



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ GELİŞİMİNDE
DUODENOGASTRİK REFLÜNÜN ROLÜ.
SİKLOOKSİJENAZ – 2 İNHİBİTÖRLERİNİN VE
BALIN ÖNLEYİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(Deneysel Çalışma)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sabahattin DESTEK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dursun BUĞRA

İSTANBUL – 2008



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ GELİŞİMİNDE
DUODENOGASTRİK REFLÜNÜN ROLÜ.
SİKLOOKSİJENAZ – 2 İNHİBİTÖRLERİNİN VE
BALIN ÖNLEYİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(DeneySEL Çalışma)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sabahattin DESTEK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dursun BUĞRA

İSTANBUL – 2008

ÖNSÖZ

Başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Akyüz olmak üzere;

Değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile çalışmaya zaman ayıran, yöntem ve içerik konusundaki titiz yaklaşımı ile çalışmalarına yol gösteren danışmanım Prof.Dr.Dursun Buğra 'ya;

Patolojik çalışmalarıyla tezin hazırlanmasında büyük katkısı olan Prof. Dr. Yersu Kapran 'a

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen ve her konuda bana destek olan tüm Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerine;

Eğitimim boyunca ilginç deneyimleri paylaştığım ve çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Yaşamımda ve eğitim hayatımda bana destek olan eşim Meral Sultan 'a, oğlum Kerem 'e ve anne-babama

TEŞEKKÜR EDERİM....

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ŞEKİLLER.....	I
TABLolar.....	I
KISALTMALAR.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2.MİDENİN ANATOMİSİ.....	3
2.3.MİDENİN HİSTOLOJİSİ.....	4
2.4.MİDENİN FİZYOLOJİSİ.....	4
2.5.MİDE MUKOZA BARİYERİ.....	5
2.6.MİDE TÜMÖRLERİ.....	6
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	24
6.SONUÇ.....	37
7.KAYNAKLAR.....	38
8.ÖZGEÇMİŞ.....	50

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1: Gastrojejunostomi anastomozu.....	15
Şekil 2: Gastrojejunal anastomozda adenokarsinom.....	19
Şekil 3: Kronik süperfisiyal gastrit ve intestinal metaplazi alanları.....	19
Şekil 4: Kronik atrofik gastrit, foveolar hiperplazi, intestinal metaplazi ve kistik dilatasyon alanları.....	20
Şekil 5: Gastrojejunal bileşkede intestinal metaplazik değişiklikler.....	20
Şekil 6: İntestinal metaplazi alanı içinde displazi odakları.....	21
Şekil 7: Grup I (Kontrol grubu)'de adenokarsinom.....	21
Şekil 8: Grup III'de adenokarsinom.....	22
Şekil 9: Grup II' de mukozada COX-2 immunreaktivitesi.....	22
Şekil 10: Sütür materyaline bağlı yabancı cisim reaksiyonu.....	23

TABLULARIN LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1: İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorların detayları.....	15
Tablo 2: Ameliyat öncesi ve sonrası deneklerin vücut ağırlıkları.....	16
Tablo 3: Makroskopik mukoza bulguları.....	17
Tablo 4: Gruplardaki histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular.....	18
Tablo 5: Deneklerde oluşan mide adenokarsinom çeşitleri.....	23

KISALTMALAR

COX-2	:	Siklooksijenaz-2
H-E	:	Hemotoksilen-eozin
a	:	Arter
HCl asit	:	Hidroklorik asit
MMC	:	Migratuvar motor kompleks
EGF	:	Epidermal büyüme faktörü
CGRP	:	Kalsitonin geniyle ilişkili peptit
HGF	:	Hepatosit büyüme faktörü
NSAİİ	:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
H. pilori	:	Helikobakter pilori
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
PG	:	Prostoglandin
iNOS	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi

II

NO	:	Nitrik oksit
FGF	:	Fibroblast büyüme faktörü
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
KAS	:	Kronik süperfasiyal gastrit
KAG	:	Kronik atrofik gastrit
FH	:	Foveolar hiperplazi
İM	:	İntestinal metaplazi
KD	:	Kistik dilatasyon
LDL	:	Düşük dereceli displazi
HDL	:	Yüksek dereceli displazi
CİS	:	Karsinoma in situ
g	:	Gram
ml	:	Mililitre
µm	:	Mikrometre
dk	:	Dakika
PBS	:	Fosfat buffered salin
MNNG	:	N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin
NOTC	:	Nitrosotaurokolik asit
NOGC	:	Nitrosoglikokolik asit
ppm	:	Milyonda bir birim
NF-κB	:	Nükleer faktör kappa B
AP-1	:	Aktivatör protein-1
CFU	:	Koloni kurma ünitesi
TNF	:	Tümör nekrotizan faktör
IL	:	Interlökin
TNBS	:	Trinitrobenzen sulfonik asit
MPO	:	Myeloperoksidaz

**MİDE KANSERİ GELİŞİMİNDE DUODENOGASTRİK REFLÜNÜN ROLÜ.
SİKLOOKSİJENAZ – 2 İNHİBİTÖRLERİNİN VE BALIN ÖNLEYİCİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI-DENEYSEL ÇALIŞMA**

ÖZET

AMAÇ: Gastroenterostomi deneysel modeli ile duodenogastrik reflü oluşturulan sıçanlarda mide mukozasında metaplazi, displazi ve adenokarsinom döngüsünün siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü ve polifloral bal ile ne düzeyde engellendiğini histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerle karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya alınan 36 adet sıçan, her grupta 12 adet denek olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Her bir deneğe gastrojejunostomi deneysel modeli yapıldı. Kontrol grubuna sadece standart sıçan yemi ve musluk suyu içirildi. COX-2 grubuna orogastrik yolla 5 mg/kg/gün meloksikam verildi. Bal grubuna orogastrik yolla 5 ml/kg/gün polifloral bal yedirildi. Her üç gruptaki sıçanlar ameliyattan 40 hafta sonra yüksek doz dietil eter inhalasyonu ile sakrifiye edildiler. Deneklerin mide ve anastomoz bölgesi mukozaları hemotoksilen-eozin (H-E) boyaması ile histopatolojik olarak ve COX 2 protein antikorları ve p53 protein antikorları ile immünohistokimyasal olarak incelendi.

BULGULAR: Histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonrasında kontrol grubunda 3 denekte (% 30) anastomoz bölgesinde adenokarsinom geliştiği saptandı. COX grubunda 2 denekte (% 22) anastomoz bölgesinde adenokarsinom geliştiği saptandı. Bal grubunda hiçbir denekte adenokarsinom gelişmedi. Bu verilere karşın, gruplardaki denek sayılarının az olması nedeniyle, gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık elde edilemedi

SONUÇ: Duodenogastrik reflü içerdiği safra ve pankreas ekzokrin salgısı ile midede karsinojen etki göstermektedir. Deneysel çalışmamızın sonucuna göre polifloral bal bu karsinojen etkiyi ve kanser oluşumunu, selektif COX-2 inhibitörlerine göre daha güçlü bir şekilde engellemektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Duodenogastrik reflü, mide adenokarsinomu, selektif COX-2 inhibitörü, bal

SUMMARY

The role of duodenogastric reflux in development of gastric cancer . An experimental research of the preventive effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and honey

Aim: The aim of this experimental study was to evaluate the preventive effects of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and polifloral honey on the gastric carcinogenesis in a duodenogastric reflux model.

Material and Method: Thirty-six rats were enrolled in the study and simple gastrojejunostomy was performed in all the animals. The rats were separated in three equal groups with 12 animals each. In the first group (control) only standard rat food and tap water were given. Additionnally, 5mg/kg/day meloxicam and 5 ml/kg/day polifloral honey were given in the second (COX-2) and third (honey) groups respectively. Fourty after the operation , all rats were sacrificed with high dose diethyl ether inhalation. The mucosa of the anastomotic region and stomach was evaluated in light microscope with hematoxylene-eosin, and also immunohistochemistry was done with p53 and COX-2 antibody.

Results: In control and COX-2 groups gastric adenocarcinoma was found in 3 (% 30) and 2 (% 22) animals respectively. In the polifloral honey group no adenocarcinoma was revealed. Despite these findings, a statistically significant difference was not found between the groups due to a small sample size

Conclusion: The exocrine pancreatic secretion and bile induces a carcinogenic effect on the gastric mucosa in an experimental duodenogastric reflux model. In the present study we can conclude that the protective effect of polifloral honey is much more pronounced than the effect of COX-2 inhibitors.

Key words.: Duodenogastric reflux, gastric adenocarcinoma, selective COX-2 inhibitors, honey

GİRİŞ

Mide kanseri akciğer kanserinden sonra dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gösterilmektedir (1). Açlıkta ve yemek sonrasında pilor yoluyla oluşan primer duodenogastrik reflü ile midedeki neoplastik gelişim arasında potansiyel ilişki olduğu saptanmıştır (2). Spontan safra reflüsü antroduodenal bölgenin motilitesindeki bozulmayla ortaya çıkar (3). Selim hastalıklar nedeniyle yapılan mide cerrahisi sonrasında mide kanseri sayısında belirgin bir artış olduğu belirlenmiştir (4). Mide mukozasındaki malign değişim oranı duodenogastrik reflünün derecesi ile doğru orantılıdır (5). Duodenal içeriğin reflüsüne maruz kalan mide mukozası, özellikle proliferatif lezyonların oluşmasına yatkın hale gelir (6). Duodenogastrik reflü, mide mukozasında inflamasyon, ülserasyon, intestinal metaplazi ve daha sonra neoplazi gelişme riskinde artışa neden olur (7).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda balın orta derecede antitümör ve belirgin derecede antimetastatik etkileri olduğu, 5-fluorourasil ve siklofosfamid gibi kemoterapötik ilaçların antitümör aktivitelerini artırdığı bildirilmiştir (8).

Erken evre intestinal tipteki mide kanserlerinde siklooksijenaz- 2 (COX-2)'nin aşırı salınımı görülmektedir. COX-2 aşırı salınımı gastrik intestinal metaplazide prekanseröz bir durumdur. Kolon kanserlerinde olduğu gibi mide kanserlerinde de COX-2 inhibisyonunun kanseri önleyici rolü olabilir (9).

İnsanlarda mide ve duodenum hastalıkları için yapılan cerrahi girişimler sonucunda değişik yoğunlukta duodenum içeriği mide mukozası ile temasa geçmekte, uzun dönemde de histopatolojik değişiklikler gelişmektedir. Bu deneysel çalışmada sıçanlarda gastroenterostomi yapılarak insanlardakine benzer duodenogastrik reflü oluşturuldu. Duodenogastrik reflünün yol açtığı morfolojik değişiklikler, karsinogenezdeki rolü, bal ve COX-2 inhibisyonunun kanseri önleyici etkilerini araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Bilinen en eski mide kanseri olgusu milattan önce 1600'lü yıllarda Ebers yazıtlarında bulunmuştur. İbn-i Sina 11. yüzyılda mide kanseri ile ilgili tanımlamalar yapmıştır (15).

1761'de Giovanni Battista Morgagni otopsi çalışmalarında mide kanserini göstermiştir. 1835'te Jean Cruveilhier, mide ülserini tanımlamış, selim ve habis mide ülserleri arasındaki farkları anlatmıştır. Mide tümörü nedeniyle ilk mide rezeksiyonu ve gastroduodenostomi ameliyatını Fransız cerrah Jules Emile Pean 1879'da yapmıştır. 1881'de Theodor Billroth başarılı bir şekilde ilk defa mide tümörlü hastaya subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi yapmıştır. 1881'de Anton Wölfler ilk defa gastroenterostomi yapmış ve başarılı olmuştur. 1885'de Theodor Billroth mide tümörlü bir hastaya subtotal gastrektomi ve gastrojejunostomi yapmıştır. 1884'de Phineas Cincinnati ilk total mide rezeksiyonunu yapmış ancak başarısız olmuştur. 1897'de Karl Schlatter ilk defa başarılı bir şekilde mide tümörlü hastaya total gastrektomi ve uç-yan özefagojejunostomi yapmıştır (15,16). D.C Balfour, 1922'de selim hastalıklar nedeniyle yapılan rezeksiyonlardan sonra kalan mide güdüğünde kanser oluştuğunu ilk kez bildirmiştir (17). 1925 yılında M. Kemal Öke, Türkiye'de ilk mide tümörü rezeksiyonunu yapmıştır (15).

Kanser, kaynaklandığı doku, coğrafi bölge, hastaların yaş ve cinsine göre farklılıklar göstermekle beraber, genel olarak 100.000'de 85 ile 350 arasında görülen bir hastalıktır. Mide adenokarsinomu geçmiş yıllarda dünyada ikinci sıklıkta görülürken son yıllarda akciğer, meme, kolorektal kanserlerden sonra dördüncü (% 8.6) sıklıkta görülmeye başlanmıştır. Ancak mide adenokarsinomu, kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (1,10,11).

Hastaların 2/3'si gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Japonya, Kore, Çin, Doğu ve Güney Avrupa, Orta ve Güney Amerika, ülkelerinde daha sık görülürken; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Kuzey ve Doğu Afrika'da, Güney Asya'da, Avusturalya'da ve Yeni Zellanda'da daha az görülmektedir. Dünyada mide tümörü en çok Japonya ve Kore'de görülmektedir. Distal mide tümörleri gelişmekte olan ülkelerde, siyah ırkın çok olduğu yerlerde ve sosyoekonomik durumu düşük olan bölgelerde; proksimal mide tümörleri gelişmiş ülkelerde, beyaz ırkın yoğun yaşadığı yerlerde ve sosyoekonomik durumu yüksek olan bölgelerde daha fazla görülmektedir. Batı

lkelerinde proksimal yerleşimli mide tümörü sıklığı daha yüksek iken; Uzak Doğu’da distal yerleşimli mide tümörü daha fazla görülmektedir (1,10,11).

Türkiye’de 1999’da saptanan kanserler içinde mide % 8.2 ile dördüncü sıradadır. Türkiye’de mide adenokarsinomu en sık 45-65 yaşı arasında görülmektedir (14).

Mide tümörü insidansındaki azalma daha çok midenin distalinde görülen intestinal tip mide adenokarsinomu insidansının azalmasından kaynaklanmaktadır. Ancak midenin proksimalinde ortaya çıkan diffüz tipte mide adenokarsinomu insidansı artmıştır. İntestinal tip mide adenokarsinomu erkeklerde iki kat daha fazla görülür. İnsidansı 50-70 yaşları arasında en yüksek sayıya ulaşır. Diffüz tip mide adenokarsinomu kadın ve erkeklerde eşit oranda olup en çok 40-60 yaşları arasında görülür (1,10,11).

