayan 8 adet sıçan kontrol olarak kullanıldı.
2. **Stres grubu:** Bu gruptaki her hayvan 72 saat açlığı takiben, +4 derecede 8 saat süreyle hareketsiz kılınarak strese maruz bırakıldılar. Denekler 8 saatin sonunda sakrifiye edildiler.
3. **Stres + normal diyet grubu:** Bu gruptaki hayvanlar stres grubuna uygulandığı şekilde strese maruz bırakıldıktan sonra 7 gün süre ile standart sıçan pellet yemi ile beslendiler.
4. **Stres + maydanoz katkılı diyet grubu:** Bu gruptaki hayvanlar stres grubuna uygulandığı şekilde strese maruz bırakıldıktan sonra normal sıçan diyetine ek olarak 28 g/kg/gün maydanoz (%40) ile 7 gün süre beslendiler.
5. **Stres + melatonin grubu:** Bu gruptaki hayvanlara stres oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 20 mg/kg/gün melatonin (Merk, Almanya, S4858937731) 2 ml etanol + 2 ml serum fizyolojik içinde çözülerek intraperitoneal yolla uygulandı.
6. **Stres + lansoprazol grubu:** Bu gruptaki hayvanlara stres oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 0,5 mg/kg/gün lansoprazol (Lansoprol 30 mg, Nobel) 4 ml serum fizyolojik içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verildi.
7. **Stres + beta-karoten grubu:** Bu gruptaki hayvanlara stres oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 5 mg/kg/gün dozda beta-karoten (MP Biomedicals 5g, 7235–40–7, Ohio) 4 ml mısırözü yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla uygulandı.

8. **Stres + askorbik asit grubu:** Bu gruptaki hayvanlara stres oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 15 mg/kg /gün askorbik asit (L(+)-ascorbic acid, 100g, Carlo Erba, 390604) 4 ml serum fizyolojik içinde çözülerek intraperitoneal yolla uygulandı.
9. **Stres + 0,09 NaCl (SF) grubu:** Bu gruptaki hayvanlara stres oluşturulduktan sonra 7 gün süreyle 0,5 ml SF intraperitoneal olarak uygulandı.
Tüm uygulamalar her gün 16:30-17:00 saatleri arasında 7 gün süreyle yapıldı.

Deney süresince melatonin grubundan 2, beta-karoten grubundan 1, serum fizyolojik grubundan 2, askorbik asit grubundan 2 ve maydanoz grubundan 1 hayvan stres uygulamasını takibenden 1-2 gün içinde telef oldu. Ölen hayvanların yerine yenileri konularak deney tamamlandı.

Sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edilerek, orta hat kesisiyle karın boşluğuna girildi. Mideleri çıkartılarak, küçük kurvatür boyunca kesilerek açıldı. Bol serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra fotoğraflandı. Midenin aynı düzlemdeki korpus bölümünün bir yarımı histolojik değerlendirme için, diğer yarımı biyokimyasal değerlendirme için kullanılmak üzere alındı.

3.2. Histolojik takip, boyama, inceleme

Histopatolojik değerlendirme için tespit ve takip işlemlerine geçildi. Dokunun iyi fikse olması ve parafine uygun şekilde gömülmesi için mideler köpükler üzerine gerilerek tutturuldu, %10'luk nötral tamponlanmış formaline (NTF) konuldu. Örnekler, daha sonra 3-4 mm'lik daha küçük parçalara ayrılıp (trimlenerek) plastik doku takip kasetlerine konularak NTF'de 24 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyon işleminin bitmesini takiben parçalar 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandılar. Daha sonra yükselen dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflştırılıp parafine gömüldüler. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 5'er mikron'luk kesitler alındı. Kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilen ve eozin, glikoproteinleri incelemek amacıyla Periyodik Asid Schiff-Alcian blue ve bağ dokusu bileşenlerini gözlemek amacıyla Masson trikrom üçlü boyama yöntemleri uygulandı. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win 1000 görüntü analiz sistemi ile incelenerek skorlandı, fotoğrafları çekildi.

Hematoksilen-Eozin Boya Prosedürü

Ksilen----- 5 dk.+ 5 dk. + 5 dk.
 Absolü Alkol-----3 dk.
 Alkol 96 °-----3 dk.
 Alkol 80 °-----3 dk.
 Alkol 70 ° -----3 dk.
 Distile su -----5-10 sn çalkalanır
 Hematoksilen ----- 12-13dk.
 Çeşme suyu ----- 25 dk.
 Eozin -----2 dk.
 Alkol 96 ° ----- 3 dk. + 3 dk.
 Absolü Alkol -----3 dk. + 3 dk. + 3 dk
 Ksilen ----- 5 dk. + 5 dk. + 5 dk.

PAS-Asiyen mavisi Boya Prosedürü

Ksilen ----- 5 dk. + 5 dk.
 Absolü Alkol ----- 3 dk. + 3 dk.
 Alkol 96 °----- 3 dk.
 Alkol 80 °----- 3 dk.
 Alkol 70 °----- 3 dk.
 Ksilen ----- 5 dk. + 5 dk.
 Absolü Alkol----- 3 dk. + 3 dk.
 Çeşme suyu ----- 2 dk.
 Distile su ----- 2 dk.
 Asiyen mavisi -----35 dk.
 Çeşme suyu----- 2 dk.
 Distile su -----2 dk.
 Periyodik ----- 5 dk.
 Distile su -----2 dk.
 Schieff -----15 dk.
 Çeşme suyu -----10 dk.
 Alkol 96 ° ----- 3 dk. + 3 dk.
 Absolü Alkol ----- 3 dk. + 3 dk. + 3 dk
 Ksilen ----- 5 dk. + 5 dk. + 5 dk.

Masson Trikrom Boya Prosedürü

Ksilen----- 5 dk.+5 dk.
 Absolü Alkol-----3 dk.+3 dk.

Alkol 96 ° -----	3 dk
Alkol 80 ° -----	3 dk.
Alkol 70 ° -----	3 dk
Weigent Hematoksilen -----	12 dk.
Çeşme suyu-----	4 dk.
Metil karbonat-----	1,5 dk.
Çeşme suyu-----	5 dk
Distile su-----	2,5 dk. + 2,5 dk.
Asit Fuksin-----	15 saniye
Distile su-----	2 dk. + 2 dk. + 2 dk. + 2 dk.
Fosfotungistik Asit-----	6 dk.
Distile su-----	6 dk.
Light Green-----	4 dk.
Distile su-----	2 dk. + 2 dk. + 2 dk. + 2 dk.
Asetik asit-----	2 dk.
Distile su-----	5 dk.
Alkol 96 ° -----	3 dk. + 3 dk
Absolü Alkol -----	3 dk. + 3 dk. + 3 dk
Ksilen-----	5 dk. + 5 dk. + 5 dk.

Bütün gruplardaki hayvanların preparatları mukoza hasarı (epitelde dökülme, yassılaşıma, tabakalanma, lamina propriya hasarı dahil), konjesyon, hemoraji, hücre infiltrasyonu ve bez dilatasyonu açısından incelenerek skorlandı. Skorlama her bir parametre için aşağıdaki şekilde uygulandı:

0= Değişiklik yok

1= Hafif

2= Orta

3= Ağır

Toplam maksimum skor 15'idi.

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. Kimyasal Malzemeler

Bu çalışmada, sitokrom-c, ksantin, ksantin oksidaz, redükte glutatyon (GSH), sığır serum albumin (BSA), glutatyon redüktaz (GSSG), süperoksit dismutaz (SOD), etilen diamintetraasetik asid (EDTA), folin fenol reagent, melatonin (Sigma), redükte β -nikotinamid adenin dinükleotid (NADPH), sodyum azid (NaN₃), Na₂CO₃, CuSO₄,

Na, K-tartarat, NaOH, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , H_2O_2 , HCl, NaCl, 2-tiyobarbütirik asid (TBA), trikloroasetik asid (TCA) (Merck) kullanılmıştır.

3.3.2. Dokuların homojenizasyonu

Enzim aktivitesi yapılacak doku tartıldı, 1/5 w/v oranında PBS tamponu (pH: 7,4) eklenerek buz izolasyonu altında PCV, Kinematica, Status homojenizatörü ile tüm doku parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar, VWR Branson scientific sonifikatörde 30 saniyelik aralıklarla 3 defa 30 saniye sonifiye edildi. Homojenizasyon ve sonifiye işlemlerinin ardından 12.000 g' de +4 °C' de 15 dakika Ole Dich 157.MP mikrosantrifüj aletiyle santrifüj işlemi yapıldı. Böylece enzim aktiviteleri ve protein tayinin yapılacağı süpernatant elde edildi. Süpernatant örnekleri ölçüm işlemleri yapılınca kadar – 70 °C 'de derin dondurucuda saklandı.

Lipid peroksidasyonunu belirlenecek dokunun homojenizasyonu işleminde %1,15'lik KCl 1/10 w/v oranında eklendi. Homojenat analiz yapılınca kadar yine – 70 °C' de derin dondurucuda saklandı.

3.3.3. Protein Tayini

Doku örneklerinin protein seviyeleri Bradford (115) yöntemine göre ölçüldü. Değerler UV-VIS spektrofotometre kullanılarak 595 nm de alındı. Protein standardı olarak da sığır serum albumini kullanıldı.

3.3.4. Enzim Aktivite Tayinleri

3.3.4.1. Katalaz aktivite tayini

Katalaz enziminin aktivite tayini Luck (116) yöntemine göre yapıldı.

Gerekli çözeltiler:

1/15 M konsantrasyonda Na, K-fosfat tamponu (Na_2HPO_4 - KH_2PO_4) pH: 7

Derişik H_2O_2 çözeltisi

Yöntem:

Na-K-fosfat tampon çözeltisine 240 nm'deki absorbanı 0.8-1.0 olacak şekilde derişik H_2O_2 çözeltisinden eklendi. Bu çözeltiden 1000 μL alınıp kör olarak kullanıldı. Numunelerin katalaz içeriğini belirlemek için hazırlanan bu karışımdan 1000 μL alınıp küvete konuldu ve üzerine çalışma aralığına bağılı olarak 30 μL başlayarak gittikçe artan konsantrasyonlarda süpernatant eklendi. Bir kez karıştırılıp Shimadzu UV-1601-UV visible spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda 30 sn.

süreyle absorbans değişimi okundu. Okunan bu optik dansite farkından mL'deki enzim ünite sayısı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$C = \frac{\Delta OD \times 1 \text{ dk} \times 1000}{0.036 \times \mu\text{L süpernatant}}$$

3.3.4.2. Se-Bağımlı glutatyon peroksidaz aktivite tayini

Se-bağımlı GSH-Px enziminin aktivite tayini için Lawrance ve Burk (117) yöntemi kullanıldı.

Gerekli çözeltiler:

Tampon Çözelti: 50 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4 + 5 \text{ mM EDTA}$ içeren pH:7 olan çözelti tampon çözelti olarak kullanıldı.

NaN_3 (Sodyum azid)	: 1 mM
H_2O_2	: 0.25 mM
NADPH	: 0.2 mM
GSH (Redükte glutatyon)	: 2 mM
GSSG Redüktaz	: 1.2U/mL

Yöntem:

Yukarıdaki derişimlerde hazırlanan çözeltilerle önce kör ardından da örnek deneyleri yapıldı. Kör için 1 mL tampon, 10 μL NADPH, 10 μL GSH, 10 μL NaN_3 ve 2 μL GSSG redüktaz çözeltileri spektrofotometre küvetine kondu. 37°C de 5 dakika süre ile inkübasyona tabii tutulan çözelti karışımına 10 μL H_2O_2 ilave edildi ve Shimadzu UV- 1601-UV visible spektrofotometrede 340 nm deki absorbans değişimi (1 dk.) gözlemlendi. Numune deneyleri için ise belirli miktarlarda süpernatant ilave ettikten sonra 37°C de 5 dakika süre ile inkübasyona tabii tutulup kör denemede olduğu gibi 340 nm deki absorbans değişimi okunarak enzim aktivite tayini aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$C = \frac{\Delta OD}{6220/\text{mL}} \quad \Delta OD: \text{Optik Dansite Farkı}$$

3.3.4.3. Süperoksit dismutaz aktivite tayini

Süperoksit radikallerinin dismutasyonunda görev alan SOD enziminin aktivite tayini McCord ve Fridovich (118) yöntemine göre yapıldı. Yöntemin esası ksantin-ksantin oksidaz sisteminde üretilen süperoksit radikallerinin sitokrom-C'yi indirgememesinin SOD tarafından inhibisyonu temeline dayanır.

Gerekli çözeltiler:

A çözeltisi:

5 µmol ksantinın 0.001 N NaOH' daki çözeltisi: 10 hacim

2 µmol sitokrom-C'nin 50 mM pH 7.8 ve 0.1 mM EDTA içeren fosfat tamponundaki çözeltisi: 100 hacim

A çözeltisi belirtilen hacim oranlarında karıştırılarak hazırlanır. Bu çözelti +4 °C ' de 3 gün kararlıdır.

B Çözeltisi: Ksantin oksidazın 0.1 mM EDTA'daki çözeltisi 0.2U/mL. **B** çözeltisi deneyden önce taze olarak hazırlanır.

Yöntem:

- 1) 3 mL'lik spektrofotometre küvetine 2.9 mL **A** çözeltisi eklendi.
- 2) 50 µL örnek ilave edildi.
- 3) Tepkime 50 µL **B** çözeltisinin eklenmesiyle başlatıldı.
- 4) Daha sonra Shimadzu UV- 1601-UV visible spektrofotometrede 550 nm deki absorbans değişimi (1dk.) okundu.
- 5) Kör okuması yapılırken örnek yerine 50µL bidestile su eklendi.
- 6) Kalibrasyon grafiği çizmek için belli konsantrasyondaki (5. 10⁻⁷M) SOD çözeltisinin 5 µL, 10µL ve 15 µL deki bilinen değerlerine karşılık elde edilen % inhibisyon değerleri grafiğe geçirildi. Örneklerin % inhibisyon değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \frac{\Delta OD (\text{ Örnek })}{\Delta OD (\text{ Kör })} \times 100$$

3.3.5. Lipit peroksidasyonunun belirlenmesi

Serbest radikal saldırıları sonucu hücre membranında bulunan lipidlerin peroksidasyonu, son ürün olan malondialdehit (MDA) miktarının Beuge (119) yöntemine göre belirlenmesiyle bulundu.

Gerekli çözeltiler:

% 15 'lik TCA çözeltisi : 1 hacim

% 0.375 'lik TBA çözeltisi : 1 hacim

0.25 N 'lik HCl çözeltisi : 1 hacim

Yukarıdaki üç çözeltinin hassas bir şekilde hazırlanıp belirtilen hacim oranlarında karıştırılmasıyla bir solüsyon hazırlandı.

Yöntem:

- 1- 10 mL' lik santifüj tüpleri alındı ve bütün tüplere hazırlanan solüsyondan 4 mL kondu.
- 2- Kör tüpleri hariç tutularak örnek tüplerine 1 mL homojenat kondu.
- 3- Bir kez şiddetli bir şekilde karıştırıldı.
- 4- Kaynar suda (95- 100 °C 'de) 15 dakika bekletildi.
- 5- Daha sonra tüpler soğutuldu ve 3500 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.
- 6- Elde edilen süpernatanın 535 nm'deki absorbanı Shimadzu UV- 1601-UV visible spektrofotometresinde okundu.

Malondialdehit miktarı aşağıdaki fomülle hesaplandı.

MDA-TBA kompleksi için molar absorban katsayısı: $\epsilon : 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

3.3.6. Glutatyon Yöntemi

GSH miktarı, 5,5'-Ditiyo-bis (2-Nitrobenzoik Asit) (DTNB) , NADPH ve GR varlığında enzimatik döngü yöntemiyle ölçüldü. Reaksiyon karışımı 50 mM sodyum fosfat, 1 mM EDTA, 0.5 mM DTNB, 0.2 mM NADPH ve 0.5 U/ml glutatyon redüktaz içermektedir. GSH ile DTNB arasındaki reaksiyon sonrası meydana gelen sarı renkli 2-nitro-5-tiyobenzoik asitin miktarı 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Daha sonra elde edilen absorban değerleri ile standart GSH grafiği karşılaştırılıp örnekteki total GSH miktarları nmol/mg protein olarak hesaplandı.

Ölçülen tüm biyokimyasal parametrelerin birimleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Biyokimyasal parametrelerin birimleri

Parametre	SOD	CAT	GSH-Px	GSH	MDA
Birim	U/mg prot.	U/mg prot.	U/mg prot.	nmol/mg prot.	nmol/mg prot.

3.4. İstatiksel Analiz

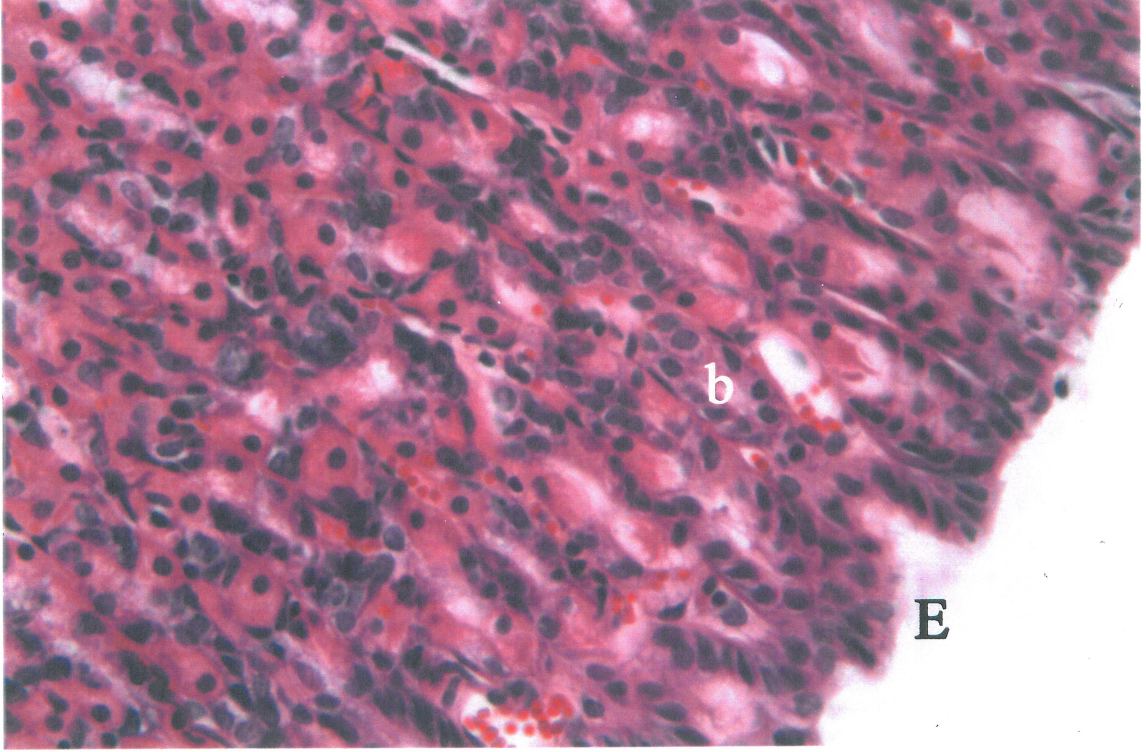
İstatistiksel analizler SPSS programı (SPSS for Windows version 13) ile yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart hata (mean \pm SEM) olarak ifade edildi. Tüm gruptaki ölçülebilir değişkenlerin (MDA, CAT, SOD, GSH-Px, GSH, stres ülser indeks) Shapiro Wilk normallik testine göre normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis varyans analizi tüm değişkenler yönünde tüm grupların karşılaştırılmasında kullanılırken değişkenlerinin ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kruskal Wallis varyans analizinden sonra değişkenlerinin ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmenin sonucu tablo 9'de gösterilen değerlere ulaşıldı.

4. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Kontrol grubu

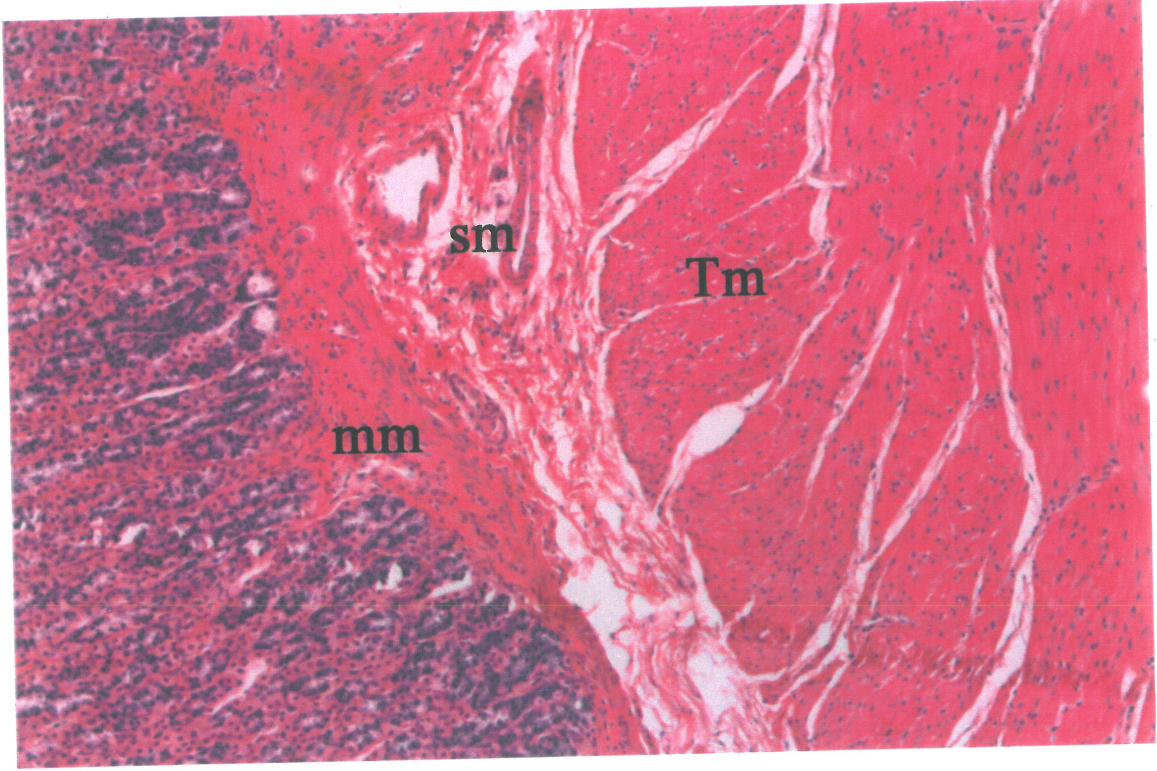
H-E boyama yöntemiyle mide duvarının mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakalarından oluştuğu gözlemlendi. Tek katlı prizmatik epitel altında tübüler bezleri içeren lamina propriya uzanıyordu. Bezlerde yer alan pariyetal hücreler yoğun asidofil sitoplazmaları ile kolay tanınabiliyordu (Resim 1).



Resim 1. Kontrol grubu. Mide yüzeyini döşeyen tek katlı prizmatik epitel (E), lamina propriya içinde tubuler mide bezleri (b) ve bez epitelinde asidofil sitoplazmalı pariyetal hücreler görülüyor. HE; X 40.

Muskularis mukoza kesintisiz bir kas tabakası görünümündeydi. Submukoza içerisinde damar ve sinir kesitlerine rastlandı. T. muskularis farklı yönlerde ilerleyen kalın kas tabakalarından oluşmaktaydı (Resim 2).

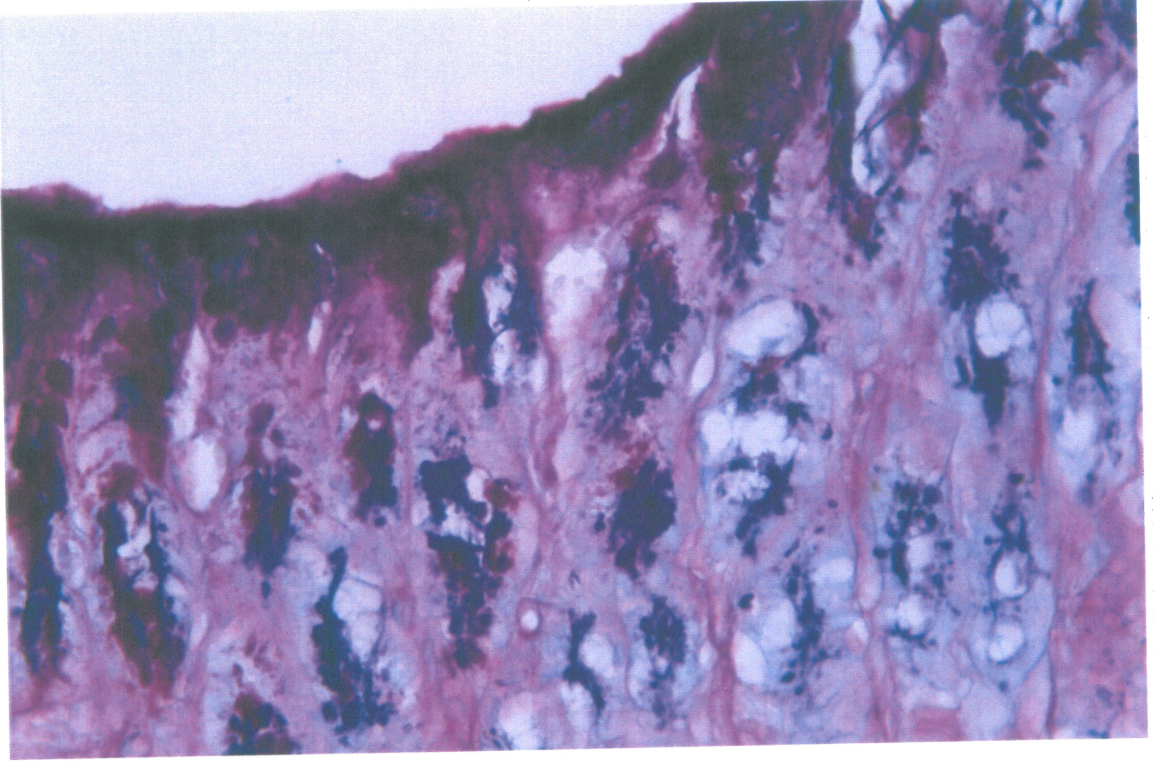
Seroza bazı preparatlarda korunmuştu. Mezotel ve ince bir bağ dokusundan ibaretti.



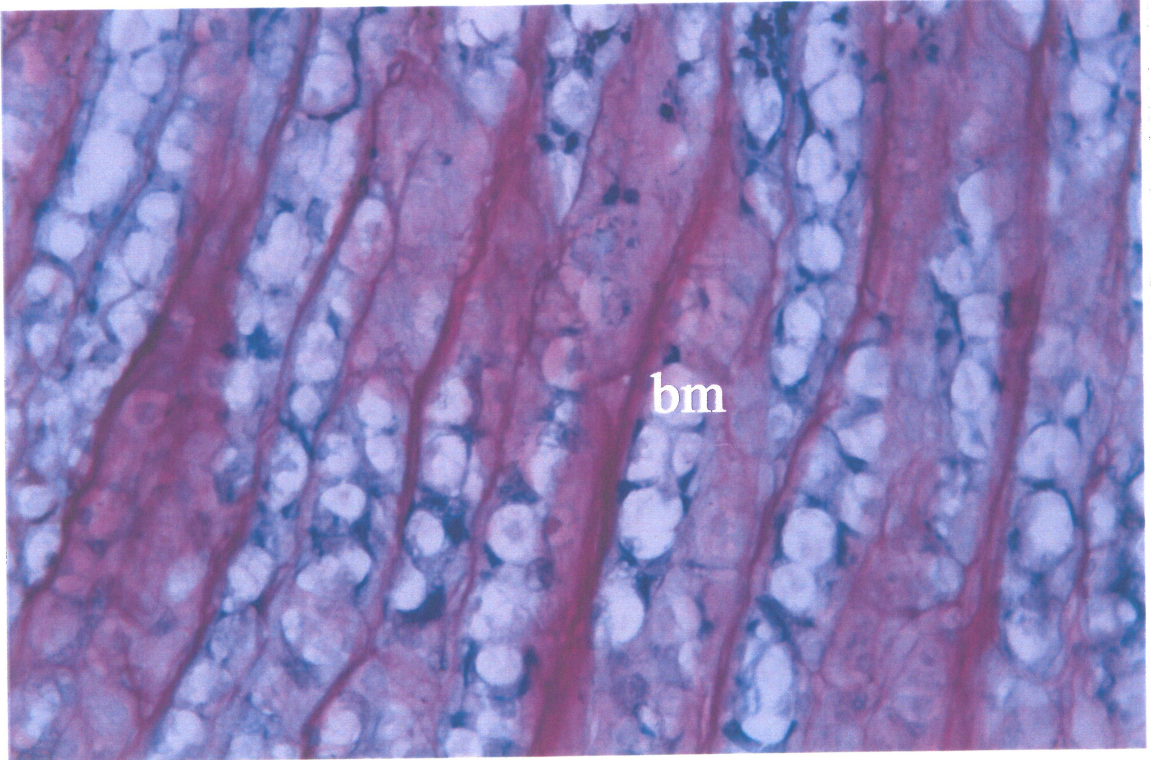
Resim 2. Kontrol grubu. L.propriya, m.mukoza (mm), submukoza (sm) ve T. Muskularis (Tm) görülüyor. HE; X20.

PAS-Asiyen mavisi boyama yöntemiyle epitel yüzeyinde, epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve bez lümeninde yer yer mavi, yer yer menekşe renkte boyanmış bir materyal izlendi. Pozitif boyanma bezlerin özellikle isthmus ve boyun bölümlerinde belirgindi (Resim 3). Bu yöntemle bez epitelinin altında uzanan bazal membranlar da kırmızı-menekşe boyanarak belirlendi (Resim 3, 4).

