

T:C
ANADOLU UNIVERSITESI
TIP FAKULTESI
GENEL CERRAHI ANABILIM DALI
Prof. Dr. HALUK KIPER

STRES ULSER TEDAVISINDE
SISTEMIK PG E₁'IN ETKILERI
(Deneysel Calisma)

UZMANLIK TEZI

Dr. ÖMER SAVURAN

ESKİŞEHİR - 1991

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	52
BULGULAR	57
TARTIŞMA	71
SONUÇ	91
ÖZET	93
KAYNAKLAR	95

G I R I Ş

Şok, sepsis, yanık, sarılık, böbrek yetmezliği travma, karaciğer yetersizliği, kafa travması, solunum yetmezliği olan veya ağır cerrahi operasyon geçiren hastalarda en sık rastlanılan komplikasyonlardan birisi stresin tipine bağlı olarak ortaya çıkan mide mukozası zedelenmeleridir. Bu yüzeysel lezyonlardan % 10-15 oranında belirgin üst gastrointestinal kanama olmaktadır. Stres ülser kanamalarının mortalitesi yüksektir ve tanı geç safhada konulabilmektedir.

Stres ülserinin oluşumuna ilişkin mekanizmalar konusunda değişik görüşler ileri sürülmekte ve tedaviye yönelik başarılı çalışmalar yapılmaktadır.

Stres ülserinde meydana gelen akut gastrik erozyonlar duodenumdan çok midede, özellikle parietal hücre sahasında ve genellikle birden çok sayıdadırlar.

Mide mukozasında meydana gelen erozyonların

önlenmesinde ve tedavisinde asid inhibitör etkileri, pepsin aktivasyon inhibitör etkileri, mide mukozal kan akımını artırıcı etkileri, mukozal bariyer koruyucu etkileri, sitoprotektif etkileri ve H^+/K^+ -ATPaze inhibitör etkileri nedeniyle bir çok ilaç kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, endojen prostaglandin sentezi inhibe edilmiş deney hayvanlarında stres ülseri meydana getirilmesi ve profilaktik olarak kullanılan eksojen prostaglandin E_1 'in ülserlerin oluşumu üzerine olan etkilerini araştırmak ve konuyu literatür bilgileri ile tartışmaktır.

G E N E L B İ L G İ L E R

MİDE ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

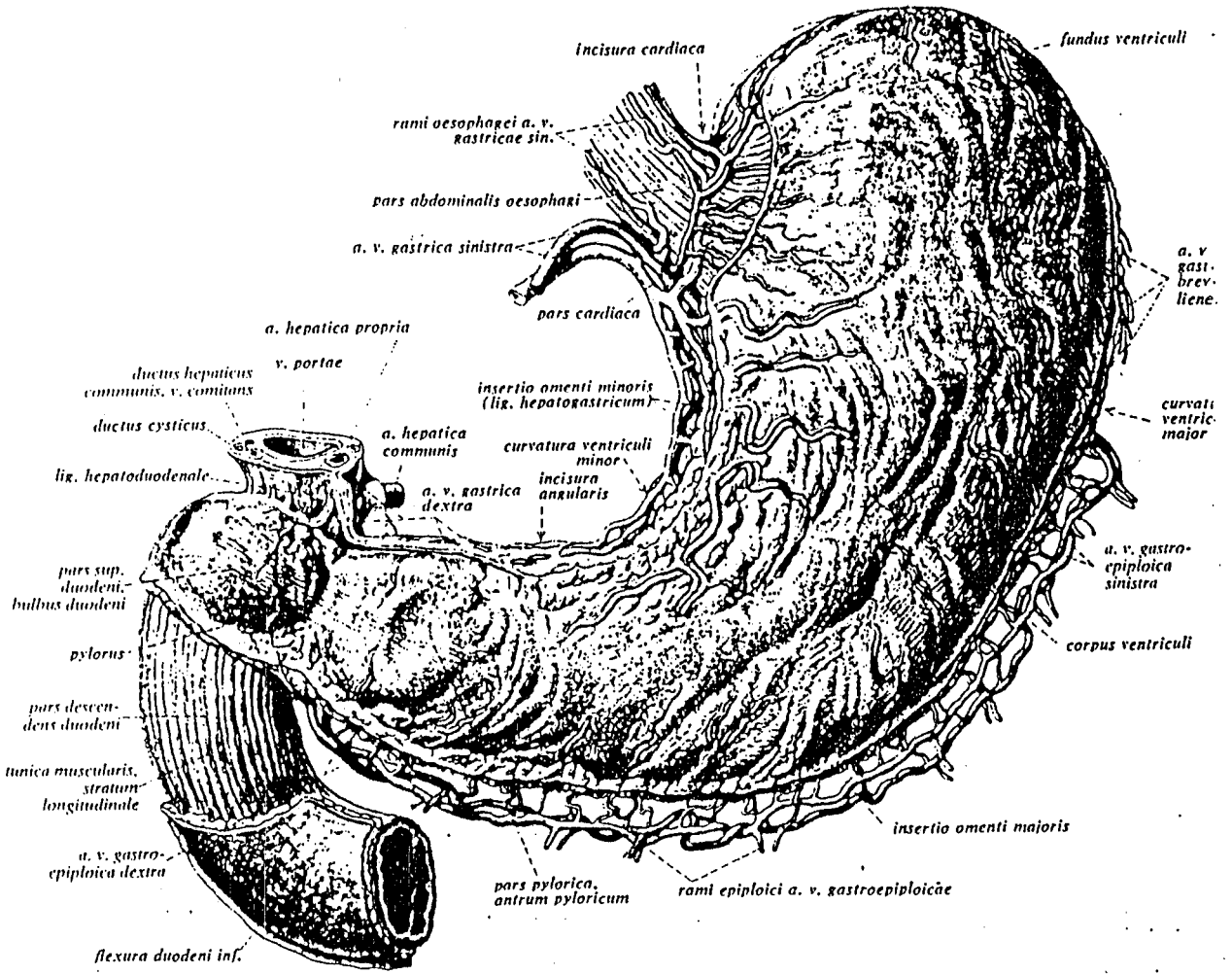
Mide ön yüzü diafragma, karaciğer sol lobu, transvers kolon, ve karın ön duvarı ile temas halinde, arka yüzü diafragma, dalak, sol böbrek üstü bezi, pankreas, kolonun fleksura lienalis'i ve transvers kolon mezosundan teşekkül, boş iken "J" harfi şeklinde, dolu iken 25-35 cm uzunluğunda, 12-25 cm genişliğinde, 1.5 litre kapasitesi olan, boş iken 50 ml. hacminde torba gibi esnek 800 cm² mukozal yüzölçümlü bir organdır(2,3,4,5,18).

Özefagustan multikomponentli bir sfinkter mekanizması, duodenumdan ise anatomik olarak iyi ayırdedilebilen pilor sfinkteri ile ayrılmıştır. Midenin büyük ve küçük kurvatur olarak adlandırılan iki kenarı, ön ve arka yüzleri vardır (2,3,5).

Küçük kurvatur boyunca arteryel kan akımı çölyak arterden köken alan a. gastrica sinistra ve assendan-

desendan dalları ile a. hepatica'nın dalı olan a. gastrica dextra ile birleşir. Büyük kurvatur ise a.gastroduodenalis'in dalı olan a. gastroepiploica dextra ve splenik arterin dalı olan a. gastroepiploica sinistra'nın vasa brevia ları aracılığı ile beslenir ve anastomozlar yapar. (Şekil 1)

ŞEKİL 1



Venler ve lenfatikler arterlere komşu olarak seyreder, venleri genel olarak v.porta'ya boşalır. Lenfatikleri küçük kurvatur boyunca, sol koroner venin trasesinden çölyak lenf ganglionlarına, sonrada ductus torasikus'a dökülür. Korpus ve fundus lenfatikleri vasa brevia trasesinden splenik lenf bezlerine, distal mide ve çölyak lenf bezlerine dökülür (3).

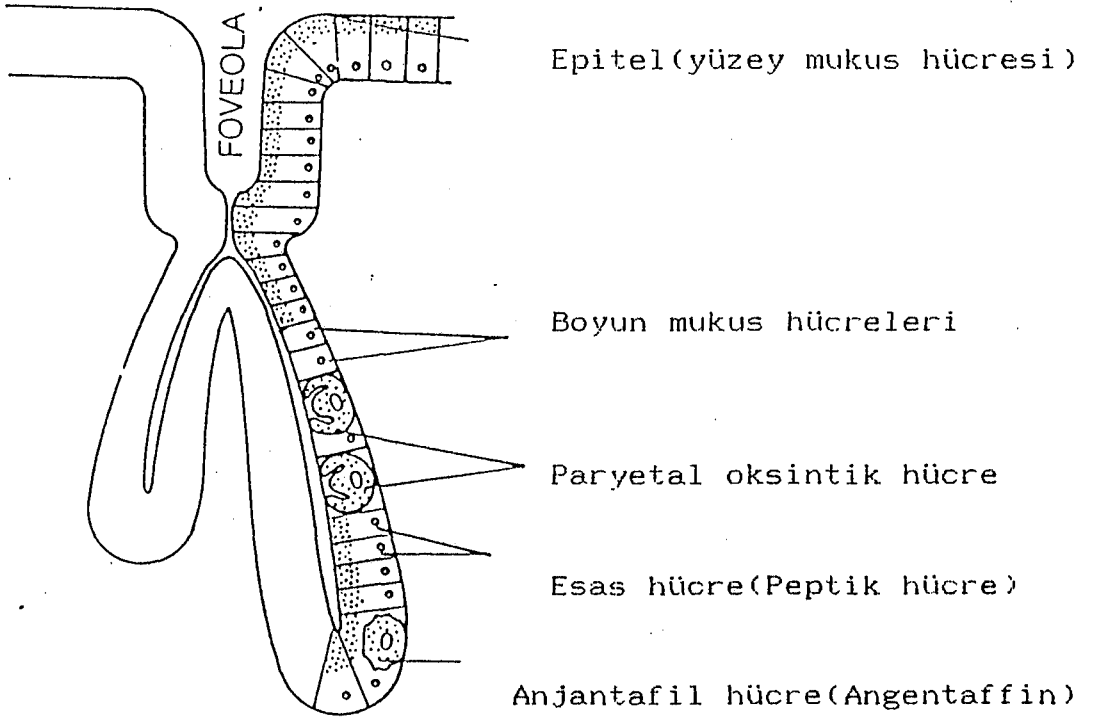
Midenin sempatik sinirleri postganglionik olarak çölyak pleksustan, parasempatikleri ise n. vagus'tan gelir. Entrensek uyarılar tunica muskularisin sirküler ve longitudinal kas katı arasında, plexus myentericus Auerbach, diğeri sirküler kas katı ile muskularis mukoza arasında tela submukozada plexus submukozus Meissneri adını alır. Burada parasempatikler ganglion yapmakta, sempatikler direk gelmektedir. Ekstrenek uyarılar vagus yoluyla mide tonusunu artırır ve pylorun gevşemesinde rol oynar. N. splanchnicus major mide tonusunu azaltır, piloru kasar(3,5,18).

Histolojik yapı olarak mideyi dıştan saran peritoneal seroza, üç tabakadan ibaret tunica muscularis ve mide eksenine paralel pililer bulunduran tunica mukoza bulunur. Normalde dakikada 3-4 peristaltik dalga bulunan midenin tonus ve ritmik kasılmaları dışında, peristaltik dalgalar, terminal antrumun sistolik kasılmaları ve mide korpusunun boyunu kü-

çülten hareketler mevcuttur. Peristaltik dalgalar 15-30 cm H₂O, bazen 50-70 cm H₂O civarında 20 saniyede bir pilor'a basınç uygularlar.

Mukoza üzerinde hafif oluklarla birbirlerinden ayrılmış 1-5 mm çapında area gastrica denilen kabartılar, bunların üzerinde de faveola gastrica denilen çukurlara mide bezleri açılır (5). (Şekil 2)

ŞEKİL 2



Yüzey epiteli mukus salgılayan tek katlı silendirik hücrelerden meydana gelmiştir. Mide bezleri tabakası mukus hücreleri, mukus boyun hücreleri, paryetal (oxyntic) veya kenar hücreleri, peptik (chief) veya esas hücreler ve endok-

rin hücreleri içerir. Endokrin hücreler; (Tablo 1)

- a) G hücreleri (gastrin)
- b) EC (Enterochromallin) hücreleri/Substance P ve motilin meydana gelir.
- c) D (veya A₁) hücreleri/Somostatin yaparlar
- d) D₁ hücreleri/vazoaktif polipeptid (VIP) yaparlar
- e) P hücreleri/Bombesin yaparlar
- f) ECL hücreleri(Enterocromallin Like)

Kardiyada bulunan mukus hücreleri tübüler bezlerdir. Mucosa-substance ve az miktarda elektrolit salgırlar. Fundusta boyun mukus hücreleri, yüzey epitelinin ana hücreleri, paryetal hücreler, peptik veya esas hücreler ve çeşitli endokrin hücreler yer alır. Pilor'da bulunan bezler mukus hücreleri içerir. Alkalin mukus, kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum bikarbonat ve klorürler gibi elektrolitleri salgırlar (5).

Midenin motilite ve sekresyon olarak başlıca iki fizyolojik aktivitesi vardır. Peristaltik hareketler ve sistolik kontraksiyonlar fizyolojik ve hormonal dengeye göre ayarlanırlar.

TABLO 1 MİDE BEZLERİNDE BULUNAN HÜCRELER VE SALGILARI

Bez bölgesi	Hücre	Salgı
Kardiya	Mukus	Mukus, Pepsinojen II
	D hücresi	Somostatin
Oksintik bölge (Fundus, korpus)	Paryetal (Oksintik)	HCl Intrensek Faktör
	Esas (Peptik)	Pepsinojen I, II
	Boyun Mukus hücresi	Mukus, Pepsinojen I-II
	Enterokromafin (Argentafil)	Serotonin, Histamin
	D hücresi	Somatostatin
Antrum-Pilor	Mukus	Mukus, Pepsinojen II
	G hücresi	Gastrin
	D hücresi	Somatostatin
	Enterokromafin (Argentafil)	Serotonin

Midenin ekstrensek sinirler yoluyla olan boşalması, n. vagus içinde bulunan parasempatik preganglionik lifler motor aktiviteyi eksite ve endokrin hücreleri stimüle ederler. Non-kolinergik ve non-adrenergik purinerjik liflerle vagusun afferent lifleri de ekstrensektir. Sempatik postganglionik lifler (adrenergiktir) sfinkter kontraksiyonuna neden olarak, asetilkolin salınmasını azaltarak, böbrek üstü bezi medullasından adrenalin ve nor-epinefrin salarak mide motilitesini inhibe ederler (3).

Antrumda darlık yaparak kimusun geçmesini geciktiren gastrin, fundusun motor aktivitesini artıran motilin, mide motilitesini azaltan sekretin, CCK, VIP ve glukagon mide boşalması üzerinde etkisi olan hormonlardır (3).

Ayrıca pasif veya aktif kontraksiyon ve intramural pH değişikliğide midenin boşalmasına etki eden faktörlerdir.

Mide muhteviyatının duodonuma geçmesini temin eden başlıca kuvvet peristaltik hareketlerdir. Duodonum içi basınç normal antrum içi basınca eşittir. Peristaltik dalgalar pylorun kasılmasından 3-4 saniye evvel antrum içi basıncı artırır. Böylece duodonum içi basıncı aşan bu antral basınçın tesiri ile bir miktar kimus pylordan duodonuma geçer (5).

Boşalma regülasyonu şu mekanizmalar ile meydana gelir:

1) Kimusun kıvam derecesi

a) Alınan besinin tipi

b) Çiğneme derecesi

c) Besinin midede kalış süresi

d) Peristaltizmin şiddeti ve besinin karışma derecesi

2) Duodonumun kimusu kabul derecesi

a) İncebarsak proksimal kısmında bulunan kimus miktarı

b) Kimusun asidite derecesi

c) Kimusun bileşimi

Duodonumun pH'ı 4-6 dır. Şayet kimus duodenumda fazla veya asiditesi yüksek ise ve duodonumu tahriş eden maddeler taşıyorsa, pylorik pompanın faaliyeti azalır (4).

Bu sistemde enterogastrik yol ve enterogastron hormonu rol alır. Duodenumda pH 3.5'in altına inince peristaltizm durur. Yağ ve yağ asitlerinin enterogastron hormonunu artırdığı bildirilmiştir. Normal sulu gıdalar mide de 1-2 saat, karbonhidratlar 2-4 saat, kızarmış yiyecekler 5-7 saat kalırlar (4,5).

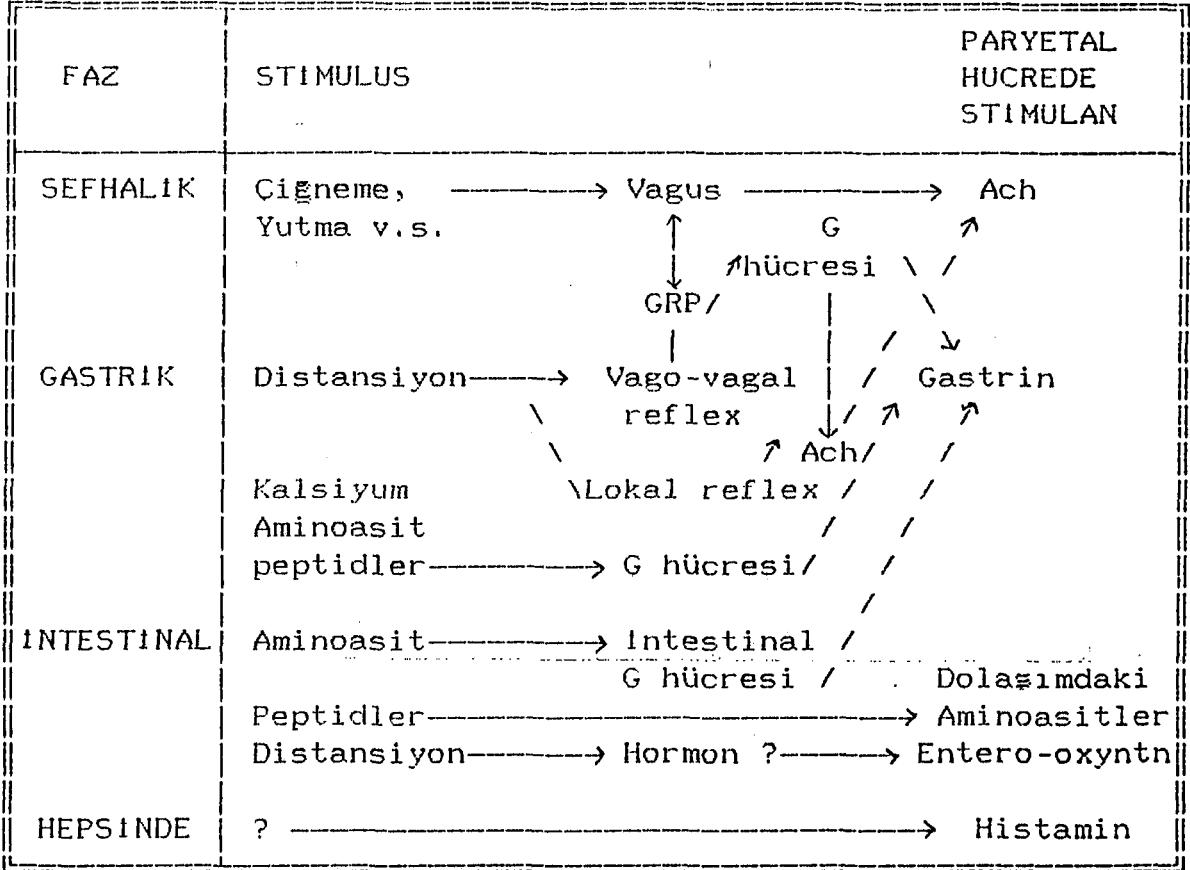
Ileumun gerilmesi, kolonun dolgunluğu gastrik motiliteyi inhibe ederler. Kimusun osmolalitesi 200 mOsm/l'den yukarı ise entero-vagal refleks harekete geçerek piloru kapatır (5).