Mide cerrahisi sonrası gelişmiş ülkelerde ortalama 5 yıllık yaşam oranı erkeklerde % 35, kadınlarda % 31; gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde % 21, kadınlarda % 20’dir. Japonya’da erken evrede saptanan ve tedavi edilen mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşam % 95, Avrupa’da % 10-20, ABD’de % 20’den azdır (12,13). Tümörün yerleşim yerine göre kardial adenokarsinomunda, antrum adenokarsinomuna göre 5 yıllık yaşam daha az, ameliyat mortalitesi daha yüksek orandadır (1,10,11).

MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ

Mide intrauterin hayatın 4. haftasında endodermden oluşan primitif barsak kanalının kaudal kısmından gelişir. İnterauterin hayatın 7. haftasında fetüs midesi erişkinlerdekine benzer. İnterauterin 4. ayda midede enzim ve asit sekresyonu başlar. Yenidoğanda mide tamamen gelişmiştir (18).

MİDENİN ANATOMİSİ

Sindirim sisteminin en geniş organı olan mide karın boşluğunun sol üst kadranına yerleşmiş olup özefagus ve duodenum arasındadır. Kardial, fundus, korpus, pilor olmak üzere dört bölümden oluşur. Pilor, pilorik antrum ve pilor kanalından oluşur. Midenin küçük ve büyük iki kurvaturu vardır. Mide peritonla kaplı olup n yüzü diyafragma, karaciğer sol lobu ve karın ön duvarı ile; yatar pozisyonda arka yüzü, sol diyafragma krusu, dalak, sol böbrek ve böbreküstü bezi, pankreas

ve transvers kolon ile komşudur. Midenin hepatogastrik, hepatoduodenal, gastrosplenik, gastrofrenik, gastrokolik bağları vardır.

Midenin parasempatik innervasyonu n. vagus ile iletilir. Midenin sempatik innervasyonu T5-T10 torakal segmentlerden çıkar. Midenin ağrı lifleri dorsal spinal kolon ile sinaps yapar. Midenin intrinsek duyusu submukozada Meissner ağı ile kas tabakasında Auerbach ağından oluşur. Midenin arterleri (a) trunkus çöliakustan çıkarlar. Küçük kurvaturda a. gastrika dekstra ve sinistra, büyük kurvaturda a. gastroepiploika dekstra ve sinistra, proksimal mide arka yan bölümlerinde a. gastrika posterior ve brevesler bulunur. Midenin arterlere paralel olan venleri portal sisteme dökülür. Midenin lenf drenajı mukozadan başladıktan sonra submukoza ve subserozada ağ yapar ve midenin arterlerini takip ederek lenf nodlarına boşalırlar (18).

MİDENİN HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak mide kardial, fundus-korpus ve pilor olarak üç bölgeye; mukoza, submukoza, kas ve seroza olarak dört tabakaya ayrılır .

Mukoza, yüzey epiteli, lamina propria, lamina muskularis mukoza katlarından oluşur. Özofagusun çok katlı yassı epiteli, Z çizgisinden sonra kardiada basit kolumnar epitel, daha sonra yüksek kolumnar epitel olarak devam eder. Pilor kanalından sonra silendirik hücrelerden oluşan duodenum mukozası başlar. Mide mukozasının değişik alanlarında mide bezleri vardır. Bu bezler kök hücreleri, yüzey müköz hücreleri, enteroendokrin hücreler, pariyetal hücrelerden oluşur. Korpustaki mide bezlerinde bunlara ek olarak boyun müköz hücreleri ve esas (zimojen) hücreler de bulunur. Submukozada arter, ven ve lenfatik ağlar ile Meissner otonomik sinir ağı bulunur. Kas tabakasında en içte oblik, ortada sirküler, en dışta longitudinal kas lifleri bulunur. Sirküler lifler, pilorik halkada dahada kalınlaşarak pilorik sfinkteri yapar. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach'ın miyenterik sinir ağı bulunur. Seroza, peritonun visseral yaprağı tarafından oluşturulur (19,20).

MİDENİN FİZYOLOJİSİ

Mide çeşitli salgı ve hareket işlevleriyle gıdaların sindirimini kolaylaştırır. Önemli salgıları müköz hücrelerden müsin, pariyetal hücrelerden hidroklorik (HCl) asit ve intrinsik faktör, esas hücrelerden pepsinojen, enteroendokrin hücrelerden gastrin, somatostatin, gastrin salıverici peptid (GRP-bombesin) ve ghrelin gibi çeşitli enteroenterik hormonlardır. Mide ortalama günde ortalama 2.5 litre salgı yapar. Önemli hareket işlevleri gıdaları depolamak,

öğütüp karıştırmak ve sindirilmiş gıdaları kontrollü olarak ince barsaklara iletmektir. Açlık durumunda midenin distal bölümünün hareketlerini migratuvar motor kompleksi (MMC) kontrol eder. MMC ile sindirilememiş gıda artıkları, ölü hücreler ve mukus duodenuma iletilir (20).

Mide boşalmasını düzenleyen pilor, duodenogastrik reflüye karşı engel oluşturur. MMC aktivasyonu ile pilor açılarak mide içeriği duodenuma geçer. Duodenum gıda ile dolduğunda retrograd peristaltizm ile bir miktar duodenogastrik reflü oluşabilir. Pilonun rezeksiyonu veya bypass edilmesi, sekonder duodenogastrik reflüye neden olur (20,21).

MİDE MUKOZA BARIYERİ

Mide mukozası aktif pepsin ve hidroklorik asitin zararlı etkilerine karşı dirençlidir. Çeşitli etkenler mide mukoza tabakasının bütünlüğünü devam ettirmede önemli role sahiptir. Bunlar münin engeli, bikarbonat salgısı, epitel engeli (hidrofilik fosfolipidler, hücreler arası sıkı bağlantı, mukoza onarımı), mukozanın mikrosirkülasyonu, afferent duyu nöronları, prostaglandinler, nitrik oksit (NO), epidermal büyüme faktörü (EGF), kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), hepatosit büyüme faktör (HGF) ve histamindir (20,22,23,24).

Safra, alkol, aspirin gibi nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), Helikobakter pilori (H.pilori) ve diğer bazı sebeplerle mide mukoza bariyeri zarar görür. Safra münin bariyerine, yüzey aktif fosfolipidlerin oluşturduğu hidrofobik özellikteki lipid tabakaya, mukoza hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları noktalarına, submukozal mikrosirkülasyona zarar verir (22,23,24).

Safra asitleri, COX-2 ekspresyonunu artırır (25). Araşidonik asit metabolizmasında görev alan COX-2 enzimi, peroksidaz etkisiyle, benzapiren gibi bazı prokarsinojenleri karsinojenlere çevirebilir (26). COX-2, deoksiribonükleik asit (DNA)'te mutasyona neden olan malondialdehit gibi oksidasyon ürünleri oluşturabilir (27). COX-2 enzimi anjiogenezisi artırır (28,29). Tümör dokusunda bcl-2 gibi antiapoptotik proteinlerin artırıp, bax, bcl-x gibi proapoptotik proteinleri azaltarak tümörün büyümesini sağlar (30). COX-2, kronik inflamasyonlu bölgelerde, inflamasyonun devamını sağlayarak epitelyal karsinogenezise zemin hazırlar. Tümör hücrelerinden salgılanan koloni uyarıcı faktörler (CSF), monosit ve makrofajlarda COX-2 enzimini etkinleştirerek prostoglandin E₂ (PGE₂) sentezini uyarırlar. PGE₂, T ve B hücre proliferasyonunu ve natural killer hücrelerinin sitotoksik etkinliğini azaltarak tümör hücrelerine karşı immün cevabı baskırlar (31). Kanseri hücrelerinden devamlı salınan COX-2 enzimi, bazal membranın kollajen matriksini sindiren metalloproteinaz-2 enzimini etkinleştirerek ve vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak tümörün invazyonunu kolaylaştırır (32).

Safra asitleri indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu ve NO sentezini artırır. NO sentezi sırasında oluşan nitrozaminler, DNA yapısına zarar verir. iNOS tümöral dokunun daha hızlı büyümesini sağlar (33). Safra asitleri tümör oluşumunda, büyümesinde, invazyon ve metastazında rol alan epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR, ErbB)'ni etkinleştirirler (34). Safra asitleri mast hücrelerinden histamin salınımını artırır. Histamin tümör hücrelerinin büyümesini ve invazyonunu artırır (35). Safra asitleri fibroblast büyüme faktörü (FGF) salınımını artırır. FGF ise tümör anjiogenezisini artırır (36).

MİDE TÜMÖRLERİ

Mide tümörlerinin % 5-10'u selimdir. En sık görülen selim mide tümörleri polip ve leiomyomalardır. Mide tümörlerinin % 90-95'i malign olup bunların da % 95'ini adenokarsinomlar, % 5'ini non-Hodgkin lenfoma gibi lenfomalar, stromal tümörler ve leiomyosarkom, fibrosarkom gibi sarkomlar oluşturur (1,11,20,37).

ETYOLOJİ ve RİSK ETKENLERİ

1-Çevresel Etkenler

a. Mikroorganizmalar: H. pilori 1994'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından grup 1 kanserojen etken olarak kabul edilmiştir. Özellikle kardia dışı intestinal tip distal mide adenokarsinomu, primer B hücreli mide lenfoması ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Bazı çalışmalarda ise H. pilorinin mide güdüğünde sayısal olarak azalsa bile mide korpusu gibi midenin bazı kısımlarında daha çok kolonize olduğu ve mide mukozasında safra reflüsüyle birlikte daha fazla tahribat oluşturduğu bildirilmiştir. H. pilori eradikasyon tedavisinin COX-2 enzim salınımını azalttığı, atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyi gerilettiği; mide adenokarsinomunu önemli derecede önlediği saptanmıştır (11,38-42).

Helikobakter heilmanni, mikoplazma ve streptokok bakterilerinin de mide adenokarsinomu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Epstein-Barr virüsü (EBV), mide adenokarsinomlarının % 2-16 sında saptanmıştır (1,20,37,43).

b. Diyet: Devamlı turşu, salamura gibi tuzlu gıdalar alınması pariyetal hücreleri azaltır, kronik atrofik gastrit oluşturur. Haşlanmış jambon, tütsülenmiş et, salam, sosis, gibi nitrat ve nitrit

bulunduran gıdaların devamlı alınması mide mukozasında intestinal metaplaziye neden olur. H. pilorinin midede kolonizasyonunu kolaylaştırır. Yüksek oranda karbonhidratlı ve doymuş yağ asitli; düşük oranda proteinli beslenme mide adenokarsinomu riskini artırır (1,11,20,37,44).

Bazı araştırmalarda sürekli alkol alanlarda mide adenokarsinomu riskinin artmadığı saptanmıştır (45,46). Bazı çalışmalarda ise alkol kullananlarda kardial adenokarsinomu riskinin 3 kat, distal adenokarsinomu riskinin 1.5 kat arttığı belirtilmiştir (47,48). Sebze, meyve ve lifli gıdalarla alınan α ve β -karoten, likopen, vitamin C, vitamin E, riboflavin, retinol, niasin, selenyum, çinko, molibden gibi antioksidan vitamin ve mineraller, prekanseröz mide lezyonlarını % 25 azaltırlar (1,11,37,49).

Yapılan çalışmalarda doğal balın ve propolisin mide mukozası üzerine koruyucu etkileri olduğu ortaya konmuştur (50,51). Bal, bal mumu ve propolis doğal arı ürünleri olup bunlar hakkında birçok araştırma yapılmaktadır. Propolis, oldukça yapışkan, reçinemsi bir maddedir. Propolisin yapısında aminoasitler, fenolik asitler, fenolik asit esterler, flavanoidler, sinamik asit ve kafeik asit gibi maddeler bulunur. Bunların antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici ve doku yenileyici gibi birçok etkileri saptanmıştır. Özellikle kafeik asit, kafeik asit feniletıl ester, artepilin C, kuersetin, naringenin, resveratrol, galangin gibi bileşiklerin antitümöral etkili olduğu saptanmıştır (51, 52).

Bal, arılar tarafından çiçeklerden ve meyve tomurcuklarından alınarak yutulan nektarın arıların bal midesi denilen organlarında invertaz enzimi sayesinde kimyasal değişime uğramasıyla oluşan ve kovandaki petek hücrelerine yerleştirilen çok faydalı bir besindir. Ortalama 100 g balın yapısında % 17.2 su, çeşitli şekerler (% 38.2 fruktoz, % 31.3 glukoz, % 7.3 maltoz, % 1.3 süktroz, % 1.3 izamaltoz, erloz, kestoz gibi diğer şekerler), organik asitler (glutamik, asetik, bütirik, sitrik, kaproik, laktik, formik, malik, okzalik ve suksiniletannik, fenolik ve kafeik asit), mineral maddeler (potasyum, klor, kükürt, kalsiyum, sodyum, fosfor, magnezyum, demir, mangan, bakır, iyot, çinko, selenyum, sülfat ve fosfat), enzimler (diyastaz, invertaz, katalaz, lizozim, oksidaz ve fosfataz), vitaminler (tiamin, riboflavin, askorbik asit, piridoksin, pantotenik asit, niasin ve az miktarda biotin, folik asit), karoten ve klorofil gibi pigmentler, flavonoidler (flavon, krisin, kaempferol, kuersetin, naringenin, hesperetin, genistein) lipidler, aminoasit ve proteinler bulunur. Balın pH'sı 3,29-4,87 arasında değişmektedir (50,53). Yüksek osmolarite, asidik pH, hidrojen peroksit, flavonoidler, fenolik asit, katalaz, benzoik asit ve sinamik asit bileşenleriyle patojen mikroorganizmalarının

vejetatif ve spor formlarına etki ederek antimikrobiyal etki gösterir (54). Midede H. pilorinin çoğalmasına ve zararlı etki göstermesine engel olur (55,56). Antioksidan, probiyotik, antiinflamatuvar, sitoprotektif, antiülser, antitümör, antimetastatik etkileri olduğu saptanmıştır (8,50,57-60).

c. Obezite: Vücut kitle oranı 25 kg/m^2 üzerine çıktığında kardial adenokarsinomu riski 2-3 kat artar. Ayrıca obez hastalarda mide adenokarsinomu mortalitesi daha yüksektir (11,20,46).

d. Meslek: Asbest, poliaromatik hidrokarbon gibi kanserojenlere maruz kalınan maden, kömür, boya, petrol ve gübre sanayiinde çalışan kişilerde mide adenokarsinomu riski artar (1,20,37).

e. Sigara: Kardial tümörü riskini 3.5 kat, distal mide adenokarsinomu riskini 1.6 kat artırır. Nikotin COX-2 salınımını artırır (1,11,20,37,45-48,61).

f. İyonize radyasyon: Batın radyoterapisi mide adenokarsinomunu riskini 3 kat artırır (1).

g. İlaçlar: Klorpromazin, fenotiazin etambutol ve fenoksimetil penisilin gibi ilaçlar nitroz bileşikleriyle DNA hasarına neden olarak mutajenik etki gösterirler. Askorbik asit, sulfanilamid ve aminosalisilik asit gibi ilaçlar nitrozasyonu önleyerek mide mukozasını korurlar (11,62-64).