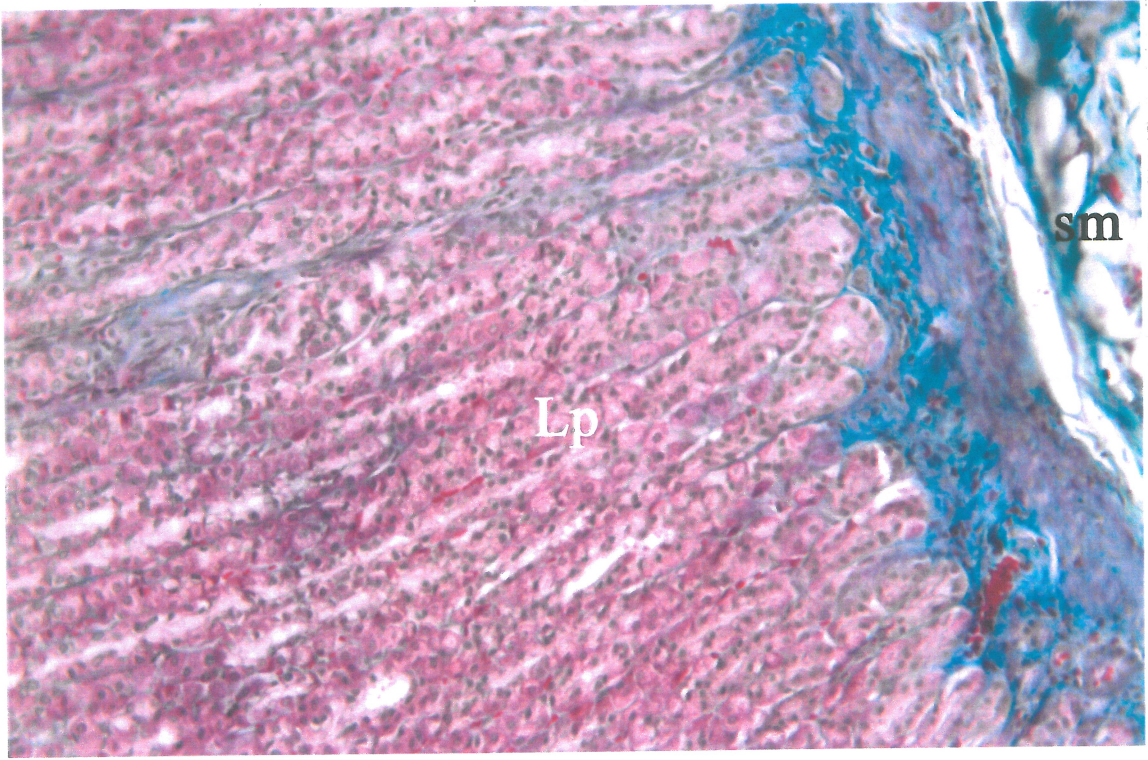
Masson'un trikrom boyama yöntemiyle kollajen lifler yeşil, kas lifleri pembe renkte boyandı. Lamina propriya büyük ölçüde bezlerle işgal edildiğinden dolayı pozitif boyanma bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü. Lamina propriyanın muskularis mukozaya komşu alt bölümlerinde ve submukoza içinde belirgin pozitif boyanma saptandı (Resim 5).



Resim 3. Kontrol grubu. Pozitif boyanma bezlerin özellikle isthmus ve boyun bölümlerinde belirgin olarak görülüyor. PAS-Al; X 40.



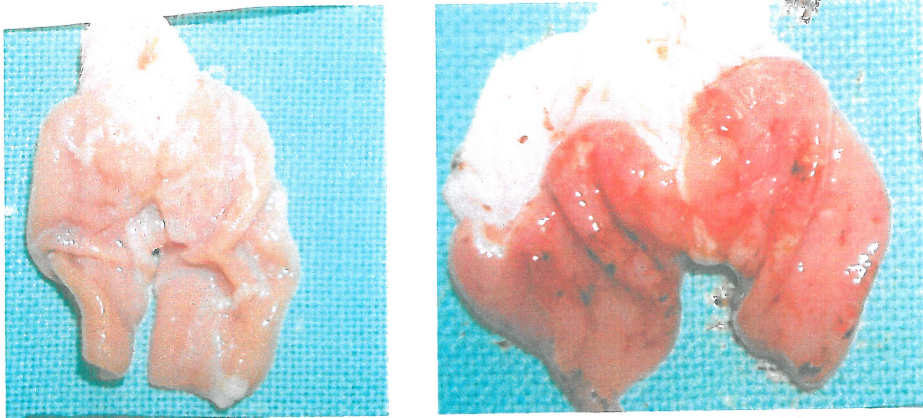
Resim 4. Kontrol grubu. Bez epiteli altında uzanan bazal membranların (bm) kırmızımenekşe renkte boyandığı görülüyor. PAS-Al; X 40.



Resim 5. Kontrol grubu. Lamina propriyanın (Lp) derinlerinde ve submukozada (sm) yeşil renkte boyanmış kollajen lifler görülüyor. Masson trikrom; X 20.

Stres grubu

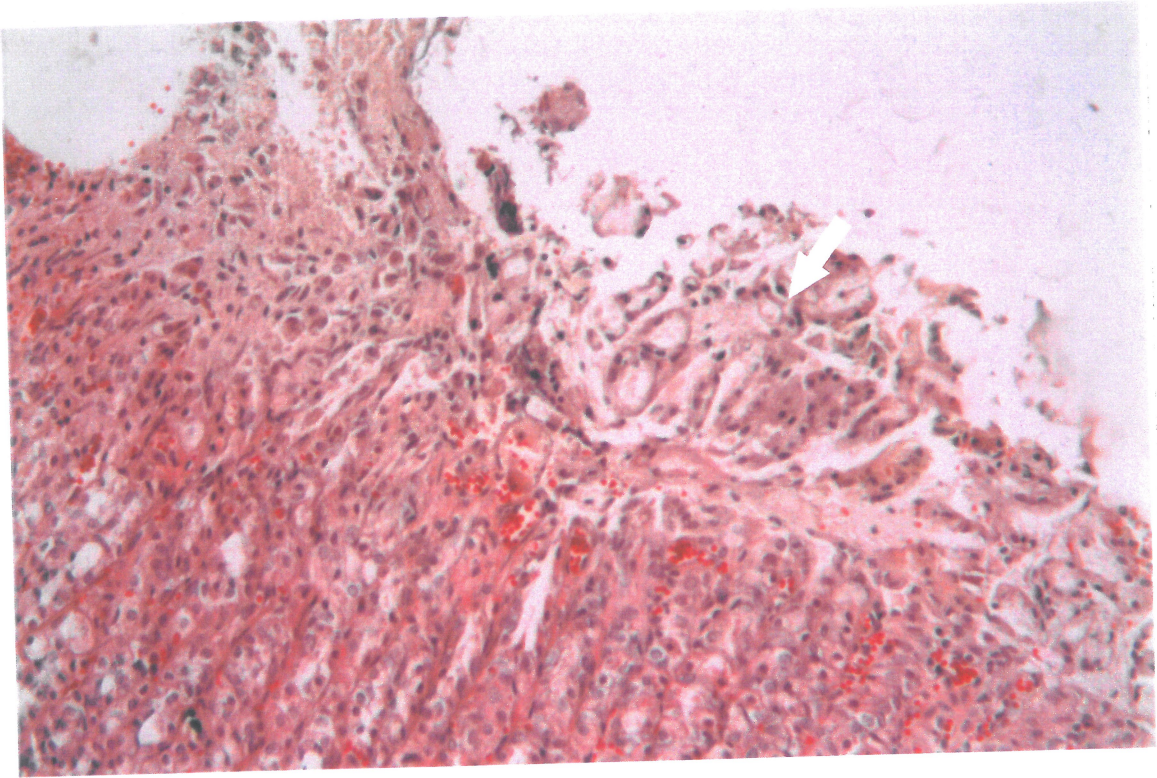
Açlık ve soğuk strese maruz bırakılmış olan sıçanların midelerinin iç yüzüne çıplak gözle bakıldığında belirgin renk değişimi görüldü. Hiperemi, noktasal kanamalar (peteşi) ve kanama alanları gözlemlendi (Resim 6).



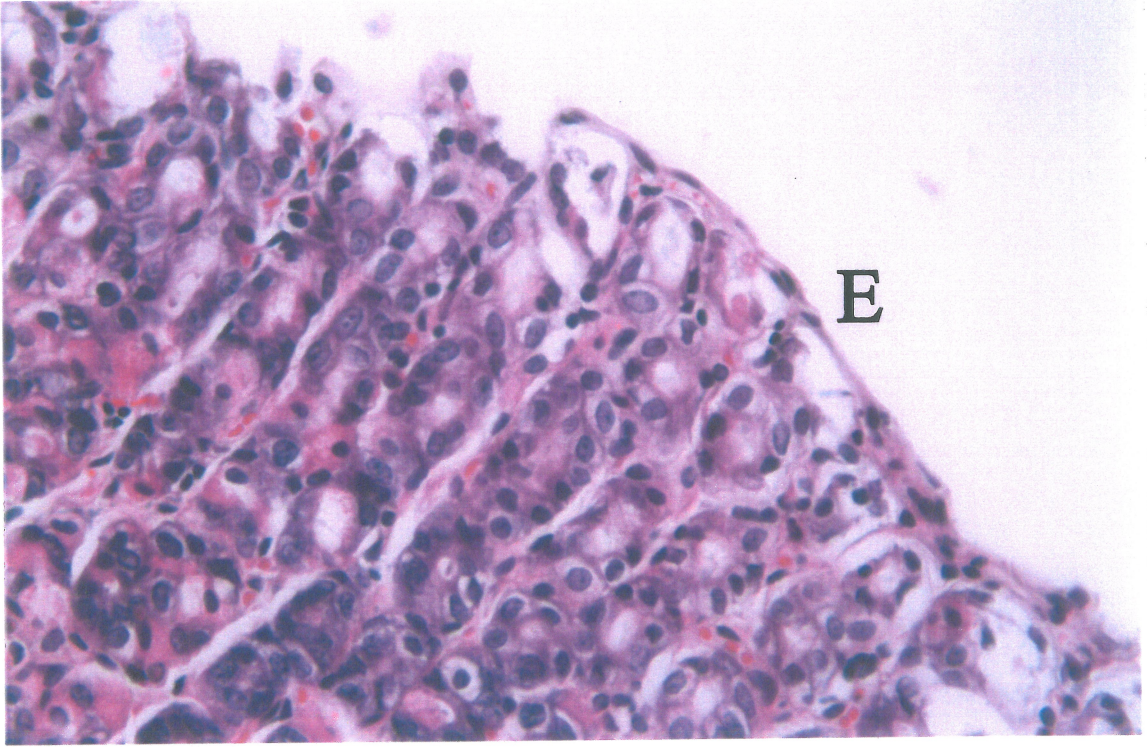
Resim 6. Solda kontrol grubundan, sağda stres grubundan bir sıçanın midesi görülüyor. Stresin mide yüzeyinde oluşturduğu hiperemiye ve noktasal kanama alanlarına dikkat ediniz.

Strese maruz bırakılmış olan sıçanların HE ile boyanmış preparatlarında en dikkat çekici değişiklik mukoza bütünlüğünün bozulmasıydı. Lümeninde epitel ve lamina propriya parçalanmasından kaynaklanan doku artıkları gözlemlendi (Resim 7). Epitelde yassılaşıma (Resim 8) ve parçalanma (Resim 8, 9) belirgindi.

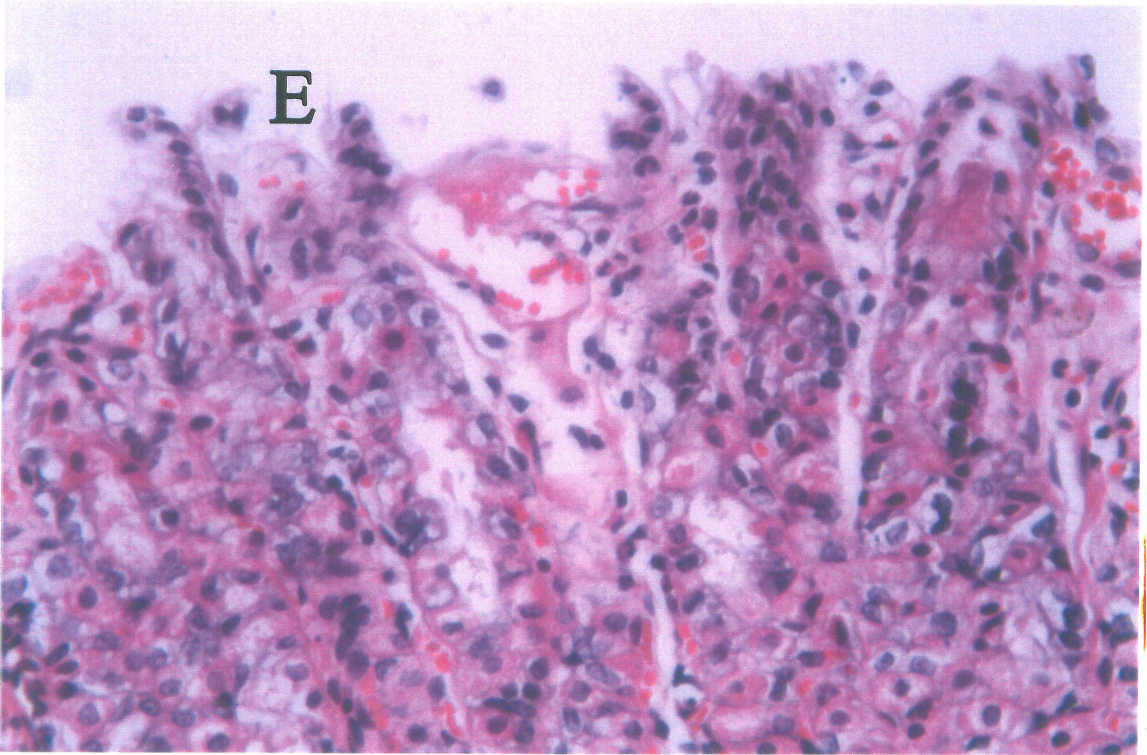
Bazı alanlarda epitelde ve lamina propriyada yoğun bir doku hasarı gözlemlendi. Bu alanlarda hücre sınırlarını seçmek zordu. Bez yapısı bozulmuştu. Alan soluk renkli bir materyal ile doluydu. Yüzeyde hücre artıkları bulunuyordu (Resim 10). Dejenerasyon alanında yer yer asidofil sitoplazmalı heterokromatik yarım ay şekilli nükleuslu büyük yuvarlak hücrelere rastlandı (Resim 11).



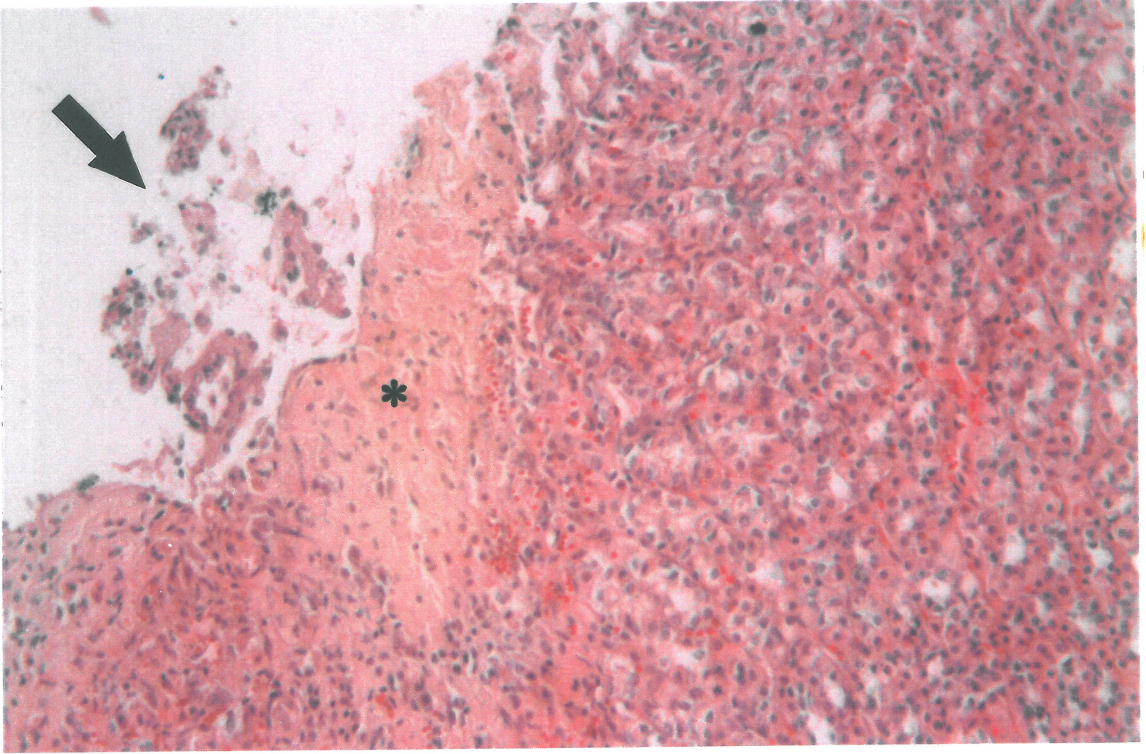
Resim 7. Stres grubu. Epitel ve lamina propriyanın bütünlüğünün bozulduğu, parçalanmış doku elemanlarının lümenine döküldüğü (ok) görülüyor. HE; X 20.



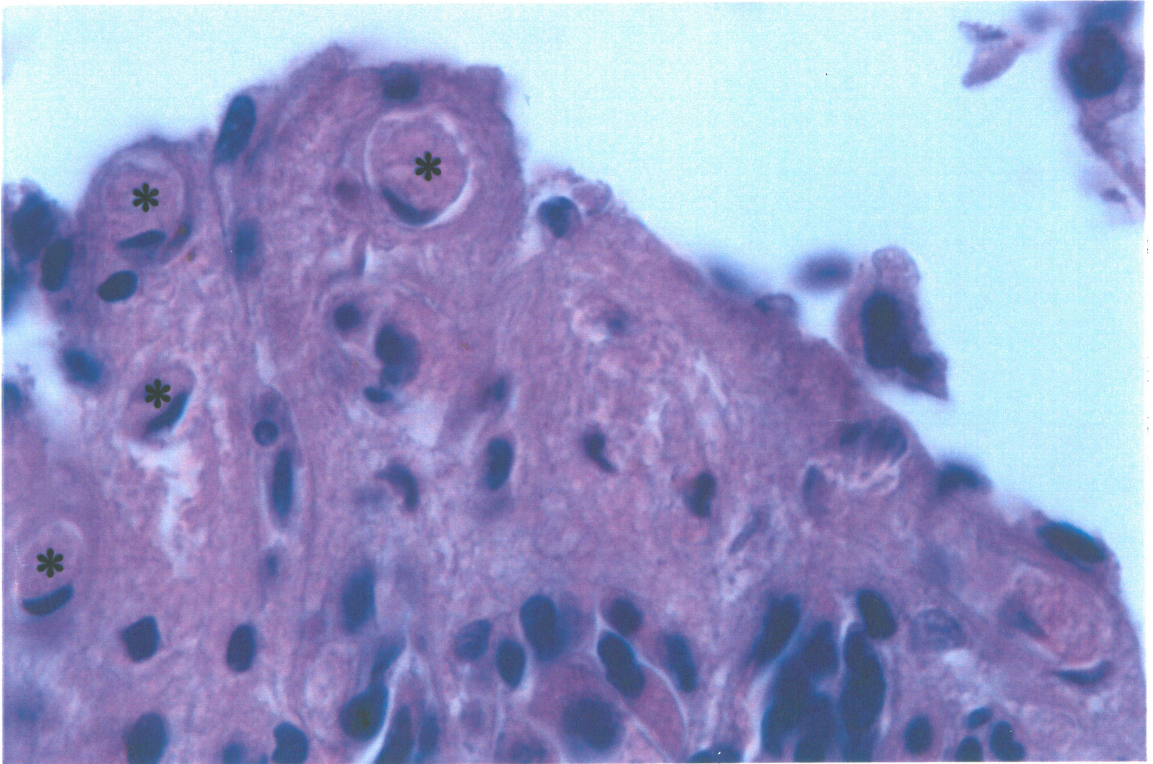
Resim 8. Stres grubu. Epitel (E) bütünlüğünde bozulma, parçalanma, yassılaşıma görülüyor. HE; X 40.



Resim 9. Stres grubu. Epitelde (E) parçalanma görülüyor. HE; X 40.

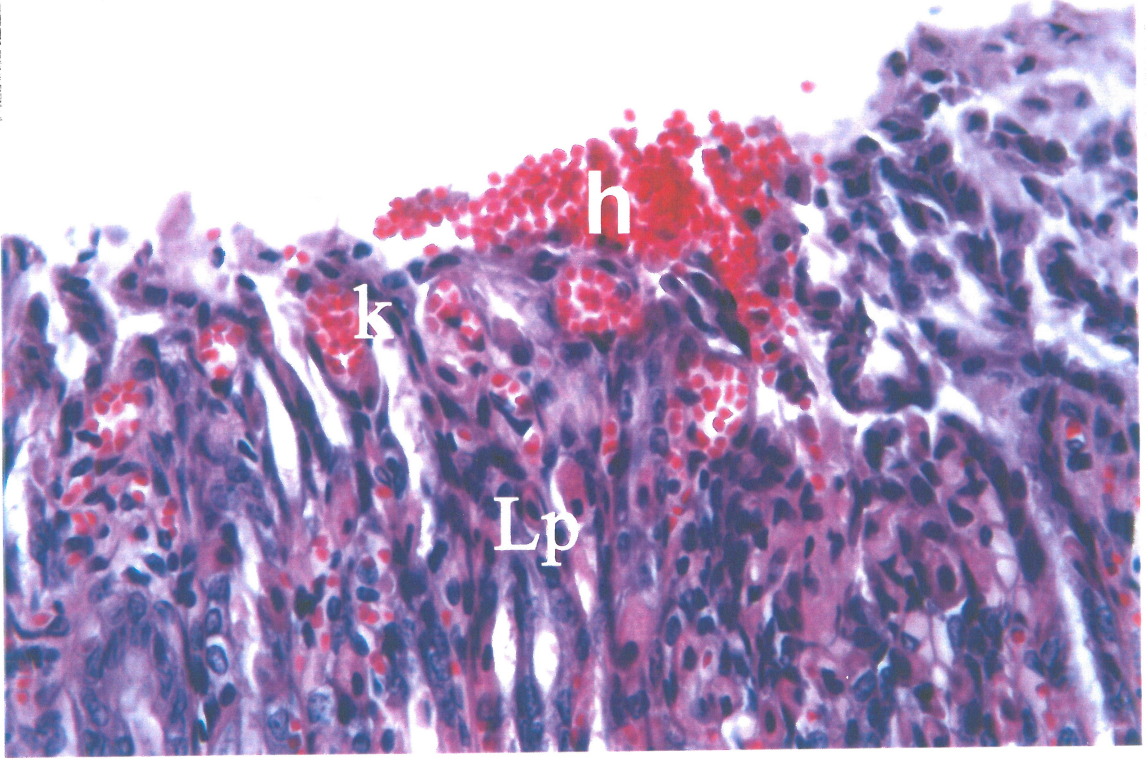


Resim 10. Stres grubu. Doku hasarının bulunduğu bölgenin (*) soluk bir materyalle dolu olduğu, lümende doku artıkları (ok) bulunduğu görülüyor. HE; X 20.

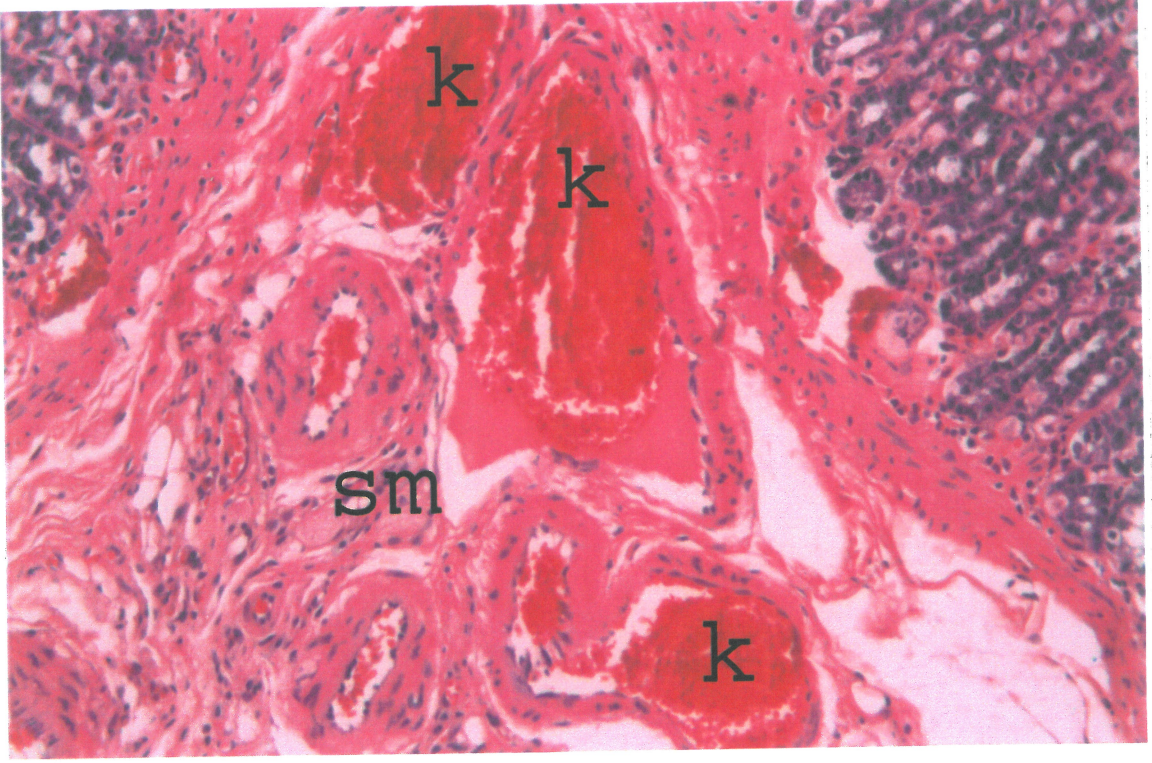


Resim 11. Stres grubu. Dejenerasyon alanında asidofil sitoplazmalı, yarım ay şekilli nükleuslu hücreler (*) görülüyor. HE; X 100.

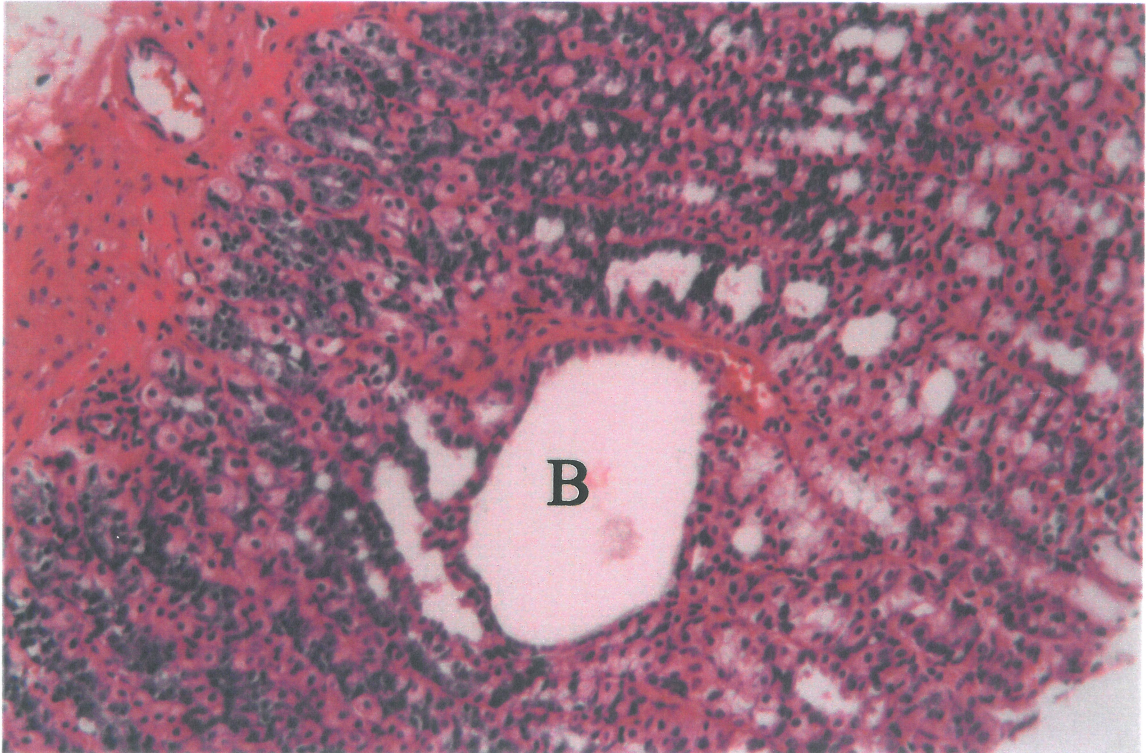
Lamina propriya ve submukozada damarlarda konjesyon belirgindi (Resim 12, 13). Lamina propriyada hemorajik alanlara rastlanıldı (Resim 12). Bez lümeninde dilatasyon görüldü (Resim 14). Dilate olmuş bezlerin epitelinin olağan özelliğini kaybettiği ve epitelin yer yer yassılaştığı gözlemlendi. Bu epitelde farklı tiplerdeki hücreleri tanımak imkansızdı (Resim 15). Bez epitel hücrelerinde vakuolizasyon saptandı (Resim 16). Lamina propriyada yer yer hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 17-18).