SEKRESYON

Midenin fizyolojik görevlerinden ikincisi, sekresyondur. Bunu sırasıyla mide mukozasının korunması, besinlerin sindiriminde gerekli kimyasal ve hormonal maddelerin salınması, besinlerin iyice karışması ve kayganlaşması olarak sınıflayabiliriz. (Tablo 2)

Mide salgısı renksiz, akıcı, az yapışkan, kokusuz, ekşi ve kuvvetli asit bir sıvıdır. pH'ı 0.9-1.58 ve dansitesi 1006-1010 civarındadır. Mide sıvısının muhteviyatını su, HCl, bikarbonat ve elektrolitler gibi inorganik maddeler, pepsin, mukus, muko-substance ve intrensek faktör gibi organik maddeler ve kan proteinleri, laktik asid, v.b. gibi diğer maddeler oluşturur (2).

TABLO 2 MİDE ASİT SEKRESYON MEKANİZMASI



Mide histolojisinde görülen mide bezleri, sekresyon fonksiyonu olarak yüzeysel tek katlı prizmatik bir epitelle örtülü olan esas mide bezlerinden, korpusdan ve fundustaki asli hücrelerden pepsinojen, lab ferment ve gelatinaze salgı- lar. Kenar hücrelerden HCl ve mukoid hücrelerden ise mukus salgılanır. Pilor bezlerinin bulunduğu bölgedeki G-hücrele- rinden ise gastrin salgılanır (3).

Mukus, pepsin, HCl, intrinsek faktör, kan grubu antijenleri ve çeşitli elektrolitleri içeren mide sıvısı kimyasal olarak şu özellikleri taşır:

1)Mukus bir glukoproteindir. Kardia ve pilordaki mukus bezlerinden, peptik bezlerin boyun hücrelerinden ve duodenumun brunner guddelerinden salgılanır. Mukozal savunmayı ön aşamada "mukus engeli" olarak adlandırılan bu yapı, tüm mide yüzeyini kaplıyarak asid-pepsin salgısının etkisinden korur (2).

2)Pepsin protein sindiriminden görevli olup, fundus ve korpustaki peptik bezlerin esas hücrelerinden pepsinojen şeklinde inaktif olarak salınır. pH 5'in altında etkili olup asid tarafından pepsin haline çevrilir. Pepsinojen yapımı kolinerjik ilaçlar, vagus, gastrin, histamin, sekretin tarafından stimüle olur (2).

3)Intrensek faktör kenar hücrelerden salgılanır. B₁₂ vitaminine bağlanır ve bu vitaminin terminal ileuma taşınarak, oradan emilmesini sağlar. Terminal ileumda B₁₂ vitamininden ayrılan intrensek faktörün akibeti bilinmemektedir.

4)HCl kenar hücrelerde yapılır. Siklik AMP ve siklik GMP (guanizin monofosfat) vasıtası ile H⁺ ve Cl⁻ iyonları iki ayrı pompa tarafından bağımsız olarak lümene geçirilir ve bağlanır. Paryetal hücrelerden çıkan asidin konsantrasyonu 150 mEq/l dolayındadır. Asid ifrazında primer ve en önemli olay, bu sırada H⁺ konsantrasyonunun plazmaya kıyasla mide suyunda 1-3 milyon kez fazla olmasıdır (plazmada 0.00005

mEq/l'dir) (6). Bu büyük "gradyent" iki sorun ortaya çıkarır:

i-Bir tanesi, H^+ 'nin mideye devamlı sekresyonu büyük bir enerji gerektirmektedir.

ii-Bu ters yönlü "gradyent"i mide mukozasına zarar vermeden sürdürebilmek için, özel koruyucu mekanizmalar ve mide mukozasında özel membran sistemi gereklidir.

H^+ 'nin veya HCl'in mide lümenine sekresyonu aktif transport ile olmaktadır (3,6).

Vücutta bulunan ve mide sekresyonunu stimüle eden bazı maddeler şunlardır:

GASTRİN

Bir polipeptid yapısında olan gastrin, içerdiği amino-asit sayısına göre farklı şekillerde isimlendirilmiştir. İçlerinde en etkili olan ve mideden salınan gastrin heptadecapeptic adını alan G-17'dir ve sonunda NH_2 taşır. Antrumdan salınan gastrinin % 90'ını G-17 oluşturur (7).

Açlıkta ölçülen gastrin G-34'dür. Duodenumdan salgılanır. Ayrıca mini gastrin ve big-big gastrin'de tanımlanmıştır (7).

Gastrin kenar ve esas hücreleri stimüle ederek HCl ve pepsin salgılatır. Intrensek faktör ve kan akımını artırır. Pankreas, karaciğer ve incebarsaklardan su ve elektro-

lit salgılatır. Alt özefageal sfinkter, kolon, incebarsak ve safra kesesi kaslarının kasılmasını, pilor, ileoçekal valvül ve oddi sfinkterinin gevşemesini temin eder (4).

Gastrinin stimülasyonunu ve kana salıverilmesini üç safhada gözlüyoruz (3).

A) Hematojen yol ile, Ca^{++} , Mg^{++} , epinefrin, L-arginin

B) Sinirsel

a) Vagus ile (sinir uçlarından salınan asetilkolin aracılığı ile)

b) Non-kolinergik şekilde (insülinin gastrini açığa çıkarması)

C) Mide içindeki besinin anta-pilorik bölge ile temasıyla

a) Midenin gerilmesi

b) Intragastrik pH yükselmesi

c) Yiyeceklerdeki Ca^{++} , kafein, alkol

d) Protein sindiriminden açığa çıkan peptonlar, amino-asitler

Gastrin salınmasının inhibisyonu ise şu şekilde olur.

A) Intraluminal pH'ın azaltılması

B) Hormonlar (Sekretin, glukagon, GIP, VIP, Kalsitonin)

ASETILKOLİN

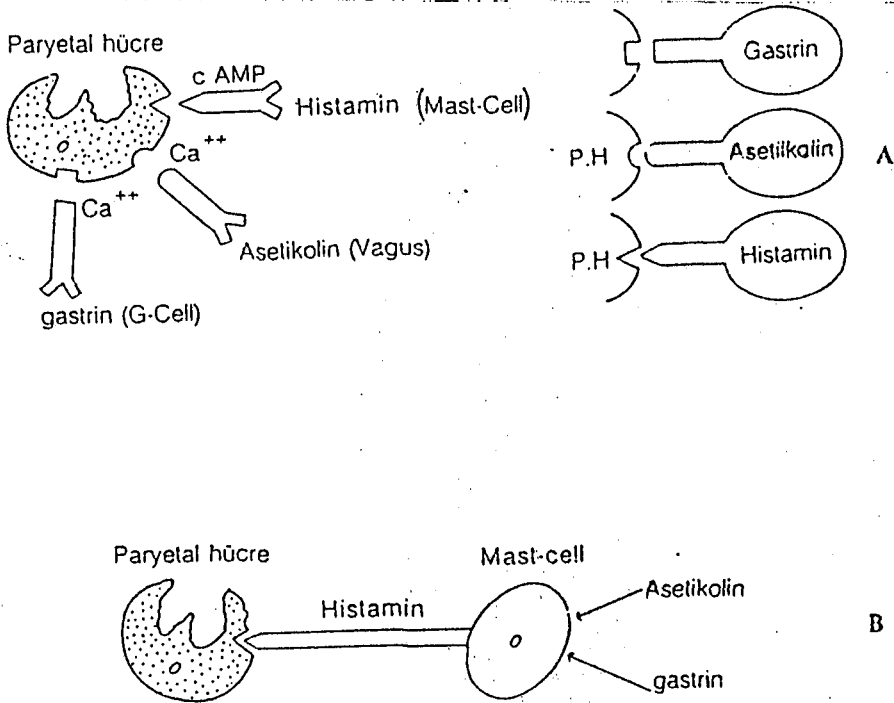
Pre ve post ganglionik vagus liflerinin uyarılması

sonucu açığa çıkar ve eksitasyonu postganglionik sinir uçlarından paryetal veya pilor bezlerine taşır (7).

Salınım mekanizması vagal merkezlerin aktivasyonu, kısa ve uzun (vago-vagal) kolinerjik reflekslerle olur.

Not: Bu reflekslerin hepsinde açığa çıkan asetilkolin hem direk olarak paryetal hücreleri, hem de G hücrelerini stimüle eder. Fundus bezleri bölgesinde asetilkolin ayrıca paryetal hücreleri diğer direk stimülasyonlara karşı duyarlı hale getirir (3,18).

ŞEKİL 3 MİDE ASİT SALGISININ UYARICILARI



A.Üç humoral stimulanın paryetal hücrede ayrı reseptörü bulunduğunu kabul eden görüş B.Histamin'i son ortak aracı kabul eden görüş

HISTAMIN

Mide mukozasında meydana gelir.

A) Histamin "aracılık-mediatör teorisi"ne göre paryetal bezlere en son etki yapan ortak kemo-stimülatör olarak tarif edilmiştir. (Şekil 3)

B) Asetilkolin, gastrin ve histaminin paryetal hücre üzerine tonik olarak birlikte meydana getirdikleri etkiye "üç reseptör teorisi" adı verilir.

C) Histamin mide mukozasında devamlı olarak açığa çıkar ve paryetal hücreleri diğer stimuluslara karşı duyarlı hale getirir. Buna "permissive etki teorisi" denir (8,18).

KALSIYUM

Intra venöz verildiğinde mide asiditesi ve pepsin sekresyonu ve serum gastrin düzeyi artar. Aşırı hiperkalsemi ve hipokalsemi mide sekresyonunu inhibe eder.

Midede sindirim esnasında salgılama vagal-antral faz ve intestinal faz olarak ikiye ayrılır. Sefhalik dönem yüksek bir HCl ve pepsin yoğunluğuna sahiptir. Efektif siniri vagus ve kimyasal aracı asetilkolin olan bu dönem 30 dakika kadar sürer. Gastrik dönem 3-4 saat kadar sürer. Histamin liberasyonu meydana gelir. Intestinal safhada yemekler arasında mideyi etkileyen stimülasyon, bombesin vasıtası ile gastrik sekresyonun meydana gelmesidir. Menguy, ince

barsakta protein sindirimi sonucu husule gelen bazı ürünlerin mide sekresyonunun intestinal fazını başlattığını ileri sürmüştür (8).

GASTRIK SEKRESYONUN INHİBİSYONU

Vagal-antral faz:

Antrumun distansiyonu ile artan gastrin salınımı midenin boşalması ile yatıştır. Bundan başka gastrik sindirimin sonunda antrumun pH'sının düşük olmasının gastrin salınımını kesintiye uğrattığı gösterilmiştir. Ayrıca asidifiye olan antrumun henüz ispat edilememiş inhibitör bir hormon salgıladığı iddia edilmektedir.

intestinal faz:

Asit karakterdeki gastrik kimusun duodenuma girişiyle duodonal pH'da düşme meydana gelir. Bu, nöral ve hormonal yolla gastrik sekresyon ve motiliteyi inhibe etmektedir. Sekretinin bu inhibisyonda rol aldığı düşünülmüştür (6). Ayrıca duodenum mukozasına temas eden yağlar, enterogastron aracılığıyla gastrik inhibisyon yapmaktadır. Bu stimülatör ve inhibitör mekanizmaların yanı sıra; şiddet, heyecan, kızgınlık, korku, keder, ağrı, ruhi durumlar ve fena koku vagus yoluyla, incebarsak üst kısmındaki besinler ise enterogastrik refleks ile mide salgılarını inhibe ederler (Gastrik Inhibitör Peptit).

HUCRE DUZEYİNDE

H⁺ iyonunun mide lümenine sekresyonu için iki olayın meydana gelmesi gerekmektedir.

- 1) H⁺ üretilmesi
- 2) H⁺ aktif transportu

Bu her iki olay için de enerji gerekmektedir. Bu enerji lipid ve karbonhidratların aerobik oksidasyonundan sağlanır. Ancak bu maddelerin ortamda bol miktarda bulunması asit sekresyonun meydana gelmesine yetmez. Endojen ve eksojen sekretogogların varlığı da gereklidir.

Diğer hücrelerde olduğu gibi paryetal hücrelerde de oksijenin kullanıldığı yer mitokondrilerdir ve paryetal hücreler mitokondrilerden çok zengindir. Oksidatif fosforilizasyon mitokondrionlarda gerçekleşir ve yüksek enerjili fosfat bağları husule gelir (Bunlar ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir). Oksidatif fosforilizasyon esnasında Co₂ ve hidroksil iyonu meydana gelir. Mukoza membranında bir "taşıyıcı" H⁺, konsantrasyon gradyentine karşı mide suyu içinde taşınır. Bu iş için gerekli enerji hücre içinde ATP-aze tarafından ATP'nin parçalanmasından elde olunur (3).

Arteryal kandan veya mukoza metabolizmasından elde olunan Co₂, hidroksil ile birleşerek "bikarbonat", ve su ile birleşerek stabil olmayan karbonik asit meydana getirir.

Karbonik asit ise bikarbonat ve hidrojen iyonuna parçalanır. CO_2 ile ilgili bu reaksiyonlara hücre içinde bulunan "Carbonic anhydrase" enzimi aracılık eder. Bikarbonat hücreden kana; hidrojen iyonu ise mide suyuna geçer. Asid sekresyonu esnasında metabolik alkaloz meydana gelir. Buna "Alkalen Tide" denir. Fizyolojik stimülüslerin etkisi ile asit sekresyonu stimüle olduktan sonra hücre tarafından H^+ 'nin aktif transportunu sağlayan mekanizma, lokal olarak açığa çıkan histaminin paryetal hücre içinde membrana bağlı "adenyl cyclase" enzimi tarafından açığa çıkartılan siklik AMP ve K^+ tarafından aktive olunan bir ATP-aze aracısı olduğu düşünülmektedir (3).

Sonuçta paryetal hücrelerin sitoplazmik kanalikülleri içinden H^+ 'u çok büyük bir konsantrasyon gradyentine rağmen paryetal hücre lümenine naklölünür.

Asit sekresyonu stimüle olunca, paryetal hücrelerin apikal yüzeyinde çok az olan kısa "mikrovillüs"e benzer uzantıların hem sayısı artar, hem de boyları uzar. Kanaliküler alanda artma, tübüloveziküler alanda ise azalma görülür. Mide mukozasında asidin meydana geldiği yerin, paryetal hücrelerin kanalikülleri etrafındaki perikanaliküler bölgede apikal hücre membranı olduğu gösterilmiştir (8).

SU SALGILANMASI

Paryetal hücrelerin bir serozal, bir de mukozal yüzeyi mevcuttur. Bu her iki yüzeyide kaplayan lipid-protein matriksinden ibaret bir membran mevcuttur. Bu membranın içinden su yavaş bir biçimde taşınmaktadır. Bahsi geçen membranları boylu boyunca delip geçen bir çok kanallar mevcuttur. Serozal yüzeydeki kanalların çapı ortalama 8 \AA dir. Mukozaya bakan yüzeydeki kanalların iki katıdır. Buna karşılık mukozal membrana açılan kanal deliği sayısı, serozal membrana giren kanal deliği sayısından daha fazladır. Su, plazma ve ekstraselüler kompartmandan pasif hareketle önce serozal ve ardından mukozal membranları geçerek mide lümenine ulaşır. Suyu, plazma ve ekstraselüler boşluktan hücre içine iten başlıca kuvvet kapillerlerle hücre arasında var olan bir "basınç gradyenti"dir. Hücre içerisine su akımını tayin eden faktörler "basınç gradyentinin büyüklüğü" ve "kanal delikleri"nin genişliğidir. Bu deliklerin çapını genişleten histamin gibi "Mide asit sekresyonunu stimüle" eden maddeler hücre içine akan su kitlesini büyük ölçüde artırır (3).

Hücre içinden suyu mukoza yüzeyine açılan bir çok küçük delikler aracılığı ile mide suyu içine çeken başlıca "güç-kuvvet" ise "Osmosis"dir. Na^+ , K^+ , Cl^- 'ün mide suyuna geçişlerinde "Elektroşimik gradyent" ve "Pompa" mekanizmaları rol oynamaktadır.

Mide; iyonları, suyu ve makromolekülleri mide lümenine, gastrini ise dolaşıma salgılar. Bu salgıları otonom sinir sistemi, hormonlar, mide dolaşımı ve mukozanın fonksiyonel kapasitesi etkiler (18). Asit yoğunluğu ise salgılanma hızı, mide içeriğinde tamponlanması ve back-diffüzyona bağlıdır. Normalde H^+ back-diffüzyonu söz konusu değildir. Ancak mukoza hasarı ve dolaşım bozuklukları bunu kolaylaştırmaktadır (3).

ELEKTRİK POTANSİYELİ

Mukozal yüzey elektrik yükü açısından serozal yüzeye oranla negatiftir. Potansiyel farkın esas kaynağı klor iyonunun hücre içi mesafeden dışarı elektrik ve konsantrasyon gradyentine karşın taşınmasıdır. H^+ ve Cl^- iyonları mide lümenine eşit oranda salgılanmaktadır. Ancak asit salgısının artışı ile aşırı hidrojen iyonu salgılanması mukozal yüzeyde pozitif yüklenmeye yol açar. Epitel hücrelerinin bazal membranının klor'a geçirgenliği fazla, sodyuma ise azdır. Bu nedenle klor

daha fazla olmak üzere her iki iyon hücre içine geçerek, intraselüler negatif yüklenmeyi artırır. Na hücre dışına aktif olarak pompalanır. Sonuçta mide mukoza hücresi negatif olarak yüklenir (1).

Mide mukoza yüzey epiteli sabit bir hızda yenilenir. Lümene dökülen hücrelerin yerini bezin tabanından yüzeye ilerleyen yeni hücreler alırlar. Bu süre 2-6 gündür. Sürekli mitoz gösteren müköz boyun hücrelerinin bir kısmı paryetal ve peptik hücreler şekline dönüşürler (Bu olay kobayda paryetal hücre kitlesinde hiperplaziye yol açar. Bununla birlikte protein sentezi, RNA sentezi ve asit salgısında artış da birlikte). Hipofizektomi paryetal ve esas hücre sayısında azalmaya yol açar.

GASTRİK MUKOZAL BARIYER

Fizyolojik bir kavramdır. Mukoza lümenindeki H^+ 'nin mukozaya geçişini, Na^+ 'un ise ters yönde hareketini engelleme yeteneğini ifade eder. Enerji harcayan ve ATP'ye bağımlı bir engeldir (18).

MUKUS ENGELİ

Mukoza hücrelerini örten, yapışkan mukusun zayıf ve nötürleyici bir yeteneği vardır.