2. Genetik Etkenler

Genetik faktörlere bağlı görülen mide tümörleri, tüm mide tümörlerinin % 10'unu oluşturur. K-ras, c-met, K-sam ve c-erbB2 gibi onkojenler, CDH1, CD44 ve E-kadherin gibi adhezyon moleküllerinin mutasyonu, p53, APC (adenomatöz polipozis koli), ve hMLH1 mutasyon tamir geni gibi tümör supresör gen mutasyonları, histon deasetilasyonu, telomeraz fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkarlar. A kan grubu olan kişilerde diğer kan gruplarına göre risk 5 kat daha fazladır. Herediter mide kanseri, familyal adenomatöz polipozis koli , herediter nonpolipozis kolorektal kanser, Li-Fraumeni Sendromu, Peutz-Jegers Sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda ve kombine immün yetersizlik sendromu gibi doğuştan olan immün yetmezlik hastalıklarında mide adenokarsinomu riski artar. Bu tümörler daha erken yaşlarda ortaya çıkarlar ve erkeklerde iki kat daha fazla görülürler (1,11,37,65-70).

3. Predispozan Etkenler

a. Mide polipleri: Toplumda % 2-3 oranında görülür. İleri yaşlarda ve erkeklerde daha sıktır. İnflamatuvar, hamartomatoz ve heterotopik poliplerde malignite görülmez. Ancak hiperplastik poliplerde % 2, adenomatöz poliplerde % 20 oranında kanserleşme riski vardır (20,71).

b. Atrofik gastrit: Midenin değişik bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini intestinal bezlerin almasıdır. Sidney sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır formları vardır. Atrofik gastritin en sık iki nedeni otoimmünite ve H. pilori enfeksiyonudur. Pernisiyöz anemide otoimmün atrofik gastrit izlenir ve mide kanseri riski 3 kat artar. Otoimmün atrofik gastritte daha çok difüz tip mide adenokarsinomu gelişir. Daha yaygın görülen çevresel nedenli atrofik gastrit H. pilori enfeksiyonu, safra reflüsü, devamlı tuzlu ve nitratlı gıda alımıyla ortaya çıkar ve intestinal tip mide adenokarsinomu riskini 20 kat arttırır. Mide ve safra yolları cerrahisi sonrasında safra reflüsü gelişen hastalarda % 13.4 oranında atrofik gastrit olduğu saptanmıştır (1,11,20,72,73).

c. İntestinal metaplazi (İM): Mide mukus hücrelerinin yerini intestinal Gobbleth hücrelerinin almasıdır. Jass-Filipe sınıflamasına göre İM'nin, komplet (Tip-I-enterik) ve inkomplet (Tip-II-enterokolonik ve Tip-III-kolonik) formları vardır. İM gelişiminde en çok suçlanan etken H. piloridir. İM'de mide kanseri riski 10 kat artmıştır. Mide ve safra yolları cerrahisi sonrasında safra reflüsü olan hastalarda % 34.8 oranında İM geliştiği saptanmıştır (11,20,72,73).

d. Displazi: Mide mukozasının atipik ve kanserleşme potansiyeli taşıyan değişikliğidir. Displazi sıklıkla İM zemininde (özellikle inkomplet tip) gelişmekle birlikte normal görünümlü mukozadan da gelişebilir. Displazi prevalansı subtotal gastrektomi sonrasında % 4-30, pernisiyöz anemide % 40'dır. Mide ve safra yolları cerrahisi sonrasında safra reflüsü gelişen hastalarda % 11.2 oranında displazi olduğu saptanmıştır. Genellikle erkeklerde ve 60-70 yaşlarında ortaya çıkar. Rugge ve arkadaşlarının (ark) çalışmalarında, displaziler düşük dereceli displazi (LGD) ve yüksek dereceli displazi (HGD) olarak ikiye ayrılmıştır. LGD, HGD ve invaziv karsinom durumlarını daha iyi ortaya koymak için Padova sınıflaması kullanılmaktadır (72,74-76). Buna göre;

1. Displazi yok: Normal, reaktif foveolar hiperplazi, İM (komplet, inkomplet)
2. Kesin olmayan displazi: Foveolar hiperplazi (FH), hiperproliferatif İM

3. Noninvaziv neoplazi: LGD,HGD
4. İnvaziv karsinom şüphesi,
5. İnvaziv adenokarsinom olarak sıralama yapılmıştır.

LGD'de, gerileme % 38-75, invaziv karsinomaya ilerleme % 0-15 olarak bulunmuşken, HGD'de, gerileme % 16, invaziv karsinomaya ilerleme % 25-85 oranında bulunmuştur. HGD varlığında, olguların çoğunda beraberinde invaziv karsinom bulunduğu ya da 3 ay içinde geliştiği saptanmıştır (74-76).

HGD'den sonraki aşamada invazyonun gözlenmediği karsinoma in situ (CIS) ortaya çıkar. CIS'dan sonraki aşamada lamina propriayı invaze etmiş ancak submukozaya ulaşmamış intramukozal karsinom gözlenir (20,74-76).

e. Peptik ülser: H. piloriye bağlı mide ülserlerde zaman içinde % 1.67 - 3.3 oranında mide adenokarsinomu gelişebilir. Duodenal ülserlerde malignleşme olmaz, ancak bazı çalışmalarda % 0.68 oranında adenokarsinom ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,37,77,78).

f. Menetrier hastalığı: Hipoproteinemik hipertrofik gastropatidir. Sitomegalovirüs veya H.pilori infeksiyonundan sonra görülebilir. Bu hastaların % 5-10'unda mide adenokarsinomu görülebilir (20,79).

g. Mide güdük kanseri:

İlk defa 1922'de Balfour (17), mide ülseri nedeniyle ameliyat ettiği hastaları 15 yıl boyunca izlemiş ve farklı yöntemlerle tedavi ettiği bu hastaların % 3-6'sında mide kanseri geliştiğini bildirmiştir.

Greene (80), peptik ülser nedeniyle vagotomi, Billroth I ve II ameliyatı yapılan 145 hastayı 15 yıl boyunca gastroskopi ve biyopsilerle takip etmiştir. Bu olguların 15'inde (% 10.3) mide güdüğünde ağır displazi saptamıştır. Bu 15 hastanın 9'unda (% 6.2) ise mide güdüğünde kanser gelişmiştir.

Safatle-Ribeiro ve ark. (81), 15 yıl önce peptik ülser nedeniyle Billroth II , Billroth I ve Roux en Y yapılmış toplam 154 hastaya 10 yıl boyunca endoskopik takip ederek 13 hastada (%)

8.4) mide güdük kanseri saptamışlardır. Mide güdük kanserinin daha çok (% 53.8) anastomoz üzerinde ve intestinal tipte olduğunu bildirmişlerdir.

Mide güdük kanserinin oluşumunda başlıca altı sebep üzerinde durulmaktadır. Ameliyatın tekniğine bağlı olarak safra asitleri ve pankreas ekzokrin salgılarının duodenogastrik reflüsü, hipoklorhidri ve aklorhidriye bağlı olarak mide güdüğünde bakteriyel çoğalmanın artması ve bunların ürettiği endojen nitrozaminlerin ve nitrozaminlerle konjuge olmuş taurokolik ve glikokolik safra asitlerinin artması, H. pilorinin mide içinde kolonizasyonunun artması, yapılan cerrahi teknik, sütür materyali ve tekniği, kronik gastrite bağlı olarak mukozada kontrolsüz hücre çoğalmasının artması, özellikle vagotomi sonrası hormonal regülasyonun bozulması ve hipogastrinemi nedeniyle mide güdük kanseri ortaya çıkar. Duodenogastrik reflü en sık üzerinde durulan sebeptir. Reflü ile mideye geçen safra ve pankreas ekzokrin salgıları, mide güdüğüne mukozasını tahriş ederek reaktif gastropatiye neden olur. Anastomoz etrafında ve üzerinde çok sayıda hiperplastik polip yapısında gastrik sistik polipler, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ortaya çıkar. Mide ve safra yolları cerrahisi sonrasında % 57.8 oranında mide içine doğru safra reflüsü olduğu saptanmıştır. Genel olarak bu hastaların % 2.24'ünde mide adenokarsinomu geliştiği belirlenmiştir. Mide rezeksiyonu yapılan hastalarda 15. yıldan sonra aralıklı olarak endoskopik kontrol yapılması önerilmiştir (1,3,7,11,20,72,81,82).

Biz bu çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan gastroenterostomi deneysel modeli ile sekonder duodenogastrik reflü yoluyla mide mukozasında malign değişiklikler ortaya çıkarmayı; bu malign değişikliklerin oluşumunu polifloral bal ve selektif COX-2 inhibitörü kullanarak önlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda 13/12/2005 tarihli 44/2005 numaralı etik kurul onayı ile yapılan çalışmada ağırlıkları 175-250 gram (g) arasında değişen 36 adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 24°C oda sıcaklığında ve çelik tel kafeslerde tutuldu. Bir kafese 4 sıçan konuldu. Kuru pelet yem ve musluk suyu ile beslendi. Kafeslerin tabanındaki talaş her iki günde bir değiştirildi.

Denekler her biri 12 rattan oluşan 3 gruba ayrılarak gastrojejunostomi yapıldı.

Grup I (kontrol grubu): Sadece standart kuru pelet yem ve musluk suyu verildi.

Grup II (polifloral bal grubu): Standart sıçan yemi, su ve orogastrik yolla 2 ml musluk suyu ile seyreltilerek 5 ml / kg/ gün polifloral doğal bal verildi.

Grup III (selektif COX-2 inhibitör grubu): Standart sıçan yemi, su ve orogastrik yolla 2 ml musluk suyu ile çözelti olarak 5mg/kg/gün Meloksikam (Melox[®], Nobel) verildi.

Polifloral bal ve meloksikam dozajı daha önce sıçanlarda yapılmış olan deneysel karsinogenez çalışmaları esas alınarak belirlenmiştir (28,30,50,59).

Sıçanlar ameliyattan 6 saat önce aç bırakıldı ve intraperitoneal yolla 40 mg/kg Na-Thiopental verilerek anestezileri sağlandı. Anesteziyi takiben sıçanlar tartıldı. Daha sonra sırtüstü yatar durumda ameliyat masasına tespit edildi. Karın cildi, yapılacak kesiye uygun olarak jilette traş edildi.

Povidon-iyodür solüsyonu ile alan temizliğini takiben ksifoid altından 3 cm'lik orta hat kesisi yapıldı. Duodenojejunal birleşim yerinin hemen distalinden seçilen proksimal jejunum ansı antekolik ve izoperistaltik olarak mide büyük kurvatur kenarına getirildi. Proksimal jejunum ile antrum arasına büyük kurvatura paralel olarak 6/0 yuvarlak iğneli Prolenle tespit dikişleri kondu. Yaklaşık birer cm'lik gastrotomi ve enterotomi yapılarak yine 6/0 Prolenle

tek kat üzerinden devamlı dikişlerle gastrojejunostomi gerçekleştirildi. Ameliyat süresince batın içi organlar, oda ısısındaki serum fizyolojikle aralıklı olarak ısıtıldı. Batın içine oda ısısında 2 ml serum fizyolojik verilerek organlar yıkandı. Kanama kontrolünden sonra batın duvarı 3/0 ipekle kapatılarak ameliyata son verildi. Cerrahi girişim temiz ancak steril olmayan koşullarda gerçekleştirildi.

Ameliyat sonrası kafeslerine geri alınan sıçanlara 6. saatte su, 24. saatte sıçan yemi vermeye başlandı. Grup I'deki deneklerden biri ameliyat sonrası 4. günde evisserasyonu takiben, biri de ameliyat sonrası 15. günde malnütrisyon nedeniyle kaybedildi. Grup II'deki deneklerden biri ameliyat sırasında, ikisi ameliyat sonrası 5. günde anastomoz kaçağından dolayı kaybedildi. Grup III'deki deneklerden biri anestezi esnasında, biri ameliyat sonrası 4. saatte kanama nedeniyle, biri de ameliyat sonrası 4. günde anastomoz kaçağı nedeniyle kaybedildi.

Ameliyat sonrası 40. haftanın bitiminde yaşayan toplam 28 sıçan (% 78), tartıldıktan sonra yüksek doz dietil-eter inhalasyonu ile kurban edildi. Kurban edilen deneklerin gastrojejunostomi bölgesi mide ve jejunumla beraber çıkarıldı (Şekil 1-2). Alınan örnekler boylamına olacak şekilde açıldı. Anastomoz bölgesi genişçe çıkarılarak 24 saat % 10 nötral formalin ile mukoza tarafları üstte gelecek şekilde tespit edildi. Standart doku takibi yöntemleriyle işleminden geçirilerek parafine gömüldü ve 3 mikrometre (μm) kalınlığında kesildi. Kesitler histopatolojik inceleme amacıyla H-E ile boyandı.