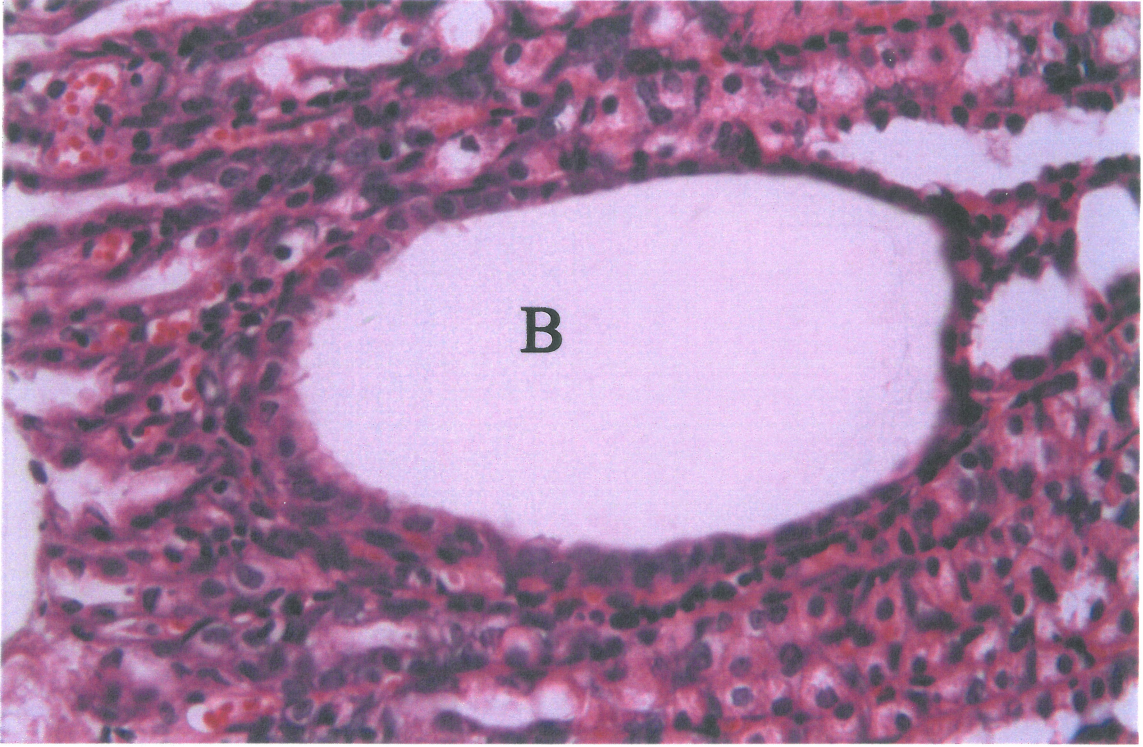
Resim 12. Stres Grubu. Lamina propriyada (Lp) konjesyon (k) ve hemoraji (h) alanları görülüyor. HE; X40



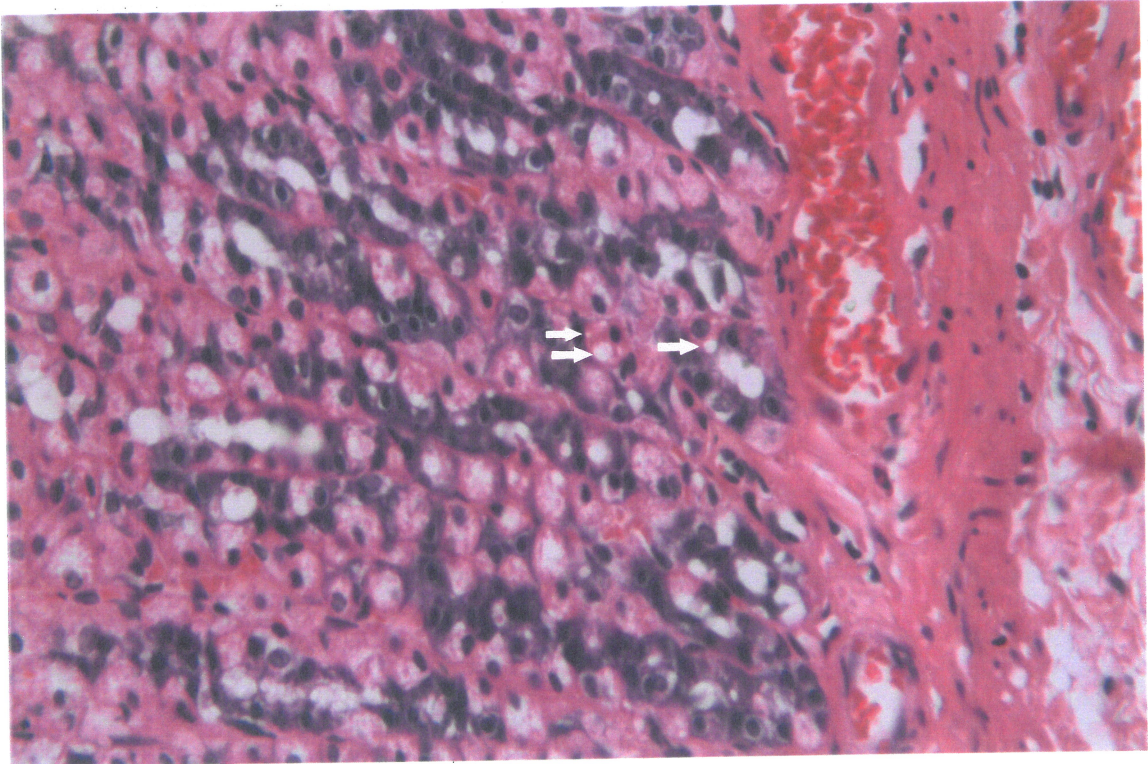
Resim 13. Stres grubu. Submukozada (sm) damarlarda konjesyon (k) görülüyor. HE; X20



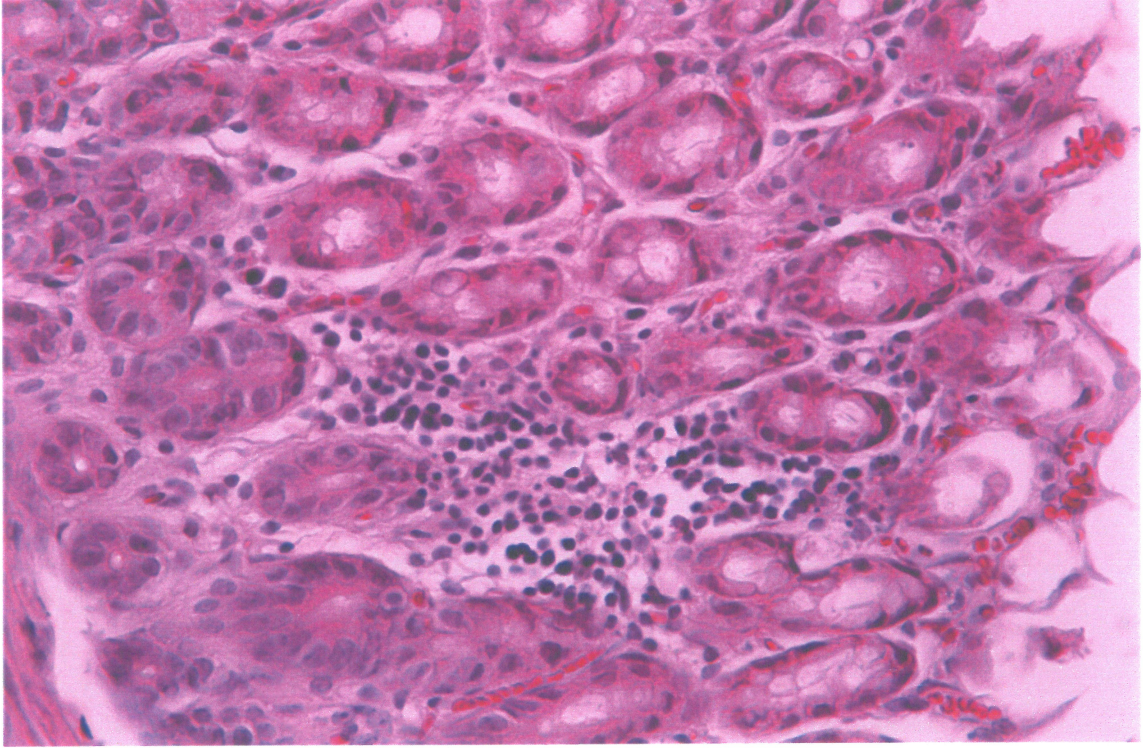
Resim 14. Stres Grubu. Bez lümeninde (B) dilatasyon izleniyor. HE; X 20.



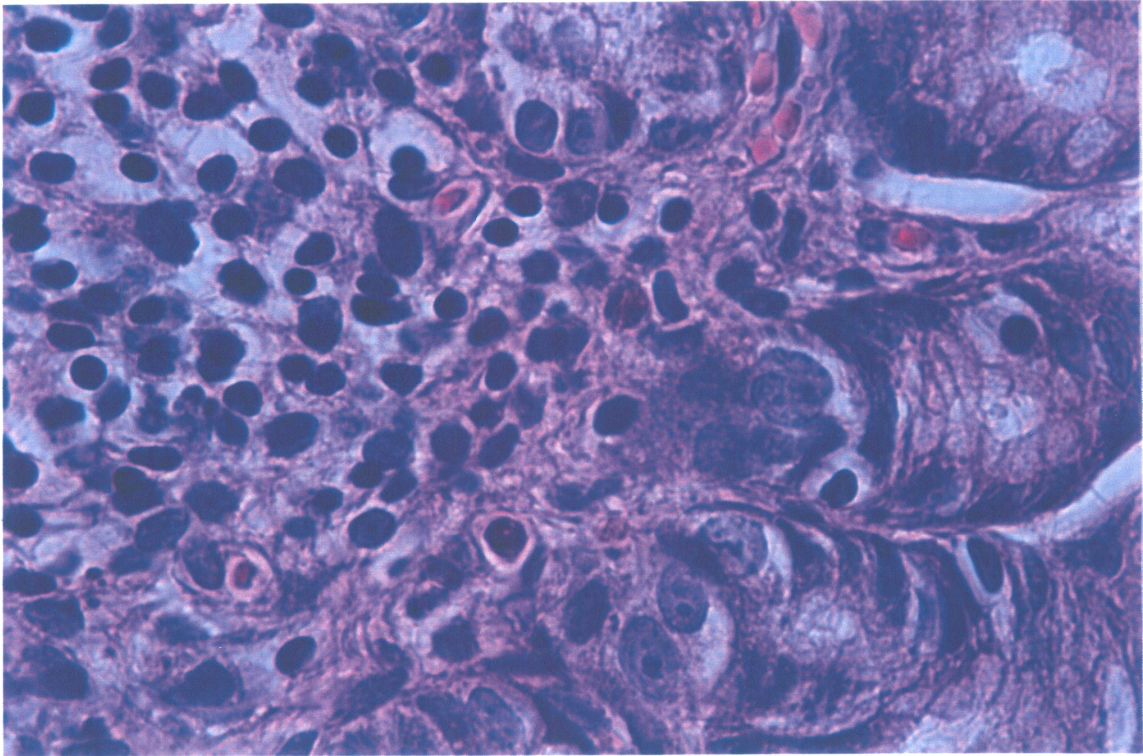
Resim 15. Stres grubu. Bez lümeninde (B) genişleme ve epitelinde yassılaşıma görülmüyor. HE; X 40.



Resim 16. Stres Grubu. Bez epitelinin hücrelerinde vakuolizasyon (oklar) görülmüyor. HE; X 40.



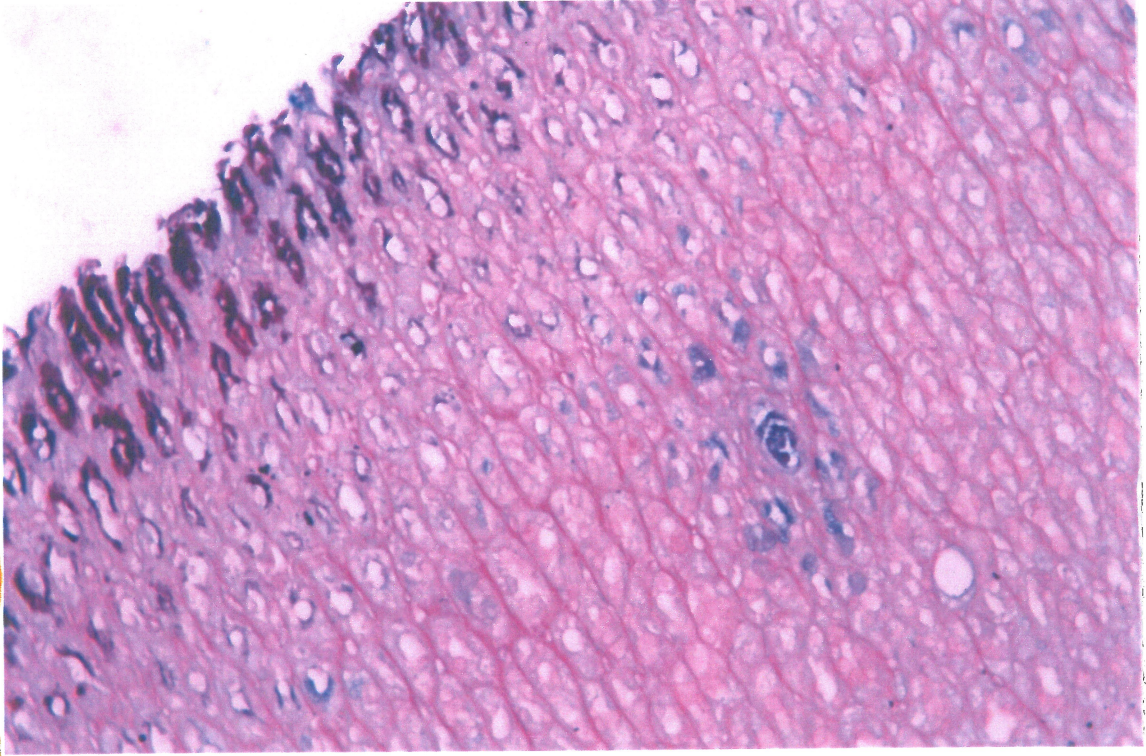
Resim 17. Stres Grubu. Lamina propriyada hücre infiltrasyonu görülüyor. HE; 40x.



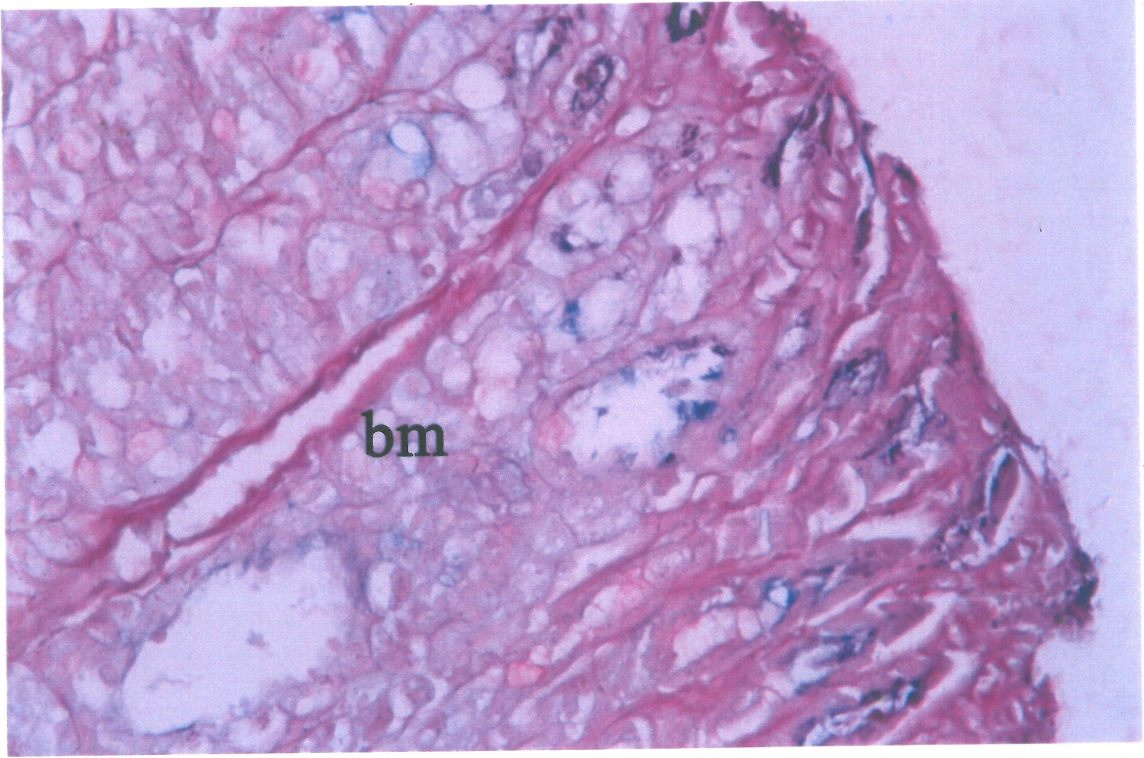
Resim 18. Stres grubu. Hücre infiltrasyonu görülüyor. İnfiltrasyon alanında nötrofil bulunmadığına dikkat ediniz. HE; X 100.

PAS-Alsiyan mavisi boyama yöntemiyle özellikle epitelin dejenere olduğu alanlarda boyanma azalmıştı. Mukoza yüzeyinde pozitif boyanma mevcut değildi (Resim 19). Bu grupta da bez epitelinin altında pozitif boyanan bazal membran yapılarına rastlanıldı (Resim 20).

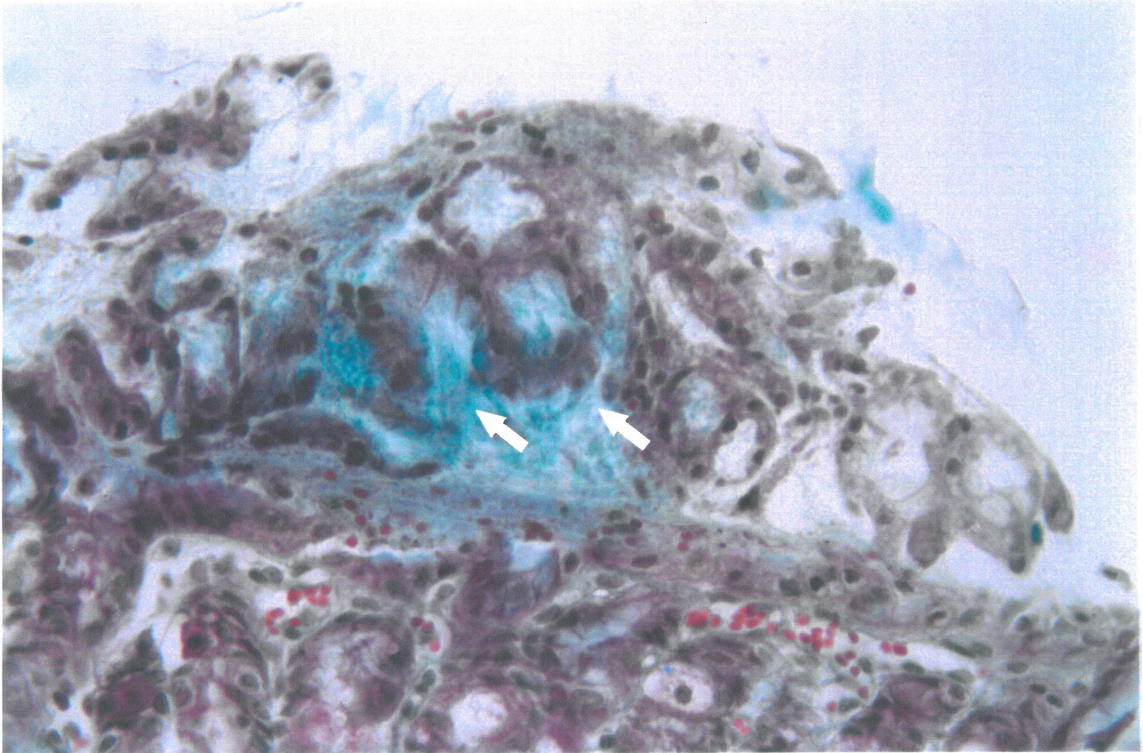
Stres uygulanan grupta Masson'nun trikrom boyama yöntemiyle kollajen lifler yeşil, kas lifleri pembe renkte boyandı. Lamina propriya büyük ölçüde bezlerle işgal edildiğinden dolayı pozitif boyanma bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü. Ancak ilaveten dejenereasyon alanında yeşil renkte boyanan lif içermeyen amorf bir materyal saptandı (Resim 21).



Resim 19. Stres grubu. Yüzeyde ve bezlerde zayıf bir pozitif boyanma görülyor. PAS-Al; X 20.



Resim 20. Stres grubu. Pozitif boyanmış bazal membranlar (bm) görülüyor. PAS-A1; X 40.

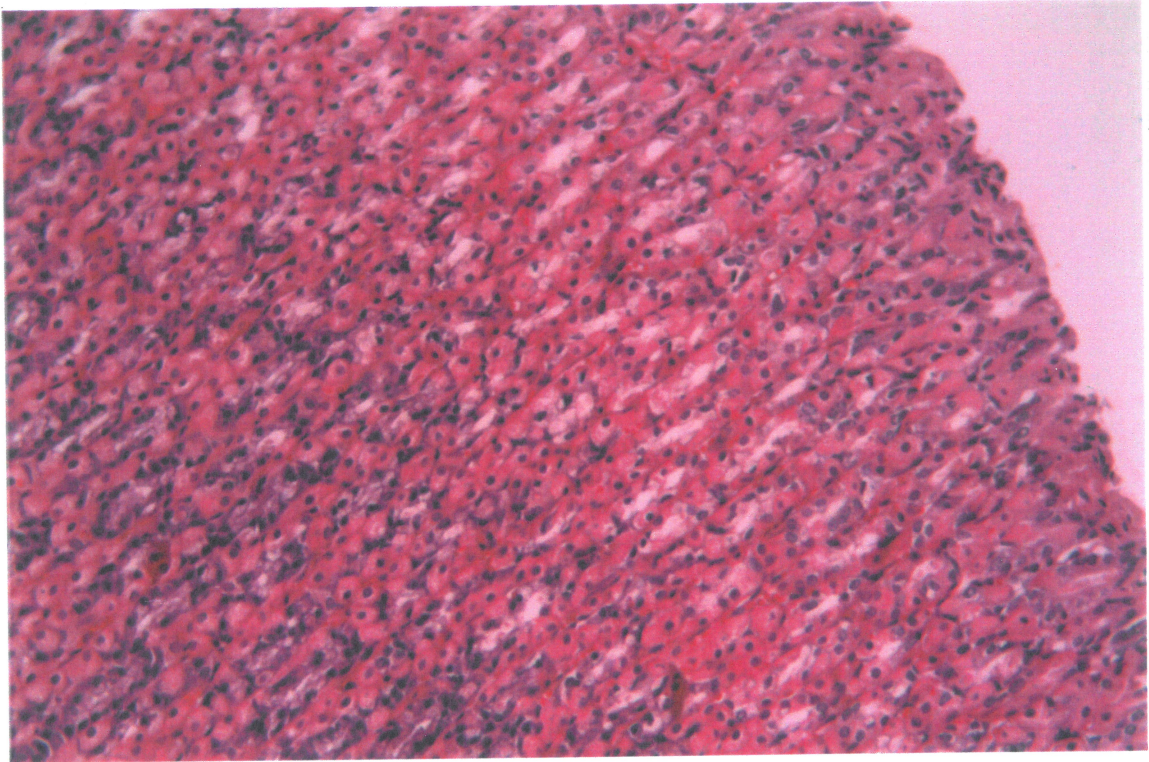


Resim 21. Stres grubu. Dejenerasyon alanında yeşil renkte boyanmış amorf bir materyal (oklar) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

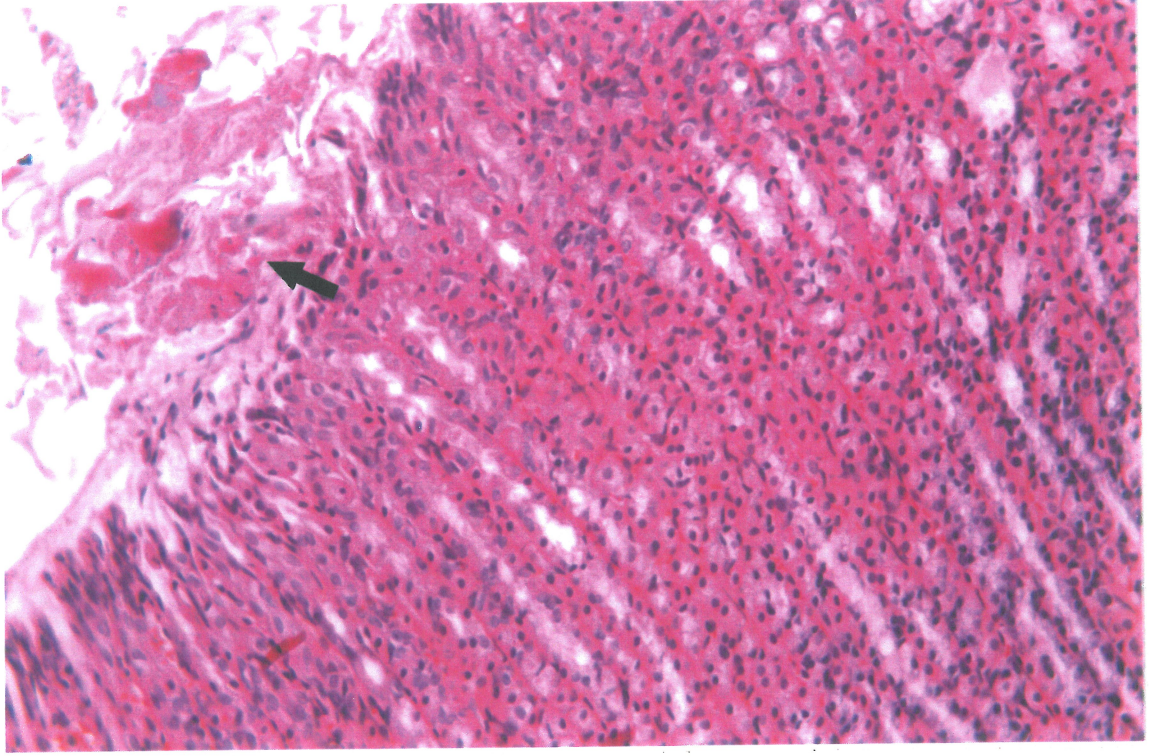
Stres + Normal diyet grubu

Normal diyet grubundaki hayvanların preparatlarının çoğu alanlarında mukoza, submukoza, muskularis ve seroza normal veya normale yakın histolojik görünümdeydi (Resim 22) Ancak yer yer mukoza harabiyeti görüldü. Lümende parçalanmış doku artıkları izlendi. Dejenere alanların yüzeyinde fibroblast içeren bağ dokusu görüldü. (Resim 23).

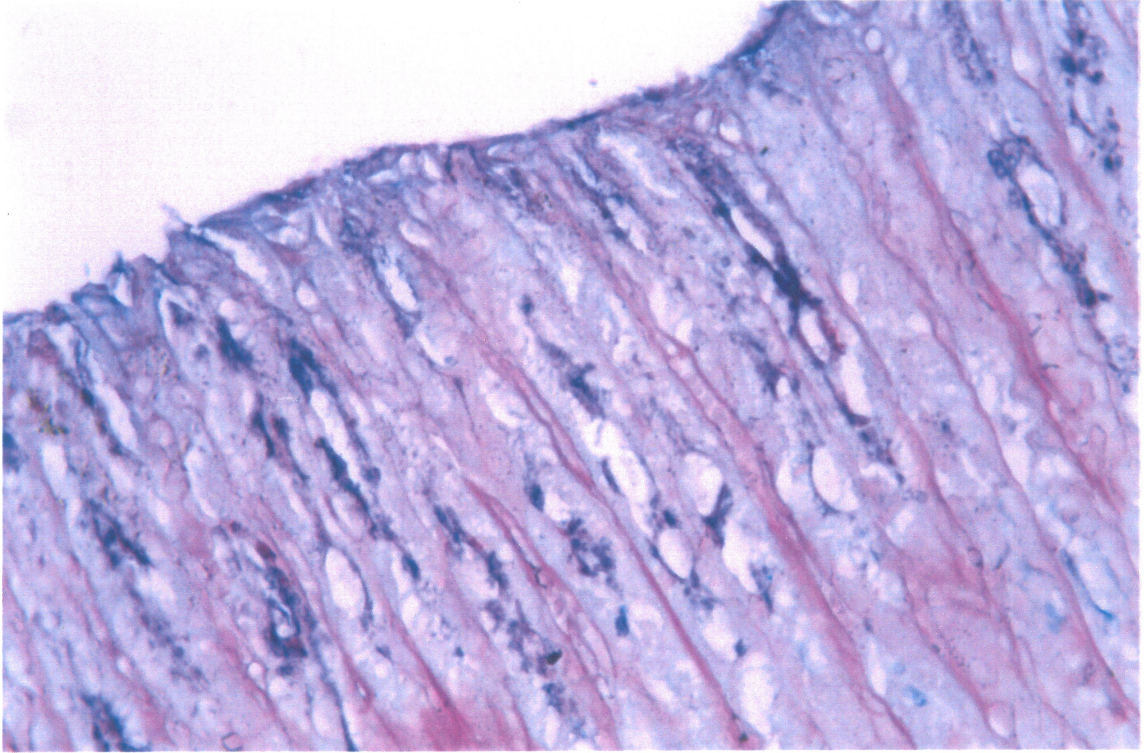
PAS-Asiyen mavisi boyama yöntemiyle bezlerin boyun bölümünde mavi, apikalde ise menekşe veya mor renkte boyanmış materyal görüldü. Mukoza yüzeyinde genellikle pozitif bir boyanmaya rastlanılmadı (Resim 24). Masson'un trikrom boyama yöntemiyle dejenerasyon alanlarında yeşil boyanan bir materyale rastlandı (Resim 25).



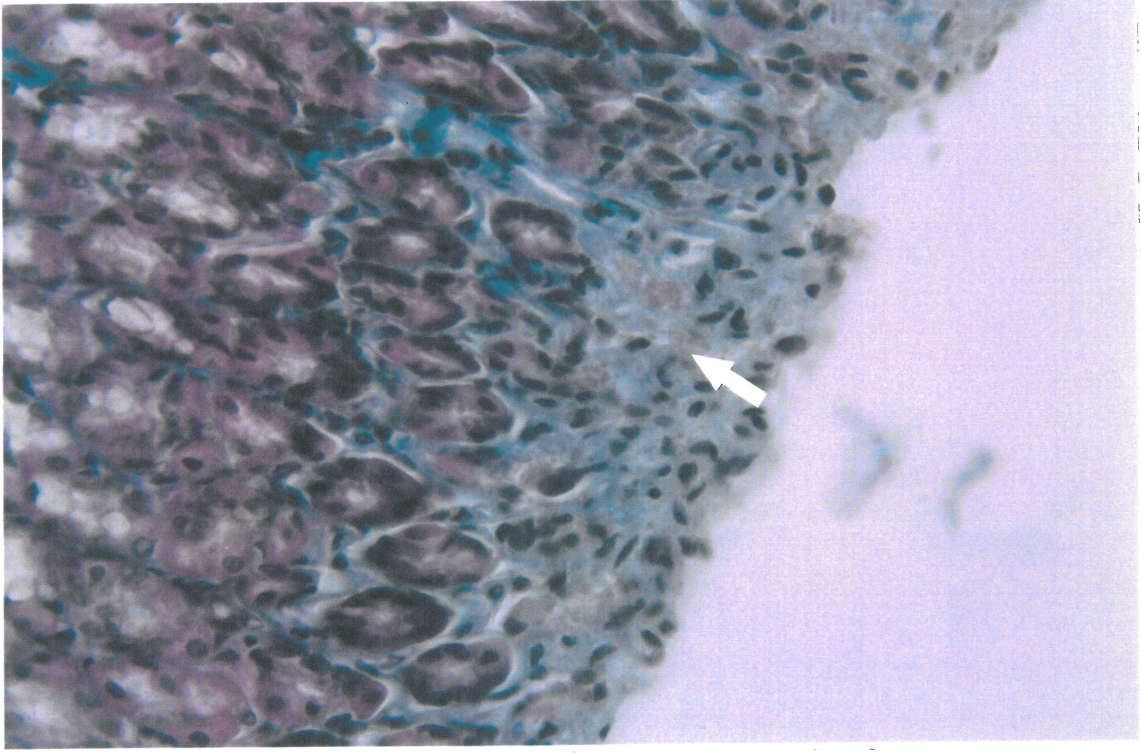
Resim 22. Stres + Normal diyet grubu. Normale yakın bir histolojik görünüm izleniyor. HE; X 20.



Resim 23. Stres + Normal diyet grubu. Mukoza hasarı, lümende dejenere doku artıkları (ok) görülüyor. HE; X 20.