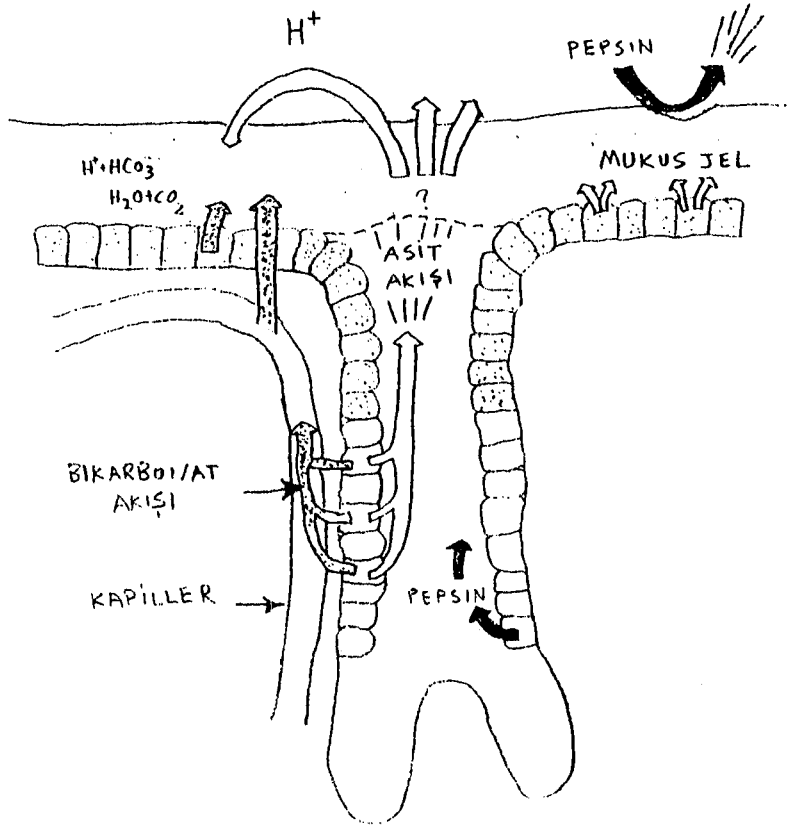
Gastrik mukozal bariyer, yüksek konsantrasyonlarda

hidroklorik asit, asetil ve propionik asit, safra tuzları, lizolesitin, etanol, salisilik ve asetil salisilik asit tarafından yıkılır. Hücre zarını oluşturan lipo-protein tabaka iyonlara pek geçirgen değilken, iyonize olmayan ve yağda eriyen maddelere geçirgenlik gösterir.

Lipo-protein tabakada yırtılma ve hücre dökülmesini takiben lümeden mukozaya H^+ iyonları geçer ve histamin salgılanır. Proteinler intertisyel aralığa sızar. Histamin, asid salgısını artırır ve vazodilatasyona sebep olur. Intertisyel sıvı lümene boşalır, Na^+-K^+ ve proteinler lümene, H^+ mukozaya geçerek intramural refleksleri uyarır. Mukozal kapiller harabiyet meydana gelerek, intertisyel kanama odakları oluşabilir (1).

Mide iskemisinde enerji gerektiren sellüler fonksiyonlardaki değişimler fundusta daha fazla olur. Fundustaki muköz membran, bu şartlar altında H^+ konsantrasyon gradyentini koruyamaz, böylece H^+ iyonu back-diffüzyonu olur ve muköz membranda kalıcı hasar gelişir (1). Asidin bir kısmı H^+ şeklinde mide lümeninden, mide duvarına back-diffüzyon yoluyla kaybolur (9). (Şekil 4)

ŞEKİL 4



Sistemik ve doku faktörlerinin mide mukozasında hasara yol açıcı etkileri olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar NaHCO₃ infüzyonunun fare ve köpeklerde hemorajik şok esnasında mide mukoza ülserasyonunu önlediğini göstererek sistemik asit-baz dengesinin önemini vurgulamaktadırlar (10).

Sağlıklı insanlarda H⁺ back-diffüzyonu önemsiz

düzeyde iken, stres ülserinde mukoza bütünlüğü bozulduğu için bol miktarda H^+ back-diffüzyona uğramaktadır. Bunun sonucunda H^+ ları histamin ve vazoaaktif aminlerin salınmasına yol açarlar. Böylece kapiller dilatasyon, ödem ve iskemi artarak ülser oluşumunu hızlandırır. Buna ilave olarak H^+ doğrudan enterik nöronları uyararak yerel intramural refleksler aracılığı ile yeniden asit salgılanmasını, konjesyon ve iskemiye artırırılar. Bu esnada salgılanması uyarılan pepsinojen de zedelenmede rol oynar (1).

Mide kan akımının artışı tek başına asit salınımını artırmazsa da, asid salgılanması için yeterli kan akımının olması gerekir. Asit cevabı artıran histamin, gastrin, asetilkolin mide kan akımında damar düz kasını etkileyerek veya lokal vazodilatatör maddelerin salınmasına yol açarak artırırılar. Sekretin, glukagon, ve prostaglandinler asit salgılamasını azaltırken, mide kan akımını da yavaşlatırılar.

Stres ülseri ayrıca akut peptik ülserler, akut hemorajik gastrit, akut eroziv gastrit, akut gastrik mukozal lezyonlar, Curling ve Cushing ülserleri olarak da anılırılar. Şok, sepsis, yanık, sarılık, böbrek yetmezliği, travma, karaciğer yetmezliği, kafa travması, solunum yetmezliği ve ağır cerrahi girişimler stres ülseri gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca aspirin, alkol, steroidler de bundan sorumlu tutulmak-

tadır.

Akut gastrik mukozal lezyonlar, duodenumdan çok midede, özellikle paryetal hücre sahasında, genellikle de multipldirler. Yuvarlak veya çizgisel, yumuşak, endürasyon-suz ve yüzeysel olup, mükölaris mukozaya kadar ilerleyebilir.

Stres ülser profilaksisinde, esas amaç mide asiditesinin azaltılması veya tamponlanmasıdır.

İlk çalışmalarda H_2 -reseptör antagonistlerinin mide mukozal kan akımını artırdığı bildirilen araştırmacılar, daha sonraki çalışmalarda bu ilaçların mide mukoza kan akımını değiştirmedini bildirmişlerdir (11).

Hollander, simetidinin gastrik mukozal kan akımını ve mukozal prostaglandin konsantrasyonunu azalttığını ve gastrik mukus sekresyonunu bozduğunu bildirmiştir (11). H_2 reseptör antagonistleri pepsin salınmasını azaltırlar, ancak mukozal direnç üzerine etkileri yoktur (11). H_2 reseptör antagonistleri hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur, ancak yararlarını savunanlar çoğunluktadır.

Sukralfatin ise mukoza bariyerini koruyucu etkisini intragastrik prostaglandin salgısını artırarak sağladığı iddia edilmiştir (11). Prostaglandinlerin de sitoprotektif etkileri mevcuttur.

Stres ülserleri büyük travmalar, büyük cerrahi

girişimler, santral sinir sistemi hastalıkları, yanık, sepsis, anoksi ve steroid tedavisi gibi stres yapan etkenler karşısında gastro-intestinal sistemde gelişen akut ülserlere verilen addır.

Stres ülserlerinin ilk olarak Celcus çağında savaşlarda görülmüş olduğu bildirilmiştir (19). 1823 de J.Swan (20) ilk klinik vakayı tanımlamış, bunu 1839 da Cooper ve 1840 da Lang'ın yayınları izlemiştir. 1842 de T.B. Curling yanıklardan sonra gelişen akut gastro-duodenal ülserleri tanımladı (21). 1867' de J.Billroth, post-operatif dönemde gelişen ilk vak'ayı bildirmiştir; burada ülser nedeni sepsis idi. 1932 de H. Cushing (22) santral sinir sistemi ve hypothalamus lezyonlarında gelişen akut gastro-intestinal ülserler üzerine ilk bildiriği yayınladı. 1948 de H. Selye(23) stres anlamını ve genel adaptasyon sendromunu tanımlayarak stres ülserlerinin anlaşılmasında büyük bir aşama yaptı ve yeni bir dönem açtı. Bu araştırmacı stres yapan etkenlere maruz bırakılan deney hayvanlarının mide-barsak kanalında yüzeysel ülserler geliştiğini göstermiştir. 1950 yılından önce bu alanda yapılan yayınlar hem az, hem de tedavileri ya hiç yok veya çok başarısız kalmaktaydı. İlk olarak 1951 de C.W.Lillehei(24) ameliyatla şifa bulan 5 vak'a bildirdi; burada tedavi amacıyla geniş sub-total mide rezeksiyonu uygu-

lanmıştır. 1954 de D.G.Fletcher ve H.N.Harkins (25), literatürden o zamana kadar cerrahi tedaviyle hayatta kalmış 42 vak'a topladılar. Bunlardan 6 sı büyük ameliyatlardan, geri kalanlar da beyin yaralanmaları ve başka hastalıklardan sonra gelişmiş stres ülserleriydi. 1956 da L.Goldfarb ve H.C.Salzt (26) ameliyat ve travma sonucu gelişen 6 stres ülseri vaka-sından 5'inin cerrahi girişimle iyileştiğini bildirmişlerdir. Burada cerrahi girişim, kanamanın en etken ve güvenli bir şekilde kontrol altına alınmasında geçerli tek yol olarak tanın-lanıyordu. 1964 de A.R.Biel Jr.(27) da 35 vak'alık bir seri nedeniyle erken ameliyatla elde edilebilecek parlak başarıya değindi. Vak'aların % 74'ünde sepsis bulunuşu, erken operas-yonun başarısını daha da artırmaktaydı. Aynı şekilde 1968 de A.A.Goodman (28)da %80'i enfekte olan bir seride erken ameli-yatı önermiştir.

1971 de R.N. McClelland ve G.T. Shires (29) kafa travmalarından sonra gelişen akut ülserlerle öteki orijinli akut stres ülserlerini ayırmışlardır. Çünkü bu yazarlar kafa travmalarından sonra antikolinergiklerin etkili olduğu belir-li bir hiperasidite gelişmekte olduğunu, halbuki stres ülser-lerinde böyle bir durum bulunmadığını savunmaktadırlar.

Histaminin de stres ülserleri oluşunda etkili ol-duğu gösterilmiştir; fakat R.L. Levine'in (30) bu etkenliğin

yalnız deney hayvanlarında geçerli olduğunu kabul etmesine rağmen 1973 te W.Seidel ve arkadaşları (31) ufak dozlarda histaminin insanda plazma histamin seviyesini, dolayısıyla mide salgısını artırdığını ve insan mide mukozasında hemorajik erezyonlar gelişmesine yol açtığını gösterdiler. insanda narkotikler, plazma genişletici ilaçlar ve ameliyat streslerinin etkisi altında endojen histamin artışları geliştiğinin bilinmesi, stres ülserlerinin etyo-patogenezinde önemli bir nokta haline gelmiştir (32).

1972 de L. Norton (33) yetişkin kobaylarda kanama şokunun ülser yapmadığını, fakat yavru kobaylarda % 40 oranında bir kanamadan sonra 72 saat içinde midede stres ülseri geliştiğini göstermiştir. Bunlarda mide asit salgısı hiç bir zaman değişmemiş, buna karşılık ülser meydana gelen mukozanın yakın çevresinde pH daima azalmıştır. Bu pH azalışı bir etken değil, bir sonuç olarak kabul edilmektedir (29,34,35,36).

Köpeklerde şişirilebilir bir balonla 4. ventrikül tabanına yapılan basınç sonucu ani gelen ve geçici olarak artan (ilk 30 dakikada % 468 oranında bir artış olmaktadır) bir mide asit hipersekresyonu ortaya çıkmaktadır (37). Boyun hizasında medulla spinalis'in kesilmesi veya bilateral total vagotomi bu cevabın görülmesini önler. Bu şekilde ağır kafa travmalarından sonra gelişen mide asit hipersekresyonu

H.Cushing' in ileri sürdüğü gibi hypothalamus aracılığı ile değil, Vagus nucleus'larının direkt stimülüsleriyle ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Bu sonuç, daha önce bazı araştırmacıların, savundukları görüşü de doğrulamış olmaktadır (38,39, 40,41).

Stres ülserleri vak'aların büyük bölümünde midede lokalize olmakta ve multipldir. Multipl vakalarda ülserlerin sayısı değişiktir. Bazı vakalarda ülser yerine peteşial kanamalar ve ekimozlar görülür. Stres ülserlerinde delinmeye oldukça az rastlanır. En çok duodenum ülserleri delinmektedir. Buna karşılık duodenum ve jejunumun ülserleri daha azdır(42).

Travmadan sonra stres ülserlerinin görülmesi için geçen süre 2-25 gün, ortalama 8,5 gün olmuştur. Bu süre hayatta kalan ve kaybedilen hastalarda hemen hemen birbirine eşittir (19).

Stres ülserlerinde eksilen kan hacminin yerine konması için A.J. Taylor, medikal tedavi uygulanan hastalarda ortalama 4, ameliyatı gerekenlere ise ortalama 6 ünite kan vermek gerektiğini yazmıştır (43). Bu miktar, J.A. O'Neill Jr.'un hastalarında 11 ünite olmuştur (44). F.A. Crawford, medikal yolla tedavi edilen stres ülseri vak'alarında ortalama 5, ameliyat edilenlerde ortalama 24 ünite kan transfüzyonu yapmak zorunda kalmıştır (42).

Stres ülserlerinde kanama dışındaki mortalite de çok yüksektir. Yapılan tüm tedavi gayretlerine rağmen hastalık esnasında yaşama şansı çok az olan bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Ölen vakaların % 60'ı zaten kendi hastalıkları yüzünden kaybedilir. Mortalite nedenleri şu şekilde sıralanabilir (93,94). Tablo 3

TABLO 3 ÇEŞİTLİ ARAŞTIRMACILARA GÖRE MORTALİTE ORANLARI

<u>Yazar</u>	<u>Vaka sayısı</u>	<u>Sepsis</u>	<u>Kanama nüksü</u>	<u>Kalp Yet.</u>	<u>Akut Böbrek Yet.</u>	<u>Esas Hastl.</u>	<u>Toplam</u>
Kirtley	41	10	5	3			18 (%39)
Crawford	15		2		1	5	8 (%53)
O' Neill Jr.	24	6	8				14 (%58)
Taylor	26		1	7			8 (%31)
Lucas	44		11			10	21 (%47)

Çeşitli araştırmacılara göre stress ülserlerinde mortalite oranı ve nedenleri (42,43,44).

Stres ülseri vak'alarında tanıda yardımcı iki muayene metodu vardır.

Genel durumu elverişli ve hekimle işbirliği yapabilen hastalarda gastroskopi tanı ve tedavide önemli bir yer tutmaktadır.

Arteria femoralis veya axillaris'in Saldinger metoduyla kataterize edilmesiyle uygulanan selektif anjiografi,

önce A.R.Margulis tarafından kullanılmıştır (45). Bu yöntem daha sonra hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılmıştır (21,45-53).

Stres ülserlerinde tedavi medikal ve cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılır. Fakat vakaların büyük bölümünde bu metodlar birbirlerini tamamlarlar.

Medikal tedavi yöntemleri şu şekilde sıralanabilir.

- a- Kaybedilen kanın hızla yerine konması
- b- Nazo-gastrik aspirasyonu
- c- Wangensteen metoduyla midenin yıkanması
- ç- Antikolinergik ilaçlar
- d- Antasid ilaçlar
- e- Diyet
- f- A vitamini
- g- Tranklizan ilaçlar
- h- K ve C vitaminleri
- ı- Sulpirid kullanılması
- i- Salbutamol kullanılması
- j- Hypophysine veya Epinephrine t.A.
- k- H₂ resptör antagonistleri, carbenoxolane
- l- Sucralfate, kolloidal bizmut, pirenzipene
- m- Omeperazol, benzimidazole
- n- Prostaglandinler

Cerrahi tedavi, kanamanın durmaması veya nüksü halinde yapılmaktadır.

PROSTAGLANDİNLER

Bu konuda son yıllarda denenmeye başlanmış ajanlardan birisi de prostaglandinlerdir.

Prostaglandinler vücutta yaygın olarak bulunan, birçok uyararla sentezi artan, depolanmayıp sentez edildiği anda salınan, çok geniş etkilere sahip 20 karbon atomlu doymamış yağ asidi yapısındaki endojen maddelerdir (12).

Organize dokularda prostaglandinler yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar. Çünkü, prostaglandinler doğrudan hücre membranı ile ilişkilidirler. Bir başka deyişle dokular sinir terminallerinin transmitter depolayabildiği gibi prostaglandin depolayamazlar. Hücreden prostaglandin açığa çıkaran uyarı aynı zamanda prostaglandin sentezini de stimüle eder (12).

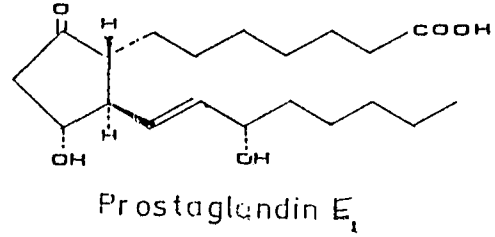
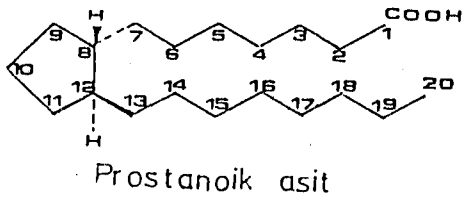
1934'de von Euler, insan seminal sıvı ekstralarının izole barsak ve uterusu vazodilatasyon ve kontraksiyona yol açtığını buldu. Bu etkiden sorumlu olan madde, o ana kadar bilinen maddelerden özellikleri açısından farklıydı ve bu maddenin prostattan salgılandığına inanan von Euler "prostaglandin" terimini kullandı. Aslında bu isimlendirme hatalıdır çünkü bugün biz, bu maddenin seminal veziküllerden kaynaklandığını biliyoruz. Ne var ki bu konu aydınlanana kadar

prostaglandin adı yaygınlaşmıştı. Bu tarihten sonra 1963'e kadar prostaglandinler üzerine her çalışmada İsveç laboratuvarlarının imzası bulunmaktadır. Bunda İsveçli fizyolog ve Nobel ödüllü von Euler'in yanı sıra Bergström üzerinde de özellikle durmak gerekir.

1962 de Bergström ve arkadaşları tarafından, seminal sıvıdaki prostaglandinlere E₁, E₂, E₃, F₁ ve F₂ adları verildi. Daha sonra yine Bergström altıncı prostaglandini (F₃) buldu. Bundan sonra sırasıyla A ve B serileri, C, D, G, H ve en son olarakta 1976 yılında prostaglandin I₂ bulundu. Tromboksan A₂ ve B₂ nin bulunuşu da aynı tarihlere rastlar (12).

İnsan seminal sıvısında 15 kadar farklı prostaglandin bulunur. Prostaglandin E lerin konsantrasyonu 50 µgr/ml, F grubunun konsantrasyonu ise 8 µgr/ml' yi bulur. Organize dokularda bu derece yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar.

Hücreden prostaglandin açığa çıkartan uyarı, aynı zamanda sentezi de stimule eder (12). Bu prostaglandinlerin akılda tutulması gereken bir özelliğidir. Yapısal açıdan prostaglandinler, prostanoik asit türevleri olarak kabul edilebilirler, bu sentez edilen ancak doğal olarak oluşmayan bir bileşiktir (12). Yapısında siklopentan halkası bulunan uzun zincirli bir yağ asitidir.