Histopatolojik olarak epitel dokuda Podova sınıflamasına uygun olacak şekilde kronik süperfisiyal gastrit, kronik atrofik gastrit, foveolar hiperplazi, intestinal metaplazi, kistik dilatasyon, displazi, adenokarsinom varlığı araştırıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için her parafin bloktan kaplama maddesi (Novocastrolab., Novobond Slide Tissue Adhesive, NCL-BOND, Newcastle, UK, Batch:702407) ile kaplı lamlara ikişer adet 3 μm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler bir gece etüvde 35°C'de kurutuldu. Deparafinizasyon işlemi ksilolde 30 dk devam etti. Konsantrasyonu giderek azalan kesitler, etanol serisinden geçirilerek distile su ile hidrate edildi. Plastik taşıyıcılara yerleştirilen kesitler düdüklü tencerede kaynayan pH'sı 6 olan sitrat buffer solüsyonu içine konuldu. Daha sonra 2 atm basınç altında 2 dk ısıtıldı. Isıtma işlemi tamamlandıktan 20 dk sonra kapak açıldı. Kesitler distile suya alındı. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizilerek

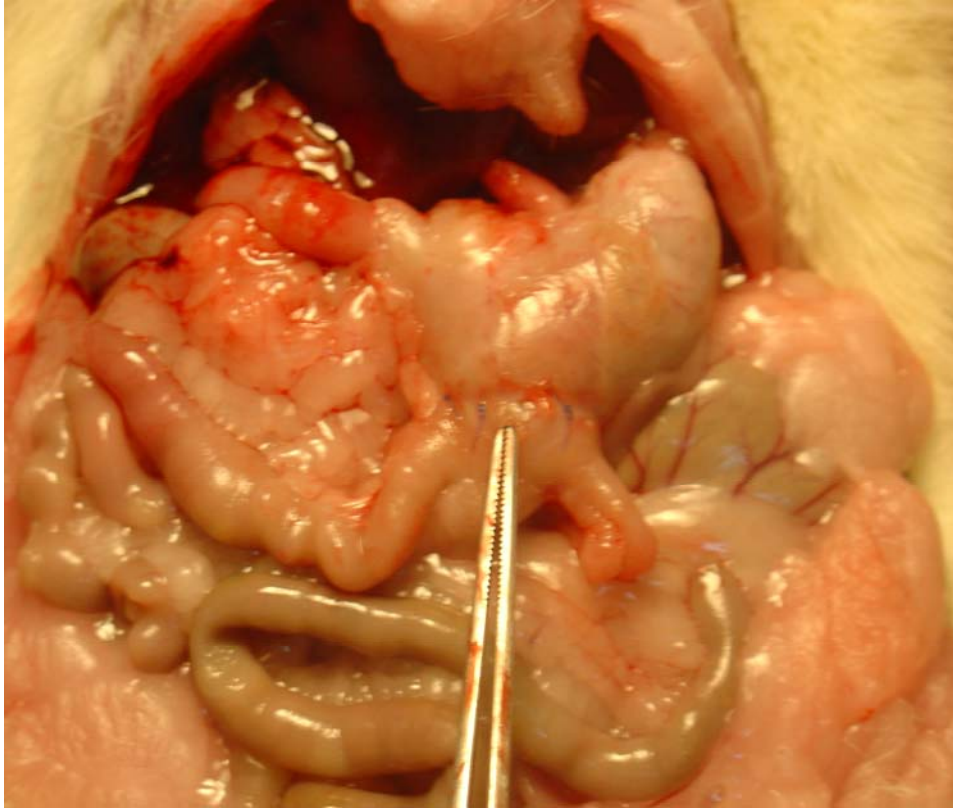
kesitler pH'sı 7.4 olan fosfat buffered salin (PBS) ile yıkanıldı. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine % 3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 20 dk beklenildi. Kesitler tekrar PBS ile yıkanılıp nonspesifik bağlanmaları engellemeye yönelik 15 dk blokaj (Lab. Vision Corp. Large Volume Ultra V Block, fremont CA, USA. Cat no: TA-125-UB) uygulandı.

PBS ile yıkanan her denekten alınan kesitlerden biri monoklonal mouse anti -p53 Ab-8 (Neomarkers, Fremont CA, USA. Cat no: MS-738-P1, Clone DO-7 + BP53-12, 1/50 dilüsyon oranında, 1 saat) antikoru ile diğeri monoklonal mouse anti - COX-2 Ab (Takara Bio Inc. Shiga – Japan, Clone CX225, 1/20 dilüsyon oranında, 2 saat) antikoru ile inkübe edildi. Kullanılan antikolar ve kullanım özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. PBS ile tekrar yıkanılan kesitler üzerine 20 dk süreyle sekonder antikolar (Lab. Vision Corp. Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Fremont CA, USA. Cat no: TP-125-BN) uygulandı. Kesitler tekrar PBS ile yıkanılıp label olarak streptavidin-HRP çözeltisi (Lab. Vision Corp. Large Volume Steptavidin Peroxidase, Fremont CA, USA. Cat no: TS-125-HR) damlatılarak 20 dk beklenildi. PBS ile yıkanan kesitler üzerine immün reaksiyonu gözlemlemek için AEC kromojen sistemi (Lab. Vision Corp. Large Volume AEC Substrate System, Fremont CA, USA. Cat no: TA-125-HAS) kullanıldı. 20 mikrolitre AEC kromojen 1 ml AEC substrat ile karıştırıldıktan sonra derhal kesitlere uygulandı ve 15 dk süre ile inkübe edildi. Daha sonra kesitler distile suda yıkanılıp zıt boya olarak 10 dk süre ile Mayer Hemotoksilen ile boyandı. Suda eriyebilen kapatma maddesi (Lab. Vision Corp. Large Volume Ultramound, Fremont CA, USA. Cat no: TA-125-UM) damlatılarak kesitler kapatıldı. Tüm işlemler oda sıcaklığında yapıldı. Pozitif kontrol olarak anti-p53 antikoru için kolon adenokarsinomu kullanıldı. Bu çalışmayla COX-2 protein antikoları ve p53 protein antikoları kullanılarak mide dokusunda COX-2 ve p53 protein ekspresyonuna bakıldı. Kesitler gastrointestinal sistem konusunda deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildi. Bütün incelemelerde X4, X10, X20, X40, X100 achrometrik objektifler ve 10X / 20L okülerler bulunan Olympus BH-2 model ışık mikroskopu kullanıldı. Elde edilen sonuçlardan Nikon E5400, 5.1 megapiksel dijital kamera kullanılarak resim örnekleri alındı.

SPSS paket programı ile verilerin değerlendirilmesi yapıldı ve tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların karşılaştırmasında χ^2 analiz testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Antikor	Kaynak	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon
P53	NeoMarkers p 53 Ab-8	DO-7 + BP53-12	1/50	1 Saat
COX-2	Takara Bio Inc. Shiga-Japan	CX225	1/20	2 Saat

Tablo 1. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorların ayrıntıları



Şekil 1. Gastrojejunostomi anastomozu

BULGULAR

Ameliyat öncesi deneklerin ortalama vücut ağırlığı grup I’de 215 g, grup II’de 210 g, grup III’de 212 g olarak saptandı. Ameliyat sonrasında ise deneklerin ortalama vücut ağırlığı grup I’de 186 g, grup II’de 218 g, grup III’de 196 g olarak saptandı. Grup I ve III’de ameliyat sonrası takipte kilo kaybı, grup II’de kilo artışı saptandı. Ameliyat öncesi ve sonrası deneklerin vücut ağırlığı karşılaştırması Tablo 2’de özetlenmiştir.

Ortalama ağırlık (g)	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	Değişim durumu
Grup I	215	186	% 13 azalma
Grup II	210	218	% 4 artma
Grup III	212	196	% 8 azalma

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve sonrası deneklerin vücut ağırlıkları.

Gastrojejunostomi bölgesinin makroskopik incelemesinde toplam 11 denekte (% 39) anastomoz hattı ve midenin anastomoza yakın kısımlarında patolojik değişiklikler saptanırken, 17 denekte (% 61) normal mukozal görünüm saptandı. Grup I’de 2 denekte gastrojejunostomi üzerinde polipoid lezyon; 2 denekte antrumda 2 mm çaplı mukozal ülser; 3 denekte anastomoz hattı üzerinde tümör saptandı. Grup II’de mukozada patolojik değişiklik saptanmadı. Grup III’de 1 denekte anastomoz hattı üzerinde polipoid lezyon, 1 denekte antrumda 2 mm çaplı mukozal ülser, 2 denekte anastomoz hattı üzerinde tümör saptandı. Tümöral lezyonlar 4-8 mm çapları arasında ve sert yapıda, polipoid oluşumlar şeklindeydi (Şekil 2). Makroskopik bulgular Tablo 3’de özetlenmiştir.

Makroskopik bulgular	Grup I		Grup II		Grup III	
Normal görünüm	3	% 30	9	% 100	5	% 56
Polipoid lezyon	2	% 20	0	0	1	% 11
Mukozal ülser	2	% 20	0	0	1	% 11
Tümör	3	% 30	0	0	2	% 22

Tablo 3. Makroskopik bulgular.

Histopatolojik incelemede toplam 17 denekte (% 61) patolojik değişiklikler saptanırken 11 denekte (% 39) patolojik bulgu gözlenmedi. Grup I'deki 10 denekten 5'inde (% 50) kronik süperfisiyal gastrit (Şekil 3), 3'ünde (% 30) kronik atrofik gastrit (Şekil 4), birinde (% 10) foveolar hiperplazi (Şekil 4), 5'inde (% 50) intestinal metaplazi (Şekil 3,4,5,6), 3'ünde (% 30) kistik dilatasyon (Şekil 4), birinde (% 10) displazi (Şekil 6), 3'ünde (% 30) adenokarsinom (Şekil 7) saptandı. On denekten hiçbirisinde COX-2 ve p53 protein ekspresyonu bulunmadı (Tablo 4).

Grup II'deki 9 denekten hepsinde (% 100) kronik süperfisiyal gastrit saptandı. Dokuz denekten hiçbirisinde kronik atrofik gastrit bulunmadı. Birinde (% 11) foveolar hiperplazi, 7'sinde (% 78) intestinal metaplazi, 6'sinde (% 67) kistik dilatasyon, birinde (% 11) displazi saptandı. Dokuz denekten hiçbirisinde adenokarsinom bulunmadı. Dokuz denekten 2'sinde (% 22) COX-2 protein ekspresyonu bulunurken (Şekil 9), hiçbirisinde p53 protein ekspresyonu saptanmadı (Tablo 4).

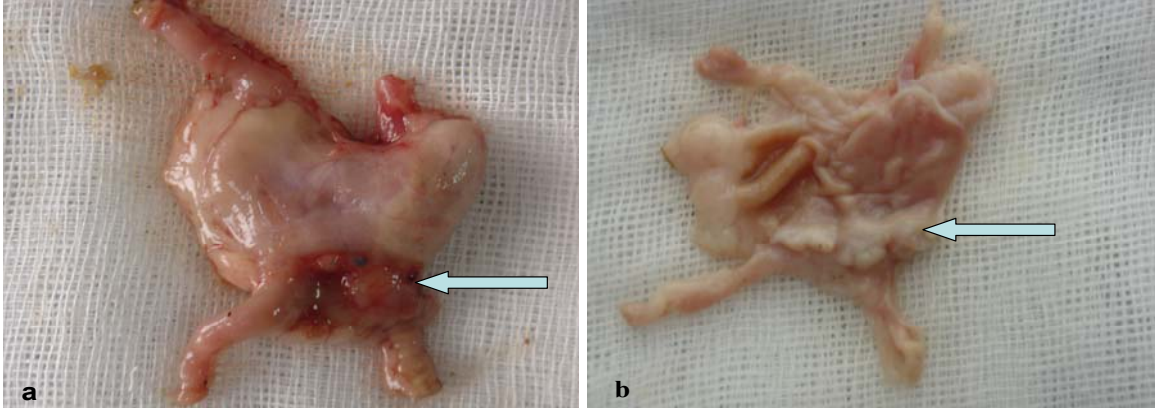
Grup III'deki 9 denekten birisinde (% 11) kronik süperfisiyal gastrit, birinde (% 11) kronik atrofik gastrit, birinde (% 11) foveolar hiperplazi, 2'sinde (% 22) intestinal metaplazi, birinde (% 11) kistik dilatasyon saptandı. Dokuz denekten hiçbirisinde displazi bulunmadı. Dokuz denekten 2'sinde (% 22) adenokarsinom (Şekil 8) saptanırken, hiçbirisinde COX-2 ve p53 protein ekspresyonu bulunmadı (Tablo 4).

Grup III'deki adenokarsinom olgularından birine kontrol amaçlı, tekrar monoklonal mouse anti-p53 Ab-8 antikoruna ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. Ancak yine p53 protein ekspresyonu saptanmadı.

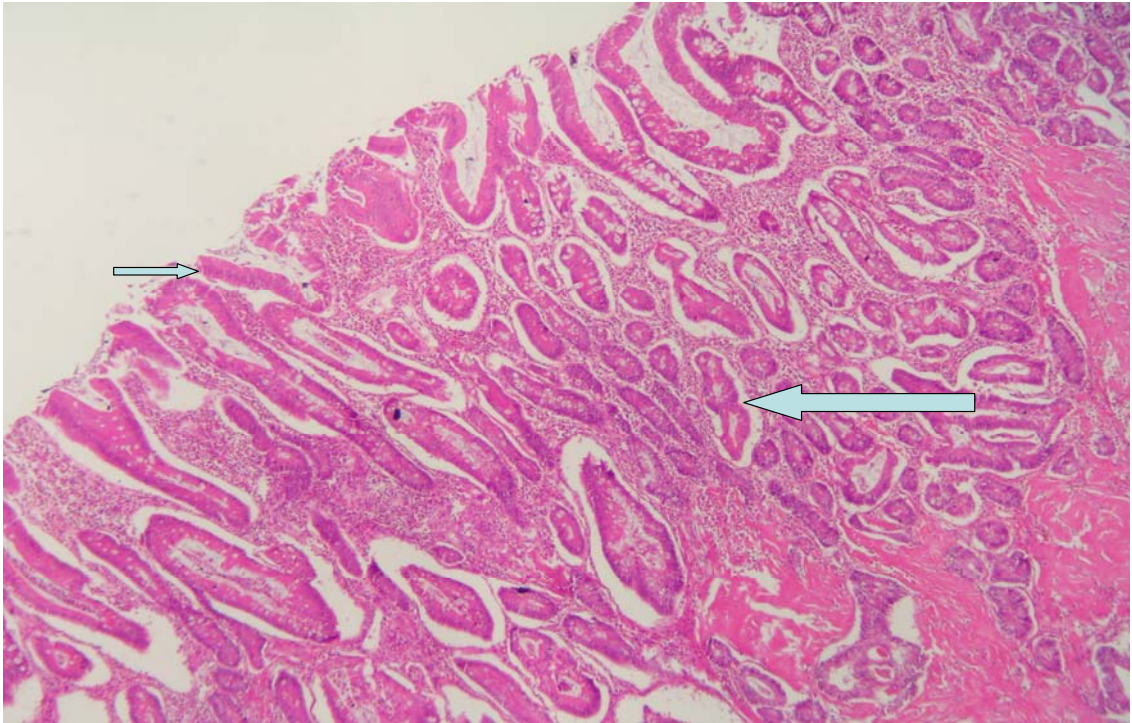
Patolojik bulgular	KSG	KAG	FH	İM	KD	D	Ca	COX-2	p53
Grup I (n:10)	5 % 50	3 % 30	1 % 10	5 % 50	3 % 30	1 % 10	3 % 30	0 0	0 0
Grup II (n:9)	9 % 100	0 0	1 % 11	7 % 78	6 % 67	1 % 11	0 0	2 %22	0 0
Grup III (n:9)	1 % 11	1 % 11	1 % 11	2 % 22	1 % 11	0 0	2 % 22	0 0	0 0

Tablo 4. Gruplardaki histopatolojik ve İmmünohistokimyasal bulgular. KSG: Kronik süperfisiyal gastrit, KAG: Kronik atrofik gastrit, FH: Foveolar hiperplazi, İM: intestinal metaplazi, KD: Kistik dilatasyon, D: Displazi, Ca: Adenokarsinom.