Resim 24. Stres + Normal diyet grubu. Zayıf bir boyanma görülüyor. PAS-AL; X 40



Resim 25. Stres + Normal diyet grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış materyal (ok) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

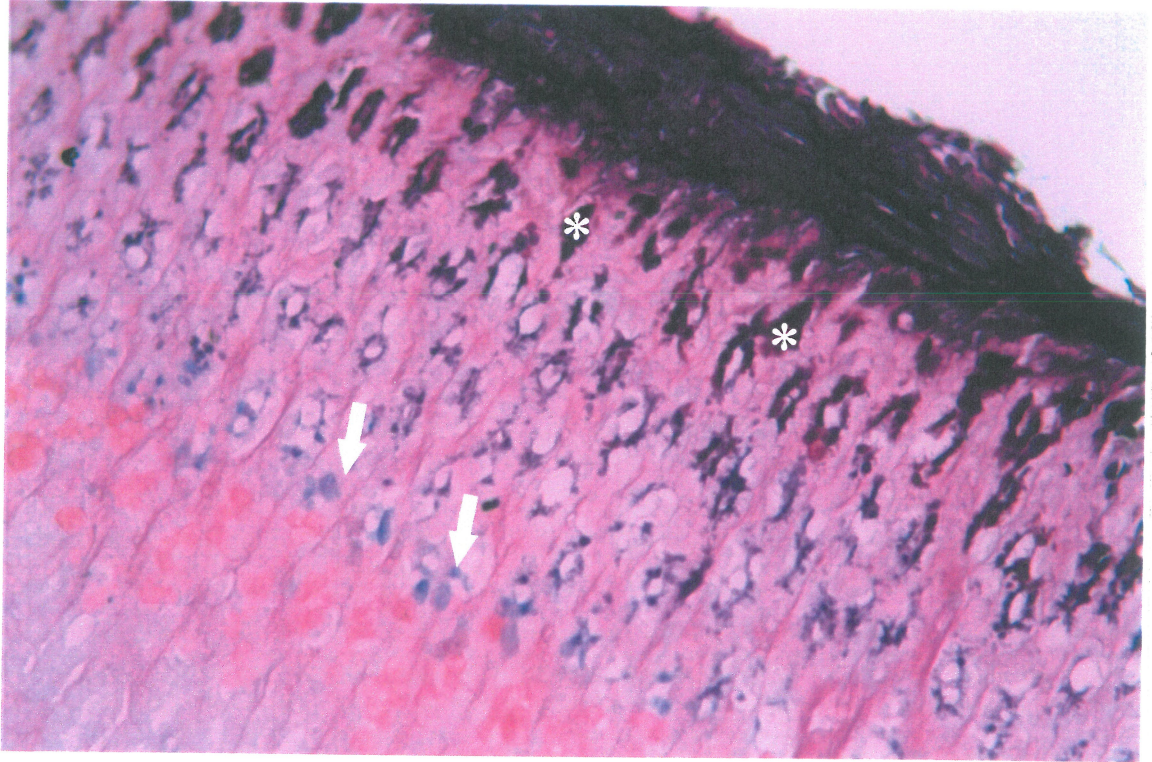
Stres + Maydanoz grubu

Diyetine maydanoz eklenen sıçanların kesitlerinde epitelde yer yer bozulma, yassılaşma, dökülme görüldü. Lümeninde dejenere hücre artıklarına rastlandı (Resim 26). Hafif konjesyon ve nadir bez dilatasyonu görüldü.

PAS boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. Bu ürün, hücrelerin sitoplazmalarında genellikle mavi-mor nadiren menekşe renginde, yüzey epitel hücreleri ve yüzey de menekşe renkte boyandı. Epitel yüzeyinde pozitif boyanmış materyale rastlandı. Bu tabaka bazı alanlarda oldukça kalın seyrediyordu (Resim 27).

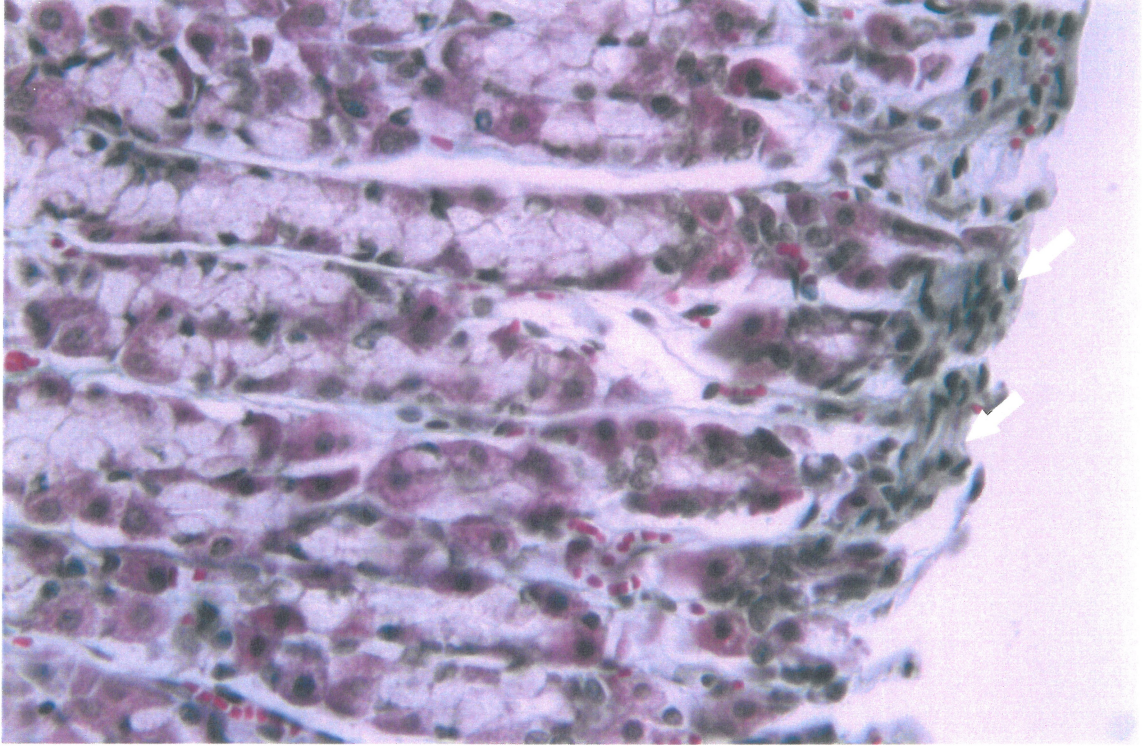


Resim 26. Stres + Maydanoz grubu. Epitelde (E) yassılaşma, bozulma görülüyor.
HE; X 20.



Resim 27. Stres + Maydanoz grubu. Yüzeyde kalın bir pozitif boyanma görülüyor.
Bezlerin apikal bölümünde menekşe (*), orta bölümlerinde mavi renkte (oklar)
boyanma izleniyor. PAS-AI; X 20.

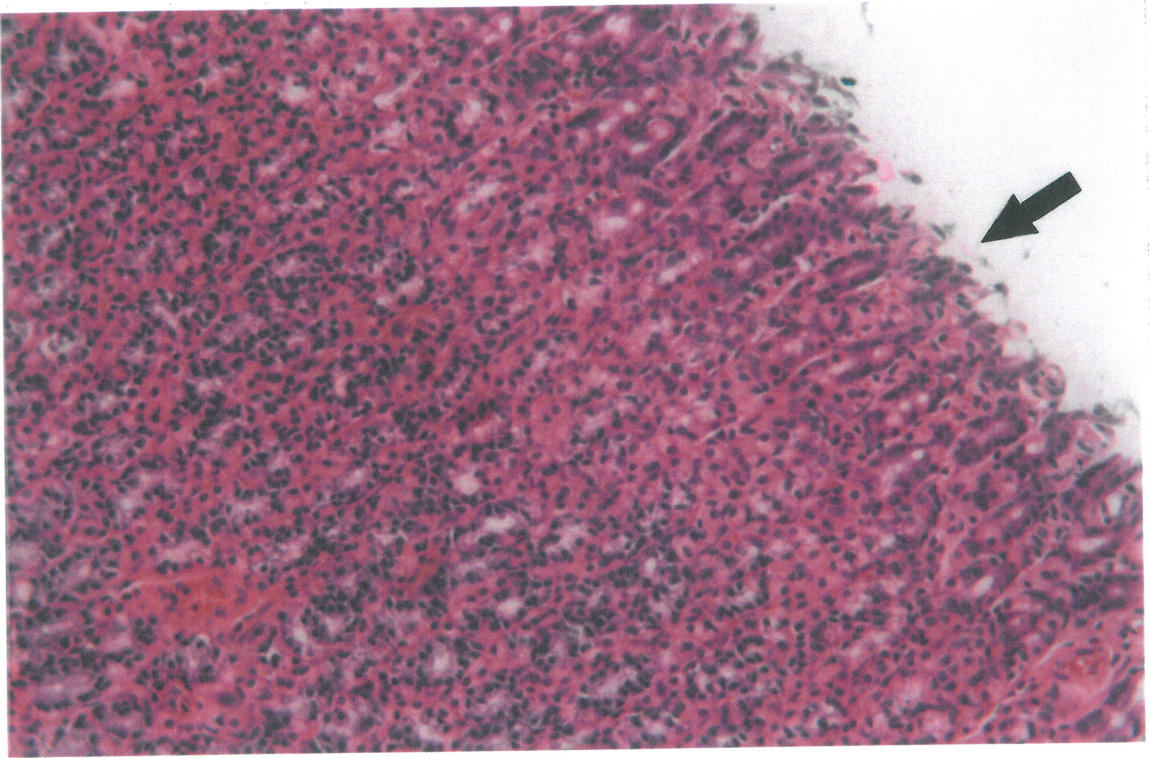
Masson'un trikrom boyama yöntemiyle kollajen lifler bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü. Dejenerasyon alanlarında yeşil boyanan materyale rastlandı (Resim 28).



Resim 28. Stres + Maydanoz grubu. Dejenerasyon alanında yeşil boyanmış bir amorf materyal (oklar) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Stres + Melatonin grubu

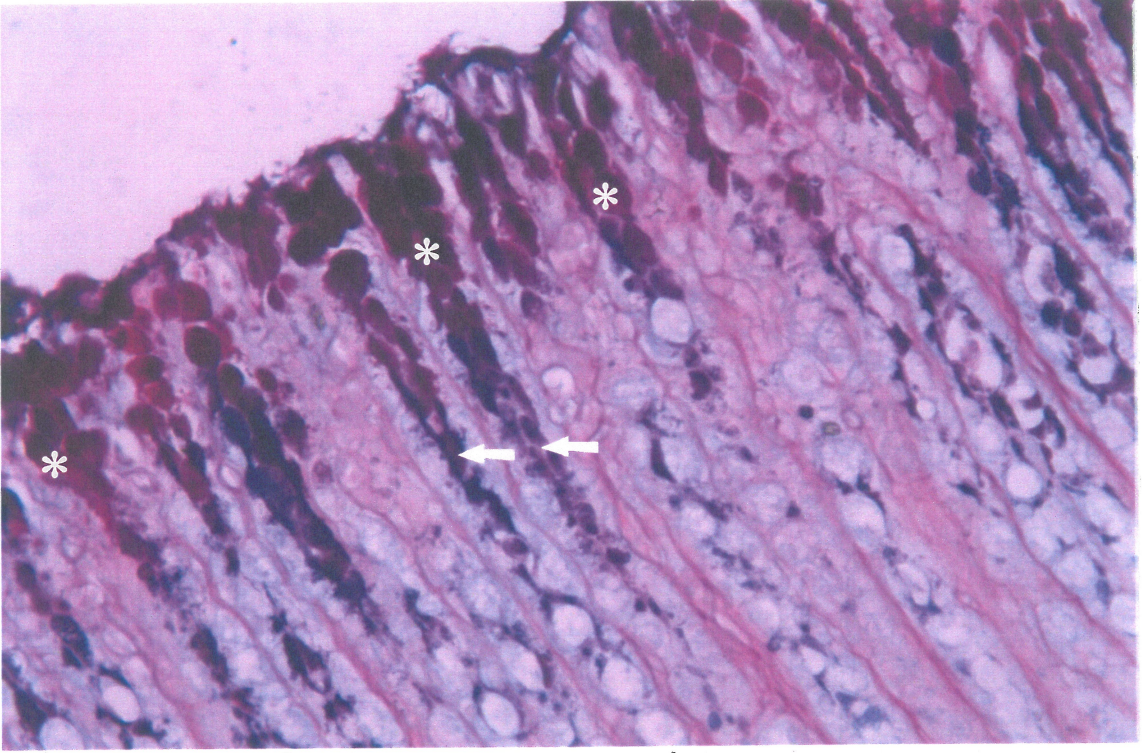
Bu gruptaki sıçanlarda mide duvarının tabakaları genellikle normal görünümündeydi. Ancak yer yer epitelde yassılaşıma, dökülme (Resim 29) ve tabakalanma görüldü. Bez dilatasyonu çok nadir olarak izlendi. Konjesyon belirgin değildi.



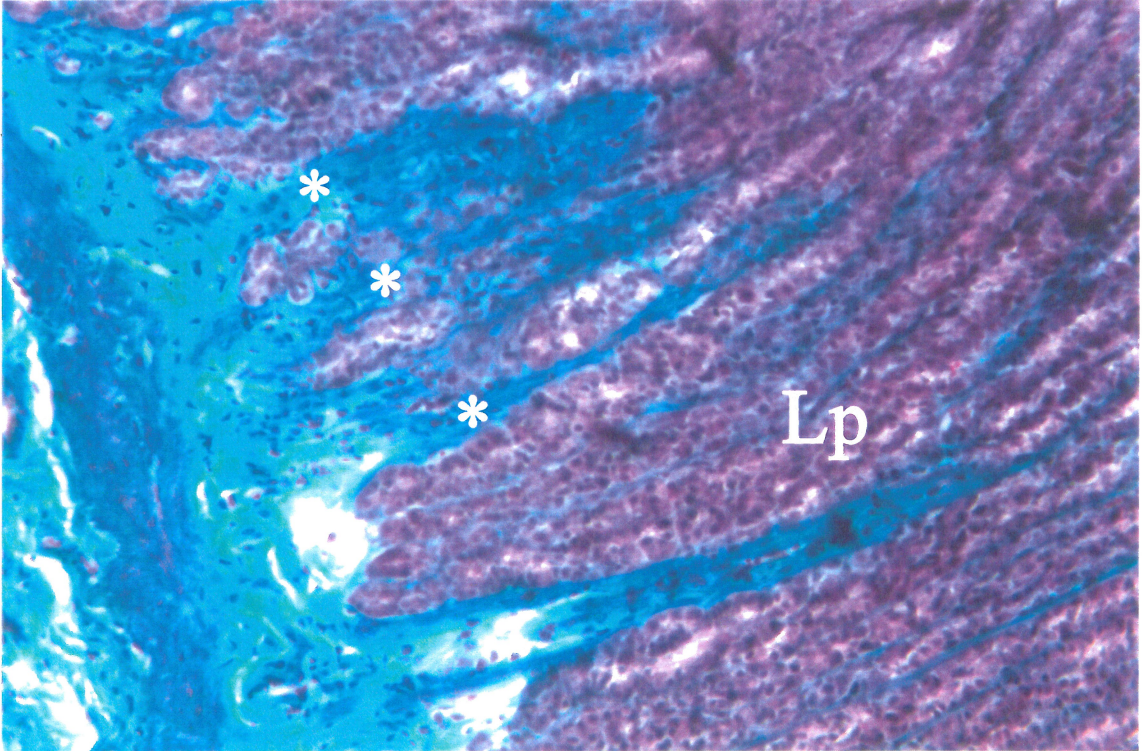
Resim 29. Stres + Melatonin grubu. Epitelde yer yer dökülme (ok) görülüyor. HE;X20.

PAS-Alsiyan mavisi boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. Bu ürün, hücrelerin sitoplazmalarında genellikle mavi-mor nadiren menekşe renginde, yüzey epitel hücreleri ve yüzey de menekşe renkte boyandı (Resim 30).

Masson'un trikrom boyama kollajen lifler bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü. Ancak yer yer kontrol grubuna oranla daha çok miktarda, daha kalın kollajen lif demetleri izlendi (Resim 31).



Resim 30. Stres+Melatonin grubu. Bezlerde mavi-mor (oklar), yüzey epitel hücrelerinde ve yüzeyde menekşe renkte sekresyon ürünü (*) görülüyor. PAS-A1; X 40.



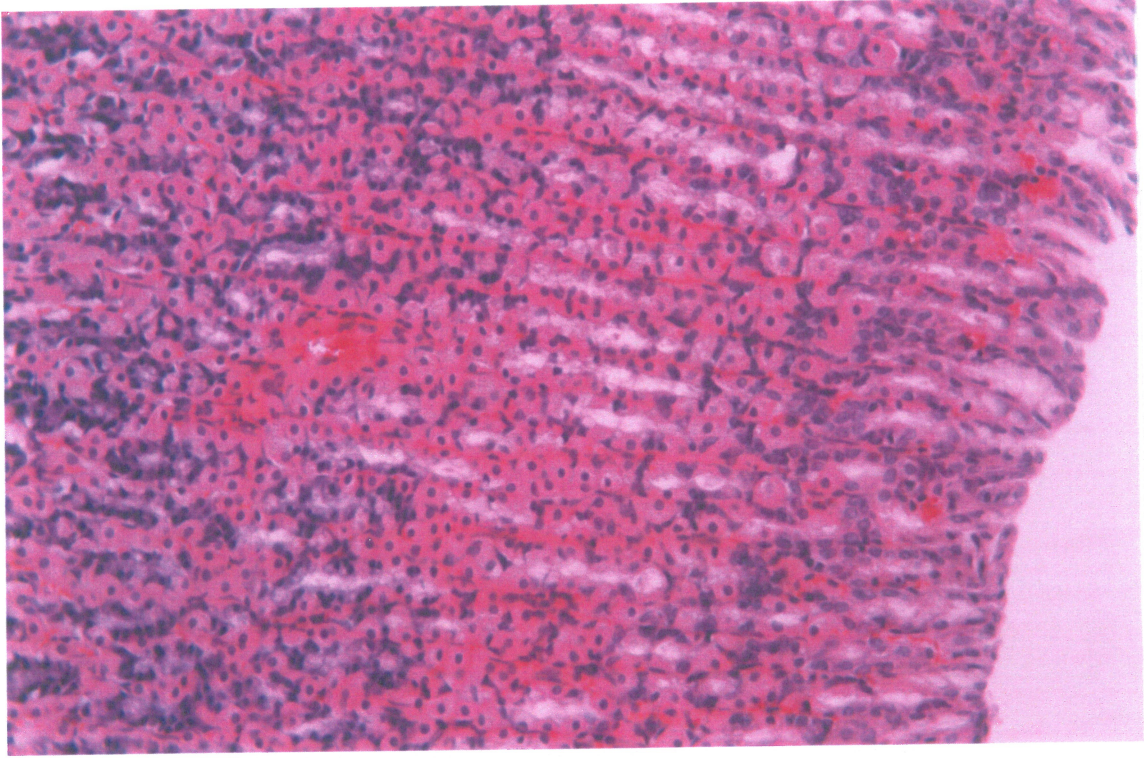
Resim 31. Stres + Melatonin grubu. Lamina propriya (Lp) derinlerinde kalın kollajen lif demetleri (*) görülüyor. Masson trikrom; X 20.

Stres + Lansoprazol Grubu

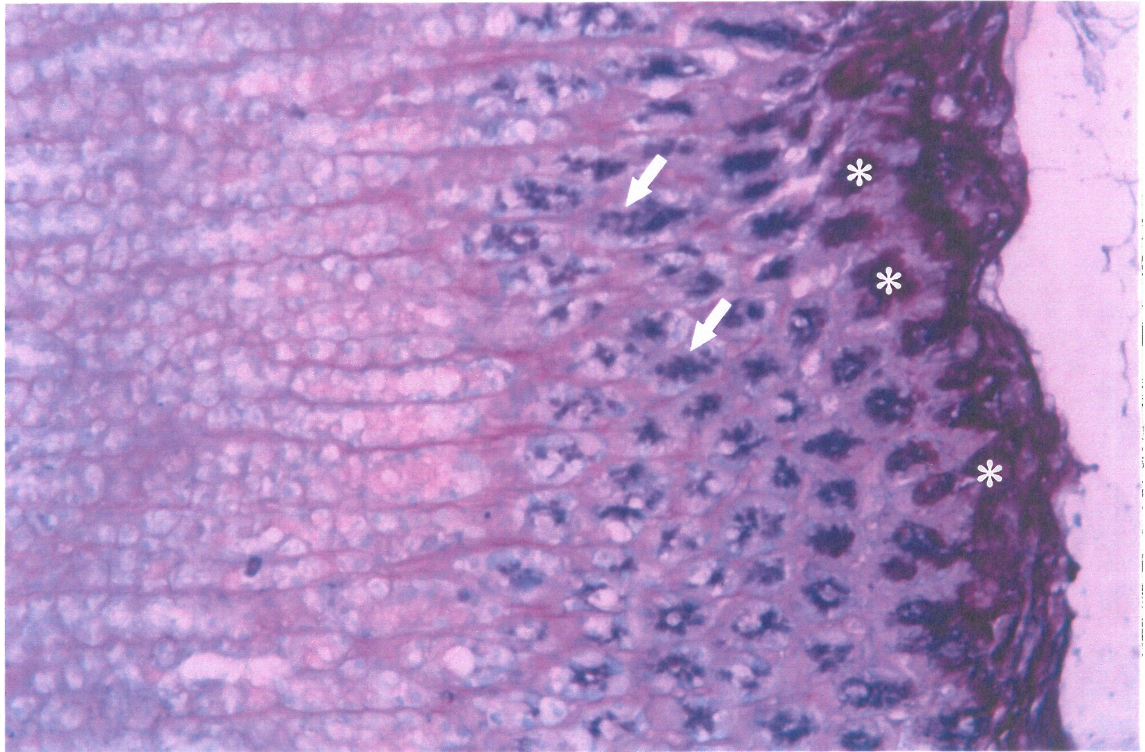
Lansoprazol uygulanan sıçanların kesitleri genellikle normal görünümdeydi (Resim 32). Çok nadiren epitelde yassılaşma ve dökülme görüldü. Konjesyon ve bez dilatasyonuna rastlanmadı.

PAS boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. Bu ürün, hücrelerin sitoplazmaların da genellikle mavi-mor nadiren menekşe renginde, yüzey epitel hücreleri ve yüzey de menekşe renkte boyandı. Genellikle epitel yüzeyinde pozitif boyanmış materyale rastlandı. Bu tabaka bazı bölgelerde oldukça kalın seyrediyordu (Resim 33).

Masson'nun trikrom boyama yöntemiyle kollajen lifler bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü.



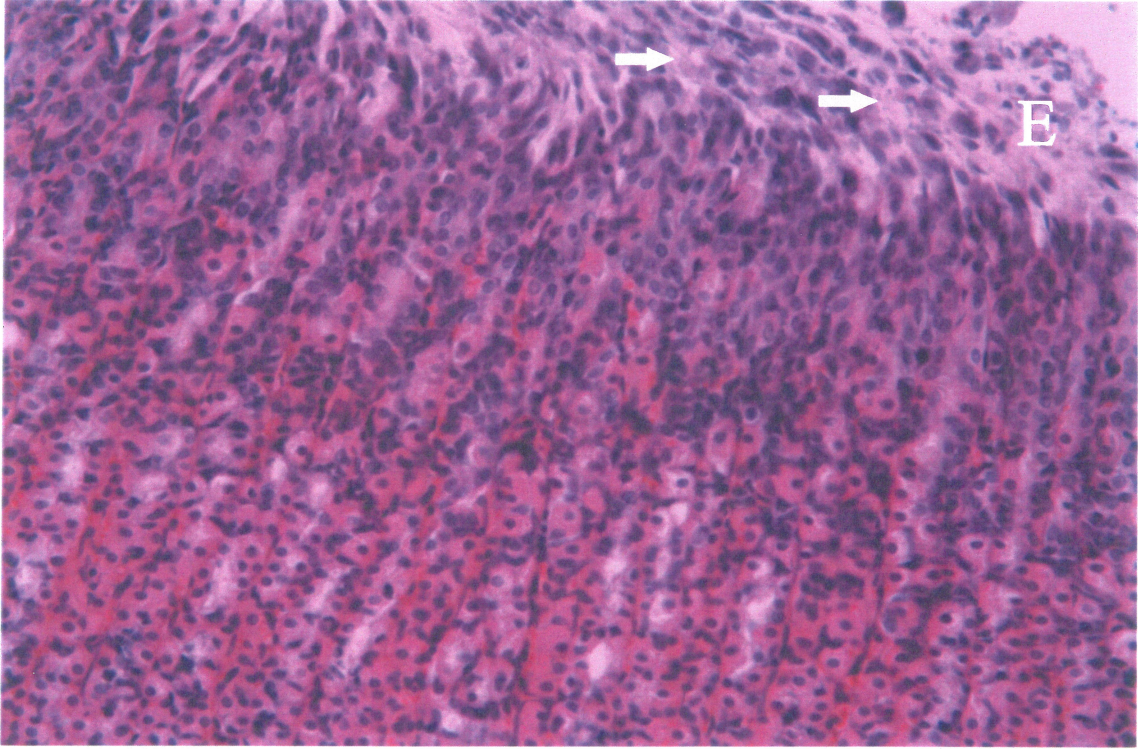
Resim 32. Stres + Lansoprazol grubu. Normal histolojik görünüm izleniyor. HE; X 20.



Resim 33. Stres + Lansoprazol grubu. Yüzeyde menekşe-mor (*), bezlerde mavi-mor (oklar) boyanma görülüyor. PAS-A1; X 20.

Stres + Beta-Karoten Grubu

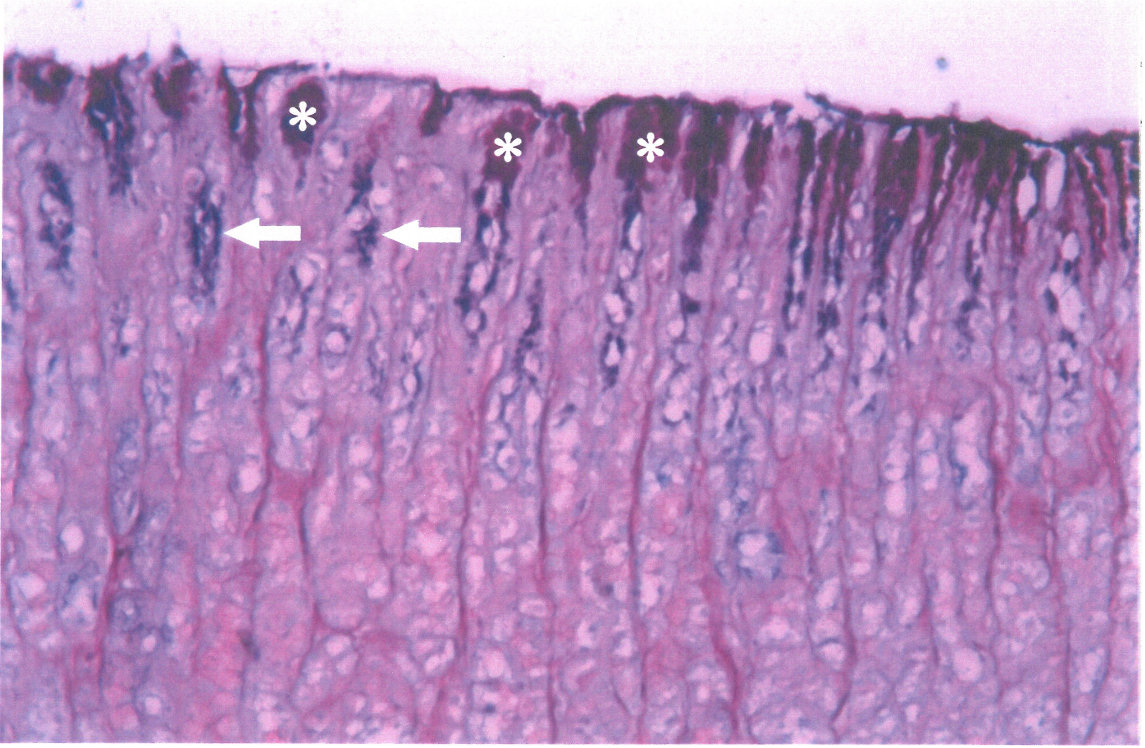
Bu grubunun kesitlerinde nadiren bozulma ve lümende dejenere hücre artıkları nadiren görüldü. Konjesyon ve bez dilatasyonu belirgin değildi (Resim 34).



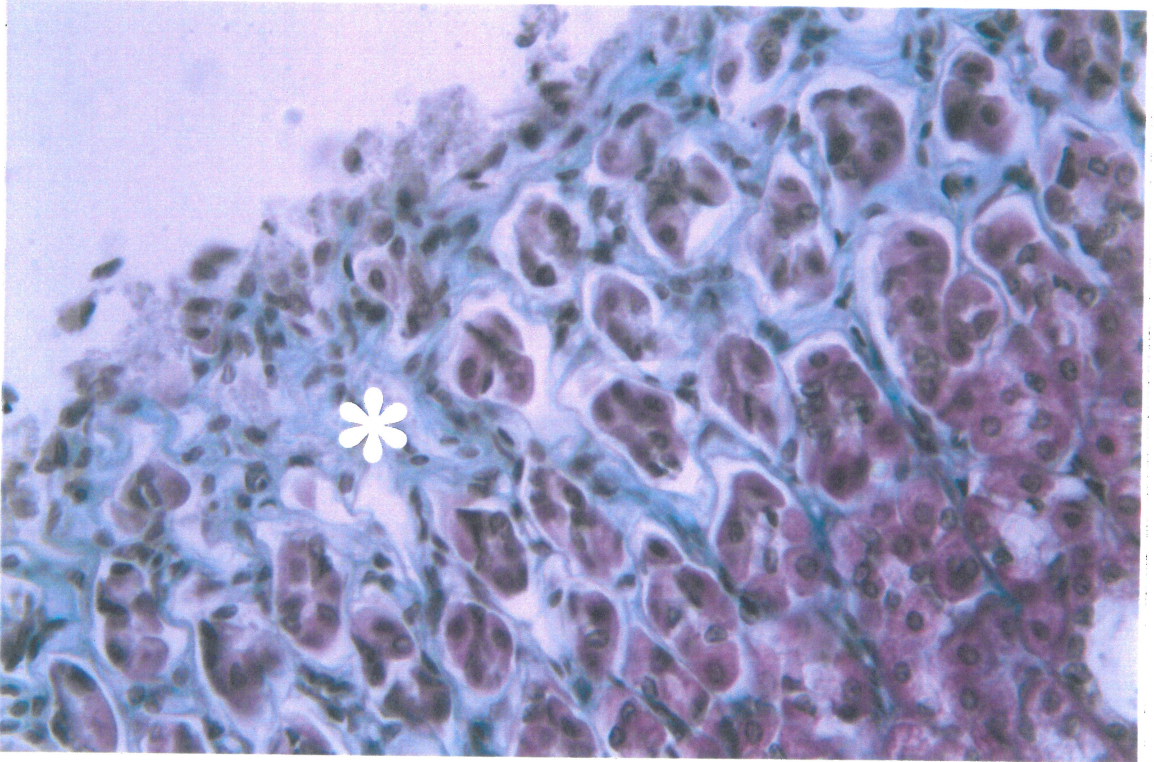
Resim 34. Stres + Beta-karoten grubu. Epitelde (E) bozulma, yüzeyde doku artıkları (oklar) görülüyor. HE; X 20

PAS boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. Bu ürün, hücrelerin sitoplazmalarında genellikle mavi-mor nadiren menekşe renginde, yüzey epitel hücreleri ve yüzeyde menekşe renkte boyandı (Resim 35).

Masson'nun trikrom boyama yöntemiyle bu grupta dejenerasyon alanlarında yeşil boyanan materyale rastlandı (Resim 36).