ŞEKİL 5 PROSTANOİK ASİT VE PROSTAGLANDİN E₁'İN YAPISI

Prostaglandin molekülündeki çift bağların pozisyonu tamamen uniformdur. Prostaglandinlerin hepsinde C 13-C 14 pozisyonunda çift bağ vardır. Zincirde başka çift bağ bulunmayanlar 1 takısını alırlar. 2 takısını alanlarda bunlara ilaveten C 17-C 18 arasında da bir çift bağ vardır (12,54).

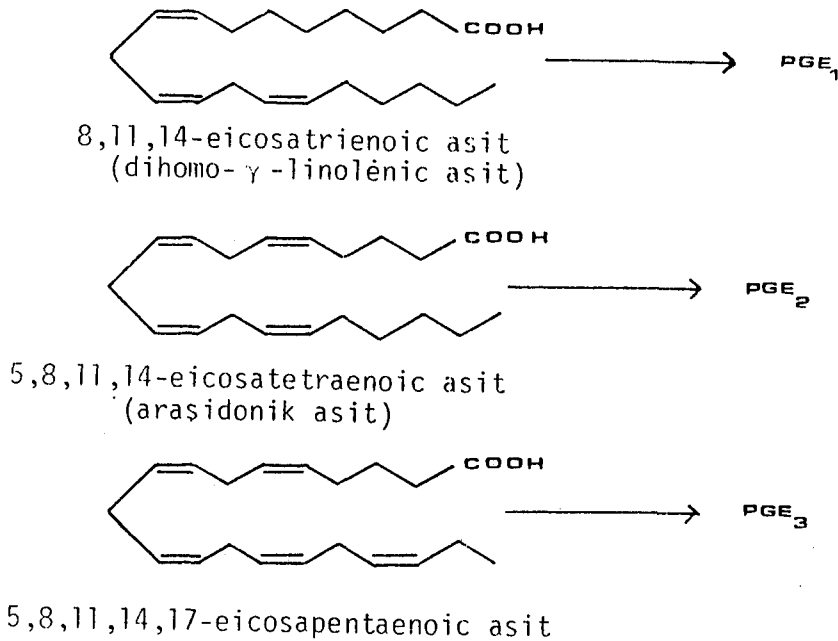
Prostaglandinlerin kimyasal isimleri mantıklı, kesin, bilgi verici ancak akılda tutulması güçtür. Örneğin E₁, 11 α , 15 ω -dihidroksi - 9 - oxo 13 trans prostenoik asittir. Prostaglandin E₂ ise 11 α , 15 ω -dihidroksi - 9 -oxo-5 cis -13 -trans prostadienoik asittir. 1969'da Andersen yeni bir kısaltma sistemi getirmiştir. Ayrıca prostaglandin metabolitleri ve sentetik analoglarının isimleri de icat edilmiştir (12).

Tromboksanlar isimlerini tamamen olmasa bile trombositlerde oluşmalarından ve moleküllerinde oksan halkası taşımalarından alırlar. Prostanoik asit iskeleti olmadığından prostaglandin sayılmazlar ama aynı endoperoksit prekürsörlerinden oluşurlar. Fizyolojik rolleri bazı prostaglandinlerle

içindedir (12).

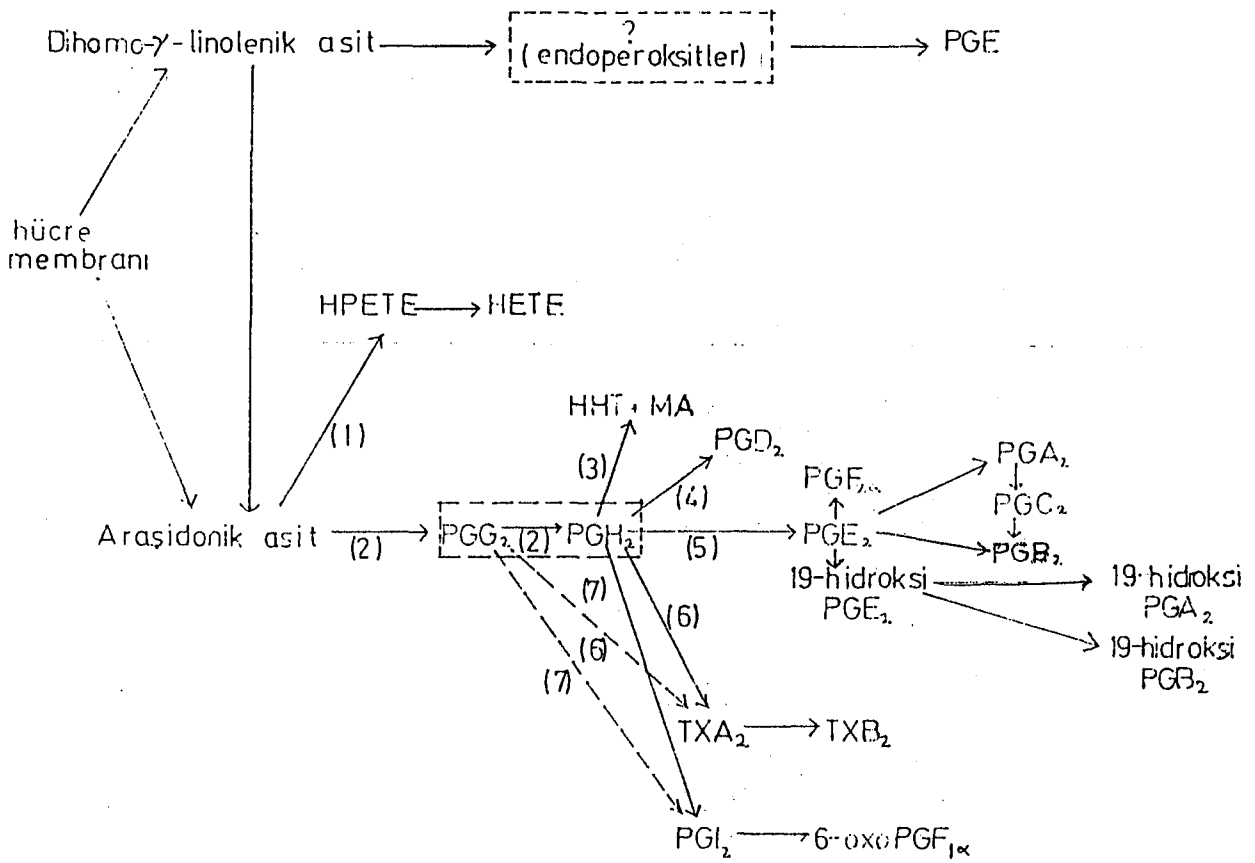
Prostaglandin sentezi invitro, koyun vezikula seminalis-
lerinin, 20 karbon atomlu zincir uzunluğu olan açık zincirli
doymamış yağ asitleri ile inkübe edilmesiyle sağlanır. Bu
tür asitler olan 8, 11, 14 - eicosatrienoik asit (dihomo - γ -
linolenik asit), 5,8,11,14 -eicosatetraenoik asit (araşidonik
asit) ve 5,8,11,14,17 -eicosapentaenoik asit sırası ile 1,2
ve 3 çift zincirli prostaglandinlerin oluşmasını sağlarlar
(Şekil 6). Bunlar invivo sentez edilen prostaglandin prekür-
sörleridir. Bu asitlerin ilk ikisi linoleik asitten ve lino-
lenik asitten oluşur. Dihomo - γ - linolenik asit, araşidonik
aside dönüşebilir ve insülin ile tiroid hormonları bu değişi-
mi etkileyerek, 1 ve 2 tipi prostaglandinlerin dengesini
değiştirebilirler (12).

ŞEKİL 6



İnsanlarda en önemli prostaglandin prekürsörü araşidonik asittir. Araşidonik asit, diyetle etli gıdaların alındığı gibi, organizmada yine diyetle alınan linoleik asitten de oluşur. Bu madde esterleşerek hücre membranı fosfolipidleri-

ŞEKİL 7 PROSTAGLANDİNLERİN VE DERİVELERİNİN OLUŞUMU



Sistemde yer alan enzimler:

1. lipo-oksjenaz
2. Siklooksijenaz (prostaglandin endoperoksit sentetaz)
3. Serum albumin glutathione-S-transferaz
4. Prostaglandin endoperoksit redüktaz
5. Prostaglandin endoperoksit E izomeraz
6. Prostaglandin endoperoksit-tromboksan A izomeraz
7. Prostaglandin endoperoksit I izomeraz

nin yapısına girer. Fosfolipazlarla fosfolipidlerden salınır. Çeşitli fiziksel, kimyasal, hormonal ve nörohumoral etkenler fosfolipazları aktive eder (13,14).

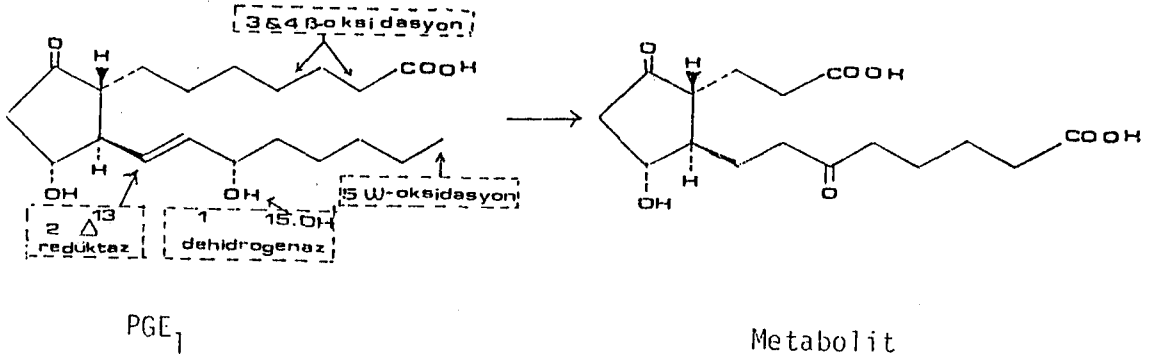
Prostaglandinlerin yağ asidi prekürsörleri, hücre zarında özellikle fosfolipid olmak üzere esterifiye formda bulunurlar ve sentez başladığı zaman fosfolipaz A₂'nin etkisi ile bunlar açığa çıkarlar. Hücre zarından açığa çıkan araşidonik asidin iki akibeti vardır. Bir tanesi lipoksijenazla katalizlenerek HPETE üzerinden HETE'ye dönüşmesidir. Diğer yol ise prostaglandin sentetaz olarak bilinen bir grup enzimin kontrolü altındadır (Şekil 7). Siklooksijenaz, araşidonik asidi siklik endoperoksitlere (PGG₂ ve PGH₂) dönüştürür ki bunlar prostaglandin sentezinin orjininde yer alırlar. Buradan 6 yol ayrılır. Bu 6 yola yardım eden prostaglandin sentetaz sisteminin komponentleri şekil 7'dedir. Bir dokuda hangi yolun izleneceğini enzimlerin, kofaktörlerin yapısı ve lokal durumları belirler (12).

Prostaglandin E₁ ve E₂, dihomö- γ -linolenik asitten oluşur ve invivo sentezin, prostaglandin endoperoksit ara ürünlerinin yolunu izlemesi üzerinde durulmaktadır ve muhtemelen tromboksan prostasiklin gibi dallara da yönelmektedir(12)

Prostaglandin yıkımında birçok enzim görev alır. Prostaglandin E'nin katabolizmasında ilk basamak, C 15 deki hidrok-

sil grubunun oksidasyonudur. Bu basamağı katalize eden, özellikle akciğerlerde yüksek konsantrasyonda bulunan 15-OH dehidrojenazdır (Şekil 8) (12,54).

ŞEKİL 8 PROSTAGLANDİN E₁'İN KATABOLİZMASI



Bu reaksiyon prostaglandin yıkımında hız sınırlayıcı basamaktır. Sonuçta 15-keto prostaglandin oluşur. Bir sonraki basamak, C13'deki çift bağın saturasyonudur ki bunu $\Delta 13$ redüktaz katalizler ve 15-keto-13,14 dihidro prostaglandin oluşur (12,54,55). Bu reaksiyon özellikle akciğerlerde meydana gelir. Bu iki reaksiyon çok hızlı olarak meydana gelirken bundan sonraki basamaklar daha yavaş seyrederek. Daha sonra karbon zincirinin iki ucu attake olur, β oksidasyon iki kez oluşur (β oksidasyonda karboksil grubunun ikinci karbon atomu okside olur), bu şekilde oluşan bileşimler dinordur. Bu evre ve son katabolik değişim olan ω -oksidasyon primer olarak ka-

raciğerde meydana gelir. Bu olaylar sonucu gerek prostaglandin E_1 in ve gerekse E_2 nin idrardaki major metaboliti olan polar dikarboksilik asit açığa çıkar (54).

Deney hayvanlarında intravenöz yoldan verilen prostaglandin dozunun % 95'i akciğerden ilk geçişi esnasında inaktive edilir. İnsanlarda ise bu oran % 70'den biraz fazladır (12) Bu hızlı inaktivasyon iki noktayı belirler; akciğer önemli bir metabolizma sahasıdır ve prostaglandinler buldukları dokuda lokal aktivite düzenleyicileri olarak rol oynarlar (12).

Prostaglandinlerin organizmanın hemen tüm sistemleri üzerinde değişik etkileri vardır.

Başta E serisi olmak üzere prostaglandinlerin trombosit fonksiyonları üzerinde de önemli etkileri bulunduğu bilinmektedir. Agregasyon, trombositlerin hasarlı dokuda kollajen ile temasları sonucu bağlar ve spesifik pıhtılaşma faktörlerine ek olarak diğer bazı maddeler de açığa çıkar. Bunlar 5-hidroksitriptamin (serotonin), noradrenalin, ADP, prostaglandin endoperoksitleri, PGE_2 , F_2 ve tromboksan A_2 dir. İlk agregasyon dalgasını, ADP'nin başlattığı ikinci dalga izler. Serotonin, noradrenalin ve trombin de devamlılığı ve güçlenmeyi sağlar. Bu maddelerden çok daha önemli olan prostaglandinler ve bunlarla ilgili bileşimlerdir. *Invivo* ortamda ADP,

serotonin, noradrenalin ve trombin prostaglandin sentezini başlatırlar. Siklooksijenaz eksikliğinde trombositler, araşidonik asitle karşılaşınca agrege olmamakta ancak prostaglandin endoperoksitleri ile agregasyon sağlanabilmektedir (12).

Prekürsörleri olan fosfolipaz A_2 ve araşidonik asit gibi, PGE_2 invitro ortamda trombosit agregasyonunu temin ederken, PGE_1 tam tersi bir etki gösterir. 'ADP' ye maruz bırakılan trombosit süspansiyonlarında 10 ng/ml kadar ufak dozu bile agregasyonu önlemede yeterli olur. Ne var ki agregasyonun en kuvvetli inhibitörü arteryel duvarda yapılan prostasiklidir. Trombositlerin doku hasarına karşı proagregasyon faktörlerini sentezlemesi ve damarların prostasiklin yapması sayesinde kanın akıcılığı ve damar sağlığı temin edilmektedir. Aterosklerozda ve diğer trombotik hastalıklarda bu denge bozulur. Aterosklerozda, plak komponentleri prostasiklin yapımını inhibe eder. Bu gibi durumlarda siklooksijenaz inhibisyonu ile, proagregasyon maddelerinin sentezinin inhibe edilmesinden fayda beklenilebilir (12). Son zamanlarda her gün aspirin alınmasının, trombotik olayları önleyebileceği görüşü ilgi toplamaktadır. Gut tedavisinde kullanılan Sulphinpyrazone'da prostaglandin sentezini inhibe eder ve myokard infarktı geçirenlerde bu ilacı düzenli olarak kullanılmasının reinfarkt ihtimalini azalttığı yolunda yayınlar çıkmaktadır (12).

Trombotik olayları önlemenin bir başka yoluda diyetle alınan linoleik ya da dihomogamma-linolenik asidin artırılmasıyla PGE₁ sentezinin artırılmasıdır (12,56).

Prostaglandinlerin kardiyovasküler sistem üzerinde de geniş etkileri vardır (12,56). PGE₁, insanda ve laboratuvar hayvanlarında depressör etki yapar. Bazı türlerde 0.1 mgr/kg dozunda bile bu etkisi gözlenir. Vasküler yatakta özellikle periferik rezistansın oluşumunda önemli olan arteriollerini dilate eder. Bazı durumlarda, portal vende konstrüksiyon yaparak kalbe dönen kanı azaltır. Sonuçta kalb debisinde düşme ile hipotansif etki görülür. Portal vende kontrüksiyon olmadığı zamanlarda, arterioller direncindeki azalma sonucu venöz dönüş hızlanır. Bu koşullarda kalb debisi artar ancak, arterioller dilatasyonun neden olduğu hipotansiyonu yeterince karşılayamaz (12). Prostaglandinlerin, myokardial kontraktileteyi arttırıcı etkileride kardiyak outputta artış meydana getirebilir (12).

E serisi prostaglandinlerin yol açtığı vazodilatasyon, kan damarlarına direk etki ile ortaya çıkar (12,54). Otonomik ganglion blokörleri, asetil kolin, noradrenalin, histamin ve serotoninin etkilerini modifiye eden ajanlar bu etki üzerinde rol oynamazlar. Prostaglandin E kalp kasını etkileyerek hızını ve kontraksiyon gücünü arttırır. Bu etkiler ade-

nilsiklaz aktivasyonu ile düzenlenir. Kalp ve kan damarları üzerine direk etkilerine ilaveten E serisi prostaglandinler, sempatik sinir aktivitesinin önemli modölatörleri olabilirler ve indirekt olarak vasküler cevapları etkilerler (12).

Hernekadar genel etkileri bakımından prostaglandin E'ler vazodilatörlerse de çok sınırlı bazı durumlarda vazokonstrüksiyon da oluşturabilirler. Buna çok güzel bir örnek burnun müköz membranıdır (12).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri açısından E₁ ve E₂ eşit güçte ve E₃'ten çok daha etkilidirler.

PGE ve F, akciğer, karaciğer ve diğer dokularda hızla metabolize olur. Düşük dozda infüze edildiği zaman PGE₁ kan basıncında düşme, taşikardi ve baş ağrısı yapar. Infüzyonun kesilmesinden sonra 15 dakika kadar bu etkiler devam eder. Bu nedenle infüzyon sırasında stabil vazodilatör maddelerin açığa çıkıyor olması muhtemeldir (12).

Prostaglandinlerin hipotansif etkileri, bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceği konusunu gündeme getirmiştir. Prostaglandinlerin renin-angiotensin sistemi ile yakın ilişkileri vardır. Laboratuvar hayvanlarında indometazin ve diğer antiinflamatuvar ilaçların sürekli alınışı ile prostaglandin sentezi inhibe olmakta ve hayvanların kan basınçlarında progressif bir artma gözlenmektedir.

Böbrekte, özellikle E_2 ve $F_{2\alpha}$ olmak üzere prostaglandinler aktif biçimde sentezlenir. Son zamanlara kadar önde gelen renal prostaglandinin PGA_2 olduğu ve bu maddenin medullada sentezlendiği düşünülüyordu. Bu çarpıcı bir hipotezdi çünkü, PGA_2 akciğerlerde geniş biçimde yıkıma uğramıyordu. Böylece dolaşıma katılan madde, akciğerlerden geçtikten sonra da dolaşımda bulunuyordu. Böbrekte medullada ki prostaglandin sentezi korteksten daha fazladır, ancak kapiller sahalar daha aktiftir. Prostaglandin yıkımında yer alan enzimler ise kortekste çok daha aktiftir. Bunun korteksi prostaglandinlerin istenmeyen etkilerinden koruyan bir mekanizma olup olmadığı konusu halen cevap beklemektedir.