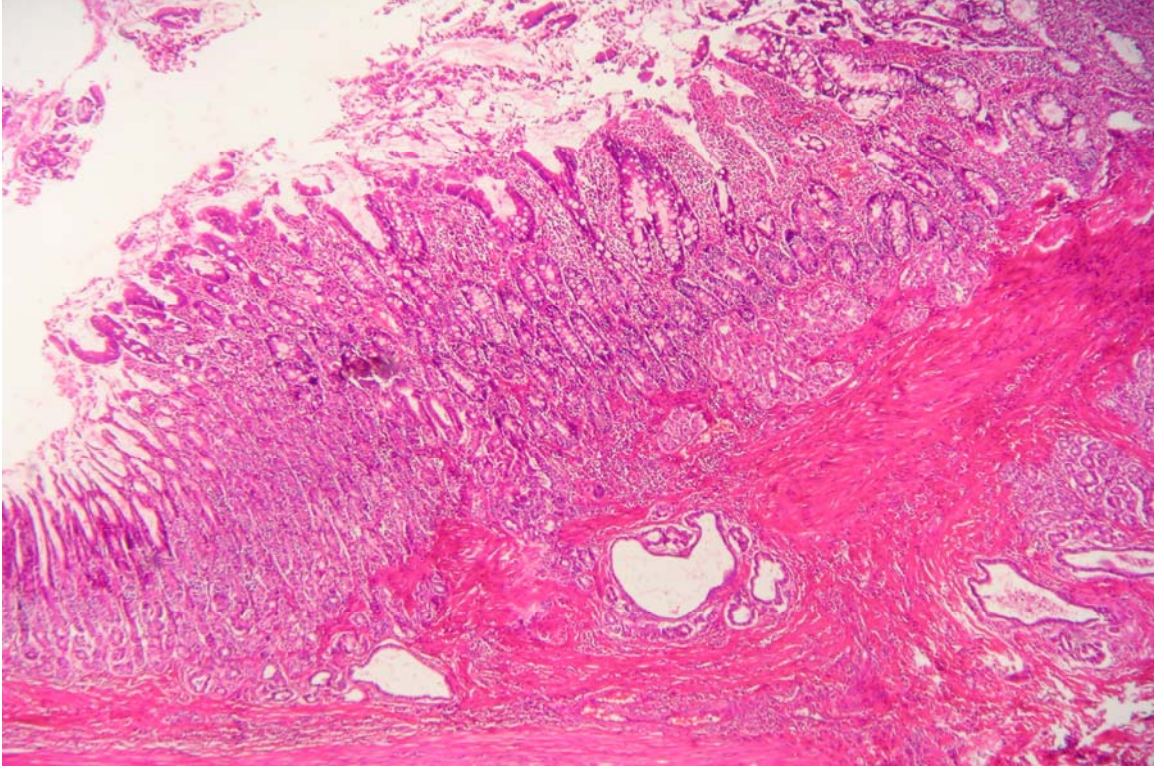
Bu lezyonlara ek olarak grup I'de 3 denekte (% 30), grup II'de 3 denekte (% 33) ve grup III'de 2 denekte (% 22) dikiş materyaline bağlı olarak yabancı cisim reaksiyonu (Şekil 10) ile grup II'de 1 denekte (% 11) intraepitelyal kalsifikasyon saptandı.



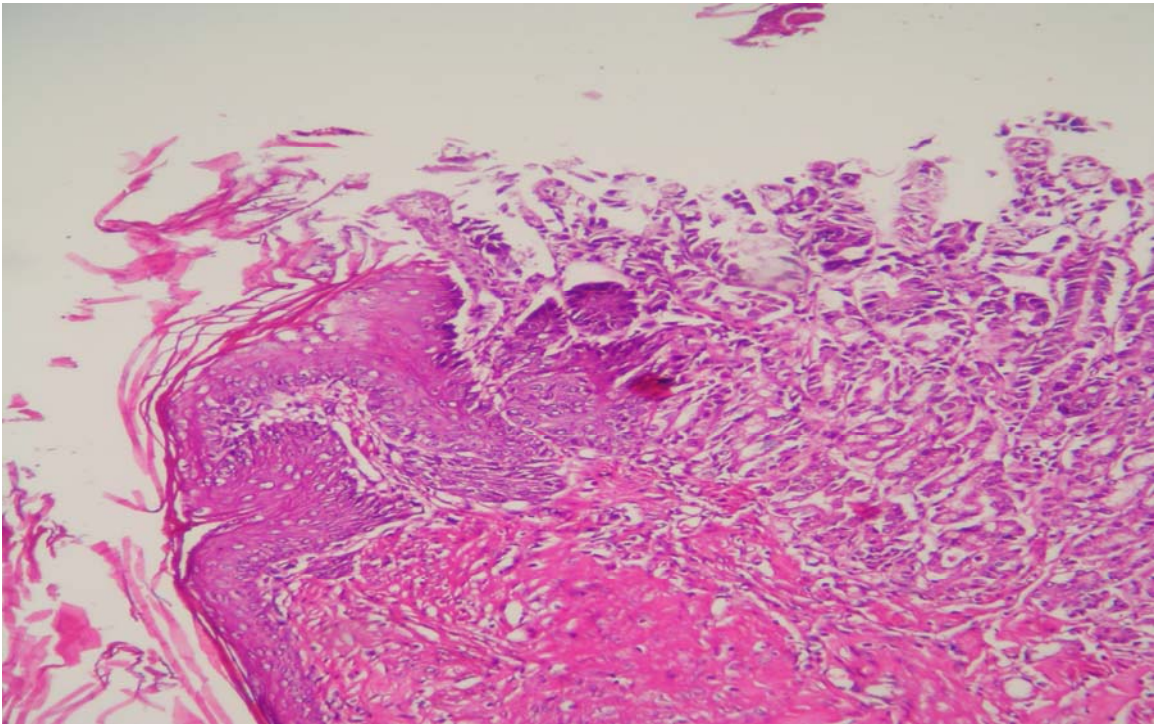
Şekil 2. Gastrojejunostomide adenokarsinom gelişimi.
a. Dıştan görünüş b. Piyesin açılmış hali



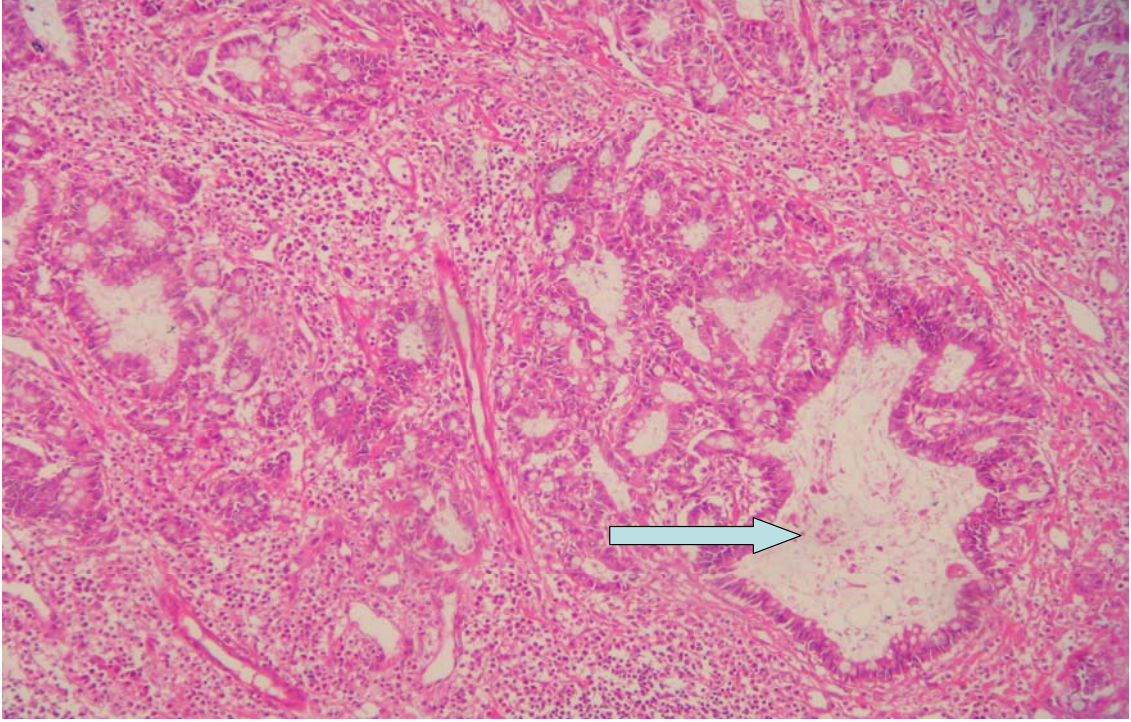
Şekil 3. Kronik süperfisiyal gastrit (kısa ok) ve intestinal metaplazi (uzun ok) alanları (H-E)



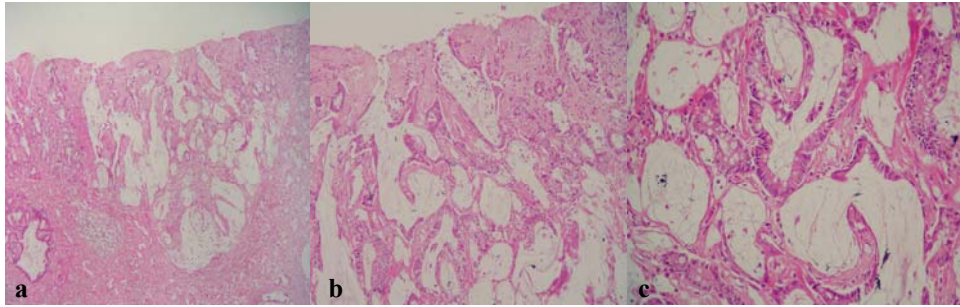
Şekil 4. Kronik atrofik gastrit, foveolar hiperplazi, intestinal metaplazi ve kistik dilatasyon alanları (H-E)



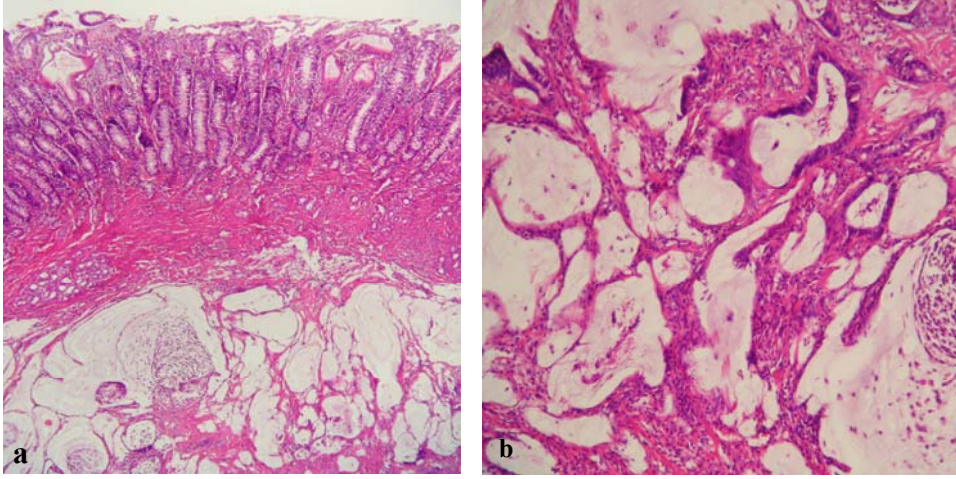
Şekil 5. Gastrojejunal bileşkede intestinal metaplazik değışiklikler (H-E)



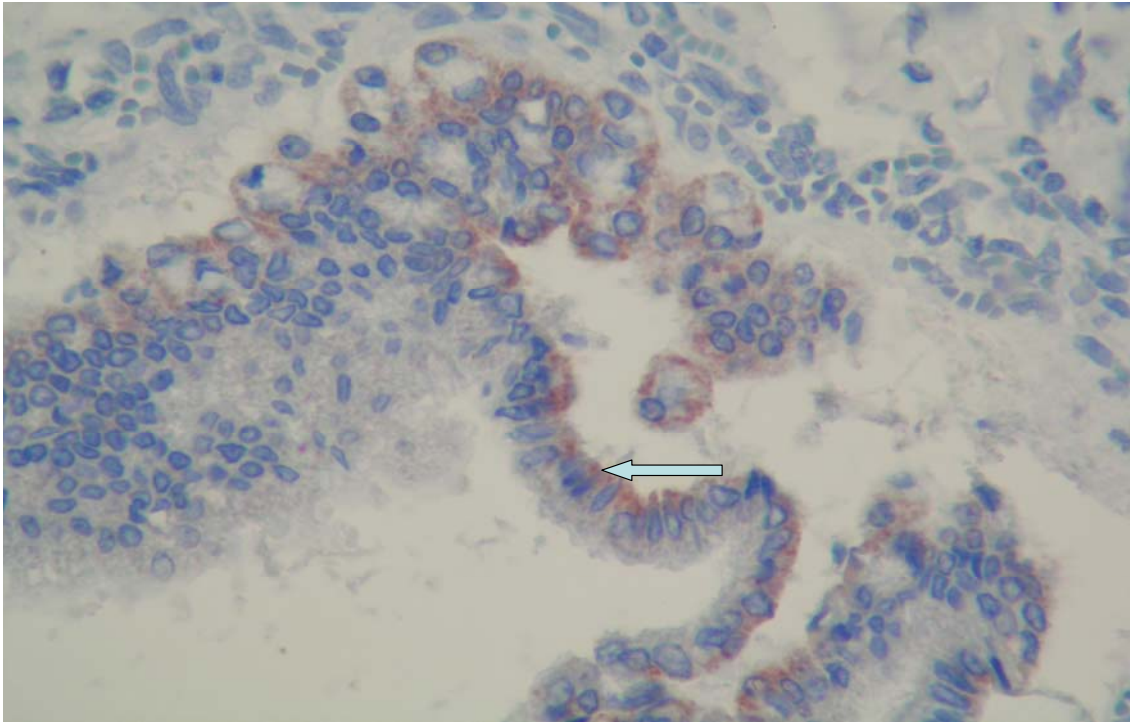
Şekil 6. İntestinal metaplazi alanı içinde displazi odakları (Ok). (H-E)