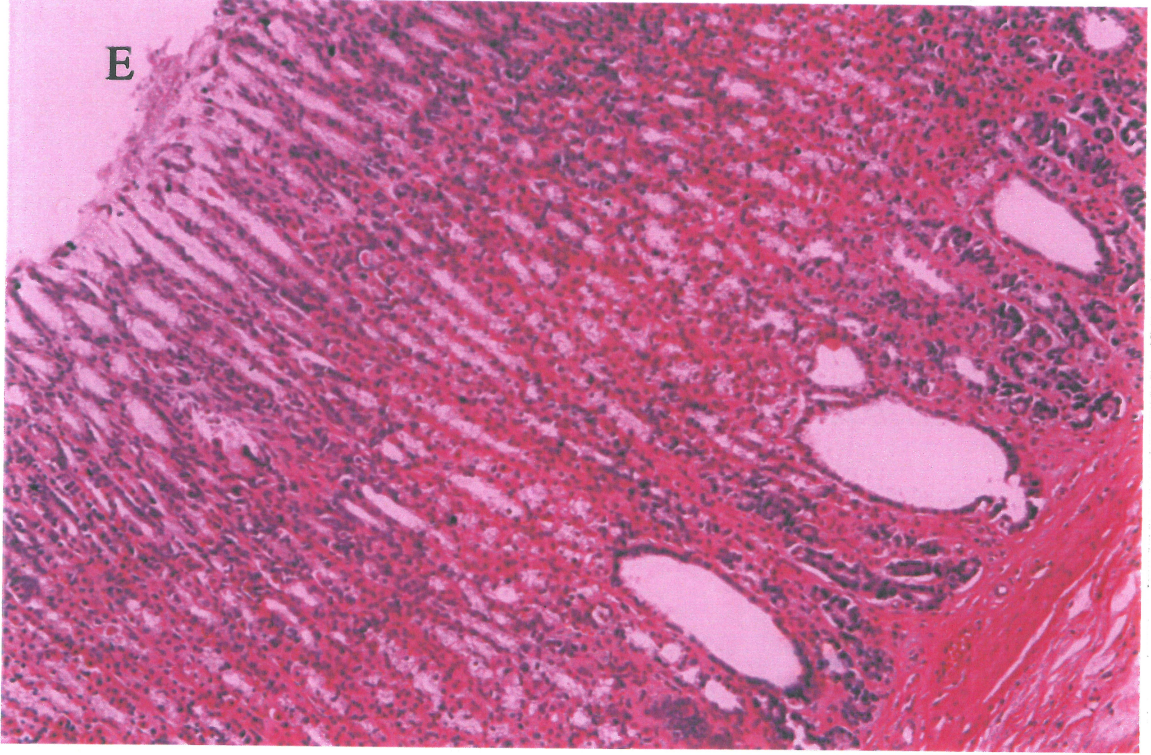
Resim 35. Stres + Beta Karoten grubu. Bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. PAS-A1; X20.



Resim 36. Stres + Beta-karoten grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış amorf ve fibröz materyal (*) görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Stres + Askorbik Asit Grubu

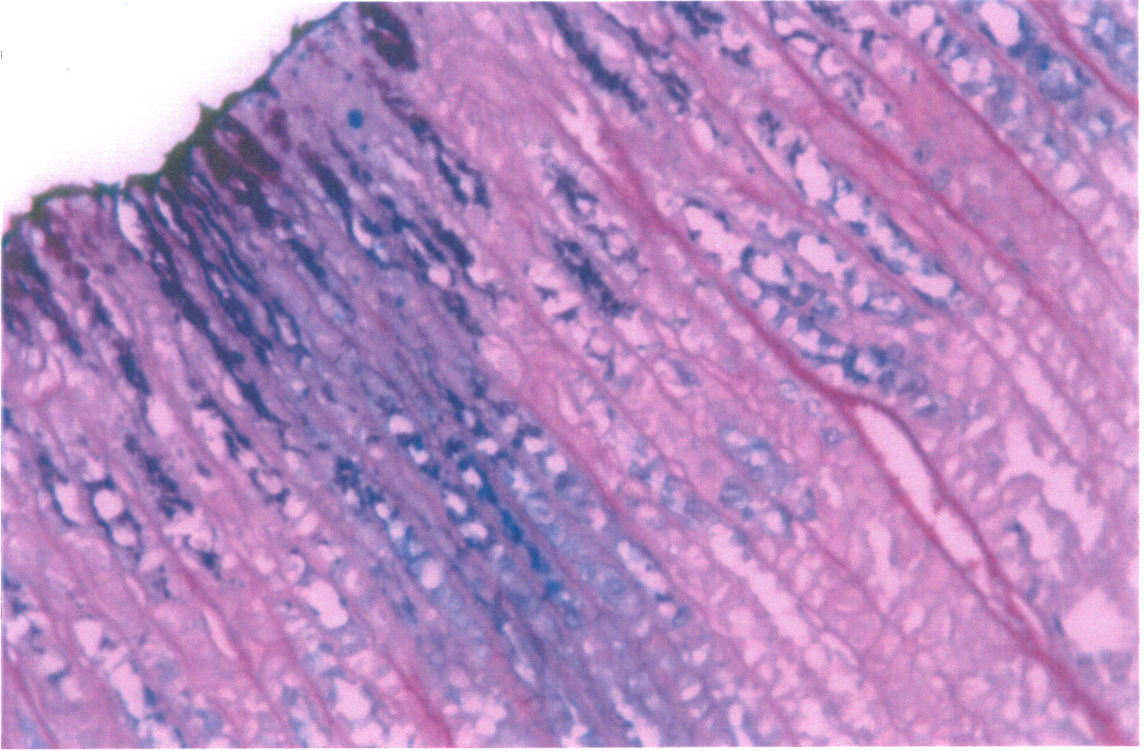
Bu grupta da epitelde yer yer bozulma ve bez dilatasyonu görüldü (Resim 36).



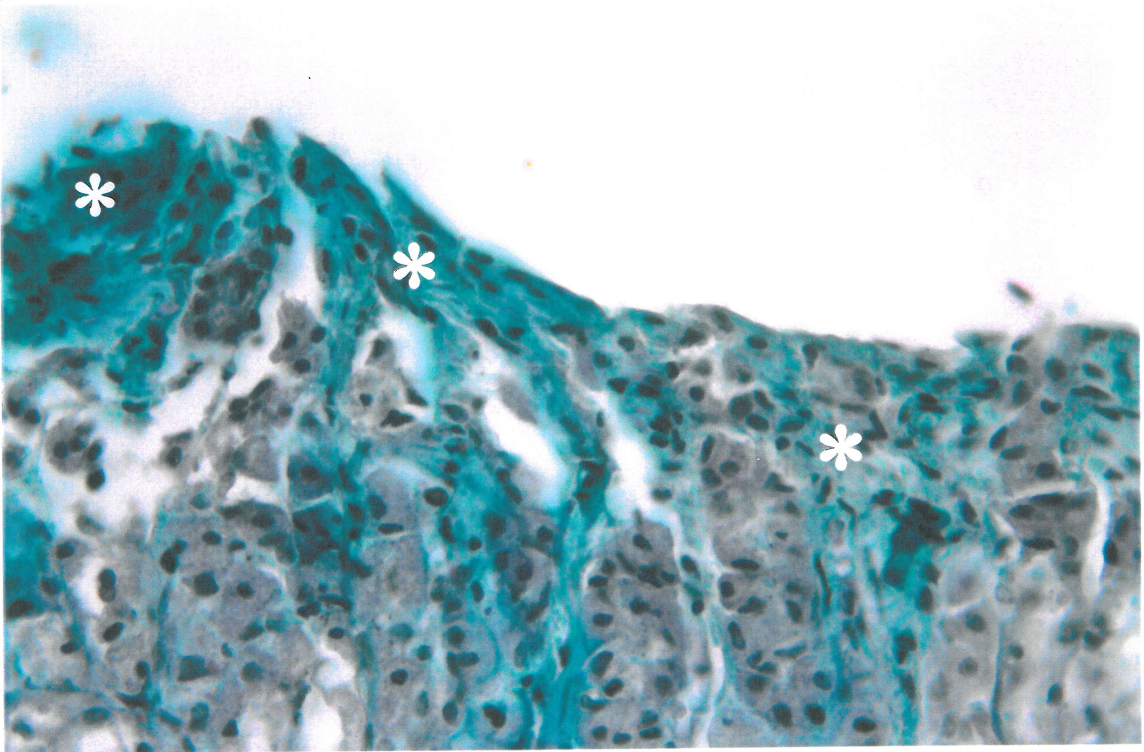
Resim 37. Stres + Askorbik Asit grubu. Epitelde (E) bozulma, belirgin bez dilatasyonu görülüyor. HE; X 20.

PAS-Al boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü (Resim 38).

Masson'nun trikrom boyama yöntemiyle kollajen lifler yeşil, kas lifleri pembe renkte boyandı. Lamina propriyada büyük ölçüde bezlerle işgal edildiğinden dolayı pozitif boyanma bezler arasında ince çizgiler şeklinde görüldü. Yer yer dejenere alanlarda yeşil boyanan materyale rastlandı (Resim 39).



Resim 38. Stres + Askorbik Asit grubu. Hücrelerin sitoplazmalarında mavi-mor yüzey epitel hücrelerinde (oklar) ve yüzeyde menekşe renkte boyanmış ürün (*) görülüyor. PAS-A1; X 20.



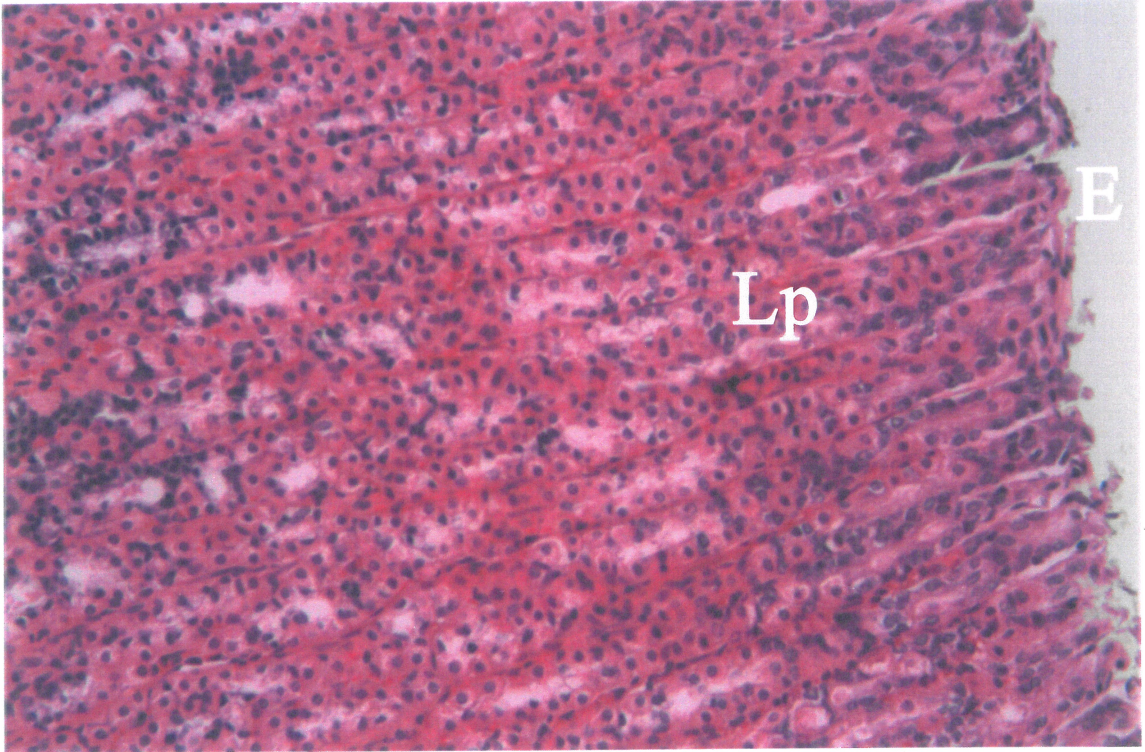
Resim 39. Stres+ Askorbik Asit grubu. Dejenerasyon alanında pozitif boyanmış materyal (*) görülüyor. Masson trikrom; X40.

Stres+Serum fizyolojik grubu

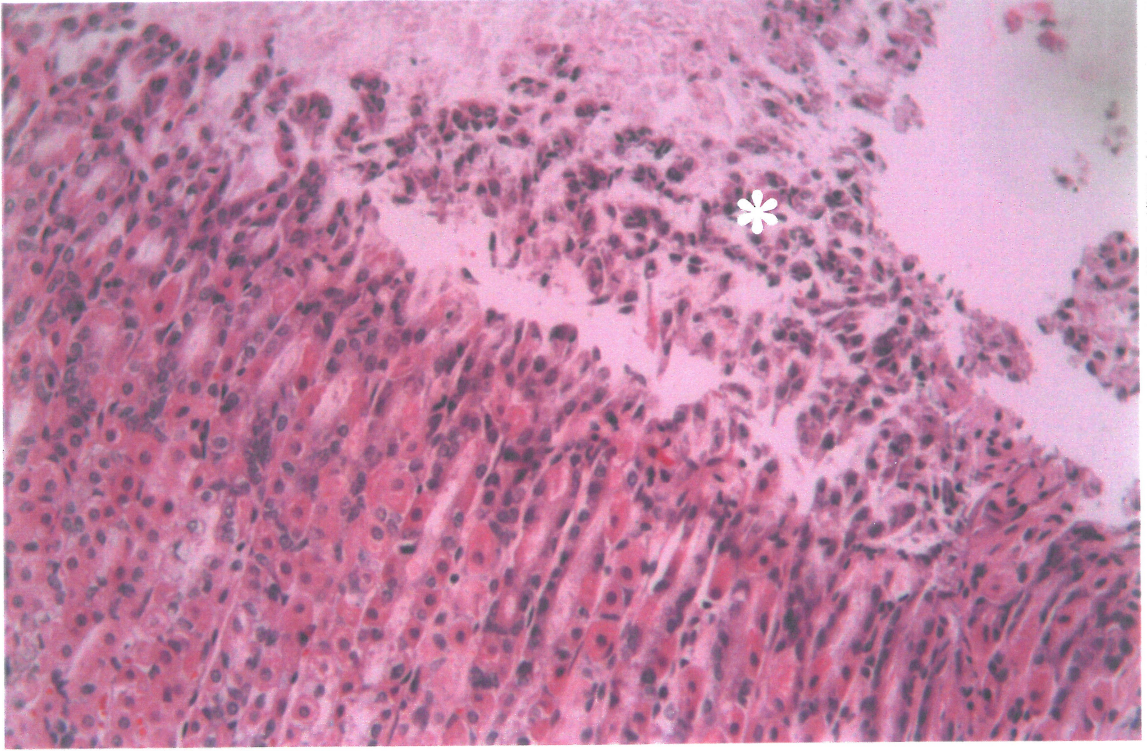
Bu gruptaki hayvanların preparatlarının bazı alanlarında mukoza, submukoza, muskularis ve seroza normal veya normale yakın histolojik görünümdeydi (Resim 40).

Ancak bu grupta da yer yer mukoza harabiyeti görüldü. Bazı alanlarda epitelde bozulma belirgindi. Lümende dejenere hücre artıklarına rastlandı (Resim 41). Yer yer epitel hücrelerinde yassılaşıma ve tabakalanma (Resim 42), mide bezlerinde dilatasyon görüldü, lamina propriyada konjesyon mevcuttu (Resim 43).

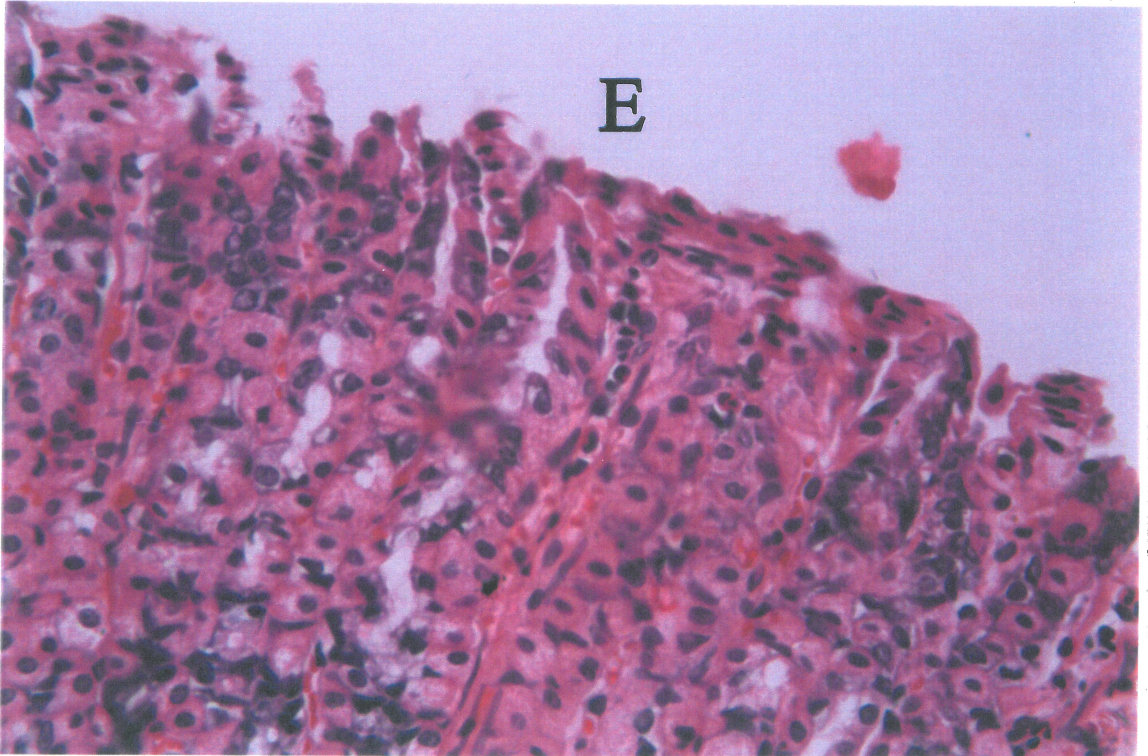
PAS-Alsiyan mavisi boyama yöntemiyle bezlerin boyun bölümünde mavi, apikalde menekşe veya mor renkte boyanmış materyal görüldü. Mukoza yüzeyinde genellikle pozitif bir boyanmaya rastlanılmadı (Resim 44).



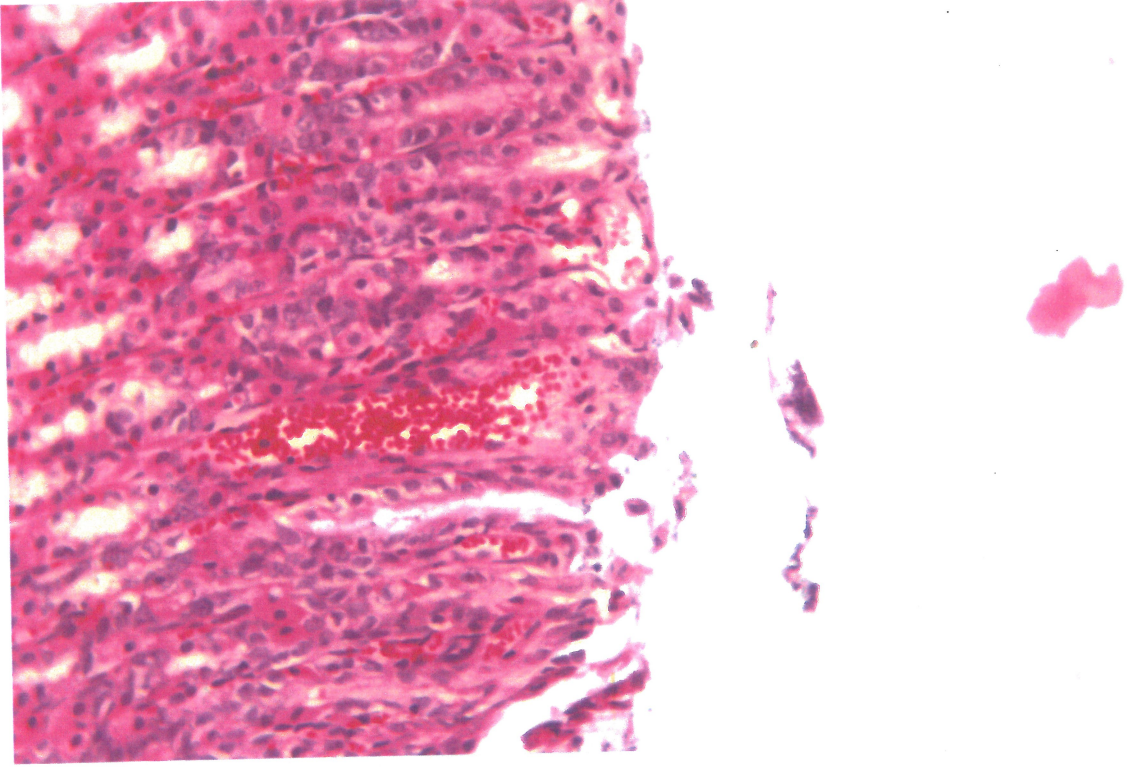
Resim 40. Stres + SF grubu. Normal veya normale yakın epitel (E), lamina propriyada (Lp) bezler görülüyor. HE; X 20.



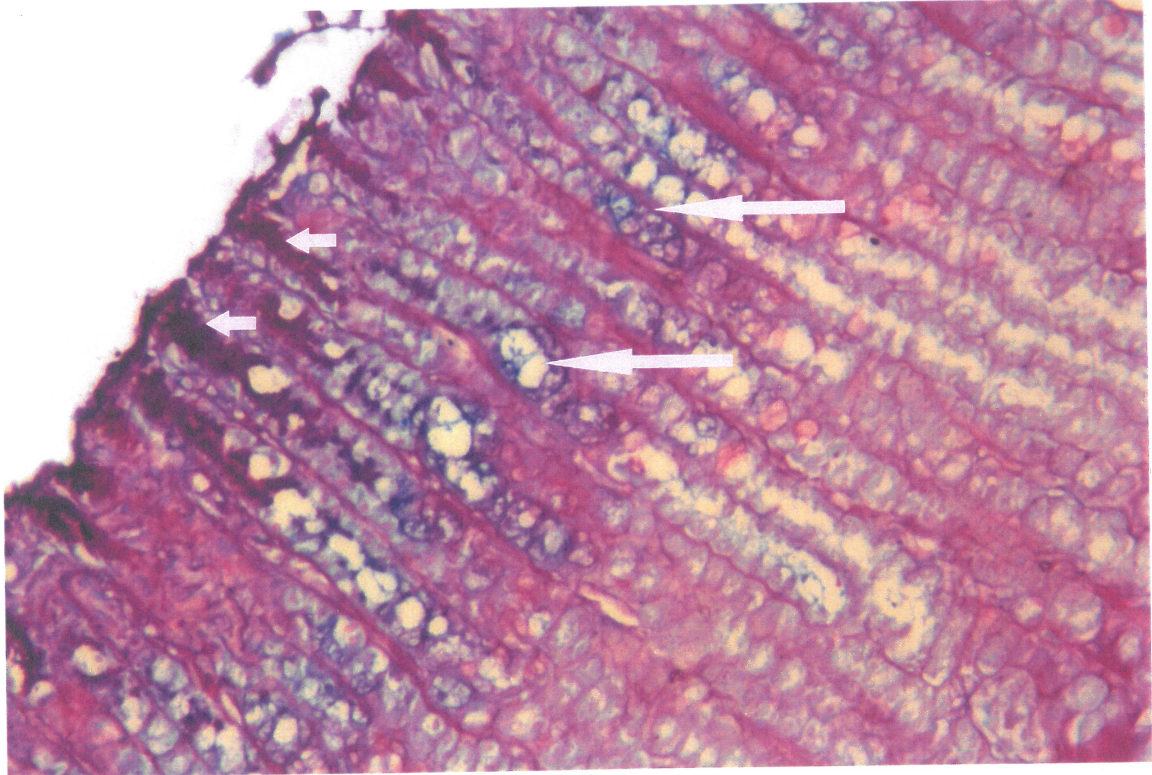
Resim 41. Stres+ SF Grubu. Lümen de dejenere hücre artıkları (*) görölüyor. HE; X 20.



Resim 42. Stres + SF grubu. Yüzey epitelinde (E) yassılaşma, tabakalanma ve bozulma görölüyor. HE; X 40.

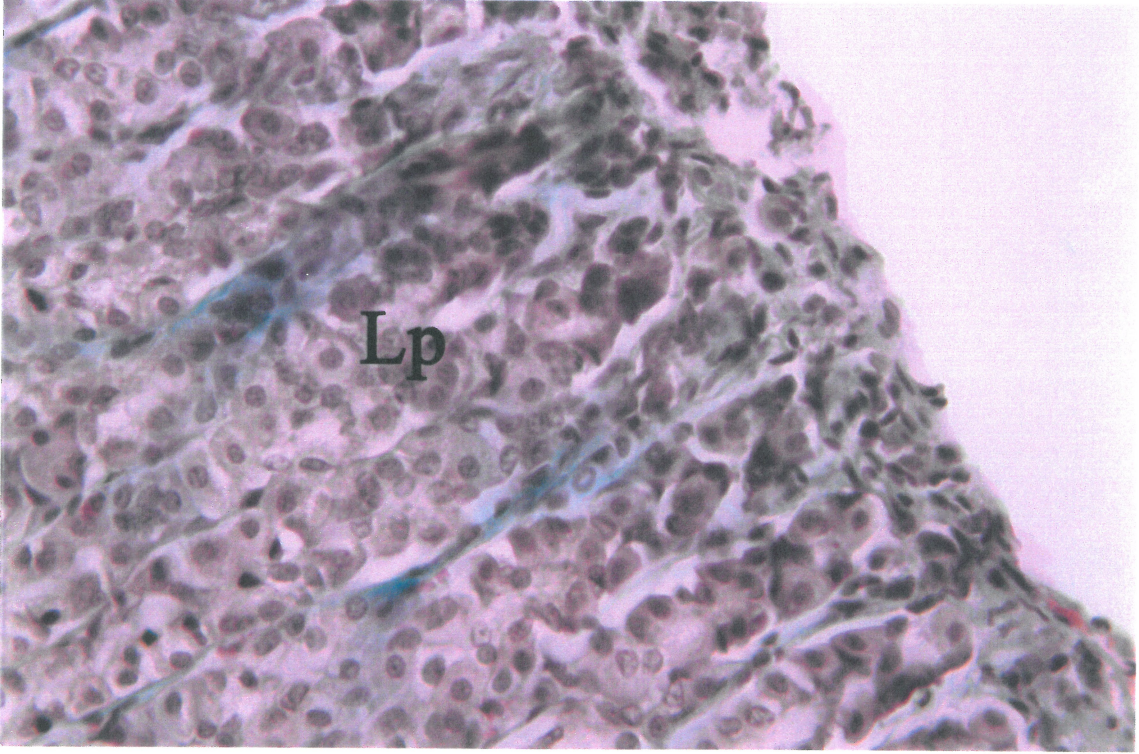


Resim 43. Stres + SF grubu. Lamina propriyada konjesyon görölüyor. HE; X 20



Resim 44. Stres + SF grubu. Bezlerin boyun bölümünde mavi, apikalde ise menekşe (kısa oklar) veya mor (uzun oklar) renkte boyanmış materyal görölüyor. Yüzeyde zayıf bir boyanma olduğuna dikkat ediniz. PAS-A1; X 20.

Masson trikrom boyama yöntemiyle bu grubun genel boyanma özelliği kontrol grubu ile aynıydı. Kontrol grubundan farklı olarak bu grupta dejenerasyon alanında interselüler alanda yeşil boyanan materyal saptandı (Resim 45).



Resim 45. Stres + SF grubu Lamina propriyada (Lp) bezler arasında yeşil boyanmış kollajen lifler ve dejenerasyon alanında amorf bir materyal görülüyor. Masson trikrom; X 40.

Toplam histopatolojik skor kontrol grubunda 1.5 ± 0.22 iken, stres uygulanan grupta 7.0 ± 0.57 idi ($P < 0.005$). Histopatolojik skor stres uygulamasından sonra normal diyete tabi tutulan hayvanlarda 4.00 ± 0.17 , diyetine maydanoz eklenen hayvanlarda 3.83 ± 0.30 , stres sonrası serum fizyolojik uygulana grupta 4.00 ± 0.001 idi. Stres grubu ile stres + maydanoz grubu ($P < 0.05$), stres + serum fizyolojik grubu ve stres+normal diyet grubu arasında ($P < 0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Histopatolojik skor lansoprazol ile tedavi edilen grupta 2.33 ± 0.33 , melatonin uygulanan grupta 2.33 ± 0.40 , askorbik asit uygulanan grupta 5.33 ± 0.33 ve beta karoten uygulanan grupta 4.00 ± 0.36 idi. Stres grubu ile stres + Lansoprazol ($P < 0.005$), stres + melatonin ($P < 0.005$), stres + askorbik asit ($P < 0.05$) ve stres + beta karoten ($P < 0.05$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kontrol hariç tüm gruplar içinde en düşük histopatolojik skor Lansoprazol ve melatonin uygulanmış gruba aitti. Lansoprazol tedavisi maydanoz katkılı diyete oranla daha etkiliydi ($P < 0.05$). Lansoprazol grubunun sonuçları ile melatonin uygulanmış grubun sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı. Askorbik asit ve beta karoten uygulanmış gruplarının histopatolojik skoru lansoprazol uygulanmış gruba oranla yüksekti ($P < 0.005$, $P < 0.05$; sırasıyla). Tüm grupların histopatolojik skor sonuçları Tablo 9.'da gösterilmiştir.

BİYOKİMYASAL BULGULAR

İstatistiksel olarak başlangıçta tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin (MDA, CAT, SOD, GSH-Px, GSH, stres ülser indeksi) uygulanan Shapiro Wilk normallik testine göre normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle tüm değişkenler yönünde tüm grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Bu analize göre ülser indeksi, MDA, CAT, SOD, GSH-Px ve GSH yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak farklılıklar saptanmıştır ve Tablo 8.'de gösterilmiştir ($P < 0.05$ ve $P < 0.005$)

Tablo 8. Kruskal Wallis varyans analizi ile ülser indeksi, MDA, CAT, SOD, GSH-Px ve GSH yönünden tüm grupların karşılaştırılması.

	CAT	SOD	GSH-Px	GSH	MDA	Ülser indeksi
KW	37,841	17,169	19,626	18,679	16,073	41,720
P	,0001	,028	,012	,017	,041	,0001

Kontrol grubunun ortalama doku MDA seviyesi 0.73 ± 0.05 iken; stres uygulanmış grubun MDA seviyesi 0.88 ± 0.02 idi. Bu değer stres sonrası normal diyetle beslenmiş grupta 0.78 ± 0.05 , maydanoz katkılı diyet uygulanmış grupta 0.72 ± 0.03 ve stres + SF grubunda 0.69 ± 0.05 idi. Doku MDA seviyeleri lansoprazol ile tedavi edilen grupta 0.71 ± 0.04 , melatoninle tedavi edilen grupta 0.76 ± 0.03 , askorbik asitle tedavi edilen grupta 0.67 ± 0.04 ve beta karotenle tedavi edilen grupta 0.73 ± 0.02 idi. Stres uygulanmış grubun MDA seviyeleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksek idi ($P < 0.05$). Beta-karoten uygulanmış grubun ($P < 0,005$) ve maydanoz, SF, lansoprazol, melatonin, ve askorbik asit uygulanmış grupların ($P < 0,05$) MDA seviyeleri sadece stres uygulanmış grubun MDA seviyelerinden düşüktü.