Eldeki deliller, prostaglandinlerin primer olarak böbrekte lokal kan akımı düzenleyicilerinin etkilerini modüle ettiğini göstermektedir. PGE_1 , renal sinirlerden noradrenalin salınımını inhibe ederek renal damarlarda dilatasyona yol açar (12,54). Prostaglandin sentezi inhibisyonu, kompresyonun kaldırılmasından ya da furosemid gibi güçlü bir diüretik kullanılmasından sonra beklenen renal kan akımı artışını inhibe eder. Angiotensin II, noradrenalin ve vazopressin gibi maddeler prostaglandin sentezini stimüle ederler (12).

Böbrek prostaglandinlerinin genel olarak rolü vazodilatasyondur, ne var ki $PGF_{2\alpha}$, diğer E serisi prostaglandinler

gibi sempatik transmitterlerin salınımını inhibe etmekle birlikte vazokonstrüktördür. Vazokonstrüktör etkisini, direk damar duvarını etkileyerek gösterdiği sonucuna varılmıştır. Böbrekte hem prostaglandin E hem de F sentezlenmesinin önemi vardır. Bazı durumlarda organın diğer bölümlerinde kan akımı artarken, ihtiyaca göre geriye kalan sahalarda lokal vazokonstrüksiyon görülebilmektedir (12).

Prostaglandinler renin oluşumunu stimüle ederler. Böbrekte yapılan prostaglandinlerin bir ya da birkaçı diğer uyarılara karşı renin cevabını düzenlerler. Prostaglandinlerin kan akımı ile ilgili olmayan diğer renal etkileri, kollektör tubullerin vazopressine bağlı permeabilite artımını antagoneze etmeleri ve mesane aktivitesini artırmalarıdır. Ureter obstrüksiyonu böbrekte PGG ve tromboksan A_2 üretimini kuvvetle uyarır (12).

Holmes, Horton ve Main, 1963 yılında noradrenalin sempatik sinir stimülasyonunun vazokonstrüktör etkisinin PGE₁ enjeksiyonu ya da infüzyon sırasında azaldığını buldular(12). Bu etki, sadece prostaglandinlerin kan damarları üzerine direkt etkisiyle oluşan vazodilatasyonla izah edilemez. Prostaglandin ve noradrenalin etkileşimi incelendiğinde, prostaglandinlerin, otonom sinir sisteminin en azından sempatik parçasında düzenleyici rol oynadığı görülmüştür(12). PGE,

sempatik stimülasyona vazokonstüktör cevabı modifiye eder. Bunu kısmen damar üzerine direkt etkisi ile gerçekleştirirken noradrenalinin etkisini de antagonize eder. Ne var ki damar üzerine etki edemeyecek miktardaki PGE₁ bile sinir stimülasyonuna vazokonstrüktör cevabı azaltır. Bu da inhibisyonun kısmen noradrenalin açığa çıkışının engellenmesine bağlı olabileceğini ifade eder (12).

Prostaglandin sentetaz kompleksinin siklooksijenaz parçası, inhibitörlerin etkisine en duyarlı olan kısımdır (12). Böylece prostaglandin endoperoksitlerinin ve bunlardan oluşan bileşiklerin sentezi inhibe olur.

Ibuprofen 2-(4-isobutylphenyl) propionik asit, artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nonsteroidal antiinflamatuar ajandır (57). İlk defa 1971 yılında Dr. Vane'nin ibuprofeninde dahil olduğu aspirin benzeri ilaçların prostaglandin sentetaz yolunu inhibe ettiğini bulmasından sonra bu konu araştırmacıların büyük ilgisini çekmiş ve çok sayıda araştırmanın konusunu oluşturmuştur (58). O yıllarda inflamasyon ve ateşin patogeneğinde prostaglandinlerin rolleri olduğuna dair ipuçları yeni yeni elde ediliyordu. Bu maddelerin biyosentezlerinin inhibisyonu ile ilaç etkilerinin anlaşılmasında önemli mesafeler aşıldı. Bunu takip eden yıllarda da aşağıda sıralanan önemli noktalar gün ışığına

çıkarıldı (59).

1. Eritrositler haricinde çalışılan tüm memeli hücre tiplerinde prostaglandin sentezi için gereken mikrozomal enzimler bulunmaktadır.
2. Prostaglandinler hücre içinde depolanmazlar, dolayısı ile salınımları biyosentezlerine bağlıdır. Daima hücreler hasara uğradığında salınırlar ve inflamatuvar eksudalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar.
3. Aspirin benzeri ilaçların tümü, çalışılan hücrelerin hepsinde prostaglandin sentezini inhibe ederler.
4. Antiinflamatuvar glukokortikoidler hariç diğer ilaç grupları genellikle prostaglandin sentezini etkilemezler.

Aspirin benzeri ilaçların prostaglandin biosentezini inhibe etmeleri, tür ya da doku özelliklerine bağlı olmaksızın, sadece ilacın siklooksijenaz enzimi üzerine etkisine dayanmaktadır (59,60,62). Aspirin benzeri ilaçlar diğer birçok enzim ve hücre sel sistemler üzerine de etkilidirler ancak, siklooksijenaz inhibisyonu yaptıkları dozlarda diğer enzim sistemleri üzerine pek etkileri yoktur (59).

Aspirin benzeri ilaçlar, araşidonik asidin, unstabil endoperoksit adı verilen ara ürünlere dönüşümünü inhibe ederler (59-62). Her ajanın siklooksijenaz üzerinde değişik bir

etki mekanizması vardır (59). Ibuprofen, enzimin aktif ucunda araşidonik asitle kompetisyona girmek yoluyla etki eder (60). Bu özellik ilacın etkisinin çok spesifik olmasının temel nedenidir. Şöyle ki; steroidler membran stabilizasyonu yapmak ya da fosfolipaz A aktivitesini inhibe etmek yoluyla araşidonik asidin hücre membranından serbestleşmesini önleyerek ortamdaki araşidonik asit miktarını azaltırlar (60). Böylece bir yandan inflamasyonu azaltırlarken, öte yandan immünolojik cevabıda supresse ederler. Bu etkiler klinikte kendilerini, yara iyileşmesinin bozulması ve infeksiyon oranlarının artmasıyla gösterirler (60).

Oysa ki ibuprofen, kompetisyon yoluyla etki ettiğinden, ilacın dozu istenen etkiye göre, yan etkiler minimale indirilerek titre edilebilir. Buna ilaveten araşidonik asidin lipoksijenaz metabolizması kısıtlanmadan, siklooksijenaz metabolizmasının selektif inhibisyonuda mümkündür. Lipoksijenaz metabolizması sonucunda oluşan HPETE ve HETE hidroksiperoksitleri beyazküreler için güçlü kemotaktik ajanlardır. Bu suretle, bakteriyel kontaminasyona karşı sellüler cevapda korunmuş olur (60).

Prostaglandinlerin çeşitli sistemlerdeki farmakolojik etkileri farklılık gösterir. Ancak bu etkiler değerlendirilirken unutulmaması gereken önemli noktalardan biri, farmako-

lojik aktivitenin fizyolojik aktiviteyi tam olarak yansıtmadığıdır. Bir başka deyişle deney hayvanına uygulandığı zaman görülen etkilerin, bu madde normal bir hayvanda endojen olarak salgılandığı zaman görülmesi beklenemez (12).

Prostaglandinler, deney modellerinde çeşitli nedenlerle oluşan ülserasyonları engellemektedirler. Prostaglandinlerin bu etkilerine sitoproteksiyon denir ve tüm prostaglandinlerde bu özellik vardır. Antisekretuar sitoprotektif etki için gerekli prostaglandin dozu, antisekretuar etkiyi yaratan dozdan çok daha azdır (15).

Robert ve arkadaşları 1968'de sıçanlarda pylor ligasyonu yapmışlar ve bu hayvanlarda Pg E₁ enjeksiyonu ile gastrik ülser insidansını azaltmışlardır (16).

Son yıllarda baş ağrısından, ciddi artrite kadar uzanan geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılan NSAİ ilaçlar bulantı, künt abdominal rahatsızlık, gastrit, duodenit ülserasyon veya kanama gibi GİS komplikasyonlarına neden olurlar. Vane bu tür ilaçları alan hastalarda ortaya çıkan GİS intoleransının endojen prostaglandin eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.(15).

Robert 1969'da NSAİ ilaçların en sık kullanılanı olan indometacinin, alımından 30 dakika önce ve 60 dakika sonra ya da indometacin ile birlikte oral yolla tek doz 15.16 dimetil

Pg E₂ uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda Pg E₂ verilen grupta indometacine bağlı meydana gelen ülserle karşı sitoproteksiyon olduğu kanıtlanmıştır (17). Prostaglandinin 4 saat sonra kullanımı halinde ise koruyucu etkisi görülmemiştir. Araştırmacı bu durumun Prostaglandin eksikliğinin erken dönemde düzeltilmediği sürece NSAIE ile gelişen lezyonlarda irreversible değişiklikler olduğunu ileri sürerek açıklamıştır (17).

Robert; prostaglandinlerin GIS mukozası üzerinde gastirine benzer trofik bir etki oluşturabileceğini öne sürmüştür (15). Prostaglandinler hem mide hem de barsaklardan salınabilirler. NSAIE ilaçların prostaglandin sentezini inhibe etmeleri fikrinin hareketle NSAIE'lara bağlı gelişen GIS ülserasyonlarının prostaglandin yetmezliğine bağlı olabileceğini ve intraselüler prostaglandinlerin GIS epitel bütünlüğünü sağladığını düşündürmektedir (15).

PG E₂ analoglarının, insanlarda gastrik ya da duodenal ülserde iyileştirici etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmalar bugün için tam olarak aydınlatılamamıştır (15). Ancak mide ülserinde asit normal ya da düşük olduğu için prostaglandinlerin bu etkilerini asit düzeyinden bağımsız gerçekleştirmeleri mümkündür (15).

Cesitli inflamatuvar barsak hastalıklarında görülen mukozal bütünlüğün kaybı NSAIE ilaçların ratlarda oluşturduğu mul-

tiple ince barsak ülserasyonlarını andırmaktadır. Bu gözlemler mukozal metabolizmanın değiştiğini düşündürmektedir. Bu prostaglandin metabolizmasında içine alabilir, ancak bu hipotez doğrulanmış değildir (15).

Duodenal ülser üzerindeki etki antisekretuar fonksiyonla açıklansa da; mide ülserlerinde asitin normal ya da düşük olduğu düşünüldüğünde, prostaglandinlerin bu iyileştirici etkiyi antisekretuar etkilerinden bağımsız olarak meydana getirdiği ortaya çıkmaktadır.

Deneklerin hazırlanması :

12 saatlik açlık periyodunu takiben denekler tartılıp ağırlıkları kaydedildi.

GRUP I

Kontrol grubu:

K -----histopatoloji n=3
SK Stres-----histopatoloji n=7

Stres+Kontrol grubu denekler stres ortamında 3 saat süre ile tutuldular.

Stres oluşturmakta kullanılan yöntem ise tek bir hayvanın hareketsiz kalacağı tel kafeslerde, +4 C'de soğuk ve karanlık bir ortamda 3 saat bekletmek şeklindedir.

Kontrol grubu (K), 3 denekten oluşuyordu. Bu denekler eter anestezisinden sonra intrakardiyak sodyum thiopenthole ile öldürüldüler. Bu grup hayvanların mideleri histopatolojik inceleme için ayrıldı. İstatistiksel karşılaştırmada kullanılmadılar.

Stres+Kontrol grubu (SK), 7 denekten oluşuyordu. Bu grup denekler stres ortamında tutulduktan sonra eter anestezisi altında total gastrektomi yapılarak, mideleri histopatolojik inceleme için çıkartıldı.

Ibuprofen grubu:

IBS Ib-----Stres-----histopatoloji n=7
IB Ib-----" " n=7

IB+PGE grubu:

ibPS	ib+PGE--Stres-----	"	"	n=7
ibSP	ib-----Stres--PGE-----	"	"	n=7

ibuprofen+Prostaglandin (ibPS), grubu toplam 7 denekten oluşuyordu. Bu gruba stresden 60 dakika önce i.p. ibuprofen ve 15 dakika önce i.v. prostaglandin uygulandı. Stres sonrası eter anestezisi altında gastrektomi yapıldı.

ibuprofen+stres+Prostaglandin grubu (ibSP), toplam 7 denekten oluşuyordu. Bu gruba stresden 60 dakika önce i.p. ibuprofen ve stresden sonra i.v. prostaglandin uygulandı. Deneklere 30 dakika sonra eter anestezisi altında gastrektomi yapıldı.

Prosedür

Kontrol ve deney grupları, ameliyathaneye alındıktan sonra eter anestezisi altında supin pozisyonunda yatırılarak median insizyonla laparotomi yapıldı. Mide, kardiya ve pilor-dan kapatılarak çevre dokulardan ayrıldı ve total gastrektomi yapıldı. Hayvanlar intrakardiyak sodyum thiopenthole enjeksiyonuyla öldürüldüler.

Daha sonra büyük kurvatur boyunca gastrotomi yapıldı ve pH-metre ile (PHILIPS PW 9420 pH-meter, Electrode: PHILIPS Ca 1-EG 0-14 pH, 0-70 C) mide PH ları ölçüldü. Mideler açıldıktan sonra ülser olup olmadığına bakılarak ülserler sayıldı, çapları ölçüldü. Örneklerden fotoğraf çekildi ve mideler

formalin takibi için % 10'luk formaldehit solusyonuna konuldu.

Alınan mide örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. 6 mikron kalınlığında kesitler yapıp, hematoxilen eozin ile boyandı. Hazırlanan kesitler tek bir patolog tarafından kör olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi ve fotoğraflandırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmeleri Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Bilim Dalı'nca gerçekleştirildi. Değerlendirmede istatistiksel yöntem olarak Regresyon-korelasyon analizi, iki yönlü varyans analizi ve kıkare testleri kullanıldı.

BULGULAR

HISTOPATOLOJİK ANALİZ :

A. MAKROSKOPİK BULGULAR:

Deney ve kontrol gruplarının makroskopik incelemesinde mukozada meydana gelen stres ülseri lezyonları sayısı, çap ve lokalizasyonları itibariyle değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda stres ülseri lezyonları büyüteçle incelenip çapları ölçülmüştür. Çaplarının 0.2 ile 5 mm arasında değiştiği görülmüştür. Genellikle oval ve yuvarlak görünümde olan ülselerin bir bölümü çizgisel yapıda gözlenmiştir. Kırmızı kahverengi görülen bütün odakların çevresindeki mukozanın daha soluk renkte olduğu dikkati çekmiştir.

Kontrol grubunda ülselerin daha çok midenin korpus ve fundus kısmında lokalize olduğu gözlenmiştir. Deney grubunda ise daha çok ülselerin midenin fundus kısmında lokalize olduğu gözlenmiştir.

Stres ülserlerinde az da olsa rastlandığı bilinen mide perforasyonları bizim çalışmamızda görülmemiştir. Bazı sahalarda yan yana çok sayıda peteşial kanama odakları görülmüştür.

B. MİKROSKOPİK BULGULAR:

Ülserli bölgelerden yapılan kesitler hematoksilen-eozin ile boyanmış ve bir patalog tarafından kör olarak değerlendirilmiştir.

Yüzeyel ülserasyon ve mukozal kapillerlerde genişleme ile konjesyon genellikle bütün deney gruplarında görülürken, yüzeyel mukoza hücrelerin nekrozu ve atrofi stres ve ibuprofen gruplarının en belirgin özelliği olmuştur.

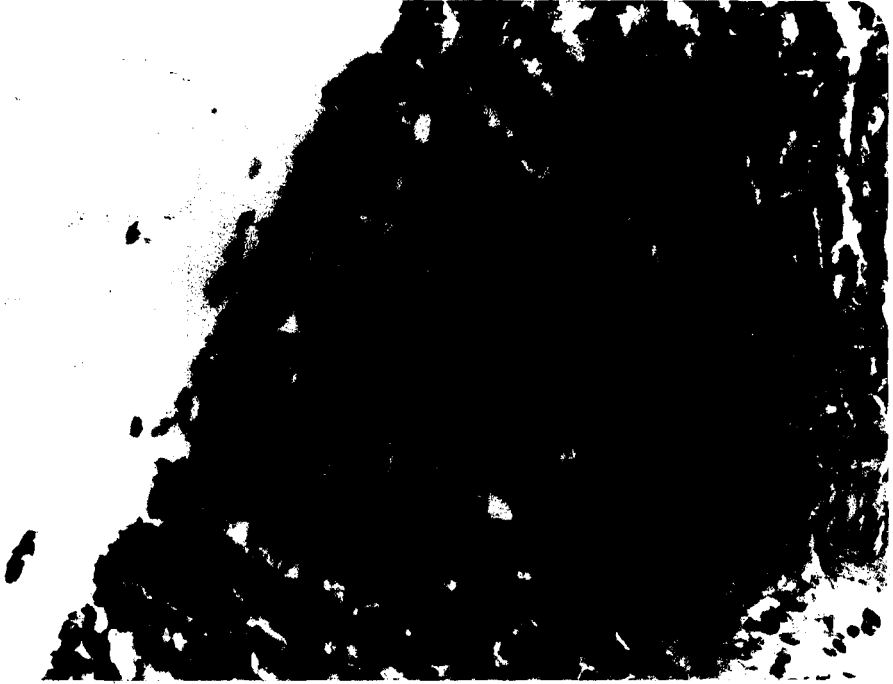
Submukozal ödem, lamina propriada PNL hakimiyeti ve eritrosit extravasasyonu bir çok kesitte gözlenmiştir.

Bu bulgular: yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak dört derece üstünden değerlendirildi.

Ülser gelişen ratlardan alınan kesitlerde mikroskopik olarak gözlenen en belirgin değişiklik, yüzeyel ülserasyon, mukozal kapillerlerde genişleme ve konjesyon, submukozal ödem olarak gözlenmiştir. (Resim 2)



RESİM II.- Stres grubunda gözlenen yüzeysel ülserasyon konjesyon ve ödem. (H.E. X 124)



RESİM III.- Prostaglandin grubunda gözlenen minimal konjesyon. (H.E. X 64)

MAKROSKOPİK ANALİZ

C. MİDE PH'ları:

Deney ve kontrol gruplarında ölçülen mide Ph'ları prostaglandin gruplarında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aşağıdaki tablolarda her gruba ait deneklerde toplam ağırlık mide pH'sı ülserlerin sayısı, çapı ve anatomik yerleşimleri gösterilmiştir.

Tablo 4 [KONTROL (K)]

Denek no	ağırlık	Ph	Ülserin sayısı-çapı		Ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	175	4.40	-		-	-	-
2	180	4.65	-		-	-	-
3	200	3.95	-		-	-	-
Ortalama	185	4.33					

Kontrol grubunda ortalama pH değeri 4.33 olarak bulunmuştur.

Bu grupta ülser sayıları istatistiğe dahil edilmemiştir.