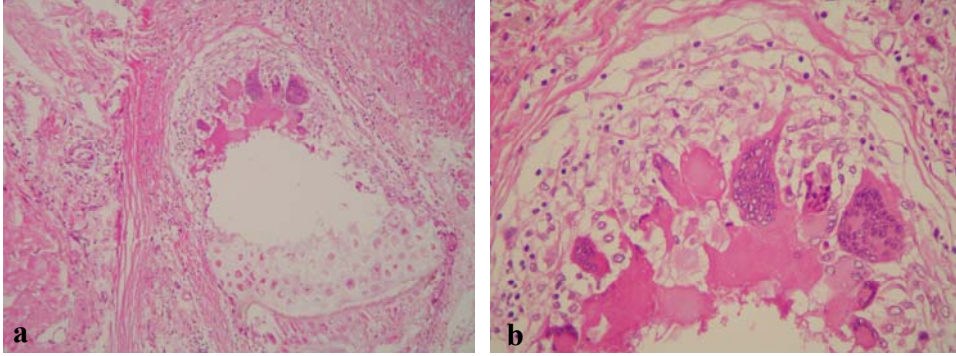
Şekil 7.a.b.c. Grup I'de (kontrol grubu) adenokarsinom gelişimi (H-E)



Şekil 8.a.b. Grup III' te adenokarsinom (H-E)



Şekil 9. Grup II' de mukozada COX-2 immünreaktivitesi



Şekil 10.a.b. Dikiş materyaline bağlı yabancı cisim reaksiyonu (H-E)

Kontrol grubunda (grup I) % 30 oranında adenokarsinom saptanırken, COX-2 inhibitörü verilen grupta (grup II) % 22 oranında adenokarsinom bulundu. Saptanan adenokanserlerin hepsi Lauren sınıflamasına göre intestinal tip adenokanserdi. WHO sınıflamasına göre grup I’de 2 müsinöz adenokarsinom, 1 tübüler adenokarsinom; grup III’te 1 müsinöz adenokarsinom, 1 tübüler adenokarsinom saptandı (Tablo 5). Polifloral bal verilen grupta adenokarsinom saptanmamasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, denek sayısının az olmasına bağlandı.

Tümör çeşitleri	Lauren sınıflamasına göre intestinal tip	WHO sınıflaması göre	
		müsinöz tip	tübüler tip
Grup I	3 (% 60)	2 (% 40)	1 (% 20)
Grup III	2 (% 40)	1 (% 20)	1 (% 20)

Tablo 5. Deneklerde oluşan mide adenokarsinom çeşitleri

TARTIŞMA

Duodenogastrik reflü, antroduodenal motilitenin bozulmasıyla primer olarak (transpilorik) veya gastroduodenal anatomisinin cerrahi girişimi nedeniyle değişimi sonrasında sekonder olarak ortaya çıkar. Normalde fizyolojik olarak sabahın erken saatlerinde ve yemekten sonra duodenogastrik reflü oluşabilir (21). Ameliyat sonrasında ortaya çıkan sekonder duodenogastrik reflüde daha fazla olmak üzere hem primer hem de sekonder duodenogastrik reflüye bağlı olarak 15-20 yıl içinde midede prekanseröz değişiklikler ve tümör gelişimi gözlenebilir.

Primer duodenogastrik reflü varlığında midede prekanseröz durumlar gelişebilir. Gowen (83), safralı kusması ve substernal ağrısı olan, daha önce mide ameliyatı geçirmemiş 42 hasta üzerinde yaptığı araştırmada hastaların tümünde kronik özofajit ve kronik gastrit, 3'ünde Barrett özofagus, 11'inde kronik atrofik gastrit, 10'unda intestinal metaplazi, 6'sında displazi ve 3'ünde mide ülseri saptamıştır. Primer duodenogastrik reflünün midede prekanseröz lezyonlara neden olduğunu göstermiştir.

Schindlbeck ve ark. (84), 30 hasta ve 66 sağlıklı insanı karşılaştırmıştır. Hasta grubunda daha önce hiç mide ameliyatı geçirmemiş ancak mide ülseri bulunan kişiler dahil edilmiştir. Bu grupta 19 korpus ülserli 11 pilorik ülserli hasta yer almaktadır. Mide ülserli hastalarda açlık döneminde midedeki safra asitlerinin asırttığı mide asitinin azaldığı bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda mide ülseri patogenezinde yoğun safra asiti reflüsünün rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Primer duodenogastrik reflüye bağlı prekanseröz lezyonların oluşmasında H. pilorinin önemli bir katkısının olmadığı belirtilmiştir. Diskon ve ark. (85), dispeptik şikayetleri olan 226 hastanın 149'unda gastroözofagial reflü hastalığı ve 77'sinde ülseriz dispepsi hastalığı saptamıştır. İstatiksel olarak kardiada intestinal metaplazi ile ileri yaş, erkek cinsiyeti, kronik inflamasyon ve safra reflüsü arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterilmiş, ancak intestinal metaplazi ile H. pilori arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Duodenogastrik reflü varlığında kardiada intestinal metaplazi oluştuğunu ve bunun kardiada karsinogenezisi başlatmada önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Chen ve ark. (86), daha önce ameliyat olmamış, dispepsi şikayeti nedeniyle kronik gastrit tanısı konulmuş 49 hastanın 38'inde primer duodenogastrik reflü bulunduğunu saptamışlardır. Duodenogastrik reflüsü olan hastalarda aktif inflamasyon, kronik inflamasyon, intestinal metaplazi ve atrofinin safra reflüsü bulunmayan hastalara göre daha şiddetli olduğunu gözlenmiştir. Duodenogastrik reflülü hastaların % 36.9'unda; reflüsü olmayan hastaların ise % 54.5'inde H. pilori varlığı belirlenmiştir. Duodenogastrik reflülü kişilerde H. pilori kolonizasyonunun daha çok mide korpus ve insisurasında yer aldığı, ancak antrumda bulunmadığı saptanmıştır. Dudenogastrik reflünün mide mukozasına hasar verdiğini ve H. pilorinin mide korpusunda kolonizasyonunu kolaylaştırdığını bildirmişlerdir.

Sekonder duodenogastrik reflü sonrası midede kanser oluşumunu ortaya koymak için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar mide rezeksiyonu yapılan ve yapılmayan modeller ile N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG), 2-amino-3-metilimidazo kinolin (IQ) gibi kanserojen madde verilen ve verilmeyen modeller üzerinde gerçekleştirilmiştir. Biz duodenogastrik reflünün doğrudan kanserojen etkisini ortaya koymak için çalışmamızda kanserojen madde kullanmadık.

MNNG kullanılan çalışmalarda daha fazla mide karsinomu ortaya çıkmaktadır. Sigumura ve ark. (87), ilk defa MNNG kullanarak sıçanlarda mide tümörü oluşturmuşlardır. MNNG ağızdan alındığında asit ortamda parçalanarak karsinojen olmayan nitroz asit ve N-metil N-nitrosoguanidine ayrılır. Ancak duodenogastrik reflüye bağlı alkalen ortamda kuvvetli alkileyici etkisi olan azoksimetana indirgenir. Azoksimetan, DNA'da metilasyon yaparak kanser oluşumunu başlatır.

Morgenstern (88) sıçanlarda vagotomi ve piloroplasti ameliyatı yaparak deneklerin % 44'ünde mide adenokarsinomu geliştiğini saptamış, cerrahi sonrası oluşan aklorhidrinin midede karsinojen etki oluşturduğunu bildirmiştir.

Fujita ve ark. (89), 10 köpekten oluşan deney grubuna selektif vagotomi sonrası MNNG, 10 köpekten oluşan kontrol grubuna sadece MNNG vermişlerdir. Oniki ay sonra deney grubunda kalan 8 köpeğin hepsinde, kontrol grubunda kalan 8 köpeğin 6'sında mide kanseri oluşturmuşlar, takiplerde vagotomi sonrası aklorhidriye bağlı kronik atrofik gastrit geliştiğini ve bunun mide tümörüne neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Langhans ve ark. (90), 466 sıçanda Billroth I rezeksiyon, Billroth II rezeksiyon, Billroth II rezeksiyon-gastroenterostomi ve Roux-en-Y anastomoz , Billroth rezeksiyon ve Braun anastomoz, rezeksiyonsuz gastroenterostomi olmak üzere 5 farklı teknikle mide cerrahisi uyguladılar. Bu denekleri karsinojen madde verilenler ve verilmeyenler olmak üzere 2 alt gruba ayırdılar. Çalışmanın 54. haftasında gastroenterostomi ve Roux-en-Y anastomoz yapılanlarda mide adenokarsinomu gelişmediğini, rezeksiyonsuz gastroenterostomi yapılan deneklerden karsinojen madde kullanılanlarda % 50, kullanılmayanlarda % 70 mide karsinomu geliştiğini saptadılar. Karsinojen madde verilmeksizin tek başına duodenogastrik reflünün mide tümörü oluşturduğunu ve reflüyü önleyici cerrahi yöntemlerle bunun engellenebileceğini bildirmişlerdir.

Kondo ve ark. (91), parsiyel gastrektomi yaptıkları sıçanların (28 denek) getirici ve götürücü jejunum uçlarını mideye ayrı ayrı dikmişleridir (çift gastrojejunostomi). Bu sıçanların 14'üne tek doz MNNG verilmiş, kalan 14'üne kanserojen madde verilmemiştir. Yirmi hafta sonra MNNG verilenlerin % 40'ında, verilmeyenlerin % 23'ünde afferent gastrojejunostomi anastomozu çevresinde tümör gelişmiştir.

Kobori ve ark. (92), safra ve safra tuzlarının midedeki karsinojen etkisini araştırmak için sıçanlarda yaptıkları çalışmada deney grubuna sodyum taurokolat safra tuzu, kontrol grubuna MNNG vermişlerdir. Deney grubunda daha fazla hiperplastik ve neoplastik değişimler olduğunu saptamışlar ve safra tuzlarının karsinojen etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Busby ve ark. (93), 24 sıçana nitrosotaurokolik asit (NOTC), 23 sıçana nitrosoglikolik asit (NOGC), kontrol grubundaki 18 sıçana dimetil sulfoksit asit vermiş ve 112 hafta sonra sakrifiye ederek konjuge safra tuzlarının mide tümörü yapıcı etkilerini araştırmışlardır. Kontrol grubunda mide tümörü ortaya çıkmamış, NOTC verilenlerde % 8, NOGC verilenlerde % 13 mide tümörü gelişmiştir. Safra tuzlarının midede kanserojen etki oluşturduklarını bildirmişlerdir.

Duodenogastrik reflü içeriğinin hangi kısmının mide tümörü oluşturduğunu belirlemek için Mason ve ark. (94), karsinojen madde kullanmadan 5 farklı girişim uyguladıkları sıçanları 9 ay sonra sakrifiye etmişlerdir. Anteriör gastrotomi yapılan 11 sıçanda ve izole safra reflüsü yapılan 11 sıçanda tümör oluşmamış; Roux diversiyonu yapılan 12 sıçandan birinde (% 8), pankreatikoduodenal reflü yapılan 14 sıçandan 10'unda (% 71), hem pankreatikoduodenal hem safra reflüsü yapılan 12 sıçandan 7'sinde (% 58) tümör meydana getirilmiştir. Duodenogastrik

reflünün sadece pankreatikoduodenal içeriğinin karsinojen etkili olduğunu safra içeriğinin böyle bir etki göstermediğini bildirmişlerdir.

Kojima ve ark. (95), ilk aşamada karsinojen madde kullanmadan rezeksiyonsuz ayrı ayrı afferent ve efferent gastrojejunostomi yaptıkları 70 sıçanda afferent anastomoz üzerinde 10. haftada % 0.20, 40. haftada % 18.8, 40. haftada % 35 karsinom geliştiğini saptamışlardır. Çalışmalarının ikinci aşamasında 90 sıçan 4 gruba ayrılmış, birinci grupta rezeksiyonsuz ayrı ayrı afferent ve efferent gastrojejunostomi, ikinci grupta gastroenterostomi ve Braun anastomozu, üçüncü grupta mideye sadece safra reflüsü girişi, dördüncü grupta mideye sadece pankreas reflüsü girişimleri uygulanmıştır. Birinci grupta % 33, dördüncü grupta % 8.3 mide kanseri gelişmiştir. İkinci ve üçüncü gruplarda ise midede kanser saptanmamıştır. Bu veriler doğrultusunda safra ve pankreas reflüsünün birlikte bulunmasının daha kuvvetli karsinojen etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Pilor yoluyla geçen duodenogastrik reflünün mide kanseri oluştuğunu saptamak için Miwa ve ark. (96), erkek sıçanları 3 gruba ayırarak karsinojen madde vermeksizin rezeksiyonsuz ameliyatlara yapmışlardır. Ellinci haftada, pilor yoluyla duodenogastrik reflü oluşturulan 1. gruptaki 17 sıçandan 7'sinde (% 41) pilorik mukozada, gastrojejunal anastomoz yapılan 13 sıçandan 4'ünde (% 31) anastomoza komşu antrum mukozasında adenokarsinom oluşmuş; gastrotomi yapılan 18 sıçandan (yalancı deney grubu) hiçbirisinde tümör gelişmemiştir. Gelişen tümörlerin daha çok iyi diferansiye tübüler adenokarsinom olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda duodenogastrik reflünün hem pilor mukozası, hem de antrum mukozası için güçlü bir karsinojen etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Sobala ve ark. (97), 51 duodenal ülserli, 41 mide ülserli, 11 hem mide hem duodenal ülserli, 6 pernisiyöz anemili, 23 yüksek selektif vagotomili, 12 vagotomi ve piloroplastili, 13 vagotomi ve gastrojejunostomili, 19 Billroth I'li, 16 Billroth II'li hasta ve 158 sağlıklı insanda olmak üzere toplam 350 kişide, duodenogastrik safra reflüsüne bağlı mide mukozasında oluşan patolojiler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Olguların 219'unda kronik gastrit saptanmış ve bu hastaların % 94'ünün H. pilori taşıyıcısı olduğunu bildirilmiştir. Hastaların 79'unda safra reflüsüne bağlı reaktif gastrit saptanmış, bu hastaların % 16.5'inin H. pilori taşıyıcısı olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla safra reflüsü ile H. pilori varlığı arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirilmiştir. Endoskopik incelemede özellikle daha önce ameliyat geçirmiş hastalarda belirgin safra reflüsü olduğunu saptanmıştır. Kronik inflamasyon, glandular atrofi, intestinal metaplazi, foveolar hiperplazi ve lamina propria ödemi ile safra reflüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

bulunmuştur. Hipoklorhidrik mide sıvısında safra reflüsüne bağlı intestinal metaplazinin prekanseröz bir durum olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda ameliyatsız midede de safra reflüsünün intestinal metaplazi oluşumunda rol oynadığı belirtilmiştir

Duodenogastrik reflü mide mukozasında olduğu gibi özofagus mukozasında da karsinojen etki gösterir. Miwa ve ark. (98), özofageal kanser gelişiminde duodenum ve mide reflüsünün etkilerini göstermek için yaptıkları çalışmada 5 ayrı cerrahi model kullanmışlardır. Birinci grupta (16 sıçan) gastroözofageal reflü deneysel modeli, ikinci grupta (11 sıçan) total gastrektomi ve Roux en Y anastomozu, üçüncü grupta (12 sıçan) gastrotomi uygulanmışlardır. Çalışmanın 50. haftasında bu gruplarda kanser gelişmemiştir. Dördüncü grupta (12 sıçan) gastroduodenoözofageal reflü, beşinci grupta ise (13 sıçan) duodenoözofageal reflü oluşturulmuş, sırasıyla % 83 ve % 77 özofagus kanseri gelişmiştir. Duodenal reflünün belirgin şekilde özofagus karsinomuna neden olduğunu bildirmişlerdir.