Kontrol grubunun ortalama doku CAT aktivitesi 5.92 ± 0.58 iken; stres uygulanmış grubun aktivitesi 14.69 ± 0.99 idi. CAT aktiviteleri normal diyet uygulan grupta 7.71 ± 0.65 , maydanoz katkılı diyet uygulanan grupta 16.68 ± 0.93 ve SF uygulanan grupta 6.33 ± 0.40 idi. Bu değer lansoprazol uygulanmış grupta 8.99 ± 1.07 , melatonin uygulanmış grupta 13.39 ± 1.57 , askorbik asit uygulanmış grupta 8.03 ± 0.67 ve beta karoten uygulanmış grupta 8.28 ± 0.41 idi. Stres uygulanmış grubun CAT aktivitesi kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksekti ($P < 0.005$). Stres uygulanmış grup ile normal diyet uygulanmış ($P < 0.005$), SF uygulanmış ($P < 0.005$), lansoprazol uygulanmış ($P < 0.05$), askorbik asit uygulanmış ($P < 0.005$) ve beta karoten uygulanmış ($P < 0.005$) gruplar arasında istatistiksel fark görüldü. En yüksek doku CAT aktivitesi maydanoz uygulanmış grupta saptandı. Stres sonrası maydanoz katkılı diyet uygulanmış grubun CAT aktivitesi normal diyet grubuna göre oldukça yüksekti ($P < 0.005$). Maydanozdan zengin diyetle beslenmiş hayvanların ortalama CAT aktivitesi kontrol ve normal

diyet uygulanmış gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.005$). Tüm grupların CAT aktiviteleri kontrol grubuna oranla yüksekti.

Kontrol grubunun ortalama doku SOD aktivitesi 16.68 ± 0.57 iken, stres uygulanmış grubun aktivitesi $12.77 \pm 0,61$ idi. SOD aktiviteleri normal diyet uygulan grupta 14.29 ± 1.0 , maydanoz katkılı diyet uygulanan grupta 15.18 ± 0.43 ve SF uygulanan grupta 13.89 ± 0.72 idi. Bu değer lansoprazol uygulanmış grupta 14.79 ± 0.78 , melatonin uygulanmış grupta 14.93 ± 0.42 , askorbik asit uygulanmış grupta 17.18 ± 1.21 ve beta karoten uygulanmış grupta 14.08 ± 0.96 idi. Stres uygulanmış grubun doku SOD aktivitesi kontrol grubuna oranla düşüktü ($P < 0.005$). Diyet ve tüm tedavi gruplarının ortalama SOD aktiviteleri stres uygulanan gruba oranla yüksekti. Askorbik asit uygulana grubun SOD aktivitesi kontrol grubundan bile yüksekti. Stres uygulanmış grupla maydanoz, melatonin ve askorbik asit uygulanmış gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). Kontrol grubu ile stres sonrası SF grubu arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$).

Kontrol grubunun ortalama doku GSH-Px aktivitesi 49.50 ± 4.66 iken, stres uygulanmış grubun aktivitesi 32.92 ± 2.94 idi. GSH-Px aktiviteleri normal diyet uygulan grupta 38.48 ± 2.97 , maydanoz katkılı diyet uygulanan grupta 28.43 ± 2.55 ve SF uygulanan grupta 35.16 ± 1.63 idi. Bu değer lansoprazol uygulanmış grupta 43.12 ± 3.28 , melatonin uygulanmış grupta 36.75 ± 3.52 , askorbik asit uygulanmış grupta 45.96 ± 4.41 ve beta karoten uygulanmış grupta 42.23 ± 4.19 idi. Stres uygulanmış grubun ortalama doku GSH-Px aktivitesi kontrol grubuna oranla düşüktü ($P < 0.05$). Stres grubu ile maydanozdan zengin diyet grubunun değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). Maydanoz katkılı diyetle normal diyet grubu arasında da anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). Askorbik asit ve beta karoten uygulanmış grupların GSH-Px ktivitesi maydanozdan zengin diyet uygulanmış gruba oranla yüksekti ($P < 0.05$).

Kontrol grubunun ortalama doku GSH seviyesi 61.44 ± 5.06 iken, stres uygulanmış grubun seviyesi 38.20 ± 4.02 idi. GSH seviyeleri normal diyet uygulan grupta 48.69 ± 3.48 , maydanoz katkılı diyet uygulanan grupta 53.31 ± 3.93 ve SF uygulanan grupta 48.13 ± 3.78 idi. Bu değer lansoprazol uygulanmış grupta 47.08 ± 2.31 , melatonin uygulanmış grupta 39.19 ± 4.13 , askorbik asit uygulanmış grupta 58.56 ± 5.27 ve beta karoten uygulanmış grupta 51.68 ± 4.01 idi. Stres uygulanmış

grubun doku GSH seviyesi kontrol grubuna oranla düşüktü ($P < 0.05$). Stres grubunun ortalama GSH seviyesi ile maydanoz katkılı diyet ve askorbik asit uygulanmış gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). Kontrol hariç tüm grupların GSH seviyeleri stres grubuna oranla yüksek idi. En yüksek doku GSH değeri askorbik asit uygulanmış grupta saptandı.

Tüm grupların doku MDA ve GSH seviyeleri ile CAT, SOD ve GSH-Px aktiviteleri Tablo.9'de gösterilmiştir.

GRUPLAR	UYGULAMALAR	ÜLSER İNDEKS (N= 6)	MDA NMOL/MG PROTEİN (N= 6)	CAT U/MG PROTEİN (N= 6)	SOD U/MG PROTEİN (N= 6)	GSH-PX U/MG PROTEİN (N= 6)	GSH NMOL/MG PROTEİN (N= 6)
1	Kontrol	1,50 ± 0,22	0,7382 ± 0,05	5,92 ± 0,58	16,68 ± 0,57	49,50 ± 4,66	61,44 ± 5,06
2	Stres	7,00 ± 0,57 ^a	0,881 ± 0,02 ^l	14,69 ± 0,99 ^a	12,77 ± 0,61 ^a	32,92 ± 2,94 ^l	38,20 ± 4,02 ^l
3	Stres +Normal diyet	4,00 ± 0,17 ^{a,b}	0,785 ± 0,05	7,71 ± 0,65 ^b	14,29 ± 1,01	38,48 ± 2,97	48,69 ± 3,48
4	Stres +Maydanoz	3,83 ± 0,30 ^{a,c}	0,723 ± 0,03 ^c	16,68 ± 0,93 ^{a, d}	15,18 ± 0,43 ^c	28,43 ± 2,55 ^{c,g}	53,31 ± 3,93 ^c
5	Stres +Serum Fizyolojik	4,00 ± 0,001 ^{a, b}	0,698 ± 0,05 ^c	6,33 ± 0,40 ^{b, m}	13,89 ± 0,72 ^l	35,16 ± 1,63 ^l	48,13 ± 3,78
6	Stres +Lansoprazol	2,33 ± 0,33 ^{b,d,e,f}	0,712 ± 0,04 ^c	8,99 ± 1,07 ^{c, e, n}	14,79 ± 0,78	43,12 ± 3,28 ^l	47,08 ± 2,31 ^l
7	Stres +Melatonin	2,33 ± 0,40 ^{b,e,f,g}	0,768 ± 0,03 ^c	13,39 ± 1,57 ^{a, g, n}	14,93 ± 0,42 ^c	36,75 ± 3,52	39,19 ± 4,13 ^l
8	Stres +Askorbik Asit	5,33 ± 0,33 ^{a,c,e,g,f,h,i}	0,679 ± 0,04 ^c	8,03 ± 0,67 ^{b,j, m}	17,18 ± 1,21 ^c	45,96 ± 4,41 ^e	58,56 ± 5,27 ^c
9	Stres +Beta-Karoten	4,00 ± 0,36 ^{a,c,i,j,k}	0,736 ± 0,02 ^b	8,28 ± 0,41 ^{a,b, h,j, l, m}	14,08 ± 0,96	42,23 ± 4,19 ^e	51,68 ± 4,01

Tablo 9. Ülser indeksi, MDA, CAT, SOD, GSH-Px ve GSH yönünden tüm grupların karşılaştırılması.

Veriler ortalama ± SEM olarak ifade edilmiştir. ^aP < 0.005 1.grupla, ^bP < 0.005 2.grupla, ^cP < 0.05 2.grupla, ^dP < 0.005 3.grupla, ^eP < 0.05 4.grupla, ^fP = 0.05 5.grupla, ^gP < 0.05 3.grupla, ^hP < 0.005 6.grupla, ⁱP < 0.005 7.grupla, ^jP < 0.05 6.grupla, ^kP < 0.05 7.grupla, ^lP < 0.05 1.grupla, ^mP < 0.005 4.grupla, ⁿP < 0.005 5.grupla.

7.TARTIŞMA

Gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde oluşabilen ülserler, muskularis mukozaya, submukozaya, ya da daha derine kadar uzanabilen lezyonlardır. Sadece yüzeysel epitel kaybının meydana geldiği erozyonlardan farklıdırlar. Erozyonlar günler içerisinde iyileşebilirken ülserlerin iyileşmesi uzun zaman alır (7, 120, 121). Klinik olarak ülserin başlıca semptomları genellikle gece hissedilen, bele vurabilen epigastrik ağrı, bulantı, kusma, şişkinlik, iştahsızlık ve kilo kaybıdır (120).

Strese bağlı ülser insanlarda genellikle midenin fundus ve korpusunda oluşur. Bunlar multiple, asemptomatik, superfisyel mukozal lezyonlardır (2). Stres ülseri, mukozayı koruyucu faktörlerle mukozayı hasarlayıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir (1). Stresin organizmada çeşitli hasarlayıcı yolları stimüle ettiği bilinmektedir. Strese bağlı olarak hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit anyon radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumu artmakta ve bu durum lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna, DNA hasarına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açmaktadır (5, 6). Bu olaylar çeşitli hastalıkların ve patolojik değişikliklerin patogeneğinde esas rolü oynamaktadır.

Deneyisel olarak gastrik ülser oluşturmak amacıyla alkol, aspirin gibi kimyasal ajanlar kullanılarak, iskemi-reperfüzyon ve stres gibi durumlar oluşturularak çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir (67, 88, 122-126). Strese bağlı ülser oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir (2, 64, 68, 124, 127). Atalay ve arkadaşları (4) her biri ayrı stres ülseri etkeni olan açlık, hareketsizlik, çevre değişikliği ve ilaçların birlikte kullanılmasıyla daha şiddetli gastrik ülserler ortaya çıktığını göstermişlerdir. Hareketsizlik, aç bırakma, soğuğa maruz bırakma süresine bağlı olarak oluşan ülserlerin derinliği ve yaygınlığı değişmektedir. Bu nedenle farklı cinslerle yapılan, farklı sürelerde stres uygulanan deney modellerinde farklı sonuçlar alınmaktadır. Uçar ve arkadaşları (128) sıçanlara uygulanan kısa ve uzun süreli açlığın mide mukozasında hasar oluşturduğunu saptamışlardır. Yirmidört saat açlığın tek başına ülser oluşturmadığı, mukozal ülser sayısının açlık süresinin arttırılmasına bağlı olarak değiştiği de rapor edilmiştir (129). Sönmez ve Ozan (130)

çalışmalarında uzun süreli açlıkta mide mukus bariyerindeki bozulmaya bağlı olarak apikal mukozada hasar saptamışlardır.

Suda yüzdürme ve soğuk stres yöntemleri akut gastrik hasar oluşturmada en kullanışlı model olarak bildirilmiştir (68, 87). Açlık + hareketsizlik, soğuk ve soğuk + hareketsizlik modelleri de ülser oluşturmada oldukça etkin bulunmuştur (4). Deney hayvanının cinsine ve yaşına bağlı olarak farklı lokalizasyonlarda ve farklı şiddetlerde ülser oluştuğu gözlenmiştir. Wistar sıçanların Dawley sıçanlarına nazaran strese bağlı gastrik ülser insidansları yüksek bulunmuştur (131). Biz de çalışmamızda Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullandık.

Yapılan çalışmalarda cinsiyetin oluşan ülserin karakterinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını gösterilmiştir. Ancak menstrual siklus dönemlerine bağlı olarak değişiklikler saptanmıştır (120, 121, 132). Soğuk stres, deneklerde tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) oranlarını değiştirmektedir. Bu yolla da mide asit salgısının artmasına ve mide motilitesinin azalmasına bağlı olarak ülser meydana gelmektedir (125).

Çalışmamızda strese bağlı ülser oluşturma amacı ile hareketsizlik, açlık ve soğuğa maruz bırakma yöntemlerini kullandık. Yetmişiki saat süreyle açlığın ardından kavanozlar içinde hareketsiz durumda tutulan sıçanlar 8 saat süre ile + 4°C de tutulma suretiyle şiddetli bir strese maruz bırakıldılar. Bu süre içinde çeşitli gruplardan toplam 8 hayvan öldü. Bu kayıplar uygulanan stresin şiddetinin yüksek olduğunun göstergesidir. Gruplar arasında sayısal eşitliğin sağlanması amacıyla deney yeni denekler eklenerek tamamlandı. Sekiz saatlik sürenin ardından oda ısısına çıkarılan sıçanların hemen hemen hepsinde gözle görülebilen pek çok değişiklik saptandı. Bir bölümü yarı baygın durumdaydı, yoğun tremorları mevcuttu. Normal aktivitelerine geri dönmeleri ancak 1 saat içinde mümkün oldu. Sıçanların çoğunda subkonjonktival kanama saptandı.

Mide ülserleri çıplak gözle, genellikle düzensiz sınırlı hemorajik veya noktasal kanama alanları şeklinde görülür. Histopatolojik olarak değişik çap ve derinlikte, yuvarlak, oval ve düzensiz mukozal defektler şeklinde gözlenir (64). Ülser klasik olarak mukozayı ilgilendiren bir hasar şeklinde tanımlanmıştır. Ancak submukoza ve kas tabakasına kadar ilerleyen büyük bir doku kaybı da görülebilir. Pek çok araştırmacı ülser kriteri olarak yüzey epitel bütünlüğünde bozulma, epitelde

dökülme, lamina propriyanın bütünlüğünde bozulma, hücre infiltrasyonu, konjesyon, hemoraji, submukozada ödem gibi histopatolojik değişiklikleri değerlendirmişlerdir (65, 127, 133). Biz de bütün gruplardaki hayvanların preparatlarını mukoza hasarı (epitelde dökülme, yassılaşıma, tabakalanma, lamina propriya hasarı dahil), konjesyon, hemoraji, hücre infiltrasyonu ve bez dilatasyonu açısından değerlendirerek skorladık. Stres uyguladığımız, tedavi almamış gruplarda değişik derecelerde olmak üzere mukoza bütünlüğünün bozulduğunu, epitelin yassılaştığını, lümene döküldüğünü, bez yapısının bozulduğunu, dejenere olan alanlarda homojen bir materyalin biriktiğini izledik. Lümende çok miktarda hücresele artık gördük. Dejenerasyon alanlarında yer yer asidofil sitoplazmalı heterokromatik yarım ay şekilli nükleuslu büyük yuvarlak hücreler gözledik. Bu değişiklikler stres grubunda çok belirgindi. Bu grubun ortalama histopatolojik skor sonuçları kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksekti ($P < 0.005$).

Stres ülserleri genellikle yuvarlak şekilli küçük lezyonlardır (çapları 1 cm'den azdır). Ülser tabanı sıklıkla kanın sindirime uğraması nedeniyle koyu kahverengidir. Mikroskopik olarak değişiklik göstermeyen çevre mukozadan keskin sınırlarla ayrılır. Yüzeysel lezyonlardan tüm mukoza katmanlarını etkileyen daha derin lezyonlara kadar geniş bir spektruma sahiptir. Derin lezyonlar bile muskularise genellikle penetre olmazlar (7). Ohno ve arkadaşları (134) stresi takip eden 60 dakikanın sonunda hasarın kendini göstermeye başladığını ve yüzey epitelinin döküldüğünü saptamışlardır. İki saat strese maruz kalmanın makroskopik olarak da saptanan değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir. Uçar ve arkadaşları (129) 72 saatlik açlığın yüzey epitelinde dökülmeye neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bir, iki ve yirmidört saat stres uygulamasından sonra ise mide bezlerinde hasar gözlenmiştir (135). Pek çok çalışmada değişik stres ülseri modellerinde yüzey epitelinde dökülme, nekroz, lamina propriyada hasar, hemoraji, hiperemi, konjesyon, lökosit infiltrasyonu, submukozada ödem ve konjesyon saptanmıştır (8, 127, 133, 136-138). Bülbüller ve arkadaşları (65) yüzey epitelinin döküldüğü alanlarda fibrin birikimi bildirmişlerdir. Biz de dejenerasyon alanlarında Masson trikrom yöntemiyle yeşil boyanan bir materyal gözledik. Bu materyal genellikle amorf olmakla birlikte yer yer fibriller özellik göstermekteydi. Bu alanların doku rejenerasyonun başlamasına bağlı

olarak bölgedeki bağ dokusu hücrelerinden salgılanan kollajen lifleri ve amorf interselüler matriksi temsil ettikleri düşüncesindeyiz.

Ülserde akut mukozal hasara bağlı olarak hücre proliferasyonunun azaldığı, hücre nekrozunun ortaya çıktığı ve apoptozun arttığı gösterilmiştir. (65, 125, 139). Stres grubunda dejenerasyon alanında gözlemlediğimiz yoğun asidofil sitoplazmalı, yarım ay şeklinde heterokromatik nükleusu bulunan hücrelerin apoptotik hücreler olduğu düşüncesindeyiz. Tedavi gruplarının hiç birinde bu hücrelere rastlamamış olmamız bu ön görüşümü desteklemekte, ayrıca tedavi protokollerimizin başarısını da ortaya koymaktadır. Strese bağlı olarak mide epitelinde artan apoptozun strese bağlı lezyonların gelişmesinde patofizyolojik açıdan önem taşıdığı öne sürülmüştür (140).

Strese bağlı olarak gelişen ülser alanında hücre infiltrasyonu gözlenir (65). Polimorf çekirdekli lökositler, inflamatuvar mediyatörlerin salarak doku hasarı oluşmasında önemli rol oynarlar (141). Ohta ve arkadaşları (142) gastrik mukozal hasar ile nötrofil infiltrasyonu arasında yakın bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Okajima ve Liu (141, 143) stres ülserinin patogeneğinde gastrik asit artışının yanı sıra nötrofil infiltrasyonunun da önemli olduğunu öne sürmüşlerdir. Aktive olan nötrofiller, elastaz gibi inflamatuvar mediyatörler salarak doku hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak bu çalışmada nötrofil infiltrasyonuna rastlamadık. Nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olan miyeloperoksidaz düzeyi stresten 8 saat sonra artış gösterir. Bu durum stres sonrası 8. saatin hemen bitiminde aldığımız örneklerde nötrofil infiltrasyonu saptamamızı bir ölçüde açıklamaktadır. Stres uyguladığımız tedavi almamış gruplarda nötrofil içermeyen, başlıca lenfositlerden oluşan hücre infiltrasyonuna yer yer rastladık. Hücre infiltrasyonu strese bağlı mukoza hasarında beklenen bir bulgudur.

Gastrointestinal kanalda epitel yüzeyini kaplayan mukus önemli bir koruyucu tabakadır. Mukus tabakasını oluşturan temel bileşenler glikoproteinler, musinler ve sudur. Mide mukozasında iki tip musin salgılanır. Yüzey mukus hücreleri MUC5AC, boyun mukus hücreleri MUC6 üretirler. Gastrik mukozayı saran mukus dışta gevşek ve içte daha sıkı mukus olmak üzere iki tabaka şeklinde bulunur. Aşındırıcı etkenlere karşı mukozasının korunması için sıkı mukus tabakası önemlidir. Mukus tabakasının kalınlığı, salınan musin miktarına, erozyon derecesine ve proteolitik degradasyona

bağlıdır (144). Dekanski ve arkadaşları (145) mukus biyosentezinin inhibisyonu ile gastrik mukozal hasar meydana geldiğini göstermişlerdir. Özellikle açlık ve soğuk stres uygulamalarının mukus içeriğini daha çok azalttığı gözlenmiştir. Strese maruz kalmış Wistar erkek sıçanların gastrik mukus miktarı kayda değer bir şekilde azalmıştır (143, 144). Bizim çalışmamızda da strese maruz kalan deneklerin midelerinde yüzeyde ve bez epitelinde zayıf boyanma izlendi. Özellikle yüzeysel mukusun kalınlığı belirgin derecede azalmıştı, bazı alanlarda bulunmuyordu. Zhan ve arkadaşları (146) gastrik bikarbonat salgısının inhibisyonunun gastrik bariyerde hasar oluşturduğunu ve gastrik mukozal bariyer boyunca H^+ geçirgenliğinin arttığını göstermişlerdir. Stres oluşturulan gruplarda stres süresi arttıkça gastrik asit sekresyonu artarken gastrik alkali sekresyonun azaldığını ve mukus jel tabaka kalınlığının özellikle 2 ve 4 saatlik stres gruplarında azaldığını saptamışlardır. Mukus jel tabakanın kalınlığı ile ülser indeksi arasında negatif korelasyon gözlemişlerdir.

Klinik ve deneysel çalışmalar egzersiz, açlık, kimyasal maddeler, soğuk ve hareketsizlik gibi bir çok stres modelinde serbest radikal oluşumunun arttığı ve bu radikallerin de lipid peroksidasyonunu uyardığını göstermiştir (6, 8, 87, 122-124, 126, 128, 129, 147-153). Lipid, hücreleri ve hücrel organelleri sınırlayan membranın önemli bir bileşenidir. Membran lipidlerinin oksidatif mekanizmalarla bozulması lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşerek bir seri reaksiyon sonucu bozulmaları ve lipid hidroperoksidlerin oluşmasıdır (149). Serbest radikallere bağlı gelişen hasarın tespitinde önemli bir göstergedir. Lipit peroksidasyonu; membran akışkanlığında azalmaya, membran fonksiyonlarında bozulmaya, membran reseptörlerinde ve enzimlerinde inaktivasyona, membran permeabilitesinde artışa ve özellikle hücre içi kalsiyum seviyelerindeki artışa yol açarak hücrenin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozar (154). Peroksidasyon sonucunda lipid hidroperoksidler, lipid epoksidler, epoksi alkoller ve malondialdehit (MDA), etan, pentan gibi kısa zincirli bileşikler ile 4-hidroksi-nonenal (4-HNE) oluşur (155). Biyolojik sistemlerde MDA üreten tek mekanizma lipid peroksidasyonudur. Malondialdehit, lipid peroksidasyonunun ana ürünü değildir, ancak tipik bir parçalanma ürünüdür (156). Stres ülserinde nötrofiller, serbest radikallerden biri olan süperoksit radikallerini üretirler. Süperoksit radikalının anyonu hücrel lipidlerle

tepkimeye girerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar (148). Shian ve arkadaşları (150) deneklere uygulanan stresten 2 saat sonra lipid peroksidasyonunun arttığını gözlemlemişlerdir. Gastrik mukozal hasar lezyonlarının patogeneğinde lipid peroksidasyonunun önemli bir rolü vardır. Kwiecien ve arkadaşları (151, 152) yaptıkları iki farklı çalışmada stres uygulanan deneklerin MDA düzeylerinin kontrolün 3 katına çıktığını saptamışlardır. Stresle beraber artan serbest radikaller ve baskılanan antioksidan sistemler sonucunda lipid peroksidasyonunun geliştiğini rapor etmişlerdir. Membran ve hücre hasarı lipid peroksidasyon yoluyla gerçekleşir (153). Stresten sonraki 1.saatten itibaren lipid peroksidasyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (153, 157). Demirbilek ve arkadaşları (127) 72 saat aç bırakılan, 4 derecede 4 saat immobilize edilen deneklerde MDA düzeyini yüksek bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda strese bağlı olarak mide doku MDA düzeylerinin arttığını saptadık. Kontrol grubunun ortalama doku MDA seviyesi 0.73 ± 0.05 iken; stres uygulanmış grubun MDA seviyesi 0.88 ± 0.02 idi. Stres uygulanmış grubun MDA seviyeleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P < 0.05$).

Çeşitli hasarlayıcı etkenlere karşı hücreler kendilerini korumak için çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bunlardan en önemlileri hücre içi antioksidan enzim sistemleridir. Strese bağlı lipid peroksidasyonu hasarını önlemek için; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi etkinlikleri kanıtlanmış endojen enzimler yanı sıra eksojen olarak verilen antioksidan etkinliğe sahip maddelerin de faydalı olduğu kanıtlanmıştır (154). En önemli antioksidan enzim süperoksit dismutazdır. Bu enzim süperoksit radikalini daha zararsız bir bileşik olan hidrojen peroksit'e dönüştüren tepkimeyi katalizler. Hidrojen peroksit de katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile ayrıştırılır. Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrışmasını hızlandıran bir enzimdir. Hidrojen peroksit metabolizmasının ikinci yolağı glutatyon peroksit yolağıdır. Bu enzim glutatyon redüktazla işbirliği yapar. Glutatyon peroksidaz ile hidrojen peroksit suya indirgenirken, aynı zamanda intraselüler glutatyon (GSH) da okside glutatyon (GSSH) dönüştürülür (148).

Oksidatif hasar; oksidatif strese neden olan etkenle hücresel antioksidan savunma sistemlerinin arasındaki dengenin; zararlayıcı ajanlar lehine bozulması sonucunda ortaya çıkar. Başka bir deyişle; antioksidan enzim sistemlerinin

yetersizliğinin bir göstergesidir. Hasarlayıcı moleküller bu enzimlerin hücre içindeki oluşum mekanizmalarını da bir süre sonra bozarlar. Bu nedenle hücre bir süre sentezlendiği antioksidan enzim miktarını arttırarak kendini savunmaya çalışsa da; sentez fonksiyonu durunca hasar kaçınılmaz olur. Stresin antioksidan enzimlerde oluşturduğu değişikliklerle ilgili çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumlu değildir. Bunda, uygulanan stresin tipi, stresin süresi, kullanılan denek cinsi, incelenen doku tipi gibi çeşitli faktörler etkili olabilmektedir. Hatta aynı hayvanda farklı iki organ arasında bile antioksidan enzimlerinin seviyeleri veya aktiviteleri arasında farklılık görülebilmektedir.

Çalışmamızda, stres uyguladığımız gruplarda doku GSH seviyelerinde ve GSH-Px ve SOD aktivitelerinde azalma, CAT aktivitelerinde ise artış saptadık. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bazı çalışmalarda doku SOD aktivitelerinde (68, 148, 151, 152), GSH-Px aktivitelerinde (158) ve GSH seviyelerinde (159-163) düşüş, CAT aktivitelerinde ise artış (142, 163) saptanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda SOD aktivitelerinde artış (127, 142, 159, 164, 165), CAT aktivitesinde düşüş bildirilmiştir (162, 164-166).

Yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar; antioksidan enzim sistemini değerlendirmede birden çok antioksidan enzim seviyesini saptamanın önemini vurgulamaktadır. Her bir enzimin oksidatif ajana karşı cevabı farklı olabilmektedir. Aynı dönemde bir enzim aktivitesini kaybetmişken; diğeri hala yüksek aktivite göstermektedir. Bu şekilde hücre içi antioksidan enzim seviyeleri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmaktadır. Çalışmamızda aynı dönemde SOD, GSH-Px aktivitelerinin ve GSH seviyelerinin düşük, CAT aktivitesinin yüksek olması bu durumu ifade etmektedir.

Kontrol grubumuz ve normal diyet gruplarımızda sıçanlar stres sonrasında 7 gün süre ile sadece normal rat pellet yemi ile beslenmişlerdir. Normal diyet grubumuzdaki hayvanların preparatlarında mukoza, submukoza, muskularis ve seroza genellikle normal histolojik görünümdeydi. Ancak yer yer mukoza harabiyeti ve lümende parçalanmış doku artıkları gözlemlendi. Normal diyet grubunda dejenerasyon alanların yüzeyinde fibroblast içeren bağ dokusu görülürdü. Bu grupta PAS-Alsiyan blue yöntemiyle epitel yüzeyinde genellikle pozitif bir boyanma gözlenmedi. Masson trikrom boyamalarında ise dejenerasyon alanında yeşil bir amorf madde izlendi.

Toplam histopatolojik skor kontrol grubunda 1.5 ± 0.22 iken, stres uygulanan grupta 7.0 ± 0.57 ($P < 0.005$), stres uygulamasından sonra normal diyet tabii tutulan grupta ise 4.00 ± 0.17 idi. Stres grubu ile stres + normal diyet grubu arasında ($P < 0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu düşüş, tedavi edici herhangi bir ajan uygulanmamış olsa bile, stres sonrası 7 gün içinde dokunun kendi kendini onarması sonucu gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir. Nitekim doku MDA değerlerinde de stres uygulanmış gruba oranla düşüş gözlemlendi. Ayrıca SOD ve GSHPx aktiviteleri ve GSH seviyesinde artış görüldü.

Maydanoz (*Petroselinum crispum*) yüzyıllardan beri Türk mutfağında yemek ve salatalara tat ve koku vermek için kullanılan aromatik bir antioksidan bitkidir (101). Bu bitkiyi oluşturan karakteristik bileşenler: uçucu yağlar (apiol, miriszticin, limonene, eugenol), flavonoidler (apiin, luteolin, apigenin glikozitleri, quercetin), karotenoidler, askorbik asit, tokoferol, cumarineler (bergapten, imperatorin), taninler, triterpenes, steroller (102-107) dir. Yapraklar vitamin (A, C, K), demir, potasyum, kükürt, kalsiyum, magnezyum ve klorin yönünden zengindir (102). Özellikle flavonoid içeriğinden dolayı güçlü bir serbest radikal süpürücüsüdür (108). Flavonoidler, gastrointestinal sistemde anti-sekretuar, antioksidan, anti-ülser ve sitoprotektif etki gösterirler. Yapılan deneysel çalışmalar maydanozun anti-hiperglisemik, anti-hiperlipidemik, antikoagulant, antioksidan, anti-mikrobiyal ve laksatif aktiviteleri olduğunu göstermiştir (106). Maydanoz, OH^- ve 2,2-diphenyl-1-picrylhdrazil (DPPH) serbest radikalini süpürür, lipid peroksidasyonunu azaltır (110).

Biz de çalışmamızda, maydanoz uyguladığımız grupta histopatolojik hasar skorunun stres uygulanan gruba oranla anlamlı derecede düştüğünü saptadık ($P < 0,05$). Bu grubun histopatolojik skoru normal diyet grubuna oranla da düşüktü. Hücre hasarı göstergesi olan MDA düzeyleri de normal diyet grubuna oranla düşüktü. Bu değerlerin normal diyet grubuna oranla düşük olması diyetle maydanoz katkısının önemini vurgulamaktadır. Değişik ülser modellerinde tannin, triterpenes, streol ve flavonoid içeren maydanoz gibi pek çok bitkinin, gastrik mukusu yenilediği ve MDA düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (107, 167, 168, 169). Bizim çalışmamızda da maydanoz uygulanmış grubun MDA seviyeleri sadece stres uygulanmış grubun MDA seviyelerinden düşüktü ($P < 0.05$). Strese bağlı ülserde flavonoid içerikli

bitkilerin CAT ve SOD aktivitelerinin arttırdığı rapor edilmiştir (168, 169). Maydanozdan zengin diyetle beslenmiş hayvanların ortalama CAT ve SOD aktiviteleri ve GSH seviyeleri ülser grubuna ve normal diyet grubuna oranla yüksekti. Maydanozun CAT aktivitesinde yol açtığı artış özellikle dikkat çekiciydi. Çalışmamızın hücre içi antioksidan enzimlerle ilgili sonuçların maydanozun antioksidan enzim sistemini kuvvetle de desteklediğini göstermektedir. Nitekim literatürlerde daha çok maydanozun flavonoid içeriğinden dolayı enzim sistemini desteklediği rapor edilmiştir (167-174).