Tablo 5 [STRES+KONTROL (SK)]

Denek no	ağırlık	Ph	ülserin sayısı-çapı		ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	180	1.65	+++	0.2-0.5-1 mm	+	-	++
2	180	2.85	++	0.2-1	-	++	-
3	170	1.55	++	1-3	+	+	-
4	200	2.65	+	0.5	+	-	-
5	185	1.45	+++	0.2-0.9-2	+	++	-
6	125	1.25	+++	0.2-0.5-1	+	++	-
7	130	4.35	-		-	-	-
Ortalama	167.14	2.25					

Stres+kontrol grubunun ortalama pH değeri 2.25 iken 6 denekte ülser görülmüştür. 7 denekte toplam ülser sayısı 14 olmuş ve korpus ve fundusta daha fazla olmak üzere midenin bütün bölümlerinde ülser görülmüştür.

Tablo 6 [IBUPROFEN+KONTROL (IB+K)]

Denek no	ağırlık	Ph	ülserin sayısı-çapı		ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	180	2.55	-		-	-	-
2	185	2.15	++	0.3-1	+	-	+
3	120	1.30	+++	1-1-3	++	+	-
4	165	2.80	+	1	-	+	-
5	170	3.10	+	0.2	+	-	-
6	120	2.25	++	0.2-0.5	+	+	-
7	190	1.20	++	0.7-0.7	+	+	-
Ortalama	161.43	2.19					

Tablo 7 [IBUPROFEN+STRES+KONTROL (IB+S+K)]

Denek no	ağırlık	Ph	Ülserin anatomik yerleşimi				
			Ülserin sayısı-çapı	FUN	KOR	-ANT	
1	120	2.80	-		-	-	-
2	180	3.35	++	0.2-0.3	+	+	-
3	130	1.30	+++	0.2-1-1	++	+	-
4	160	2.25	+++	0.5-2-2	-	+++	-
5	140	3.45	+	0.7	+	-	-
6	200	2.25	++	0.5-1.5	+	+	-
7	180	1.35	++	0.2-1	-	++	-
Ortalama	158.57	2.40					

ibuprofen gruplarında ph 2.19 ve 2.40 olmuştur. Her iki grupta da toplam ülser sayıları stres grubuna yakındır (11 ve 13). Ülserin anatomik yerleşimi fundus ve korpusta eşit dağılmıştır. Her iki grupta da 7'er denekten altısında ülser görülmüştür.

TABLO 8 [PROSTAGLANDİN+STRES (P+S)]

Denek no	ağırlık	Ph	Ülserin anatomik yerleşimi				
			ülserin sayısı-çapı	FUN	KOR	-ANT	
1	130	3.40	-		-	-	-
2	180	4.10	-		-	-	-
3	175	2.85	-		-	-	-
4	200	3.10	-		-	-	-
5	100	3.05	-		-	-	-
6	140	4.15	-		-	-	-
7	170	2.75	+	0.7	+	-	-
Ortalama	156.43	3.33					

Prostaglandin+stres grubunun 7 üyesinden sadece birinde ülser görülürken ortalama pH 3.33 olmuştur.

Stres+Prostaglandin grubunda ise ortalama pH 3.42 olurken 7 denekten sadece 2'sinde ülser görülmüştür.

Tablo 9 [STRES+PROSTAGLANDIN (S+P)]

Denek no	ağırlık	Ph	Ülserin sayısı-çapı		Ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	120	2.30	-		-	-	-
2	190	3.35	-		-	-	-
3	195	2.95	+	0.2	+	-	-
4	100	3.10	-		-	-	-
5	185	4.25	-		-	-	-
6	180	3.90	+	0.5	+	-	-
7	155	4.10	-		-	-	-
Ortalama	160.71	3.42					

Tablo 10 [IBUPROFEN+PROSTAGLANDIN+STRES (IB+P+S)]

Denek no	ağırlık	Ph	Ülserin sayısı-çapı		Ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	185	4.40	-		-	-	-
2	150	3.85	+	0.2	+	-	-
3	165	1.20	++	0.5-1	+	+	-
4	130	1.95	+	0.2	+	-	-
5	160	2.15	-		-	-	-
6	130	3.50	+	0.5	-	+	-
7	180	4.10	-		-	-	-
Ortalama	157.14	3.02					

Tablo 11 [IBUPROFEN+STRES+PROSTAGLANDİN (IB++P)]

Denek no	ağırlık	Ph	ülserin sayısı-çapı		Ülserin anatomik yerleşimi		
					FUN	KOR	ANT
1	120	2.15	+	0.2	+	-	-
2	130	1.90	+	0.5	+	-	-
3	165	2.00	-		-	-	-
4	190	3.15	-		-	-	-
5	200	2.90	+	1	-	+	-
6	180	3.40	-		-	-	-
7	165	4.10	-		-	-	-
Ortalama	160.00	2.80					

Ibuprofen gruplarının her ikisinde de ortalama ph değerleri 3.02 ve 2.80 olurken, 7şer denekten sırasıyla 4 ve 3 tanesinde ülser gelişmiştir. Ülserlerin anatomik yerleşimi fundus ağırlıklı olmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm grupların ph yönünden varyans analizi yapılmış deney grupları arasında prostaglandin uygulanan deneklerde istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılık görülmüştür ($p < 0.01^{**}$)

TABLO 12 PH TEKYÖNLÜ VARYANS ANALİZİ TABLOSU

DEĞ.KAYN.	SD	K.T.	K.D.	F	OLASILIK
GRUPLAR	7	18.89	2.70	3.58	$P < 0.01^{**}$
HATA	44	33.16	0.75		
GENEL	51	52.05			

GRUPLARIN ÖNEMLİLİĞİ :

$F(7,44) = 3.58$; $P < 0.01^{**}$

YORUM : GRUP ORTALAMALARI ARASINDA ÖNEMLİ FARK VARDIR.

GENEL St.HATA = 0.34

TABLO 13

TUM GRUPLARIN PH AÇISINDAN
GRUP ORTALAMA, St. SAPMA, St. HATA VE KARŞILAŞTIRMA TABLOSU

GRUP ADI (G)	DENEK SAYISI	ORTALAMA pH (x)	St.SAPMA (s)	St.HATA (SHx)	KARŞILAŞTIRMA
1.GRUP	3	4.33	0.35	0.20	B
2.GRUP	7	2.25	1.11	0.42	A
3.GRUP	7	2.19	0.72	0.27	A
4.GRUP	7	2.39	0.87	0.33	A
5.GRUP	7	3.49	0.52	0.20	AB
6.GRUP	7	3.42	0.70	0.27	AB
7.GRUP	7	3.02	1.24	0.47	AB
8.GRUP	7	2.80	0.82	0.31	A

Sonuç : Kontrol grubu pH açısından 2.,3.,4. ve 8. gruplardan önemli düzeyde farklılık göstermektedir. Diğer gruplar arasında farklılık yoktur. 5.,6. ve 7. gruplar tüm grupların özelliklerini taşımaktadırlar.

TABLO 14 AĞIRLIK TEKYÖNLÜ VARYANS ANALİZİ TABLOSU

DEĞ. KAYN.	SD	K. T.	K. D.	F	OLASILIK
GRUPLAR	7	2271.77	324.54	0.36	P>0.05 n.s.
HATA	44	40214.29	913.96		
GENEL	51	42486.06			

GRUPLARIN ÖNEMLİLİĞİ

$F(7,44) = 0.36$; $P > 0.05$ n.s.

YORUM : GRUP ORTALAMALARI ARASINDA ÖNEMLİ FARKLILIK YOKTUR.

GENEL St.HATA = 11.89

TABLO 15

TUM GRUPLARIN AĞIRLIK AÇISINDAN
GRUP ORTALAMA, St.SAPMA, St.HATA VE KARŞILAŞTIRMA TABLOSU

GRUP ADI (G)	DENEK SAYISI	ORTALAMA ağırlık(x)	St.SAPMA (s)	St.HATA (SHx)	KARŞILAŞTIRMA
1.GRUP	3	185.00	13.23	7.64	A
2.GRUP	7	167.14	28.56	10.79	A
3.GRUP	7	161.43	29.54	11.17	A
4.GRUP	7	158.57	29.68	11.22	A
5.GRUP	7	156.43	34.49	13.03	A
6.GRUP	7	160.71	37.35	14.12	A
7.GRUP	7	157.14	21.96	8.30	A
8.GRUP	7	160.00	31.75	12.00	A

Deneklerin ağırlıklarının istatistiksel açıdan birbirine uyumlu olduğu görülmüştür.

Denek ağırlıklarının tek yönlü varyans analizleri ve grup ortalama, standart sapma, standart hata ve karşılaştırma tabloları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. ($p > 0.05$ n.s.)

MIKROSKOPİK ANALİZ

Ortak histopatolojik tiplene tablosu yüzeysel ülserasyon, mukozal kapillerlerde genişleme, konjesyon, submukozal ödem, lamina propriada polimorf nüveli lokosit hakimiyeti, eritrosit ekstravazasyonu, mukozada nekroz açısından grup bireylerinde görülen skorlamanın toplamlarını göstermektedir. Ayrıca Lucy ve Ito'nun tariflediği skorlama sistemine göre grup ortalamaları da tiplendirmede yer almıştır.

Bu tabloda görülen ülser hasarlarının ibuprofen ve stres gruplarında daha ciddi olduğu, prostaglandin gruplarında ise genellikle yüzeysel ülserasyon ve mukozal kapillerlerde konjesyon ile sınırlı kaldığı görülmektedir.

Lucy ve Ito'nun tariflediği sınıflandırmaya göre stres ve ibuprofen grupları, prostaglandin gruplarından belirgin şekilde farklılık göstermektedir (Tablo 16).

TABLO 16 Yaralanma ve iyileşme kriterleri

NORMAL	Hasar yok
TIP 1	Hasar sadece interfoveolar yüzey mukus hücrelerinde
TIP 2	Interfoveolar ve gastrik pit yüzey mukus hücrelerinin hasarı
TIP 3	Interfoveolar ve gastrik pit yüzey mukus hücreleri ve üst gastrik gland hücrelerinin hasarı
TIP 4	Nekrotik lezyonların varlığı. Tüm interfoveolar mukosal hücreler ve pit yüzey mukus hücreleri ile bir çok gastrik gland hücrelerinde ciddi hasar
IYİLEŞME	basofilik azaltılmış sitoplazm ve yassılaştırmış nüklei ile karakterize luminal yüzey ve/veya astar hücreleri

Lucy ve Ito'nun tariflediği skora sistemi (63)

TABLO 17 GRUPLARA GÖRE HISTOPATOLOJİK TIPLENDİRME

	YU	MKGK	SÖ	LPPH	EE	MN	TIP*
KONTROL	0	0	0	0	0	0	N
STRES	14	8	7	7	5	3	4
IB+Stres	14	10	7	7	6	6	4
IB	12	10	7	7	7	4	4
STRES+PGE1	9	7	6	4	3	1	2
PGE1+STRES	6	4	1	1	1	0	1
IB+PGE1+STRES	9	5	3	3	1	0	1
IB+STRES+PGE1	9	6	5	3	3	2	3

*not: Çalışmamızda iyileşme bulguları takip edilmemiştir

- YU = Yüzeysel ülserasyon
MKGK = Mukozal kapillerlerde genişleme, konjesyon
SÖ = Submukozal ödem
LPPH = Lamina propriada polimorf nüveli lokosit hakimiyeti
EE = Eritrosit ekstrasvasasyonu
MN = Mukozada nekroz

TABLO 18 TUM DENEKLERDE GÖRÜLEN HISTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE TIPLENDİRME

Denek No	YU	MKGK	SÖ	LPPH	EE	MN	TIP*
K 1	-	-	-	-	-	-	N
K 2	-	-	-	-	-	-	N
K 3	-	-	-	-	-	-	N

Denek No	YU	MKGK	SÖ	LPPH	EE	MN	TIP*
SK 1	+	+	+	+	-	-	3
SK 2	++	+	+	+	+	+	4
SK 3	+++	+	+	+	+	-	4
SK 4	++	+	+	+	+	+	4
SK 5	+++	++	+	+	+	+	4
SK 6	++	+	+	+	+	-	3
SK 7	+	+	+	+	-	-	3
IBS 1	+++	++	+	+	+	+	4
IBS 2	++	+	+	+	-	-	3
IBS 3	+++	+	+	+	+	+	4
IBS 4	++	++	+	+	+	+	4
IBS 5	++	+	+	+	+	+	4
IBS 6	+	++	+	+	+	+	4
IBS 7	+	+	+	+	+	+	4
IB 1	+	+	+	+	+	-	4
IB 2	+	+	+	+	+	+	4
IB 3	++	+	+	+	+	+	4
IB 4	++	++	+	+	+	+	4
IB 5	+	+	+	+	+	-	3
IB 6	+++	++	+	+	+	+	4
IB 7	++	++	+	+	+	-	3
SP 1	+	+	+	+	+	-	2
SP 2	+	+	+	-	-	-	1
SP 3	++	+	+	+	+	-	2
SP 4	+	+	+	+	-	-	2
SP 5	+	+	-	-	-	-	1
SP 6	++	+	+	+	+	+	4
SP 7	+	+	+	-	-	-	1
PS 1	+	+	-	-	-	-	1
PS 2	+	-	-	-	-	-	1
PS 3	+	+	-	-	-	-	1
PS 4	+	-	-	-	-	-	1
PS 5	-	-	-	-	-	-	N
PS 6	+	+	-	-	-	-	1
PS 7	+	+	+	+	+	-	2

Denek No	YU	MKGK	SÖ	LPPH	EE	MN	TİP*
İBPS 1	+	+	-	-	-	-	1
İBPS 2	++	+	-	-	-	-	1
İBPS 3	++	+	+	+	+	-	3
İBPS 4	+	+	+	+	-	-	2
İBPS 5	+	-	-	-	-	-	1
İBPS 6	+	+	+	+	-	-	2
İBPS 7	+	-	-	-	-	-	1
İBSP 1	++	+	+	+	+	+	4
İBSP 2	+	+	+	+	+	+	4
İBSP 3	+	+	+	-	-	-	2
İBSP 4	+	-	-	-	-	-	1
İBSP 5	+	+	+	-	-	-	2
İBSP 6	++	+	+	+	+	-	3
İBSP 7	+	+	-	-	-	-	2

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

TABLO 19 Lucy ve Itoya göre tiplendirmede x2 analizi

	NORMAL	TIP 1	TIP 2	TIP 3	TIP 4	İYİLEŞME	TOPLAM
KONTROL	3	0	0	0	0	0	3
STRES	0	0	0	6	15	0	21
PG E1	1	13	9	2	3	0	28

TEST İST X2 = 72.27 SD =8 P<0.001***

YORUM : İKİ DEĞİŞKEN ARASINDA İLİŞKİ VARDIR

HISTOPATOLOJİK BULGULARIN GRUPLAR ARASINDA DERECELERİNE GÖRE
SINIFLANDIRILMASI ve X2 TESTİ SONUÇLARI

TABLO 20 YÜZEYEL ÜLSERASYON

GRUPLAR	LEZYONUN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	0	2	3	2	7
IBS	0	2	3	2	7
IB	0	3	3	1	7
SP	0	5	2	0	7
PS	1	6	0	0	7
IBPS	0	5	2	0	7
IBSP	0	5	2	0	7

X² = 35.50 P<0.001 ***

Tüm gruplar arasında yüzeysel ülserasyon sınıflandırılmasında istatistiksel olarak önemli derecede ilişki vardır.

TABLO 21 MUKOZAL KAPILLERLERDE GENİŞLEME, KONJESYON

GRUPLAR	LEZYONLARIN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	0	6	1	0	7
IBS	0	4	3	0	7
IB	0	4	3	0	7
SP	0	7	0	0	7
PS	3	4	0	0	7
IBPS	2	5	0	0	7
IBSP	1	6	0	0	7

X² = 37.08 P<0.001 ***

Tüm gruplar arasında önemli derecede ilişki mevcuttur.

TABLO 22 SUBMUKOZAL ÖDEM

GRUPLAR	LEZYONLARIN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	0	7	0	0	7
IBS	0	7	0	0	7
IB	0	7	0	0	7
SP	1	6	0	0	7
PS	6	1	0	0	7
IBPS	4	3	0	0	7
IBSP	2	5	0	0	7

X² = 29.20

P<0.001 ***

Submukozal ödemin derecelerine göre tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli seviyede ilişki vardır.

TABLO 23 LAMINA PROPRIADA POLİMORFNUVELİ LOKOSİT HAKİMİYETİ

GRUPLAR	LEZYONLARIN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	0	7	0	0	7
IBS	0	7	0	0	7
IB	0	7	0	0	7
SP	3	4	0	0	7
PS	6	1	0	0	7
IBPS	4	3	0	0	7
IBSP	4	3	0	0	7

X² = 26.65

P<0.001 ***

Tüm gruplar arasında önemli derecede ilişki mevcuttur.

TABLO 24 ERITROSIT EXTRAVAZASYONU

GRUPLAR	LEZYONLARIN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	2	5	0	0	7
IBS	1	6	0	0	7
IB	0	7	0	0	7
SP	4	3	0	0	7
PS	6	1	0	0	7
IBPS	6	1	0	0	7
IBSP	4	3	0	0	7

X² = 22.29

P<0.01 **

Eritrosit ekstravazasyonunun derecelendirilmesinde tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan ilişki bulunmuştur.

TABLO 25 MUKOZADA NEKROZ

GRUPLAR	LEZYONLARIN DURUMU				TOPLAM
	YOK	+	++	+++	
KONTROL	3	0	0	0	3
S+KON	4	3	0	0	7
IBS	1	6	0	0	7
IB	3	4	0	0	7
SP	6	1	0	0	7
PS	7	0	0	0	7
IBPS	7	0	0	0	7
IBSP	5	2	0	0	7

X² =21.15

P<0.01 **

TABLO 20,21,22,23,24 ve 25'de gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli derecede ilişki vardır.

TABLO 26 TOPLAM ULSER SAYISININ GRUPLARA GÖRE MİDEDE ANATOMİK YERLEŞİMİ

GRUPLAR	FUNDUS	KORPUS	ANTRUM
KONTROL	0	0	0
S+K	5	7	2
IB	6	4	1
IB+S	5	8	0
PS	1	0	0
SP	2	0	0
IB+P+S	3	2	0
IB+S+P	2	1	0
TOPLAM	24	22	3

TABLO 27 ULSERLERİN ANATOMİK YERLEŞİMİNE GÖRE KİKARE TESTİ

	YOK	+	++	+++
FUNDUS	30	20	2	0
KORPUS	36	11	4	1
ANTRUM	50	1	1	0

$\chi^2 = 26.39$ $P < 0.001^{***}$

Ulserlerin anatomik yerleşimine göre yapılan kıkare testi istatistiksel olarak önemli derecede farklılık göstermektedir.

TABLO 28 TOPLAM ULSER ORANLARINA GÖRE REGRESYON-
KORELASYON ANALIZI

KORELASYON KAT SAYISI =-0.11

TEST İSTATİSTİĞİ

T=-1.681 SD= 231 P<0.001 ***

YORUM: İLERİ DÜZEYDE ÖNEMLİ İLİŞKİ VARDIR

TARTIŞMA

Stres ülseri, mortalite oranının yüksek olması sebebiyle günümüzde araştırmacıların ilgisini çeken bir konudur. Bu konuda yapılan çalışmalar son zamanlarda tedavi ve profilaksi alanında yeni gelişmelere ve araştırmalara hız kazandırmıştır.