Viste ve ark. (99), duodenogastrik reflünün kanserojen etkisi ile mide asitinin baskılanması arasındaki ilişkiyi araştırmak için 120 sıçanda rezeksiyonsuz gastroenterostomi yapmışlar ve iki çalışma grubu oluşturmuşlardır. Deney grubundaki deneklere 20 mgr/kg/gün lansoprazol vermişler ve kontrol grubunu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın 52. haftasında lansoprazol grubunda yaşayan 38 sıçanın ortalama mide pH'sı 2.5, gastrin düzeyi 48 pmol/l bulunmuş, deneklerin % 74'ünde kistik dilatasyon, % 61'inde atipi, % 50'sinde anastomoz bölgesinde intestinal tipte adenokarsinom geliştiği saptanmıştır. Kontrol grubunda yaşayan 41 sıçanın ortalama mide pH'sı 3.5, gastrin düzeyi 28 pmol/l bulunmuş, deneklerin % 63'ünde kistik dilatasyon, % 49'unda atipi ve % 27'sinde anastomoz bölgesinde intestinal tipte adenokarsinom geliştiği saptanmıştır. Duodenogastrik reflünün midede kansere neden olduğunu ve bu etkinin mide asitinin baskılandığı durumlarda daha da arttığını bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ise duodenogastrik reflünün ve safranin midede kanserojen etki yapmadığı belirtilmiştir. Rodrigues ve ark. (100), deneysel gastrojejunostomi reflü modeli ve gastrotomi kontrol modellerini MNNG verilen ve verilmeyen alt gruplara ayırarak 24. ve 66. haftalarda değerlendirmişlerdir. Yirmidördüncü haftada MNNG verilen reflü grubundaki 10 sıçandan 3'ünde, MNNG verilen gastrotomi grubundaki 10 sıçandan 2'sinde pilorik bölgede karsinom gelişmiş ancak MNNG verilmeyen gastrojejunostomi yapılmış 10 sıçanda ve gastrotomi yapılmış 10 sıçanda karsinom oluşmamıştır. Altmışaltıncı haftada MNNG verilen reflü grubundaki 21 sıçandan 11'inde, MNNG verilen gastrotomi grubundaki 17 sıçandan 6'sında pilorik bölgede karsinom gelişmiş ancak MNNG verilmeyen gastrojejunostomi yapılmış 23

sıçanda ve gastrotomi yapılmış 10 sıçanda karsinom oluşmamıştır. MNNG verilmeyen gastrojejunostomi grubunda anastomoz üzerinde 24. haftada 7 sıçanda, 66. haftada 23 sıçanda adenomatöz hiperplazi oluşmuştur. Uzun süreli takipler sonrasında duodenogastrik reflü nedeniyle anastomoz hattında oluşan proliferatif lezyonların kansere dönüşmediğini saptamışlardır. Duodenogastrik reflünün karsinojen etki göstermediğini bildirmişlerdir.

Monteiro ve ark. (101), rezeksiyonsuz deneysel modeller ile duodenogastrik reflünün kanserojen etkisini araştırmışlardır. İlk gruptaki deneklere (25 sıçan) gastrotomi, ikinci gruptaki deneklere (25 sıçan) gastrojejunostomi, üçüncü gruptaki deneklere (25 sıçan) gastrojejunostomi ve getirici urvenin kapatılması girişimleri yapmışlardır. Denekleri 36 hafta sonra sakrifiye etmişlerdir. Gastrotomi yapılan deneklerde lezyon gelişmediğini bildirmişlerdir. Gastrojejunal anastomoz yapılan deneklerin 10'unda anastomoz üzerinde adenomatöz hiperplazi saptamışlardır. Gastrojejunostominin getirici urvesinin kapatılması ile transpilorik reflü oluşturulan deneklerin 10'unda prepilorik bölgede, 18'inde anastomoz üzerinde adenomatöz hiperplazi, 3'ünde anastomoz üzerinde adenokarsinom saptamışlardır. Çalışmanın sonunda duodenogastrik reflü nedeniyle sıklıkla benign proliferatif lezyonların meydana geldiğini, malign değişikliklerin nadiren geliştiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda deneysel duodenogastrik reflü modellerinden kontrol grubunda 3 denekte (% 30), selektif COX-2 inhibitörü verilen grupta 2 denekte (% 22) mide adenokarsinomu gelişmiştir. Kontrol grubunda ortaya çıkan tümörlerden ikisinin (% 40) müsinöz adenokarsinom, birinin (% 20) tübüler adenokarsinom, selektif COX-2 inhibitörü verilen gruptaki tümörlerden birinin (% 20) müsinöz adenokarsinom, diğerinin (% 20) tübüler adenokarsinom olduğu saptandı.

COX-2 enzim ekspresyonunun karsinogenezde önem taşıyan pek çok hücrel mekanizmayı etkilediği belirlenmiştir. Duodenogastrik reflü, midede COX-2 enzim sekresyonunu uyarır. Bu durum karsinojen etki oluşturur. Yasuda ve ark. (102), safra asitlerinin kanserojen etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada safra reflüsü olan 79 hastayı takip altına almışlardır. Onüç hastada pilorik bölgede, 66 hastada midenin diğer bölgelerinde erken evre mide adenokarsinomu geliştiğini bulmuşlardır. Bu hastalara endoskopik mukozal rezeksiyon yapmışlar ve mide tümör hücrelerinde COX-2 aktivitesini araştırmışlardır. Pilorik bölgede gelişen tümör hücrelerinde % 62, pilor dışı bölgede gelişen tümör hücrelerinde % 30 oranında COX-2 aktivasyonu saptamışlardır. Çalışmanın sonucunda safra asitlerinin COX-2 ekspresyonunu arttırdığını ve midede kansere neden olduklarını bildirmişlerdir.

Zhang ve ark. (103), özofagus adenokarsinomlu hastalardan Barrett epitel hücresi olarak yaptıkları hücre kültürlerinde kenodeoksikolat ve deoksikolat gibi dihidroksi safra asitlerinin protein kinaz C ve aktivatör protein-1 transkripsiyon faktörü yoluyla COX-2 ekspresyonunu ve PGE₂ düzeyini artırdığını saptamışlardır. Bunun yanı sıra konjuge safra asitlerinin COX-2 ekspresyonunu etkilemediğini göstermişlerdir. Dihidroksi safra asitlerinin COX-2 enzim ekspresyonunu arttırarak tümör oluşumunu başlattığını bildirmişlerdir.

Bazı araştırmalarda safra asitlerinin COX-2 ekspresyonunu etkilemediği bildirilmiştir. Loogna ve ark. (104), deney grubundaki 62 sıçanın 11'ine H. pilori, 18'ine H. pilori ile MNNG, 13'üne H. pilori ile safra, 20'sine H. pilori, MNNG ve safra vererek dört alt grup oluşturmuşlardır. Kontrol grubundaki 42 sıçanı dört alt gruba ayırarak 10'una MNNG, 10'una safra, 12'sine safra ile MNNG vermişler 10'una hiçbir madde vermemişlerdir. Sıçanları 37 hafta sonra sakrifiye ederek değerlendirmişlerdir. Deney grubunda H. pilori ile MNNG verilen sıçanlarda, H. pilori, MNNG ve safra verilen sıçanlarda, kontrol grubunda ise MNNG ile safra verilen sıçanlarda ve sadece MNNG verilen sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı apoptotik indeks artışı saptamışlardır. H. pilori ile safra verilen sıçanlarda ve MNNG verilen tüm sıçanlarda COX-2 artışı saptamışlardır. Sadece H. pilori ile MNNG verilen sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı Bcl-2 artışı bulmuşlardır. COX-2 ekspresyonunun korpus epitelinde, Bcl-2 ekspresyonunun antrum epitelinde arttığını göstermişlerdir. Çalışmanın sonunda safra asitlerinin tek başına COX-2 ve Bcl-2 ekspresyonunu değiştirmediklerini bildirmişlerdir.

Kawabe ve ark. (105), 51'i primer mide kanserli, 40'ı mide güdük kanserli 91 hastada yaptıkları araştırmada mide güdük kanserli hastaların 28'inde (% 70), primer mide kanserli hastaların 38'inde (% 74.5) COX-2 ekspresyonunun arttığını saptamışlardır. Mide güdük kanserli hastalarda, tümör çevresindeki dokuda COX-2 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Kanserli dokuda COX-2 ekspresyonu artışı ile p53 ekspresyonu artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır. COX-2 ekspresyonunun arttığı hastalarda p53 ekspresyonunun da arttığını bildirmişlerdir. H. pilori enfeksiyonu ile COX-2 ve VEGFR artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır. COX-2 ekspresyonunun mide güdük kanseri oluşumunda önemli bir etkisinin bulunduğunu ve COX-2 inhibitörlerinin tümör oluşumunu engelleyebileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda deneysel duodenogastrik reflü modellerinden sadece polifloral bal verilen grupta % 22 oranında COX-2 ekspresyonu saptanmıştır. Deneysel duodenogastrik reflü modellerinden hiçbirisinde p53 protein ekspresyonu saptanmamıştır.

Yapılan deneysel çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörleri kullanılarak mide adenokarsinomunu engellenmeye çalışılmıştır. Hitoshi ve ark. (106), selektif COX-2 inhibitörlerinin mide kanser hücrelerine etkilerini saptamak için atimik farelerin cilt altına 5×10^6 insan mide kanser hücresi (MKN45) enjekte ederek araştırma yapmışlardır. Fareleri, her biri 8 denekten oluşan 6 gruba ayırmışlar ve sırasıyla 50 mg/kg/gün arap macunu (kontrol grubu), 10 mg/kg/gün NS-398 (selektif COX-2 inhibitörü), 30 mg/kg/gün NS-398, 100 mg/kg/gün NS-398, 3 mg/kg/gün indometazin, son gruba ise 20 gün boyunca arap macunu ve 10. günden itibaren 100 mg/kg/gün NS-398 vermişlerdir. Fareleri 20 gün sonra sakrifiye etmişlerdir. Çalışmanın sonunda indometazin ve doza bağlı olarak selektif COX-2 inhibitörünün, insan mide kanser hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu ve PGE₂ düzeyini azalttığını saptamışlardır. Böylece hücre çoğalmasının baskılandığını, apoptozisin arttığını ve tümör hacminin küçüldüğünü göstermişlerdir. Mide adenokarsinom gelişiminde COX-2 ekspresyonunun önemli bir rolü olduğunu bildirmişler ve selektif COX-2 inhibitörleriyle tümör gelişiminin baskılanabileceğini göstermişlerdir.

Oyama ve ark. (107), deneysel duodenoözofageal reflü oluşturdıkları sıçanları iki gruba ayırarak, selektif COX-2 inhibitörü (Nimesulid) verilen deney grubunu kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Kontrol grubunda özofagus mukozasında COX-2 ve PGE₂ düzeyinin arttığını saptamışlardır. Kontrol grubunda özofajit, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu geliştiğini göstermişlerdir. Nimesulid verilen deney grubunda özofagus mukozasında COX-2 ve PGE₂ düzeyinin azaldığı saptanmışlar ve kontrol grubuna göre daha az özofajit geliştiğini, özofagus adenokarsinomu oluşmadığını göstermişlerdir. Çalışmanın sonunda selektif COX-2 inhibitörlerinin, COX-2 ekspresyonunu baskılayarak özofagus adenokarsinomunu engellediğini bildirmişlerdir.