Bu grupta PAS boyama yöntemiyle bez hücrelerinin bazılarının sitoplazmalarında, yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmalarında ve yüzeyde pozitif boyanan sekresyon ürünü görüldü. Bu tabakanın bazı alanlarında oldukça kalın seyrettiği gözlemlendi. Al-Howiriny ve arkadaşları (107) stres ülseri oluşturulan deneklerde maydanoz uygulaması ile mukus salgısının düzeldiğini saptamışlardır.

Hücre içi antioksidan enzimlere ek olarak organizmada enzim olmayan endojen antioksidanlar da vardır. Bunların en önemlilerinden biri melatonin hormonudur. Melatonin, esansiyel bir aminoasit olan triptofandan elde edilen, pineal bez ve gastrointestinal sistem organlarından üretilen en önemli indoleamindir. Konturek ve arkadaşları (87) fizyolojik koşullarda mitokondriyonlarda az miktarda serbest oksijen radikallerinin oluştuğunu, ancak bunların hücre içi doğal süpürücüler, antioksidanlar ve melatonin tarafından bertaraf edildiğini bildirmişlerdir. Bu miktar haddinden fazla artarsa sistem bu serbest radikallerle baş edemez hale gelir. Koruma ROS türlerinin süpürülmesi, lipid peroksidasyonun önlenmesi, nötrofil infiltrasyonunun ve sitotoksitesinin azaltılması ile gerçekleştirilir. Melatonin direkt olarak bu serbest radikalleri süpürür ve indirek olarak da SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim aktivasyonunu stimüle eder. Lipid membranlarını stabilize ederek, dokularda lipid peroksidasyon sonucu oluşan oksidatif hasarı önlemektedir. İnole protein yapısındaki hormonlar lipofilik olduğu için membranları kolaylıkla geçerek hücreleri korurlar (84, 87, 88).

Biz de çalışmamızda stres sonrası 7 gün süre ile melatonin uyguladığımız sıçanlarda mide duvarının histolojik tabakalarının genellikle normal görünümde olduğunu saptadık. Ancak yer yer epitelde yassılaşıma, dökülme ve tabakalanma gördük. Bu grubun ortalama histopatolojik skoru stres grubuna oranla istatistiksel

olarak düşüktü ($P < 0.005$), hatta lansoprazol uygulanan gruba eşitti. Lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA değerlerinde de stres grubuna göre anlamlı derecede düşüş saptandı ($P < 0.05$). Antioksidan enzimlerinden SOD ve GSH-Px aktivitesinde ve GSH seviyesinde de artış görüldü. Bu sonuçlar melatoninin hücreyi strese bağlı hasardan koruduğunu ve hücre içi antioksidan enzim sistemini desteklediğinin göstergesidir. Benzer şekilde daha önce yapılan çalışmalarda melatoninin MDA düzeylerini düşürdüğü, SOD aktivitesini ve GSH seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (88, 152, 173).

Pek çok ülser modelinde melatoninin serbest radikal süpürücü, sitoprotektif ve antienflamatuar özellikleri bildirilmiştir (87, 88, 134, 173-177). Çalışmalar stres ülserinden korunmada melatoninin glutatyondan ve H_2 reseptör blokeri ranitinden daha etkili olduğunu, ancak proton pompa inhibitörü olarak kullanılan omeprazolden daha az etkili olduğunu göstermiştir (89, 172). Bandyopadhyay ve arkadaşları (178) 2002 yılında yaptıkları çalışmada melatoninin etkinliğinin (%90) lansoprazol ile benzer, ranitidinden daha yüksek olduğunu, 2006 yılında yaptıkları çalışmada (174) ise ülser tedavisinde kullanılan ilaçlara ek olarak melatonin uygulamasının ilaçların etkililiğini arttıracak ve yan etkilerini azaltacağını bildirmişlerdir. Yüksek dozda alkol verilen domuzlarda 4 hafta süre ile melatonin uygulamasının gastrik ülser insidansının azalttığı gösterilmiştir (176). Bandyopadhyay ve arkadaşları (85) 60 mg/kg melatonin hormonunun OH^- radikalini %88 oranında süpürdüğünü saptamışlardır. Biz de bu çalışmalara benzer şekilde melatoninin etkili bulduk. Ülser indeksi melatonin grubunda stres grubuna oranla anlamlı derecede düşüktü ($P < 0.005$). Melatonin uygulanan grupta mukozanın nerdeyse kontrol grubuna benzer şekilde iyileştiğini gözlemledik. Yapılan pek çok çalışmada stres oluşturulan deney gruplarında yüksek bulunan ülser indeksinin melatonin uygulaması ile düştüğü saptanmıştır (85, 87, 88, 173-175). Brozowski ve arkadaşları (88) melatonin hormonunun etkinliğini saptamak amacı ile pinealektomi yaptıklarını deneklerde, gece/gündüz döngüsünün strese bağlı ülserin iyileşmesinde önemli rolü olduğunu saptamışlardır. Bubenik (177) melatoninin gastrointestinal sistem (GIS) boyunca mukozadaki enterokromaffin hücreler tarafından salgılandığını bildirmiştir. GIS’de salgılanan melatonin, plazmadaki melatonininden 10-100 kat fazladır. Ancak çarpıcı olan GIS’den salınan total melatonin miktarının pineal bezden salgılanan

melatonininden 400 kat daha fazla olmasıdır. GIS'de ki melatoninin endokrin, parakrin, otokrin ve lüminal etkileri olduğunu bildirmiştir. Biz de bu amaçla deneklerimize melatonin uygulamasını günlük rutin olarak saat 17:00'de uyguladık.

Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir. Gastrik mukozal kan akımının gastrik mukozal hasara karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu ve lokal olarak salıverilen prostaglandinler, nöropeptidler ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör mediatörlerin mukozal direnci sağlamada önemli etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür (1, 176, 178, 179). Çeşitli gastrointestinal nöropeptidlerin gastroprotektif etkilerinde ekstrinsik afferent nöronların stimülasyonu gereklidir. Gastrik mukoza herhangi bir nedenle hasara uğradığında ekstrinsik afferent nöronlar aktive olup bir acil yardım sistemi oluştururlar. Bu kemosenitif afferentler spesifik olarak kapsaisin ile aktive edilmektedir. Kapsaisine-sensitif afferentlerin homeostatik etkilerinin çoğuna mide duvarındaki periferik uçlarından salınan peptidler ile ulaşılır. Bu afferentler stimüle olduklarında gastrik kan akımını artırır, mukozal defans ve tamir mekanizmalarını aktive ederler (1). Gastrik kan akışı asidin uzaklaştırılmasından ve bikarbonat iyonunun sağlanmasından sorumludur. Mukoza tarafından oluşturulan prostaglandinler de mukus ve bikarbonat yapımını, gastrik kan akımının ve gastrik asit salgılanmasını etkilemektedir (180). Melatonin hormonunun özellikle prostaglandinlerin ve nitrik oksitlerin miktarını artırarak ülser iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (181). Bu durumda, melatonin prostaglandinlerin yapımını stimüle ederek indirekt olarak mukus bariyerine katkıda bulunuyor olması kuvvetle muhtemeldir. Bubenik (177) melatoninin gastrik kan akışını düzenlediğini, hidroksil radikallerini süpürdüğünü, immunitiyi arttırdığını ve antioksidanların etkinliklerini arttırdığını bildirmiştir. Melatonine bağlı olarak gastrik kan akımının düzenlenmesi, mukus salınımını düzenliyor olabilir. Nitekim biz de çalışmamızda, melatonin uyguladığımız grupta PAS-alsiyan mavisi boyama yöntemiyle epitel yüzeyinde kalın bir mukus tabakası izledik.

Stres ülseri tedavisinde H₂ reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) klinik olarak kullanılan ilaçlardır (63). Lansoprazol, pariyetal hücrelerdeki H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe eden bir proton pompa inhibitörüdür. Bu şekilde enzimin inhibisyonu ile aşırı H⁺ iyonunun lümenine verilmesi engellenir (60, 112, 182).

Lansoprazol, düşük pH'a duyarlı olması nedeniyle enterik kaplamalı kapsül veya tablet şeklinde formüle edilmiştir. Gastrik iyileşmede 30 mg'lık (%93) oral dozun 15 mg'lık (%83) doza göre daha etkin olduğu saptanmıştır (60, 111, 183). Deneysel ülser modellerinde lansoprazolün gastrik ülseri tedavi etme kapasitesi, başlıca asit salgısını ve gastrik pepsin miktarını baskılama (184-185) ve OH⁻ radikalini süpürme etkisine bağlıdır (85, 186, 187). Ayrıca prostaglandin (188-190), mukozal sülfidril bileşikleri (GSH gibi sülfidril bileşikler) (189, 191) ve iyileşme sürecinde fibroblast büyüme faktörü seviyelerinde yol açtığı artış da iyileştirici etkisine katkı sağlamaktadır (192-194). Farklı iki proton pompa inhibitörü olan omeprazol ve lansoprazolün karşılaştırılması ile ilgili çalışmalarda gastrik ülseri iyileştirmedeki etkinliklerinin benzer olduğu rapor edilmiştir (186, 192, 195). Son yıllarda yapılan çalışmalarla her iki ajanın anti-sekretuar ve antioksidan özellikleri saptanmıştır. Gastrik iyileşmedeki etkinlikleri serbest oksijen radikallerini süpürmelerine, gastrik mukozal epitel ve endoteli korumalarına bağlanmıştır (114). Lansoprazolün etkinliğinin H₂ antagonistlerinde olan ranitidinden, famotidinden, rebamipide ve cimetidine'den daha yüksek olduğu bilinmektedir (111, 112, 193, 194). Nakamura ve arkadaşları (196) lansoprazolün, etanolle oluşturulan ülserin tedavisinde özellikle mikrovasküler ve bağ doku rejenerasyonunun arttırdığını göstermişlerdir. Hem kısa, hem de uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilen bir ilaçtır (60, 113).

Biz de çalışmamızda, lansoprazol uyguladığımız grupta histopatolojik hasar skorunun stres uygulanan gruba oranla anlamlı derecede düştüğünü saptadık (P<0.005). Konjesyon ve bez dilatasyonuna rastlamadık. Morini ve arkadaşları (197) yaptıkları iki farklı deneysel ülser modelinde lansoprazolün gastrik mukozayı koruduğunu saptanmışlardır. Blandizzi ve arkadaşları (189) yaptıkları çalışmada etanol ve hemorajik şokla oluşturulan ülser modelinde lansoprazol uygulamasının gastrik hasarı azalttığını gözlemlemişlerdir. Çalışmalarda ülserde gastrik mukusun azaldığı ve lansoprazol uygulamasından sonra mukusun arttığı saptanmıştır (189, 198). Bu çalışma ile lansoprazolün gastrik mukozal hasarı tedavi edici etkisinin, asit salgısını azaltmasından çok salgılanan mukusu arttırmasına bağlı olduğu kanısına varmışlardır. Nakamura ve arkadaşları (193) mukus, hücre artıkları ve proteinlerden oluşan "mucoid cap" adı verilen yapının miyofibroblastlarla olan ilişkisinin gastrik iyileşmede önemli olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar lansoprazol ile

iyileşmenin ilk dönemlerinde asit baskılanmasının önemli olduğunu ancak uzun vadede iyileşmenin tam gerçekleşebilmesi için gastrik mukozal defans mekanizmaların devam ettirilmesi gerektiği kanısına varmışlardır. Biz de çalışmamızda lansoprazol uygulaması ile mukus miktarının arttığını gözlemledik. Bu tabakanın bazı alanlarda oldukça kalın olduğunu gördük.

Çalışmamızda GSH seviyesi ve SOD, GSHPx aktivitesi düştü. Lansoprazol uygulaması ile stres grubuna göre MDA seviyesi ve CAT aktivitesinde düşüş ve diğer parametrelerde artış saptadık. Yine de CAT aktivitesi kontrol grubundan daha yüksekti. Etanol ile oluşturulan ülserde MDA ve SOD değerlerinin arttığı, CAT, GSH ve GSHPx değerlerinin azaldığı rapor edilmiştir. Lansoprazol uygulamasının ise MDA ve SOD değerlerini azalttığı; aksine CAT, GSH ve GSHPx değerlerini arttırdığı gösterilmiştir (191, 199). Yapılan çalışmalarda lansoprazolün özellikle GSH gibi sülfidril bileşiklerin miktarını artırarak gastrik hasarı engellediği gösterilmiştir (189, 190, 200). Koç ve arkadaşları (96) indometezin ile oluşturulan ülserde SOD değerinin arttığını göstermişlerdir. Nitekim lansoprazolün antioksidan sistemi desteklediği bilinmektedir (187, 191, 199).

Beta-karoten, yediğimiz meyvelerde, tahıllarda, sebzelerde (havuç, yeşil bitkiler, bal kabağı, ıspanak) ve yağda bulunan bir antioksidan karotenoiddir (17, 92). Beta-karotenin gastrik mukoza hasarını bastırdığı gösterilmiştir. Sentetik karotenlerin etkinliğinin doğallara oranla daha az olduğu bildirilmiştir (95, 99, 100). Karotenoidler serbest radikalleri etkisiz hale getirmek için dönüşme, toplayıcı ve bastırıcı etki gösterirler. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağ sayısı onun süperoksit bastırıcı etkisi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle beta karoten ve diğer karotenoidler bilinen en etkili süperoksit bastırıcılarıdır (97). Singh ve arkadaşları (201) indometezin ile oluşturulan ülser modelinde 100 mg/kg beta karotenin ülser indeksini azaltırken, antioksidan enzim düzeylerini arttırdıkları saptanmışlardır. Çalışmamızda da beta karoten uygulanmış grupta SOD, GSH-Px ve GSH seviyelerinin artması bu bilgiyi doğrulamaktadır. Vineze ve arkadaşları (202) HCl ile oluşturdukları ülser modelinde 10 mg/kg beta karotenin gastrik mukozal hasarı engellediğini, ancak SOD aktivitesini arttıramadığını saptamışlardır.

Karotenoidlerin, peroksil radikallerine karşı süpürücü etkileri lipid peroksidasyonundan korunma mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır (97, 201).

Biz de çalışmamızda bu etkisinin göstregesi olarak beta karoten uygulanmış grupta MDA düzeyinin düştüğünü gördük. Nitekim bu grubun histopatolojik skoru da stres grubuna oranla daha düşüktü ($P < 0.05$). Ancak Vincze ve arkadaşları (202) HCL ile oluşturulan ülser modelinde değişik dozlarda uygulanan beta karotenin MDA düzeylerinde değişime yol açmadığını rapor etmişlerdir.

Vitamin C olarak bilinen askorbik asit hem kendi başına hem de GSH ve vitamin E ile etkileşerek serbest radikalleri süpürür. Askorbik asit elektron kaybederek daha kararlı bir serbest radikale dönüşür (92, 96, 203, 204). Askorbik asidin serbest radikallerden superoksidi, hidrojen peroksiti, hipokloridi (nötrofillerdeki miyeloperoksidaz yolu ile H_2O_2 ve Cl tepkimesi ile), hidroksil radikalini, peroksitleri ve nitrojen türlerini süpürdüğü saptanmıştır (91, 93, 205). Bu ajanın aynı zamanda aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan serbest radikallerin süpürülmesi ile nötrofillerin endotele yapışmasını da engellediği bilinmektedir (206). Gastrik mukozada ve akciğerde aktif lökositlerdeki reaktif oksijenleri süpürücü ve lipid peroksidasyonu azaltıcı etki gösterir (93). Askorbik asidin hücrenel komponentleri ve hücre membranlarını serbest radikallerden korudukları ispatlanmıştır. Hidrofobik kompartımanları da vitamin E ile etkileşerek korumaktadır (204).

Değişik yöntemlerle oluşturulan ülser modellerinde askorbik asitin gastrik ülserle karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (94-96). Kronik alkol alınımı ile midede oksidatif stresin arttığı saptanmıştır. Askorbik asit zararlı olan bu bileşikleri nötralize eder (96). Glavin ve arkadaşları (207) iki saat süre ile soğuk stres uygulanmış sıçanlarda l-askorbik asit uygulamasının gastrik ülser insidansını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. Konturek ve arkadaşları (208) askorbik asit katkılı aspirinin bile gastrik mukozaya daha az zarar verdiğini göstermişlerdir. Hemorajik şokla hasar gören gastrik mukozadaki enerji açığının askorbik asit tarafından engellendiği ve gastrik kanamanın azaldığı da rapor edilmiştir (209). Biz de çalışmamızda, askorbik asit uyguladığımız grupta histopatolojik hasar skorunun stres uygulanan gruba oranla anlamlı derecede düştüğünü saptadık ($P < 0.05$). Ancak bu gruba ait preparatlarda epitelde yer yer bozulma ve bez dilatasyonu gördük. Hung ve Neu (210) 5 gün aç bırakılan sıçanlarda ortaya çıkan ülserlerde askorbik asit uygulaması ile gastrik hasarın azaldığını saptamışlardır. Askorbik asit uygulamasının mukus miktarını

arttırdığını gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da askorbik asit uygulaması ile MDA seviyesi ve ülser indeksi düştü. Yüzeyde PAS-Asiyan mavisi tutulumu gözlemlendi. Koç ve arkadaşları (96) askorbik asit uygulaması ile SOD ve GSHPx aktiviteleri ile GSH seviyelerinde artış, MDA seviyesi ve ülser indeksinde düşüş saptamışlardır.

Serum fizyolojik grubumuzda stres sonrasında 7 gün süre ile sadece normal pellet yemi ile beslenmişlerdir. Bu gruptaki hayvanların preparatlarında mukoza, submukoza, muskularis ve seroza genellikle normal histolojik görünümdeydi. Ancak yer yer mukoza harabiyeti ve lümeninde parçalanmış doku artıkları gözlemlendi. Aynı zamanda yer yer epitel hücrelerinde yassılaşıma ve tabakalanma, mide bezlerinde belirgin dilatasyon ve lamina propriyada konjesyon görüldü. Bu grubun PAS-Asiyan blue boyamalarında genellikle yüzeyinde pozitif bir boyanma gözlenmedi. Masson trikrom boyamalarında ise dejenerasyon alanında yeşil bir amorf madde izlendi. Histopatolojik skor stres sonrası serum fizyolojik uygulanan grupta 4.00 ± 0.001 idi. Benzer şekilde hiçbir tedavi edici ajan kullanılmayan stres + normal diyet grubundaki histopatolojik skor da $4.00 + 0.17$ idi. Stres grubu ile stres + serum fizyolojik grubu ve stres ile stres + normal diyet grubu arasında ($P < 0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu düşüşün, tedavi edici herhangi bir ajan uygulanmamış olsa bile, stres sonrası 7 gün içinde dokunun kendi kendini onarması sonucu gerçekleşmiş olduğunu düşünüyoruz. Nitekim doku MDA değerlerinde de stres uygulanmış gruba oranla düşüş gözlemlendi. Ayrıca SOD ve GSHPx aktiviteleri ve GSH seviyesinde artış görüldü.

Sonuç olarak, maydanoz dahil uyguladığımız tüm ajanların strese bağlı olarak ortaya çıkan gastrik mukozal hasarı azalttığı gözlemlendi. Tedavi edici ajanların histopatolojik skor, MDA ve GSH seviyeleri ile CAT, SOD ve GSHPx aktiviteleri üzerindeki etkinlikleri tablo 10'de sıralanarak özetlenmiştir.

Tablo 10. Tedavi edici ajanların histopatolojik skor, MDA ve GSH seviyeleri ile CAT, SOD ve GSHPx aktiviteleri üzerindeki olumlu etkileri sıralanarak gösterilmiştir.

Histopatolojik skor	→ 1	Lansoprazol/Melatonin	2	Maydanoz	3	Beta-karoten	4	Askorbik asit	5	
MDA	→ 1	Askorbik asit	2	Lansoprazol	3	Maydanoz	4	Beta-karoten	5	Melatonin
CAT	→ 1	Maydanoz	2	Melatonin	3	Lansoprazol	4	Beta-karoten	5	Askorbik asit
SOD	→ 1	Askorbik asit	2	Maydanoz	3	Melatonin	4	Lansoprazol	5	Beta-karoten
GSHPx	→ 1	Askorbik asit	2	Lansoprazol	3	Beta-karoten	4	Melatonin	5	Maydanoz
GSH	→ 1	Askorbik asit	2	Maydanoz	3	Beta-karoten	4	Melatonin	5	Lansoprazol

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda açlığa, soğuğa ve hareketsizliğe maruz bırakılan Wistar albino erkek sıçanlarda oluşturulan deneysel stres ülseri modeli ile histolojik ve biyokimyasal olarak antioksidan özellikleri bilinen maydanoz, melatonin, beta-karoten ve askorbik asitin gastrik mukozal hasarı azalttığını gözledik. Uyguladığımız tüm tedavi edici ajanların strese bağlı olarak ortaya çıkan gastrik hasarın giderilmesinde hücrel antioksidan savunma sistemini destekleyerek yararlı olduğu düşüncesindeyiz. Diyete eklenecek olan taze maydanozun antioksidan etkilerinden ülser tedavisinde ilaçlara ek olarak yararlanılabilir. Beta-karoten, askorbik asit ve melatonin uygulamaları da ülser tedavisine katkılar sağlayabilir. Yeni tedavi protokolleri oluştururken bu ajanlardan yararlanılabilir

7.KAYNAKLAR

1. Büyükçöşkun, N. (2002). Stres ülseri ve nöropeptidler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28 (3), 109-113.
2. Karasu, Z. (2001) Stres ülseri ve profilaksi. *Ege Tıp Dergisi*, 40 (2), 127-130.
3. Mocan Kuzey, G. (2007). *Temel Patoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi.
4. Atalay, F. (1986). **Sıçanlarda stres ülserine verapamil'in etkisi**. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara.
5. Güzel, C., Kanay, Z., Önen, A., Kurt, D., Denli, O., Canoruç, F. (1999). The effects of octreotide on gastric lesions and gastric mucosal barrier in rats which applied stres. *The Turkish Journal of Gastroenterology, Volume 10, No:2*, 112-114.
6. Şahin, E., Gümüşlü, S. (2007). Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: Comparison of three stres models (immobilization, cold and immobilization-cold). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34, 425-431.
7. Robbins, SL, Kumar, V., Cotran, RS. (2003). *Temel Patoloji (7.bs.)* (Uğur Çevikbaş, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
8. Zengin UIakoğlu, E., Gümüşttaş, MK., Belce, A., Altuğ, T., Kökoğlu, E. The relationship between endogenous glutathione depletion and energy metabolism in stress-induced gastric mucosal injury. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (3): 127-131.
9. Altınışık, M. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim: 18 Aralık 2008, <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>
10. Kayalı, R., Çakatay, U. (2004). Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları, *Cerrahpaşa J Med*; 35, 83-8.
11. Turna, G. (2008). **Ehrlich asit solid tümör model oluşturulmuş farelerde thymus sipyleus ve taurinin karaciğer MDA, glutatyon, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkileri**. Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

12. Burçak, G., Andica, G. (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35 (4),159-169.
13. McGarry, JD., Foster, DW. (1980). Regulation of hepatic fatty acid oxidation and keton body formation. *Annu Rev Biochem*, 49, 395-420.
14. Pesayre, D., Berson, A., Fromenty, B., Mansouri, A. (2001). Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Dis*; 21(1), 57-69.
15. Grishko, V., Xu, M., Ho, R., Mates, A., Watson, S., Kim, JT., Wilson, GL., Pearsall, Iv AW. (2009). Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes. *J Biol Chem. Feb 4*, 284, 9132-9139.
16. Chaturvedi, R., Cheng, Y., Asim, M., Bussière, FI., Xu, H., Gobert, AP., Hacker, A., Casero, RAJr., Wilson, KT. (2004). Induction of polyamine oxidase 1 by Helicobacter pylori causes macrophage apoptosis by hydrogen peroxide release and mitochondrial membrane depolarization. *J Biol Chem. Sep 17*;279(38), 40161-73.
17. Valko, M. ve diğerleri. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44–84.
18. Şimşek, F. (1999). Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr*, 8, 42-47.
19. Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 64, 97-112.
20. Mates, J.M. ve diğerleri. (1999). Antioxidant enzymes and Human Diseases. *Clinical Biochemistry, Vol 32, No.8*, 595-603.
21. Konukoğlu, D., Akçay, T.(1995). Glutasyon Metabolizması ve Klinik Önemi. *T Klin Tıp Bilimleri*, 15, 214-218.
22. Aksoy, Y. (2002). Antioksidan Mekanizmada Glutasyonun Rolü. *T Klin J Med Sci*, 22,442-448.
23. Sharp, E.P., La Regina, M.C.(1998). A volume in the laboratory animal pocket references series The Laboratory Rat. London: CRC Press
24. Arıncı, K., Elhan, A. (2001). *Anatomi I.Cilt*. Ankara: Güneş Kitabevi.

25. Dugdale, D.C. (2009). Stomach. National Library of Medicine Ağ sitesi. Medline plus ansiklopedisi. Erişim: 15/04/2010 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19223.htm>.
26. Kuran, O. (1983). *Sistematik Anatomi*. İstanbul: Filiz Kitabevi.
27. Dere, F. (1999). *Anatomi Atlası ve Ders kitabı II Cilt*. Adana: Nobel Tıp Kitabevi.
28. Seeley, R.R., Tate, P., Stephens, T.D. (2004). *Anatomy and Physiology*. New York: McGraw-Hill Companies
29. Barlow, Z. Cairl, B. (2010). Rat Anatomy. Erişim: 04.04.2010, University of Massachusetts Amherst Ağ sitesi: http://intro.bio.umass.edu/manual/index.php/Rat_I
30. Ekinci, N. (2010). Deney Hayvanları Anatomisi. 22-30 Ocak 2010 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu Sunumu. İnönü Üniversitesi, Malatya.
31. Williams, P.L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L.H. (1989). *Gray's Anatomy (34.ed.)*. London Churchill Livingstone.
32. Moore, K.L, Agur, A.M.R. (1995). *Essential Clinical Anatomy*. London, WWA Waverly Company.
33. Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A.W.M. (2007). *Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi* (Mehmet Yildirim, Sezgin İlgi, Çev.). İstanbul: Güneş Kitapevi.
34. Skandalakis, JE. (1994). *Surgical Anatomy and Techniques*. New York: Springer-Verlag
35. Eşrefoğlu, M. (2009). *Özel Histoloji*. Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd.Şti.
36. Kierszenbaum, A. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş*. (Ramazan Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık.
37. Ross, MH., Pawlina, W. (2006). *Histology A Text and Atlas With correlated cell and molecular biology (5.ed.)*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
38. Gardner, LP, Hiatt, JL. (1997). *Color Text book of Histology*. New York: W.B. Saunders Company.

39. Laine, L., Takeuchi, K., Tarnawski, A. (2008). Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135: 41-60
40. Eşrefoğlu, M. (2004). *Renkli Resimli Genel ve Özel Histoloji*. Malatya: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd.Şti.
41. Shubert, M., Peura, D. (2008). Control of Gastric acid Secretion in Health and Disease, Reviews in Basic and clinical gastroenterology, *Gastroenterology*, Jun;134(7), 1842-1860.
42. Suckow, M.A, Weisbroth, S.H., Franklin, C.L. (2006). The Laboratory Rat. Second edition. New York: Elsevier Academic Press.
43. Erdoğan, D., Hatipoğlu, T., Görgün, M., Ilgaz, C. (1996). *Özel Histoloji*, Ankara: SBAD Yayınları,
44. Tekelioğlu, M. (2002). *Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme*. Ankara: Antıp A.Ş.
45. Junqueira, LC., Carneiro, J., Kelley, RO. (1998). *Basic Histology (9.ed.)*. New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill.
46. Guyton, A.C. (1989). *Tıbbi Fizyoloji (7.bs.)* (Nuran Gökhan, Hayrünnisa Çavuşoğlu, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
47. Berne, R., Levy, M., Koeppen, B., Stanton, B. (2008). *Fizyoloji (5.bs.)* (Türk Fizyoloji Derneği, Çev.). Ankara: Güneş Kitabevleri.
48. Allen, A., Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*;288:C1–C19.
49. Atuma, C., Strugala, V., Allen, A. (2001). The adherent gastric mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 280, G922–G929.
50. Yang, Y.H., Wu, W.K., Tai, E.K. (2006). The cationic host defense peptide rCRAMP promotes gastric ulcer healing in rats. *J Pharmacol Exp Ther*;318, 547–554.
51. Modlin, I.M., Kidd, M., Lye, K.D. (2003). Gastric stem cells: an update. *Keio J Med*; 52,134–137.
52. Tarnawski, A., Stachura, J., Durbin, T. (1992). Increased expression of epidermal growth factor receptor during gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology*, 102, 695–698.

53. Nguyen, T., Chai, J., Tanigawa, T. (2007). Novel roles of local IGF-1 activation in rat gastric ulcer healing: promotes actin polymerization, cell proliferation, reepithelialization and induces COX-2 in a PI3K-dependent manner. *Am J Pathol*, 170, 1219–1228.
54. Pai, R, Soreghan, BA., Szabo, IL. (2002). Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med*; 8, 289–293.
55. Chiou, SK., Tanigawa, T., Akahoshi, T. (2005). Survivin - a novel target for indomethacin-induced gastric injury. *Gastroenterology*;128: 63–73.
56. Gannon, B., Browning, J., O'Brien, P. et al. (1984). Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of the human stomach. *Gastroenterology*;86: 866–875.
57. Guth, PH. (1992). Current concepts in gastric microcirculatory pathophysiology. *Yale J Biol Med*;65: 677–688.
58. Peskar, BM. (2001). Neural aspects of prostaglandin involvement in gastric mucosal defense. *J Physiol Pharmacol*;52: 555–568.
59. Ganong, W. (2002). *Tıbbi Fizyoloji (20.bs.)* (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
60. Demir, A., Aydın, A. (1998). Peptik ülser tedavisinde yeni bir ilaç: Lansoprazol. *T Klin J Gastroenterohepatol*, 9,1-6.
61. Despopoulos, A., Silbernagl, S. (2003). *Color Atlas of Physiology (5.ed.)* NewYork: Thieme.
62. Noyan, A. (1998). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (10.bs.)*. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi.
63. Gündoğdu, H, Demirer, S., Koyuncu, A., Aydınтуğ, S. (1997). Tiroid Hormonları ve Famotidin'in Stres Oluşmadan Kullanılması Gastrik Erozyonları Önler mi? *T Klin J Med Sci*,17, 137-140.
64. Süleyman, H. Deneysel Ülser Modelleri. XVI. Farmakoloji Eğitim Sempozyumu, Gastrointestinal Sistemde Kullanılan Farmakolojik metodlar, 18 Mayıs 2009 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. Erişim: 21 Aralık 2009 http://www.tfd.org.tr/Aydin2009_kitapcik.pdf.02/10/2009.