Tarnawski ve Hollander'in birlikte yaptıkları bir çalışmada gastrik mukozada; makroskopik, histolojik, scanning ve transmission elektron mikroskopisi, mitotik aktivite, iyon akımı ve gastrik potansiyel farkı incelemişler, sonuçta Prostaglandinlerin antisekretuar özelliklerinden farklı olarak "sitoprotektif" özeliğide olduğunu bildirmişlerdir (65). Prostaglandinlerin mukozal proliferatif zon hücrelerini koruduğunu ispatlamışlardır. Bu çalışmada, PGE₂'nin submukozada yaygın ödem ve lokosit infiltrasyonunu engellemediği ancak mukozal proliferatif zonu koruyarak derin mukozal nekroz oluşmasını engellediğini bildirmişlerdir (65).

Daha önceleri "gastrointestinal sistemin luminal epi-

telini hasardan koruma olarak adlandırılan " (Cytoprotective) etki nedir?

Bu tarifi prostaglandinlerle yapılan çalışmalar ve araştırmalar ilerledikçe doğru olmadığı görülmüş ve sitoprotektif etki tabiri ... "yüzey epitelinin altında yer alan gastrik mukozal dokunun zararlı maddelere karşı gastrik asit sekresyonunun engellenmediği dozlarda hemorajik ve nekrotik formasyonunun engellenmesi"..... olarak değiştirilmiştir (75,76).

En yaygın kabul gören teorilerden biri mide ve duodenumun mukus-bikarbonat bariyeri ile korunduğudur. Üst gastrointestinal sistemin devamlı bir jelatinöz mukus tabakası ile kaplı olduğu kabul edilmektedir (şekil a). Mukus, luminal epitelyal hücrelerden salınır ve sekrete bikarbonatın nötrale ettiği luminal asitle devamlı bir "mixing barrier" meydana getirir. Mukus örtüsünün kalınlığı hakkında değişik rakamlar olmakla birlikte, bu rat fundusu için 75-100 μ m olarak bildirilmiştir (75). Bu bariyer Profilaktik prostaglandin uygulanmasına rağmen ülserojenik ajanlara karşı etkisizdir. Ancak epitelyal hücreler luminal aside karşı pH 2.0'ın altına kadar direnç gösterebilmektedirler.

Peki o halde Prostaglandinlerin gerçekte görevi ne olacaktır?

Morris, G., prostaglandinlerin görevinin mukozanın yenilenme kapasitesinde rol aldığını düşünerek, epitelyal rejenerasyonla mukozadaki hasarlı hücrelerin yenilenmesine yardımcı olabileceklerini bildirmiştir (75). Mukozal mukus sekresyonunun artması, asid sekresyonunun inhibisyonu, adenylcyclase'in aktivasyonu, nükleik asidlerin stabilizasyonu ve sadece vazodilatasyonla bütünleşen bu karışık işlemler sitoproteksiyonun şimdilik bizler tarafından bilinen bir kaç özelliğidir (65).

Bir çok stres ülserleri birkaç gün içinde iyileşmektedir. İyileşme, değişikliğe uğramamış epitelin lateral büyümesi ve yeni glandların formasyonu ile inflame bölgedeki nekrotik hücrelerin uzaklaştırılması şeklinde olmaktadır (75).

Stres ülserinin mikroskopik görünümü çok fazla dramatik değildir. Lamina propriada ödem ve eritrosit ekstravazasyonu ile seyreden değişiklikler, hasar sadece mukozada sınırlı kalırsa tamamen iyileşirler. Ancak muskularis mukozaya kadar inen hasarların iyileşmesinde fibrotik dokuya rastlanmaktadır. Stres Ülserleri tek veya multipl olabilir. Genellikle midede ve nadir olarak duodenumda bulunurlar. Sindirilmiş kan ile birlikte mukoza üstünde kirli kahverengi görünümde dirler. Çok nadir olarak perfore olabilirler (93,94),

Çalışmamızda, ratlara uyguladığımız stres ülseri modelinde 3 saatlik soğuk, hareketsizlik ve karanlık ortamı ülser meydana getirebilecek uygun süre olarak alınmıştır. Kliniğimizde daha önce yapılmış ve bu sürenin yeterli olduğunu gösteren benzer çalışmalar mevcuttur (1,11). Brodie ve arkadaşları, daha önceki çalışmalarında stres süresinin uzamasının ülser sayısını çoğalttığını ancak buna açlığın etken olduğunu ve denek ağırlığının önemini yitirdiğini göstermişlerdir(66).

Stres ülserinin oluşması için mide lümeninde asit bulunması gerekmektedir. Bunun yanı sıra gastrik mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulması ve back-diffüzyonun artması ülser oluşumunu hızlandırıcı nedenler olarak sayılırken, yeterli kan akımı, aktif salgı, "alkalen tide", normal asid-baz dengesi, mukozal karbonik anhidraz enzimi ve endojen prostaglanler stres ülserini önleyici nedenler arasında sayılabilirler (65).

Prostaglandinin profilaktik uygulandığı deneklerde etanolle hasara uğrayan yüzey epiteline, mukozal proliferatif zondaki korunmuş hücrelerin hızlı bir göçü başlar ve yüzey epitelinin hasardan itibaren 3-6 saat süreli morfolojik ve fonksiyonel restorasyonu ile sürer (65).

Schmidt ve arkadaşları alkol ile meydana gelen yüzeysel epitel hasarının PG tarafından önlenemediğini ancak hasarın

derinliğinin engellendiği ve mukoza tamirinin hızlandığını iddia etmişlerdir (63). Bu iddialarını Gastrik mukozal bariyerde "Tight Junctions" adını verdikleri yüzey mukus hücreleri arasındaki "zonulae occludentes'in dağılmasını önlediği" şeklinde yorumlamışlardır (69). Ancak çalışmalarının sonuçları iddialarını desteklememiştir.

Hidroklorik asidin gastroduodenal mukozaya topikal uygulanması insanlarda luminal PGE₂ yapımının artmasına sebep olmaktadır. Bu duodenal segmentlerde mukozal bikarbonat sekresyonu artışı ile paralellik göstermektedir. Gastrointestinal luminal içeriğin prostaglandin düzeyini doğru ölçebilmek için atravmatik yöntemler kullanılması zorunludur. Bu ölçümler genellikle radioimmünolojik yöntemlerle yapılmakta ama hassaslığı tam olarak güvenilir olmamaktadır. Daha spesifik olan gas kromatografi - kütle spectrometry metodları geliştirilmiştir (72). Nies adlı araştırmacı ise normal sirkülasyonda bulunan 6-keto-PGF nin <0.5 pg/ml düzeyinde olduğunu, kan alabilmek için damar duvarına giren bir iğnenin bile kan damarından prostaglandin sentezini artırarak sonuçların yanlış değerlendirilmesine sebep olacağını öne sürmüştür (73). Ancak bu metodlar çok pahalı ve daha araştırma safhasında olduğu için çalışmamızda histopatolojik kriterler tercih edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da prostaglandin grubunda histopatolojik tetkik sonuçları mukozal kapillerlerde genişleme ve yüzeysel ülserasyonlarla sınırlı kalırken, stres ve ibuprofen gruplarında PNL hakimiyeti, eritrosit ekstravazasyonu ve mukozada atrofi ile derin harabiyet sık olarak görülmüştür.

Bizim stres ülseri modelimizde stres öncesi ve sonrası uyguladığımız i.v. Prostaglandin dozu literatürlere uygun olarak seçilmiştir (67,68). PGE₁'i seçmemizdeki neden ise üzerinde en fazla araştırma ve çalışma yapılmış endojen prostaglandin olmasıdır.

Hollander ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada ratlarda intragastric 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ 5 µg/kg ve 100 µg/kg %0.9 NaCl içinde sulandırarak uygulamışlar her iki grupta prostaglandinin mukozal koruyucu etkisinin aynı olduğunu bildirmişlerdir (65).

Schmidt ve arkadaşlarının bir çalışmalarında ise ratlara uyguladıkları s.c. PGE₂ dozu 4-10 µg/kg dır (63). Bu çalışmada profilaktik olarak PG verilen deneklerde epitelin derin tabakalarının hasardan korunduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da prostaglandinlerin sitoprotektif etkisini görebilmek amacıyla 4 ayrı grupta yapılan deney sonuçları benzer sonuçlar vermiştir.

Guth ve arkadaşları ise oral 5 µg/kg dmPGE₂ ve 10 µg/kg

s.c. dozlarda rat benzer çalışma modellerinde alkol hasarının yüzeysel olduğunu, 60 dakikalık modellerde ise hasara uğramış mukoza yüzeysel hücrelerinde reepitelizasyonun başladığını bildirmişlerdir (63).

Gaskill ve arkadaşlarının prostaglandinlerin gastrik mukozal kan akımını artırdığını gösteren çalışmalarında ise uyguladıkları topikal prostaglandin E_2 dozu 50 μ /gr.dır. Yine bu araştırmacıların stres ülser modelinde uyguladıkları süre 3 saat olmuştur (78). Diğer bir çalışmasında ise PGE_1 'i 0.1 μ g/kg/dk dozunda uygulamıştır (83).

Hollander ve arkadaşları, sucralfate ile yaptıkları bir çalışmada intragastrik prostaglandin seviyelerini ölçmüşler ve aldıkları sonuçları prostaglandin lehine değerlendirmişlerdir (64). Ratlarda gastrik lümen (PGE_2) prostaglandin konsantrasyonu 0.58 ± 0.15 (ng/ml) olarak ölçülmüştür. Benzer bir çalışmada ise Kuwayama ve arkadaşları sukralfat, PgE_2 ve simetidin'i Etanolle hasara uğratılmış Rat gastrik mukozasının araştırılmasında karşılaştırmışlardır (91). Prostaglandin ve sukralfat sonuçlarının simetidine göre daha anlamlı çıktığını ifade etmişlerdir. 1987 yılında Hawaii'de yapılan bir konferansa katılan 23 ayrı çalışmada ise ortak görüş olarak sukralfatın sitoprotektif etkisinin prostaglandin etkisine benzer olmasına rağmen, antisekretuar etkisinin

bulunmadığını bildirmişlerdir (92).

Prostaglandinler son 10 yıldır gittikçe önem kazanmış ve sentetik prostaglandin analogları özellikle ülser tedavisinde büyük aşamalar kaydetmiştir. Bugün Kanada'da ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaya başlayan misoprostol bunun örneğidir(75).

Tablo 29'da sentetik prostaglandin analoglarından bazıları görülmektedir. Bunların en en şiddetli yan etkisi %4-38 oranında doza bağlı olarak meydana gelen diyarelerdir (76).

TABLO 29 SENTETİK PROSTAGLANDİN ANALOGLARI

Arbaprostil	15(R)-15-methyl-PGE ₂
Misoprostil	(+)(16RS)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE ₁
Enprostil	(+)-4,5-didehydro-16-phenoxy- -tetranor-PGE ₂
Trimprostil	11(R)-16,16-trimethyl-PGE ₂
Rioprostil	16-methyl-1,11a,16(RS)-trihydroxy-PGE ₁

PG analoglarının sitoprotektif etkilerinde;

- 1) Gastrik ve duodenal ülserlerin iyileşmelerinin hızlanması
- 2) Mide ve duodenumda akut erozif gastrite bağlı ülserlerden kanamaların durması
- 3) Rekürren kanamaların önlenmesi başta gelmektedir (76).

Misoprostol, Prostaglandin E₁'in sentetik methyl ester analogu olup, günlük 400-1200 µg dozlarda uygulandığında, insanlarda gastrik ve duodenal ülserlerin iyileşmelerini hızlandırmaktadır (84). Misoprostol bazal, nokturnal ve

stimüle edilmiş olan gastrik asit salgısını inhibe eden antisekretuar etkisine ilave olarak, insan ve hayvanlarda mukoza koruyucu, "Cytoprotective" etkiye de sahiptir. Mukozal direnç faktörleri ve Eksojen prostaglandin uygulamasının etkilerini gösteren tablolar aşağıdadır.

TABLO 30 MUKOZAL REZISTANS FAKTÖRLERİ

Mukozaal bariyer:
Yapışkan mukus jel tabakası
Mukus sekresyonu
Bikarbonat sekresyonu
Kan akımı ve vasküler yapı
Membran stabilizasyonu
Mukozaal yenilenme kapasitesi

TABLO 31 EKSOJEN PROSTAGLANDİN ETKİLERİ

Bariyer yıkımının korunması/azaltılması
Mukus tabakasının kalınlığının artması
Mukus sekresyonunun artması
Bikarbonat sekresyonunun artması
Mukozaal kan akımının artması/devamlılığı
Vasküler endotelin doku lizozomlarının stabilitesi
Mukozaal yenilenme kapasitesinin artması

Sato ve arkadaşları, gönüllü denekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, gastrik mukozal hemodinamikleri izlemişler ve gastrik antisekretuar aktiviteye ek olarak misoprostolün gastrik hemodinamizmi artırdığını bildirmiş-

mişlerdir (85). Mazure.P ise misoprostol ve simetidin'in karşılaştırıldığı bir çalışmada duodenal ülserde misoprostolün üstün olduğunu savunmuştur (86). Yan etkilerinin % 3.4 civarında ve diare şeklinde görüldüğünü bildiren araştırmacılar, Misoprostolün tedavide etkili bir yeri olacağı görüşünde birleşmişlerdir (87,88,89,90).

Morris.G, Oral prostaglandin E_2 'nin 2-4 gün Aspirin uygulaması sonucu meydana gelen gastrik mukozal kanamayı azalttığını iddia etmiştir. PGE_2 analogu (Enprostil;Syntex) ve PGE_1 analogu (Misoprostil;Searle) ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçlar ülser tedavisinde en az simetidin, pirenzepin, sucralfat ve antiasitler kadar etkilidir. Antisekretuar dozlarda ilacın yan etkileri en az düzeye indirilmiştir (75). Aly' de hemorajik gastrit ve stres ülseri kanamalarında prostaglandinlerin antiasit ve H_2 reseptör antagonistlerine bir alternatif olduğunu bildirerek, prostaglandinlerin yan etkilerinin en alt düzeye indirildiği misoprostolün gebelerde uterotonik etkilerinin çok iyi araştırılmadığı için kullanılmaması gerektiğini iddia etmiştir (79).

Endojen prostaglandinler oral olarak uygulandıklarında hızla metabolize olurlar ve şiddetli abdominal kramplar, diyare ve uterus kontraksiyonlarına sebep olurlar (76).

Deneysel stres ülserinin oluşumu için temel koşul olarak kabul edilen asitin zedeleyici etkisi, iskemiyle artmaktadır.

Wistar ratlarda stres ülser geliştirerek gastrik mukozal kan akımını laser doppler velosimetre ile inceleyen Benichoux ve ark. PGE₁'in kontinue infüze edildiği ratlarda GMKA'nın arttığını bildirmişlerdir (80).

E-Tipi prostaglandinlerin aynı zamanda gastroduodenal mukoza üstünde trofik etkileride olduğunu bildiren Aly, PGE analoglarının simetidine benzer iyileşme sonuçları alabilmek için gastrik asid antisekretuar dozlarda verilmesi gerektiğini bildirmiştir (79).

E tipi prostaglandinlerin eksperimental mukoza hasarına karşı gösterdikleri koruyucu etki, asid antisekretuar etkilerinden bağımsızdır.

PGE'ler ADH ile uyarılmış su reabsorbsiyonunu inhibe ederler ve aynı zamanda renal kan akımını modüle ederler. PGE, PGA ve PGI₂ gastric mukozada vazodilatör olarak etki etmekte, özellikle PGI₂'nin gastrik kan akımının lokal regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu prostaglandinler yiyecek, histamin ve gastrin ile stimüle olmuş gastrik asid sekresyonunu inhibe ederler. Sekresyon hacmi, asidite ve pepsin içeriği azalır. Prostaglandinlerin etkisiyle mide ve barsaklarda mukus sekresyonu artar ve su ve

elektrolitler intestinal lümeneye kayarlar. Bu insan ve hayvanlarda oral ve parenteral uygulanan prostaglandinlerden sonra görülen sulu diyare için bir faktör olabilir. PGI₂ ise bu etkinin tamamen aksine inhibitör bir görev taşır. Mide longitudinal kaslarından kolona kadar PGE ve PGF'lere karşı kontraksiyon gösterirken sirküler kaslar PGE'lere gevşeme, PGF'lere kontraksiyon cevabı verir. Diare, Kramplar ve safra reflüsü oral PGE'lerin en sık görülen yan etkileridir (54).

Machiedo ve arkadaşları PGE₁'in positif inotrop etkisini gösterebilmek için yaptıkları çalışmada deneklere 60 mililitre normal serum fizyolojik solusyonu içerisinde kiloya 1 mikrogram/dakika PGE₁ i.v. olarak uygulamışlardır. Trombosit agregasyonunuda inhibe ettiğini bildiren araştırmacılar aldıkları sonuçlara göre E₁'in sadece kardiyovasküler değil aynı zamanda multisistem bir ilaç olduğunu da bildirmişlerdir (74).

Mertin ve arkadaşları, 1984 de yayınladıkları bir makalede PGE uygulanan deneklerde tümör ve deri allograft retlerinin suprese edildiğini bildirmişlerdir (77).

Ayrıca prostaglandin E₁'in in vitro olarak lokosit, pankreas, dalak ve böbrekten lizozomal enzimlerin salınmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (68).

Holander ve arkadaşlarının bir çalışmasında sukralfat

uygulamasından 2 saat öncesi 20 mg/kg dozunda intragastrik olarak verdikleri (prostaglandin sentetaz inhibitörü) Indomethacin'in mukozal nekrozu % 70 artırdığını bildirmişlerdir (64). Bizde çalışmamızın ibuprofen grubunda stresden 1 saat önce ibuprofen uyguladık. Kiper ve arkadaşları ise endojen prostaglandin sentezini inhibe etmek amacıyla deney hayvanlarına laparotomiden 45 dakika önce 12 mg/kg dozunda i.v. bolus tarzında ibuprofen uygulamışlardır (67).

Brater ve arkadaşları sodyum-kısıtlanmış deneklerde yaptıkları çalışmada ibuprofen, naproxen ve sulindac'ı karşılaştırmışlar ve bazal şartlarda herhangi bir renal etki olmamasına karşılık her üç ajanında furosemide karşı renal cevabı azalttığını bildirmişlerdir (81). Gerald Dibona ise renal vazokonstriktör stimulusun, renal iskeminin ve her ikisinin birden Prostaglandin E₂'nin renal sentezini artırdığını bildirmiştir (70).

1989 yılında Seçkin ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada kontrol grubu sıçanlarda ölçülen endojen PGE₂ miktarı 9.38 ± 0.62 pg/ml iken, indomethacin grubunda bu miktarın 1.71 ± 0.43 pg/ml ($p < 0,001$) olduğunu bildirmişlerdir (82).

Johansson ve arkadaşları klinik bir çalışmada uyguladıkları düşük PGE₂ dozunun hem prostaglandinlerin istenmeyen yan

etkilerinin görülmediğini ve gastrik asit sekresyonunu inhibe etmediğini hem de Indomethazin kullanan romatizmal hastaların fekal kan kaybında belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (71).

Bizim çalışmamızın sonucunda endojen prostaglandin inhibisyonu yapılan gruplarda strese bağlı gastrik mukozada meydana gelen hasar daha fazla olmuştur. Stres gruplarında daha hafif seyreden gastrik lezyonlar endojen prostaglandin sentezinin varlığına bağlıdır. Eksojen prostaglandin uyguladığımız deneklerde ise hasar yüzeysel ülserasyonla sınırlı kalmıştır.