65. Bülbüller, N., Akkuş, MA., İlhan, S., Baysal, F., Özercan, İ., Aygen, E., Kırkıl, C.(2003). L-triptofan ve pentoksifilin stres ülseri üzerine etkisi. *Ulus Travma Derg*, 9(2), 90-95.
66. Konturek, SJ., Konturek, PC., Brzozowski, T., Bubenik, GA. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract, *J Physiol Pharmacol*, Dec;58 Suppl 6, 23-52.
67. Brzozowski, T., Konturek, PC., Konturek, SJ., Brzozowska, I., Pawlik, T. (2005) Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*, Sep;56 Suppl 5, 33-55.
68. Kwiecien, S., Pawlik, MW., Brzozowski, T., Konturek, PC., Sliwowski, Z., Pawlik, WW., Konturek, SJ. (2008). Nitric oxide (NO)-releasing aspirin and (NO) donors in protection of gastric mucosa against stress. *J Physiol Pharmacol*, Aug;59 Suppl 2, 103-15.
69. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. (1997). Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4,92-93.
70. Abou-Sleiman, P.M. ve diğerleri. (2006). Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 207-219.
71. Kwiecień, S., Brzozowski, T., Konturek, PCh., Konturek, SJ. (2002). The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J Physiol Pharmacol*. Dec;53(4 Pt 2), 761-73.
72. Aslan, R., Şekeroğlu, M.R. ve Bayıroğlu, F. (1995). Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücre sel antioksidan savunma. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2, 137-142
73. DüNDAR, Y., Aslan, R. (1999). Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller-Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 134-142.
74. Cadenas, E., & Sies, H. (1998). The lag phase. *Free. Radic. Res*, 28, 601–609.

75. Ricci, J.E., Green, D.R. (2003). Mitochondrial functions during cell death, complex (I-IV) dilemma. *Cell Death and Differentiation*, 10, 488 – 492.
76. Christophersen, A.G., Jun, H., Jørgensen, K., Skibsted, LH. (1991) Photobleaching of astaxanthin and canthaxanthin: quantum-yields dependence of solvent, temperature, and wavelength of irradiation in relation to packaging and storage of carotenoid pigmented salmonoids. *Z Lebensm Unters Forsch*, 192, 433-439.
77. Yurdakaul, Z. Oksijen ve Canlılar. Erişim: 17 Aralık 2008 <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html>
78. Altınışık, M. Hücre Enerji Metabolizması. Erişim : (18 Aralık 2008) <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-20.pdf>
79. Muller, FL., Liu, Y., Van Remmen, H. (2004). Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J. Biol. Chem.*, 279, 49064–49073.
80. Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.
81. Kılınç, K., Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2): 110 – 118.
82. Bukan, N. (1999). **Glibenklamidin streptozotosin-diabetik ratlarda kalp dokusu süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerine etkisi.** Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi.
83. Halliwell, B., Gutteridge, JMC. (1996). *Free Radicals in Biology and Medicine (2.ed.)*. Oxford: Clarendon Pres.
84. Konturek, SJ., Konturek, PC., Brzozowski, T., Bubenik, GA. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract, *J Physiol Pharmacol. Dec;58 Suppl 6*, 23-52.
85. Bandyopadhyay, D., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Reiter, RJ., Banerjee RK. (2000). Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J. Pineal Res.*, 29, 143–151.
86. Yazıcı, C., Köse, K. (2004) Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 56-65.

87. Konturek, S.J., Konturek, P.C., Brzozowski, T. (2006) Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol*, Nov;57 Suppl 5, 51-66
88. Brzozowski, T., Zwirska-Korczala, K., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Sliwowski, Z., Pawlik, M., Kwiecien, S., Drozdowicz, D., Mazurkiewicz-Janik, M., Bielanski, W., Pawlik, W.W. (2007). Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol*, Dec;58 Suppl 6, 53-64.
89. Baykut, F. (2004). *Vitamin-C: askorbik asit*. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri.
90. Bingöl, G. (1977). *Vitaminler ve Enzimler. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Ders Kitabı Serisi No:46*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
91. Mahan, K.L., Escott-Stump, S. (1992). *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy (11.ed.)*, Baltimore: W.B.Saunders Co.
92. Shils, E., M., Shike, M., Ross, C.A., Caballero, B., Cousins, J.R. (2006) *Modern Nutrition in Health and Disease(Tenth Ed.)*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
93. Food and Nutrition Board. (2000). *Dietary Reference intakes for Vitamin C, Vitamin E, selenium and Carotenoids*. Washington: National Academy Pres.
94. Carr, A., Frei, B.(1999). Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J*, 13, 1007-1024.
95. Nishikawa, Y., Minenaka, Y., Ichimura, M., Tatsumi, K., Nadamoto, T., Urabe, K. (2005) Effects of astaxanthin and vitamin C on the prevention of gastric ulcerations in stressed rats. *J Nutr Sci Vitaminol*, Jun, 51(3),135-41.
96. Koç, M., İmik, H., Odabaşoğlu, F. (2008). Gastroprotective and anti-oxidative properties of ascorbic acid on indomethacin-induced gastric injuries in rats. *Biol Trace Elem Res*, Winter, 126(1-3), 222-36.
97. Stahl, W., Sies, H. (2005) Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta*, 1740(2), 101-7.
98. Galano, A., Francisco-Marquez, M. (2009). Reactions of OOH⁻ radical with beta-carotene, lycopene, and torulene: hydrogen atom transfer and adduct formation mechanism. *Phys Chem B*, 113 (132), 11338-45.

99. Takenaka, H., Takahashi, H., Hayashi, K., Ben-Amotz, A. (1993). Protective effect of *Dunaliella bardawil* on water-immersion-induced stress in rats. *Planta Med*, 59 (5), 421-4
100. Spirichev, VB., Levachev, MM., Rymarenko, TV., Iakushina, LM., Kharitonchik, LA., L'vovich, NA., Karagodina, ZV., Lupinovich, VL., Loranskaia, TI., Lebedeva, RP. (1992). The effect of administration of beta-carotene in an oil solution on its blood serum level and antioxidant status of patients with duodenal ulcer and erosive gastritis. *Vopr Med Khim*, 38(6), 44-7.
101. Öztürk, N., Tunalıe, M., Başer, K.H.C.(2004) *Petroselinum crispum*, *Anethum graveolens* ve *Eruca satşva*'nın antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi. 14. *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler*, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir. <http://documents.anadolu.edu.tr/bihat/e-kitap/nozturkpdf.pdf>. Haziran, 2004.
102. Altunbaş, M., Türel, İ. (2009). *Petroselinum crispum* (Maydanoz) tohumu uçucu yağ özütünün letal doz düzeyleri ve antienflamatuar aktivitesinin deney hayvanları üzerinde araştırılması. *Y.Y.U.Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20 (1), 21-25.
103. Akman, Y., Ketenoğlu, O., Kurt, L., Güney, K., Hamzaoğlu, E., Tuğ, N. (2007). *Kapalı Tohumlular*. Ankara: Palme Yayıncılık.
104. Özdemir, T. (2003). *Sistemik Botanik*. İstanbul: Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret A.Ş.
105. Fejes, S., Blázovics, A., Lemberkovics, E., Petri, G., Sz'oke, E., Kéry, A. (2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L. (Hoffm.) and *Petroselinum crispum*(Mill.) nym. ex A.W. Hill. *Phytother Res*, Aug,14(5), 362-5.
106. Gadi, D., Bnouham, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., Legrand, C., Lafève, F., Mekhfi, H. (2009). Parsley extract inhibits in vitro and ex vivo platelet aggregation andprolongs bleeding time in rats. *J Ethnopharmacol*. Aug 17, 125(1), 170-4.

107. Al-Howiriny, T., Al-Sohaibani, M., El-Tahir, K., Rafatullah, S. (2009). Protective Effect of *Origanum majora* L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. *Am J Chin Med.* 37 (3), 531-545
108. Fejes, S., Kéry, A., Blázovics, A., Lugasi, A., Lemberkovics, E., Petri, G., Szöke, E. (1998). Investigation of the in vitro antioxidant effect of *Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A. W. Hill. *Acta Pharm Hung.* May;68(3), 150-6.
109. Mota, K., Dias, G., Pinto, M., Luiz-Ferreira, A., Souza-Brito, A., Hiruma-Lima, C., Barbosa-Filho 1, J., Batista, L. (2009). Flavonoids with Gastroprotective Activity, *Molecules.* 14, 979-1012.
110. Popovic, M., Kaurinovic, B., Jakovljevic, V., Mimica-Dukic, N., Bursac, M. (2007). Effect of Parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) Extracts on some Biochemical Parameters of Oxidative Stress in Mice treated with CCl₄. *Phytother Res,* 21, 717–723.
111. Kelicen, P. Sindirim Sistemini etkileyen İlaçlar. Erişim: 18 Aralık 2009. <http://yunus.hacettepe.edu.tr/~pkelicen>.
112. Gremse, D.A. (2001). Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses, *Expert Opin Pharmacoth,* 2(10).1663-70.
113. Colin-Jones, D.G. (1993). Safety of lansoprasole. *Aliment Pharmacol Ther,* 7:1, 56-60.
114. Becker, JC., Grosser, N., Waltke, C., Schulz, S., Erdmann, K., Domschke, W., Schröder, H., Pohle, T. (2006). Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* Jul 7;345(3), 1014-21.
115. Bradford, M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry,* 72, 248-254.
116. Luck, H. (1963). *Methods of enzymatic analysis.* New York: Verlag Chemie, Academic Press.

117. Uslu, E., Çarkman, A.S., Uzun, E. (2002). Effects of Gender on stres ulcer formation in rats. *Tohoku J Exp Med*, 17-26.
118. Franke, A., Teyssen, S., Singer, MV. (2005). Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis.23 (3-4)*, 204-13.
119. Kauffman, G. (1989). Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models. *Gastroenterology. Feb;96(2 Pt 2 Suppl)*, 606-14.
120. Memik, F. (2003). *Her yönüyle Peptik Ülser, Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul.*
121. Uslu, E., Çarkman, A.S., Uzun, E. Et al.(2002). Effects of Gender on stres ulcer formation in rats. *Tohoku J.Exp.Med*, 17-26.
122. Franke A, Teyssen S, Singer MV. (2005). Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis.23 (3-4)*: 204-13.
123. Kauffman G. (1989). Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models. *Gastroenterology. Feb;96(2 Pt 2 Suppl)*:606-14.
124. T. Brozowski.(2003). Brzowski T. Experimental production of peptic ulcer, gastric damage and cancer models and their use in pathophysiological studies and pharmacological treatment--Polish achievements. *J Physiol Pharmacol. Dec;54 Suppl 3*:99-126.
125. Weiner, H. (1996). Use of animal models in peptic ulcer Disease. *Psychosomatic Medicine*, 58, 524-545.
126. Popovic, M., Janicijevic-Hudomal, S., Kaurinovic, B., Rasic, J., Trivic, S. (2009). Antioxidant effects of some drugs on ethanol-induced ulcers, *Molecules. Feb 18; 14 (2)*, 816-26.
127. Demirbilek S, Gürses I, Sezgin N, Karaman A, Gürbüz N.(2004)Protective effect of polyunsaturated phosphatidylcholine pretreatment on stress ulcer formation in rats. *J Pediatr Surg. 2004 Jan;39(1)*:57-62. PubMed PMID: 14694372.
128. Uçar, M., Eşrefoğlu, M., Gül, M. (2004). Kısa ve Uzun Süreli Açlığın Sıçan Mide mukozasında oluşturduğu histolojik ve histokimyasal değişiklikler. *Gastroentero Hepatoloji, Cilt:15, Sayı:1*, 23-31.

129. Auguste, L.J., Angus, L., Stein, T.A., Wise, L. (1988). Starvation and mucosal prostaglandin-E2 in gastric stress ulceration. *Crit Care Med.*Jun;16(6), 610-1.
130. Sönmez, M.F., Ozan, E. (2005). Açlık ve Açlık Sonrası Doyurulmanın Sıçan Mide Dokusu Üzerine Etkileri: Işık Mikroskopik Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3), 96-102.
131. Whittaker, D.K., Wilson, T.R. (1972). The effect of age and strain differences on the incidence of restraint-induced oral and gastric ulcers in three strains of rats. *J Dent Res*, 51, 612-620.
132. Popovic M, Popovic N. (1999). Estrus cycle and gastric lesions in individual- and group-stressed female rats. *Int J Psychophysiol. Jul*;33(1), 21-6.
133. Nie, S.N., Qian, X.M., Wu, X.H., Yang, S.Y., Tang, W.J., Xu, B.H., Huang, F., Lin, X., Sun, D.Y., Sun, H.C., Li, Z.S. (2003). Role of TFF in healing of stress-induced gastric lesions. *World J Gastroenterol, Aug*; 9 (8), 1772-6.
134. Ohno, T., Okabe, S. (1988). Gastric surface epithelial cell damage induced by restraint and water-immersion stress in rats. Protective effects of 16,16-dimethyl-prostaglandin E2. *J Clin Gastroenterol, 10 Suppl 1*, S46-52
135. Victor, B.E, Schmidt, K.L, Smith, G.S, Reed, R.L., Thompson, D.A, Miller, T.A. Prostaglandin-induced gastric mucosal protection against stress injury. Absence of a relationship to tissue glutathione levels. *Ann Surg. 1989 Mar*;209(3), 289-96.
136. Yuzurihara, M, Ikarashi, Y., Kase, Y., Torimaru, Y., Ishige, A., Maruyama, Y. (1999). Effect of Saiboku-to, an Oriental Herbal Medicine, on gastric lesion induced by restraint water-immersion stress or by ethanol treatment. *J Pharm Pharmacol. Apr*;51(4), 483-90.
137. Das, D., Banerjee, R.K. (1993). Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol Cell Biochem. Aug 25*;125(2), 115-25.
138. Tóth, T. An unusual stress-induced gastric lesion. *Acta Physiol Hung.*1989;73(2-3), 203-6.

139. Zhang, F.C., Liang, L.X., Zhang, G., Cai, LY., Liu, MC. (2003). *The relationship between apoptosis, expression of EGFR and gastric ulcer. Linchuang Neike Zashi*, 20, 382-383.
140. Yoshikawa, T., Yoshida, N., Sugimoto, N., Kondo, M. (1998). Neutrophil-endothelial cell interactions in gastrointestinal diseases. *Nippon Rinsho*. 1998 Sep;56(9), 2240-6.
141. Okajima, K., Murakami, K., Liu, W., Uchiba, M. (2000). Inhibition of neutrophil activation by ranitidine contributes to prevent stress-induced gastric mucosal injury in rats. *Crit Care Med*, Vol. 28, No. 8, 2858-2865.
142. Ohta, Y., Nishida, K. (2001). Protective effect of L-arginine against stress-induced gastric mucosal lesions in rats and its relation to nitric oxide-mediated inhibition of neutrophil infiltration. *Pharmacological Research*, Vol.43(6),535-41.
143. Liu, W., Okajima, K. Murakami, K., Harada, N., Isobe, H., Irie, T.(1998). Role of neutrophil elastase in stress-induced gastric mucosal injury in rats. *J lab Clin Med*, 132, 432-9.
144. Phillipson, M., Johansson, E.V.M. et al. (2008). The gastric mucus layers: constituents and regulation accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295, G806-G812.
145. Dekanski, J.B., Macdonald, A., Sacra, P. (1975). Effects of fasting, stress and drugs on gastric glycoprotein synthesis in the rats. *Br J Pharmac*, 55, 387-392.
146. Zhan X, Li Z, Cui Z, Duan Y, Nie S, Liu J, Xu G. Changes of rat gastric mucosal barrier under stress conditions. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2002 Jun;41(6), 374-7.
147. Konturek, PC., Brzozowski, T., Duda A., Kwiecien, S., Löber, S., Dembinski, A., Hahn, EG., Konturek, SJ. (2001). Epidermal growth factor and prostaglandin E(2) accelerate mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *J Physiol Paris*, Jan-Dec;95(1-6), 361-7

148. Kwiecien, S., Brozowski, T., Konturek, S.J. (2002). Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 53, 1, 39-50.
149. Kuhn, H., and Borchert, A., (2002). Regulation of Enzymatic Lipid Peroxidation: The Interplay of Peroxidizing and Peroxide Reducing Enzymes. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(2), 154-172
150. Shian, W., Sasaki, I., Kamiyama, Y., Naito, H., Funayama, Y., Matsuno, S., Miyazawa, T. (1995). Gastric Mucosal Phosphatidylcholine Hydroperoxide increases during cold water-immersion restraint stress in rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, 176, 127-130.
151. Kwiecien, S., Brozowski, T., Konturek, P.C., Pawlik, M.W., Pawlik, W.W., Kwiecien, N., Konturek, S.J. (2004). Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55, 2, 337-355.
152. Kwiecien, S., Pawlik, M.W., Sliwowski, Z., Kwiecien, N., Brozowski, T., Pawlik, W.W., Konturek, S.J. (2007). Involvement of sensory afferent fibers and lipid peroxidation in the pathogenesis of stress-induced gastric mucosa damage. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 58, Supp 3, 149-162.
153. Ohisa, Y., Kawamura, T., Mizonobe, K., Funato, T., Sasaki, T. (1996). Antioxidant defence capabilities of gastric mucosa induced by water immersion Restraint stress of rat. *Rinsho Byori, Feb.*, 44(2), 183-9.
154. Güneli, E., Çiçek, R., Canoruç, N., Kelle, İ., Akkoç, H., Dursun, M. (2003). İmmobilizasyon+Soğuk stresine maruz kalan sıçanlarda karaciğer lipid peroksidasyon düzeyine vitamin E, selenyum ve allopurinolün etkileri. *T Klin J Gastroenterohepatol*, 14, 167-172.
155. Griffiths, H.R., Moller, L., Bartosz, G., Bast, A., Bentoni-Freddari, C., Collins, A., Cooke, M., Coolen, S., Haenen, G., Hoberg, A.M., Loft, S., Lunec, J., Linski, R., Parry, J., Pompella, A., Poulsen, H., Verhagen, H., Astley, A.B. (2002). Biomarkers. *Molecular Aspects of Medicine*, 23, 101-208.

156. Kusano, C., Ferrari, B. (2008). Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 7(1), 1-15.
157. Nishida, K., Ohta, Y., Kobayashi, T., Ishiguro, I. (1997). Involvement of the xanthine-xanthine oxidase system and neutrophils in the development of acute gastric mucosal lesions in rats with water immersion restraint stress. *Digestion*;58(4), 340-51.
158. Li, T., Zhang, X.J. (1994). Protective effect of somatostatin against stress injury of gastric mucosa may be related to the scavenge of free radicals. *Sheng Li Xue Bao. Aug.*; 46(4), 369-74.
159. Das, D., Bandyopadhyay, D., Bhattacharjee, M., Banerjee, R.K. (1997). Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radic Biol Med*.23 (1), 8-18.
160. Body, S.C., Sasame, H.A., Body, M.R. (1979). High concentrations of glutathione in glandular stomach: possible implications for carcinogenesis. *Science* 205, 1010-1012.
161. Hirota, M., Inoue, M., Ando, Y., Hirayama, K., Morino, Y., Sakamoto, K., Mori, K., Akagi, M. (1989). Inhibition of stress-induced gastric injury in the rat by glutathione. *Gastroenterology* 97, 853-859.
162. Rao ChV, Verma AR, Vijayakumar M, Rastogi S. (2008). Gastroprotective effect of standardized extract of *Ficus glomerata* fruit on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharmacol, Jan 17: 115* (2), 323-6
163. Bohdanova OV, Kot LI, Lavrova KV, Ostapchenko LI. (2008). Functioning of tyrosine protein kinases and phosphatases in gastric mucosa cells under conditions of oxidative and nitrosative stress in gastric lesions. *Ukr Biokhim Zh. Sep-Oct*;80(5): 85-94.
164. Tandon, R., Khanna, H.D., Dorababu, M., Goel, R.K. (2004). Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J Physiol Pharmacol* 48 (1), 115-118.
165. Sairam, K., Rao, Ch.V., Babu, M.D., Kumar, K.V., Agrawal, V.K., Goel, RK.(2002). Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Embolica officinalis*: an experimental study. *J Ethnopharmacol. Sep*;82(1), 1-9.

166. Şahin, E., Gümüşlü, S. (2007). Immobilization stress in rat tissues: Alternations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 144, 342-347.
167. Al-Howiriny, T., Al-Sohaibani, M., El-Tahir, K., Rafatullah, S. (2009). Protective Effect of *Origanum majorana* L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. *Am J Chin Med.* 37 (3):531-545
168. Zayachkivska, O.S, Gzhegotsky, M.R., Terletska, O.I., Lutsyk, D.A., Yaschenko, A.M., Dzhura, O.R. (2006). Influence of *Viburnum opulus* proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage. *J Physiol Pharmacol. Nov; 57 Suppl 5*, 155-67.
169. Brzozowski, T., Konturek, P.C., Drozdowicz, D., Konturek, S.J., Zayachivska, O., Pajdo, R., Kwiecien, S., Pawlik, W.W., Hahn, E.G. (2005). Grapefruit-seed extract attenuates ethanol-and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways. *World J Gastroenterol, Nov 7;11(41)*, 6450-8.
170. Fejes, S., Kéry, A., Blázovics, A., Lugasi, A., Lemberkovics, E., Petri, G., Szöke, E. (1998). Investigation of the in vitro antioxidant effect of *Petroselinum crispum* (Mill.)Nym. ex A. W. Hill. *Acta Pharm Hung. May;68(3)*, 150-6.
171. Halliwell, B., Rafter, J., Jenner, A. (2005). Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr. Jan;81(1 Suppl)*, 268S-276S.
172. Mota, K.S., Dias, G.E., Pinto, M.E., Luiz-Ferreira, A., Souza-Brito, A.R., Hiruma-Lima, C.A., Barbosa-Filho, J.M., Batista, L.M. (2009). Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules. Mar 3;14(3)*, 979-1012.
173. Brozowski, T., Konturek PC, Konturek SJ. Et al. (1997). The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia and aspirin, *J Pineal Res*: 23: 79-89.
174. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A. (2006). Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin. *Curr Med Chem.*;13(10):1187-202.

175. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Cześnikiewicz-Guzik M, Kwiecień S, Brzozowski T, Bubenik GA, Pawlik WW. (2007). Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol*. 2007 Sep;58(3):381-405.
176. Bubenik GA, Ayles HL, Friendship RM, Brown GM, Ball RO. (1998). Relationship between melatonin levels in plasma and gastrointestinal tissues and the incidence and severity of gastric ulcers in pigs. *J Pineal Res*. Jan;24(1):62-6
177. Bubenik, G.A. (2008). Thirty four years since discovery of gastrointestinal melatonin. *J physiol Pharmacol*, Aug: 59Suppl 2:33-51.
178. Brzozowski T, Konturek PCh, Konturek SJ et al. Involvement of cyclooxygenase (COX-2) products in acceleration of ulcer healing by gastrin and hepatocyte growth factor. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 751-773.
179. Pawlik M, Ptak A, Pajdo R, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Sensory nerves and calcitonin gene related peptide in the effect of ischemic preconditioning on acute and chronic gastric lesions induced by ischemia-reperfusion. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52(4): 569-581.
180. Ham, M., Kaunitz, J.D. (2007). Gastroduodenal defence. *Current Opinion in Gastroenterology*, 23, 607-613.
181. Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik M, Kwiecień S, Drozdowicz D, Mazurkiewicz-Janik M, Bielanski W, Pawlik WW. (2007). Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol*. Dec;58Suppl 6:53-64. PubMed PMID: 18212400.
182. Bown, RL. (2002). An overview of the pharmacology, efficacy, safety and cost-effectiveness of lansoprazole. *Int J Clin Pract*, Mar;56(2), 132-9.
183. Coruzzi, G., Adami, M., Bertaccini, G. (1995). Gastric antisecretory activity of lansoprazole in different experimental models: comparison with omeprazole. *Gen Pharmacol*, Sep;26(5), 1027-32.
184. Baczek, J., Laskowicz, G. (1998). Lansoprazol ++: a new proton pump inhibitor. *Pol Merkur Lekarski*. Jun ; 4(24), 339-41.

185. Barradell, L.B., Faulds, D., McTavish, D. (1992). Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs, Aug;44(2):225-50.*
186. Bandyopadhyay, D., Bandyopadhyay, A., Das, P.K., Reiter, R.J. (2002). Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res. Aug;33(1), 1-7.*
187. Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Chattopadhyay, I., Varadaraj, A., Ali, E., Banerjee, R.K. (2003). A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem, Mar 28;278(13), 10993-1001.*
188. Tsuji, S., Sun, W.H., Tsujii, M., Kawai, N., Kimura, A., Kakiuchi, Y., Yasumaru, S., Komori, M., Murata, H., Sasaki, Y., Kawano, S., Hori, M. (2002). Lansoprazole induces mucosal protection through gastrin receptor-dependent up-regulation of cyclooxygenase-2 in rats. *J Pharmacol Exp Ther, Dec;303(3), 1301-8.*
189. Blandizzi, C., Natale, G., Gherardi, G., Lazzeri, G., Marveggio, C., Colucci, R., Carignani, D., Del Tacca, M. (1999). Acid-independent gastroprotective effects of lansoprazole in experimental mucosal injury. *Dig Dis Sci, Oct;44(10), 2039-50.*
190. Blandizzi, C., Fornai, M., Colucci, R., Natale, G., Lubrano, V., Vassalle, C., Antonioli, L., Lazzeri, G., Del Tacca, M. (2005). Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol, Jul 14;11(26), 4052-60.*
191. Agnihotri, N., Kaur, H., Kaur, N., Sarotra, P. (2007). Role of oxidative stress in lansoprazole-mediated gastric and hepatic protection in Wistar rats. *Indian J Gastroenterol, May-Jun;26(3), 118-21.*
192. Tsuji, S., Kawano, S., Higashi, T., Mukuda, T., Imaizumi, T., Tatsumi, T., Miura, N., Miyajima, K., Fukuda, M., Noguchi, M. (1995). Gastric ulcer healing and basic fibroblast growth factor: effects of lansoprazole and famotidine. *J Clin Gastroenterol, 20 Suppl 2, S1-4.*

193. Nakamura, M., Akiba, Y., Oda, M., Ishii, H. (1998). Appearance of myofibroblasts in the gastric mucosa after ingestion of ethanol and lansoprazole with reevaluation of the mucoid cap. *Alcohol Clin Exp Res, May;22(3 Suppl):115S-120S.*
194. Nakamura, M., Akiba, Y., Inoue, J., Ito, T., Tsuchiya, M., Ishii, H. (1995). Increased immunoreactivity and concentration of basic fibroblast growth factor in lansoprazole-treated gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol, 21 Suppl 1, S24-9.*
195. Coruzzi, G., Adami, M., Bertaccini, G. (1995). Gastric antisecretory activity of lansoprazole in different experimental models: comparison with omeprazole. *Gen Pharmacol, Sep;26(5):1027-32.*
196. Nakamura, M., Akiba, Y., Kishikawa, H., Oda, M., Ishii, H. (1998). Effect of combined administration of lansoprazole and sofalcone on microvascular and connective tissue regeneration after ethanol-induced gastric mucosal damage. *J Clin Gastroenterol, 27 Suppl 1, S170-7.*
197. Morini, G., Grandi, D., Arcari, M.L., Bertaccini, G. (1995). Gastroprotective activity of the novel proton pump inhibitor lansoprazole in the rat. *Gen Pharmacol. Sep;26(5), 1021-5.*
198. Komuro, Y., Ishii, K., Miyake, Y., Tanabe, S., Oida, M., Saigenji, K. (1995). Effects of lansoprazole on gastric ulcer healing and mucin content. *J Clin Gastroenterol, 20 Suppl 2, S47-51.*
199. Natale, G., Lazzeri, G., Lubrano, V., Colucci, R., Vassalle, C., Fornai, M., Blandizzi, C., Del Tacca, M. (2004). Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. *Toxicol Appl Pharmacol, Feb 15;195(1):62-72.*
200. Shin, J.M., Sachs, G. (2002). Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology, Nov;123(5), 1588-97.*
201. Singh, P., Bhargava, V.K., Garg, S.K. (2002). Effect of melatonin and beta-carotene on indomethacin induced gastric mucosal injury. *Indian J Physiol Pharmacol, Apr;46(2), 229-34.*

202. Vincze, A., Garamszegi, M., Jávör, T., Sütö, G., Tigyí, A., Tóth, G., Zsoldos, T., Mózsik, G. (1989). The free radical mechanisms in beta-carotene induced gastric cytoprotection in HCl model. *Acta Physiol Hung*, 73(2-3), 351-5. PubMed PMID: 2596322
203. Winkler, B.S., Orselli, S.M., Rex, T.S. (1994). The redox couple between glutathione and ascorbic acid: a chemical and physiological perspective. *Free Radic Biol Med*, Oct;17(4), 333-49.
204. Beyer, RE. (1994). The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr*. Aug;26(4), 349-58.
205. Halliwell, B., Wasil, M., Grootveld, M. (1987). Biologically significant scavenging of the myeloperoxidase-derived oxidant hypochlorous acid by ascorbic acid. Implications for antioxidant protection in the inflamed rheumatoid joint. *FEBS Lett*. Mar 9;213(1),15-7.
206. Jonas, E., Dwenger, A., Hager, A.(1993). In vitro effect of ascorbic acid on neutrophil-endothelial cell interaction. *J Biolumin Chemilumin*, Jan-Feb;8(1), 15-20.
207. Glavin, G.B., Lagrotteria, L. (1982). Nicotine and ascorbic acid effects on cold-restraint ulcers in rats. *Experientia*, May 15;38(5), 603-4.
208. Konturek, P.C., Kania, J., Hahn, E.G., Konturek, J.W. (2006). Ascorbic acid attenuates aspirin-induced gastric damage: role of inducible nitric oxide synthase. *J Physiol Pharmacol*, Nov;57 Suppl 5, 125-36.
209. Ekman, T., Bagge, U., Risberg, B., Soussi, B. (1995). Ascorbate preserves gastric mucosal metabolism and microcirculation after hemorrhagic shock and retransfusion in rats. *Eur Surg Res*, 27(1), 39-48.
210. Hung, C.R., Neu, S.L. (1997). Acid-induced gastric damage in rats is aggravated by starvation and prevented by several nutrients. *J Nutr*, Apr;127(4), 630-6.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Aysin AKINCI

Doğum Yeri: Malatya

Doğum Yılı: 27.02.1978

EĞİTİM VE AKADEMİK BİLGİLER

Doktora 2005-Devam ediyor: İnönü Üniveristesi, Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji ABD.

Yüksel Lisans 2001-2004 : Gazi Üniversitesi, Tıp Fakltesi

Histoloji ve Embriyoloji ABD.

Tez Konusu: *Fitoöstrojenden zengin ve yoksun diyet uygulamasının ovaryumun ince yapısına etkisi.*

Lisans 1996-2001 : Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi

Biyoloji Bölümü

Lise 1990-1996 : Malatya Anadolu Lisesi

Fen Bilimleri Bölüm Mezunu

MESLEKİ BİLGİLER

Haziran 2005- Ekim 2005: Metropolitan Florence Nightingale Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi, İstanbul.

Ocak 2005-Halen : Doğu Fertil Tüp Bebek Merkezi, Malatya

KATILDIĞI KURSLAR

17-23 Mart 2008 : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Kullanım Kursu.

Eylül 2004-Mart 2005: Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Kursu.

19-21 Haziran 2003 : Süleyman Demirel Üniversitesi, Uygulamalı Hücre Kültürü Teknikleri Kursu.