Bu bulguların ışığında, özellikle histopatolojik analizlerdeki önemli düzeyde farklılık, dikkat çekicidir. Stres, ibuprofen ve ibuprofen+stres gruplarına göre prostaglandin uyguladığımız grupların histopatolojik sonuçları, gastrik mukozadaki hasarın daha yüzeysel ve literatüre uyumlu olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçların ışığında prostaglandin uygulanan grupların, sitoprotektif etki açısından literatürle uyumlu olduğuna, ancak bu konuda daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiğine inanıyoruz.

S O N U C

Stres ülseri özellikle cerrahi ile uğraşan hekimlerin sıkça karşılaştıkları bir problemdir. Son zamanlarda bu konuda yapılan bir çok araştırma mortalite oranlarının azalmasına sebep olmuştur. Buna rağmen medikal ve profilaktik tedavide kullanılan ajanların istenmeyen yan etkileri araştırmaların sürmesine neden olmaktadır. Endojen prostaglandinler, bu konuda bilime ışık tutarak yeni bir takım ilaçların gelişmesine yardımcı olmuştur. Sentetik prostaglandin analogları bazı ülkelerde ruhsatlı ilaç olarak kullanıma girmiştir.

Bu konuyu araştırmak amacıyla kontrol ve deney gruplarında toplam 52 adet rat kullanıldı. Endojen prostaglandinlerinde inhibe edilerek çalışmaya alındığı toplam 8 grupta yapılan deneysel ülser çalışmasında şu sonuçlar alınmıştır.

1. 3 saatlik soğuk, karanlık ve hareketsizlik modeli ratlarda stres ülseri gelişmesi için yeterlidir. II. grupta toplam 7 denek stres+kontrol grubunu oluşturmuş, yüzeysel

ülserasyon, mukozal kapillerlerde genişleme ve konjesyon, submukozal ödem, laminapropriada polimorf nüveli lokosit hakimiyeti, eritrosit ekstravazasyonu ve mukozada nekroz kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

2. Stres modelimizde endojen prostaglandin inhibitörü olan ibuprofen ilave edildiğinde gastrik mukozada meydana gelen hasarın derecesi dolaylı olarak artmaktadır.

3. Endojen prostaglandin inhibitörü olan ibuprofen tek başına uygulandığında ratlarda gastrik mukozada ülser lezyonları meydana getirmektedir.

4. Prostaglandin E₁ i.v. uygulandığında tüm stres modellerinde gastrik lezyonların varlığını azaltmaktadır.

Bu bulgular Prostaglandinlerin sitoprotektif etkilerinin literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Ö Z E T

Bu çalışma endojen prostaglandin sentezi inhibe edilmiş deney hayvanlarında stres ülseri meydana getirilmesi ve profilaktik olarak kullanılan eksojen prostaglandin E₁'in ülselerin oluşumu üzerine olan etkilerini araştırılması amacıyla yapıldı.

Deney hayvanlarına stres ülseri meydana getirebilmek amacıyla soğuk, karanlık ve hareketsizlik ortamında 3 saat bekletildi. Ibuprofen grubuna 12 mg/kg dozunda IP olarak ibuprofen stresden 60 dakika önce uygulandı. Prostaglandin grubuna ise 400 pg/kg dozunda PGE₁ stresden 15 dakika önce penis veninden bolus tarzında enjekte edildi.

Deney hayvanları stres ortamında 3 saat tutulduktan sonra eter anestezisi altında median laparotomi yapılarak

batınları açıldı. Total gastrektomi yapıldı. Mide pH'ları ölçüldü. Ülser sayıları tesbit edilip formalin takibine alındı. Daha sonra hazırlanan kesitler histopatolojik olarak değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirmeler sonunda prostaglandinlerin profilaktik etkilerinin literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kiper, H.: Yanık stresinde mide mukozasından Hidrojen iyonu Back-difüzyonu. Anadolu tıp dergisi, 2:165-182, 1980
2. Akgün, N.: Boşaltım, dolaşım, sindirim fizyolojisi. 1.cilt 5. Baskı, İzmir, 1975
3. Mentem, N.K.: Klinik Gastroenteroloji. İzmir, 1982
4. Guyton, C.A.: Textbook of Medical Physiology, Saunders Company 5. Ed. 1976
5. Degerli, Ü.: Cerrahi Gastroenteroloji. Bayda yayınları, 1984
6. Menguy, R.B.: Stomach. Ed.: Schwartz, S.I.: Principles of Surgery. McGraw Hill, New York, pp:1157-1189, 1989
7. Bumin, O.: Sindirim Sistemi Cerrahisi 6.baskı Ankara
8. Minkari, T.: Mide Tümörleri ve Cerrahisi, İstanbul, 1976
9. Johnston, D.: Duodenal and Gastric Ulcer. Ed.: Schwartz, S.I.: Maingots Abdominal Operations 3. Ed. Vol 1, 1985
10. Silen, W.: Pathogenetic Factors in Erosive Gastritis. The Am. J. of Med. Vol 79 (Supp C)
11. Kalçık, M.: Stres ülserinin profilaksisinde ranitidin ve sukralfatın karşılaştırmalı etkileri. Uzmanlık tezi, Eskişehir, 1987
12. Crossland, J.: The prostaglandins. Lewis's Pharmacology,

Fifth Edition, Churchill Livingstone, London, s:361- 91,
1980

13. Moncada, S., Vane, J.R.: Arachidonic Acid Metabolites and the interactions between Platelets and Blood Vessel walls. N.England Journal of Medicine, 300, 1142, 1979
14. Wolfe, L.S.: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotriens and other Derivatives of Carbo-20 Unsaturated Fatty Acid Journal Neurochem. 38, 1-7, 1982
15. Progress report: Gastrointestinal Cytoprotection by prostaglandins. Gut, 20, 75-87, 1979
16. Robert, A., Nezamis, J.E.: Effect of Prostaglandin E1 on gastric secretion and ulcer formation in the rat. Gastroenterology 55, 481-487, 1968
17. Robert, A.: An Intestinal disease produced experimentally by a prostaglandin deficiency. Gastroenterology, 69, 1045-1047, 1975
18. Berberoglu, U.: Stres ülserinin önlenmesinde H-2 reseptör antagonistlerinin etkisi. Uzmanlık tezi, Eskişehir, 1981
19. Kirtley Jr.: The surgical management of stress ulcers, idem, 169:801, 1969
20. Swan, J.: Case of severe burn, Edinburg Med. Surg. J., 19:344, 1823
21. Curling, T.B.: On acute ulceration of the duodenum in

- burn cases. *Med. Clin. Trans. London*, 25:250,1842
22. Cushing,H.: Peptic ulcus and the interbrain. *S.G.O.*, 55:1,1932
23. Selye,H.: The alarm reaction and the disease of adaptation. *Ann. Int. Med.*, 29:403,1948
24. Lillehei,C.W.,Roth,F.,Wangenstein,O.: Role of the stress in etiology of peptic ulcer. *Surg. Forum*, 1:43,1951
25. Fletcher,D.G,Harkins,R.N.: Acute peptic ulcer as a complication of major surgery, stress or trauma. *Surg.*,112:36:212,1954
26. Goldfarb,I., Saltzein,H.C.: Massive hemorrhage from peptic ulcer following operation or trauma, *Gastroenterol.*, 31:525,1956
27. Biel Jr., A.R., Mannix Jr.H, Beal,J.M.: Massive upper gastrointestinal hemorrhage after operation. *Am.J.Surg.*, 108:324,1964
28. Goodman,A.A., Frey,C.F., Massive upper gastrointestinal hemorrhage following surgical operation. *Ann.Surg.*, 167:180,1968
29. McClelland,R.N., Shires,G.T.: Gastric secretory and splanchnic blood flow studies in man after severe trauma and hemorrhagic shock. *Am.J.Surg.*, 121:134,1971
30. Levine,R.J., Senay,E.C.: Histamine in the pathogenesis

- of stress ulcers in the rat. *Am.J.Physiol.*, 214:892,1968
31. Seidel,W.: Histamine release in man and acute gastroduodenal ulcers. *idem*,60:320,1973
 32. Ponell,W.: Gastric secretory responses to surgical stress and infection. *Surg.Forum*, 1:124,1963
 33. Norton,L.: A swine stress ulcer model. *Ann. Surg.*, 176:133,1972
 34. Barclay,A.E., Bentley,F.H.: The vascularisation of the human stomach. *Brit.J.Radiol.*,22:62,1949
 35. Harjola,Pekka-T., Sivula,A.: Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock. *Ann.Surg.*,163:21,1966
 36. Sales,J.E.L.: Ischemia as a factor in the aetiology of stress ulceration. *Brit.J.Surg.*,59:309,1972
 37. Norton,L.: Gastric secretory response to pressure on vagal nuclei. *am.J.Surg.*,123:13,1972
 38. Brouver,B.: Positive and negative aspects of hypothalamic disorders. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.*, 13:16,1950
 39. Davis,R.A., Wetzel,N., Davis,L.: Acute upper alimentary tract ulceration and hemorrhage following neurosurgical operations. *S.G.O.*, 100:51,1955
 40. Spencer,J.A., Morlock,C.G., Sayre,G.P.: Lesions in upper

- portion of the gastrointestinal tract associated with intracranial neoplasms. *Gastroenterol.*, 37:20,1959
41. Watson, J.M., Netsky, M.C.: Ulceration and malacia of upper alimentary tract in neurologic disorders. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 72:426,1954
42. Crawford, F.A., Hammon Jr., J.W., Shingleton, W.W.: The stress ulcer syndrom; clinical and pathologic review. *Am. J. Surg.*, 121:644,1971
43. Taylor, P.C., Loop, F.D., Hermann, R.E.: Management of acute stress ulcer after cardiac surgery. *Ann. Surg.*, 178:1,1972
44. O'Neill Jr., J.A.: Surgical treatment of Curling's ulcers *S.G.O.*, 126:40,1968
45. Margulis, A.R., Heinbecker, P., Bernard, H.R.: Operative mesenteric arteriography in the search for the site of bleeding in unexplained gastrointestinal hemorrhage. *Surg.*, 48:534,1960
46. Brant, B., Rösch, J., Krippaelme, W.W.: Experineces with angiography in diagnosis and treatment of acute gastrointestinal bleeding of various etiologies; Preliminary report. *Ann. Surg.*, 176:419,1972
47. Morello, D.C.: Management of diffuse hemorrhage from gastric mucosa. *Am. J. Surg.*, 123:160,1972

48. Nusbaum, M.: Radiographic demonstration of unknown sites of gastrointestinal bleeding. *Surg. Forum*, 14:374, 1963
49. Nusbaum, M.: Demonstration of intra-abdominal bleeding by selective arteriography. *J.A.M.A.*, 191:389, 1965
50. Nusbaum, M., Baum, S., Blakemore, W.S.: Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterisation. *Ann. Surg.*, 170:506, 1969
51. Nusbaum, M.: Clinical experience with selective intra-abdominal infusion of vasopressin in the control of gastrointestinal bleeding from arterial sources. *Am. J. Surg.*, 123:165, 1972
52. Rösch, J.: Selective arterial drug infusion in the treatment of acute gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol.*, 59:41, 1970
53. Rösch, J.: Selective arterial infusion of vasoconstrictors in acute gastrointestinal bleeding. *Radiology*, 99:27, 1971
54. Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R.: Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A_2 and leukotrienes. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed.: Gilman A.E., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. Seventh Ed., McMillan Publishing Co., New York, p:660-

73,1985

55. Anggard,E., Larsson,C., Samuelsson,B.: The distribution of 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase and 13-reductase in tissues of the swine. *Acta Physiol.Scand.*, 81:396-404, 1971
56. Sim,A.K., McGrow,A.P.: The activity of γ -linolenate and dihomo- γ -linolenate methyl esters in vitro and in vivo on blood platelet function in non-human primates and man. *Thrombosis Res.*, 10:387-397, 1977
57. Wagner,J.G., Albert,K.S., Szpunar,G.J., Lockwood,G.F.: Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV: Absorption and disposition. *J.Pharmacokinet.Biopharm.*12(4):381-99, 1984
58. Jasani,M.K.: *Pharmacologist and Rheumatoid Arthritis, Recognition of Anti-Rheumatic Drugs.*Ed.: Dumonde, D.C., Jasani, M.K. Sec VIII, s:361, MTP Press Ltd., Lancaster, 1978
59. Flower,R.J., Moncada,S., Vane,J.R.: Analgejic, antipyretic and anti-inflammatory agents: Drugs employed in the treatment of Gout. *Goodman and Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics, Seventh Ed. Sec.V, Ch.29, s:674, McMillan Publishing Co, New York, 1985*
60. Kulick,M.I., Brazlow,R., Smith,S., Hentz,V.R.:
Injectable ibuprofen:Preliminary Evaluation of its

ability to decrease peritendinous adhesions.

Ann.Plast.Surg., 13(6):459-67, 1984

61. Tokunaga,M., Ohuchi,K., Yoshizawa,S.,Tsurufuji,S.:
Change of prostaglandin E level in joint fluids after
treatment with flurbiprofen in patients with rheumatoid
arthritis and osteoarthritis. Ann.Rheum.dis.,
40(5):462-5,1981
62. Kaufman,R.P., Kobzik,L., Shepro,D., Anner,H.,
Valeri,C.R., Hechtman,H.B.: Vasodilator prostaglandins
prevent renal damage after ischemia. Ann.Surg. Feb.,
195-198,1987
63. Schmidt,K.L., Bellard,L.R.: Influence of Prostaglandin
on Repair of Rat Stomach Damaged by Absolute Etanol.
Jour.of Sur. Research 41. 367-377, 1986
64. Hollander,D.,Tarnawski,A.,Gergely,H.: Sucralfate
Protection of the Gastric Mucosa against Ethanol-Induced
Injury: A Prostaglandin-Mediated Process? Scand J
Gastroenterology, 19(Suppl 101),97-102, 1984
65. Tarnawski,A.,Hollander,D.,Stachura,J.: Prostaglandin
Protection of the Gastric Mucosa Against Alcohol Injury-
A Dynamic Time-Related Process. Gastroenterology,
88:334-52, 1985
66. Brodie,D.A.,Hanson,H.M.: A study of the factors involved

- in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology*, 38:353-359,1960
67. Batum,S.,Kiper,H.,Karahüseyinoğlu.E.: Akut tubuler nekroz profilaksisinde Postiskemik sistemik PG E1'in etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 5.(4),27-36, 1989
68. Cetin,C.,Kiper,H.: Akut Segmenter Intestinal iskemide Postiskemik Sistemik PG E1'in Etkileri. *Uzmanlık Tezi Eskişehir*, 1990
69. Schmidt,K.,Henagen,J.: Effects of Ethanol and Prostaglandin on Rat Gastric Mucosal Tight Junctions. *Journal of Surgical Research* 43, 253-263, 1987
70. Dibona,G.F.: Prostaglandins and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine* Vol.80 (Supp 1A), 1986
71. Johansson,C.,Kollberg,B.,Bergström,S.: Mucosal Protection by Prostaglandin E2. *The Lancet*, Feb.10,1979
72. Aly,A.,Green,K.,Johansson,C.: Prostaglandin Synthesis in the Human Gastrointestinal Mucosa. *Scand J Gastroent.* 22, Suppl 127, 35-38, 1987
73. Nies,A.S.: Prostaglandins and the control of the circulation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* Vol.39 no 5, 481-488, 1986
74. Machiedo,G.,Brown,C.,Lavigne,J.: Benefical effect of

Prostaglandin E1 in experimental hemorrhagic shock.

Surgery, Gynecology and Obstetrics. vol 143, 433-436,
1976

75. Morris, G.P.: Are Prostaglandins Truly "Cytoprotective"?
J Clin Gastroenterol 8(3):326-330, 1985
76. Madsen, J.R., Lauritsen, K.: Enhancement of Mucosal Defence
by Prostaglandins. Section of Gastroenterology,
Bispebjerg Hospital, Copenhagen and department of
Medical gastroenterology, Odense University Hospital,
Odense; Denmark
77. Mertin, J., Stackpoole, A., Shumway, J.: Prostaglandins and
cell-mediated Immunity. Transplantation vol.37, No.4
396-402, 1984
78. Gaskill III, H., Kenneth, R.: 16,16-Dimethyl Prostaglandin
E2 Reverses Focal Mucosal Ischemia Associated with Stress
Ulcers. Journal of Surgical Research 37, 83-88, 1984
79. Aly, A.: Prostaglandins in Clinical Treatment of
Gastroduodenal Mucosal Lesions: A Review Scand J
Gastroenterol, 22(suppl 137), 43-49, 1987
80. Benichoux, R., Durlík, M., Mainard, D.: Gastric Stress Ulcer
of the Rat. Eur Sur Res. 18:159-168, 1986
81. Brater, C., Anderson, S., Baird, B.: Effects of ibuprofen,
naproxen, and sulindac on prostaglandins in men. Kidney

International Vol.27 66-73, 1985

82. Seçkin, I., Şatıroğlu, G., Kayalı, H.: Sıçanlarda uygulanan bir prostaglandin sentetaze inhibitörünün renomedüller interstitiel hücreler ve onların lipid granülaları üzerine etkisinin ultrastrüktürel ve istatistiksel yönlerden incelenmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 20 Sayı 3 271-276, 1989
83. Gaskill III, H.V.: Intraportal Prostaglandin E1 Ameliorates the Toxicity of intraportal 2-Deoxy-5-fluorouridine in Rats. Journal of Surgical Research 43. 128-132, 1987
84. Wilson, D.E.: Antisecretory and Mucosal Protective Actions of Misoprostol. The American Jour of Medicine. vol 83(supp 1A), 1987
85. Sato, N., Kawano, S., Fukuda, M.: Misoprostol-Induced Changes in Gastric Mucosal Hemodynamics. The American Juor of Med. vol 83(suppl 1A), 1987
86. Mazure, A.P.: Comparative Efficacy of Misoprostol and Cimetidine in the Treatment of Acute Duodenal Ulcer. The American Jour of Med. vol 83(supp 1A), 1987
87. Newman, R., Gitlin, N.: Misoprostol in the Treatment of Duodenal Ulcer Refractory to H2-Blocker Therapy. The American Jour of Med. vol 83(suppl 1A), 1987

88. Silverstein, F., Kimmey, M., Saunders, D.: Gastric Protection by Misoprostol against 1.300 mg of Asprin. The American Jour of Med. vol 83(supp 1A), 1987
89. Aadland, E., Fausa, O., Vatn, M.: Protection by Misoprostol against Naproxen-Induced Gastric Mucosal Damage. The American Jour of Med. vol 83(suppl 1A), 1987
90. Ryan, J., Vargas, R., Clay, G.: role of Misoprostol in Reducing Asprin-Induced Gastrointestinal Blood Loss in Arthritic Patients. The American Jour of Med. vol 83(supp 1A), 1987
91. Kuwayama, H., Miyake, S., Matsuo, Y.: Effects of Sucralfate, 15(R)15-Methyl Prostaglandin E₂, and Cimetidine on Rat Gastric Mucosal Damage Induced by Ethanol. The American Jour of Medicine Vol 83(suppl 3B), 1987
92. Lam, S.K., Seymour, M.S.: International Sucralfate Research Conference. The American Journal of Medicine. Vol.83 (suppl 3B), 1987
93. Robbins, S.L.: Pathologic Basis of Disease. 3rd Ed. W.B.Saunders Company pp. 806-814, 1984
94. Rosai, J.: Ackerman's Surgical pathology. 7th Ed. Vol I, The C.V. Mosby Company pp. 487-491, 1989