Zhou ve ark. (108), mide kanseri tanısı konulmuş, herhangi bir tedavi almamış, 36 ile 68 yaş aralığındaki 36 erkek 23 kadın hastayı, cerrahi grup (22 hasta) ve selektif COX-2 inhibitörü (Celecoxib) verilen cerrahi grup (37 hasta) olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Daha sonra bu grupları sağlıklı insanlardan oluşan kontrol grubu (20 kişi) ile karşılaştırmışlardır. Celecoxib verilen cerrahi gruptaki hastalara ameliyattan önceki 7 gün boyunca günde iki defa ağızdan 200 mg Celecoxib vermişlerdir. Serum E-kadherin tayini için kontrol grubundaki kişilerden herhangi bir günde, cerrahi gruptaki hastalardan küratif rezeksiyondan bir gün önce ve sonra, Celecoxib verilen cerrahi gruptaki hastalardan

Celecoxib'in verildiği 1.,3.,5.,7. günlerde ve küratif rezeksiyondan bir gün sonra kan almışlardır. Sağlıklı insanların endoskopik mide biyopsilerinde ve hastaların mide küratif rezeksiyonu sonrası çıkarılan tümör dokusunda COX-2, E-kadherin, VEGF ve mikrodamar yoğunluğunun göstergesi olan faktör VIII'le ilişkili antijen düzeylerine bakmışlardır. Çalışmanın sonunda COX-2 ekspresyonu cerrahi grupta % 77.3, Celecoxib verilen cerrahi grupta % 43.2, kontrol grubunda % 10 olmuştur. E-kadherin ekspresyonu cerrahi grupta % 31.8, Celecoxib verilen cerrahi grupta % 64.9, kontrol grubunda % 100 olmuştur. Serum E-kadherin düzeyi cerrahi grupta ameliyat öncesi 53.47 ± 9.62 ng/ml, ameliyat sonrası 38.53 ± 8.28 ng/ml, Celecoxib verilen cerrahi grupta ameliyattan önceki 1.,3.,5.,7. günlerde sırasıyla 51.57 ± 9.79 , 50.84 ± 11.79 , 49.85 ± 11.19 , 44.11 ± 8.36 ng/ml , ameliyat sonrası 29.29 ± 7.72 ng/ml, kontrol grubunda 37.17 ± 5.38 ng/ml saptanmıştır. Tümör dokusunda apoptozis oranı cerrahi grupta 6.12 ± 0.91 , Celecoxib verilen cerrahi grupta 7.08 ± 1.04 olmuştur. VEGF ekspresyonu cerrahi grupta % 72.7, Celecoxib verilen cerrahi grupta % 45.9, kontrol grubunda % 10 saptanmıştır. Mikrodamar yoğunluk artışı cerrahi grupta 38.98 ± 4.85 , Celecoxib verilen cerrahi grupta 30.48 ± 5.02 , kontrol grubunda 15.42 ± 5.16 olmuştur. Zhou ve ark., COX-2 inhibitörlerinin COX-2 ekspresyonunu azaltarak E-kadherin düzeyini ve apoptozisi arttırdığını, VEGF düzeyini ve mikrodamar yoğunluğunu azalttığını göstermişlerdir. COX-2 inhibitörlerinin kanser oluşumunu ve metastazını engellediğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda % 30 mide adenokarsinomu saptanmıştır. Selektif COX-2 inhibitörü verilen grubun % 22'sinde mide adenokarsinomu ortaya çıkmıştır. COX-2 selektif inhibitörü verilen sıçanlarda tümör gelişimi daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu durum denek sayısının az oluşuna bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda doğal balın antimikrobiyal, antioksidan, probiyotik, antiinflamatuvar, sitoprotektif, antiülser, antitümör ve antimetastatik etkileri olduğu ortaya konmuştur.

Bilsel ve ark. (109), 64 sıçana rektal yolla 80 mg/kg trinitrobenzen sulfonik asit (TNBS) vererek kolit oluşturmuşlar ve rektal yolla verilen bal, prednizolon ve disülfiramın terapötik etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu sıçanları akut ve kronik tedavi grupları olarak 2 gruba ve her grubu kendi içinde 4 alt gruba ayırmışlardır. Kontrol gruplarına 2 ml serum fizyolojik, bal gruplarına % 50 sulandırılmış bal, prednizolon gruplarına 1.5 mg/kg prednizolon ve disülfiram gruplarına 4 mg/kg disülfiram vermişlerdir. Akut tedavi gruplarını 4. günde,

kronik tedavi gruplarını 8. günde sakrifiye ederek laparotomi yapmışlardır. Distal 12 cm kolon kısmını çıkararak makroskopik mukozal injüri, mikroskopik ülser ve erozyon varlığını araştırmışlar, kolon mukozasında myeloperoksidaz (MPO), NO metabolitleri (nitrit) ve süper oksijen radikalleri (malonaldehit) düzeyine bakmışlardır. Makroskopik mukozal injüri, mikroskopik ülser ve erozyon akut tedavi grubunda prednizolon verilen deneklerde, kronik tedavi grubunda bal verilen deneklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde az görülmüştür. MPO aktivitesi akut tedavi grubunda prednizolon verilen deneklerde, kronik tedavi grubunda bal ve prednizolon verilen deneklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Malonaldehit düzeyi akut tedavi grubunda bal, prednizolon ve disülfiram alan deneklerde, kronik tedavi grubunda prednizolon alan deneklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur. NO metabolitleri akut tedavi grubunda bal ve prednizolon verilen deneklerde, kronik tedavi grubunda prednizolon alan deneklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonunda balın antiinflamatuvar etkili olduğunu göstermişlerdir.

Somal ve ark. (55), Manuka balının *H. pilori*ye etkisini ortaya koymak için *H. pilori* taşıyıcısı mide ülserli hastalardan endoskopik biyopsilerle ülser kenarından örnekler almışlardır. Bunları % 10 yoğunlukta bal katılan agar besiyerlerine (7 örnek), % 5 yoğunlukta bal katılan agar besiyerlerine (7 örnek), % 2.5 yoğunlukta bal katılan agar besiyerlerine (7 örnek) ve bal konulmamış agar besiyerlerine (7 örnek) ekerek, 37°C'de 3 günlük inkübasyondan sonra değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonunda *H. pilori*nin % 10 ve % 5 yoğunlukta bal katılan besiyerlerinde üremediğini, % 2.5 yoğunlukta bal katılan besiyerlerinde az ürediğini, bal konulmamış besiyerlerinde yoğun şekilde ürediğini göstermişlerdir. Doğal balın ozmotik aktivite ve yapısındaki hidrojen peroksit nedeniyle *H. pilori*ye karşı kuvvetli antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Hamzaoglu ve ark. (57), doğal balın tümör gelişimine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada kontrol grubundaki (30 denek) farelerin ense bölgesi deri altına 8×10^6 Ehrlich tümör hücresi enjekte etmişlerdir. Deney grubundaki (30 denek) farelerin ense bölgesi deri altına önce 1 ml bal daha sonra 8×10^6 Ehrlich tümör hücresi enjekte etmişlerdir. On gün sonra denekleri sakrifiye etmişler ve kontrol grubundaki tüm deneklerde, deney grubunda 8 denekte ense bölgesinde tümör geliştiğini saptamışlardır. Doğal balın tümör gelişimini ve invazyonunu önlediğini bildirmişlerdir.

Swellam ve ark. (59), *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla balın mesane kanseri hücrelerine etkisini araştırmışlardır. *In vitro* çalışmada insan mesane kanser hücreleri (T24, RT4, 253J) ile fare mesane kanser hücre kültürlerinin her birini % 1, % 3, % 6, % 12, % 25 yoğunluktaki bal ile 24 saat inkübe etmişlerdir. Balın yoğunluğu arttıkça tümör hücrelerinin büyümesinde belirgin bir gerileme olduğunu saptamışlardır. *In vivo* çalışmada batın cilt altına 5×10^5 MBT-2 enjekte ettikleri 100 fareyi, tümör hacmi 100-150 mm³ olunca beş gruba ayırmışlardır. İlk gruba tümör içine % 12 yoğunlukta bal, ikinci gruba tümör içine % 6 yoğunlukta bal, üçüncü gruba tümör içine % 0.9 NaCl, dördüncü gruba ağızdan suyla beraber % 50 yoğunlukta bal vermişler ve üç hafta sonra birşey verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırma yapmışlardır. Yaptıkları değerlendirmede 1., 2. ve 4. grupta, kontrol grubuna göre tümör hacminde anlamlı bir gerileme olduğunu bildirmişlerdir. Balın tümör gelişimini belirgin şekilde baskıladığını göstermişlerdir.

Chinthalapally ve ark. (110), balın yapısındaki kafeik asitin antitümör etkisini araştırmışlardır. İki hafta boyunca cilt altına kanserojen etkili azoksimetan uygulanan 66 sıçanın 36'sına kontrol diyeti, 30'una feniletil-3-metilkafeate vermişlerdir. İki hafta ağızdan tuz yedirilen 24 sıçanın yarısına kontrol diyeti, yarısınada feniletil-3-metilkafeate vermişlerdir. Tüm sıçanları 52 hafta sonra sakrifiye ederek laparotomi yapmışlardır. Azoksimetan ve kontrol diyeti grubunda % 78 kolon adenokarsinomu, % 50 ince barsak tümörü ve % 24 kulak tümörü saptanmışken, Azoksimetan ve feniletil-3-metilkafeate verilen grupta % 47 kolon ademokarsinomlu, % 37.5 ince barsak tümörü görülmüş ancak kulak tümörü saptanmamıştır. Tuz verilen deneklerin hiç birisinde tümör oluşmamıştır. Azoksimetan ve feniletil-3-metilkafeate verilen grupta Azoksimetan ve kontrol diyeti grubuna göre kolon mukozası ve tümör dokusunda fosfolipaz A₂, fosfatidilinozitol fosfolipaz C, lipooksijenaz, COX ve bunların metabolitleri hidroksieikozatetraenoik asit, PG, tromboksan, fosfatidilinozitol bifosfat düzeylerinde belirgin şekilde azalma olduğunu saptamışlardır. Bal bileşeni feniletil-3-metilkafeatin araşidonik asit metabolizmasını baskıladığını ve böylece tümör gelişimini azalttığını göstermişlerdir.

Abdel-Latif ve ark. (111), kafeik asitin, mide epitel hücrelerinde *H. pilorinin* indüklediği nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve aktivator protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerine etkisini araştırmışlardır. Mide epitel hücrelerine (1×10^5 hücre ml⁻¹) *H. pilori* (6×10^8 CFU ml⁻¹) eklenerek yapılan hücre kültürüne daha sonra 25 μ g ml⁻¹ kafeik asit feniletil ester, vitamin C (20 mM), N-asetilsistein (20 mM) katılarak deney kültürleri oluşturmuşlardır. Çalışmanın

sonunda *H. pilorinin* olduğu hücre kültüründe I κ B- α ve COX-2 ekspresyonu etkisiyle 100 kat NF- κ B ve AP-1 artışı saptanmıştır. Kafeik asit feniletil ester, TNF- α , IL-8 ve COX-2 inhibisyonu ile NF- κ B ve AP-1 artışını baskılamıştır. Vitamin C ve N-asetilsistein ise NF- κ B artışını baskılamıştır. Kafeik asit feniletil esterinin inflamasyon ve transkripsiyonu baskılayarak tümör gelişimini durdurduğunu göstermişlerdir.

Woo ve ark. (112), balın yapısındaki krisin flavonoidinin (5,7-dihidroksiflavon), antioksidan, antiinflamatuvar ve antitümöral etkilerini araştırmışlardır. Bunun için lipopolisakkaridlerle uyarılmış makrofaj hücre kültürlerini krisin ile inkübe etmişlerdir. Çalışmanın sonunda krisinin COX-2 mRNA ekspresyonunda COX-2 geni üzerindeki başlatıcı bölgenin cis elementini kontrol altında tutarak ve transkripsiyonda görevli interlökin-6'yı baskılayarak COX -2 ekspresyonunu azalttığını saptamışlardır. Balın COX-2 ekspresyonunu baskılayarak antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Ai ve ark. (113), balın bileşenlerinden krisin ve türevlerinin insan mide karsinom hücrelerinde apoptozisi indükleyen proksizom çoğalmasını aktive eden reseptör- γ (PPAR- γ) üzerine etkisini araştırmışlardır. İnsan mide karsinom hücrelerini (2×10^4), 48 saat boyunca krisin (20 μ mol/l), 5-florourasil (20 μ mol/l) ve üç farklı dozda (1.25, 5, 20 μ mol/l) 5, 7-dihidroksi-8-nitrokrisin ile inkübe etmişlerdir. Ayrıca insan mide karsinom hücrelerine 24 saat 20 μ mol/l nitrokrisin, 48 saat 20 μ mol/l nitrokrisin, 72 saat 20 μ mol/l nitrokrisin, 24 saat 20 μ mol/l nitrokrisin ile 10 μ mol/l PPAR- γ antagonisti (GW9662), 48 saat 20 μ mol/l nitrokrisin ile 10 μ mol/l PPAR- γ ve 72 saat 20 μ mol/l nitrokrisin ile 10 μ mol/l GW9662 vermişlerdir. Bu çalışmanın sonunda 5 ve 20 μ mol/l nitrokrisin eklenen karsinom hücre kültürlerinde 5-florourasil ve krisin verilenlere göre daha fazla apoptozis gelişmiştir. Nitrokrisinin doz ve uygulama süresi arttıkça nitrokrisin ve GW9662 eklenen karsinom hücre kültürlerine göre apoptozis artmıştır. Nitrokrisinin doz ve uygulama süresi arttıkça karsinom hücrelerinde PPAR- γ aktivasyonu ile Bax protein ekspresyonu artmış, Bcl-2 ekspresyonu azalmıştır. GW9662 eklenen karsinom hücre kültürlerinde PPAR- γ inhibisyonu ile Bax protein ekspresyonu azalmış, Bcl-2 ekspresyonu artmıştır. Krisinin doz ve uygulama süresine bağlı olarak tümör hücrelerinde apoptozisi artırdığını, tümör gelişimini baskıladığını göstermişlerdir.

Beretta ve ark. (114), endotelial hücre kültürleriyle yaptıkları araştırmada lipofilik radikal maddelere karşı doğal balın hücre hasarını önlediğini, hücre membran oksidasyonunu tamamen baskıladığını göstermişlerdir. Doğal balın antioksidan etkili olduğunu akut ve kronik olarak ortaya çıkan serbest radikallerin neden olduğu patolojileri azaltabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim deneysel çalışmamızda da kontrol grubunda % 30 mide adenokarsinomu ortaya çıkmışken, polifloral bal verilen grupta mide adenokarsinomu gelişmemiştir. Her ne kadar balın denek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememesine karşın balın antitümöral etkisinin olduğu ortaya konmuştur.

SONUÇ

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmamızda oluşturulan gastroenterostomi ile sekonder duodenogastrik reflü meydana getirilmiştir. Safra ve pankreas ekzokrin salgılarından oluşan duodenum içeriğinin 40 hafta sonra midede prekanseröz lezyonlara ve adenokarsinoma neden olduğu ortaya konmuştur.

Selektif COX-2 inhibitörlerinin duodenogastrik reflünün midede oluşturduğu prekanseröz lezyonları ve adenokarsinomu belli bir dereceye kadar önleyebildiği gösterilmiştir.

Polifloral doğal balın duodenogastrik reflü nedeniyle midede ortaya çıkabilecek prekanseröz lezyonları ve adenokarsinom oluşumunu tamamen engellediği saptanmıştır.

Doğal balın ozmotik özelliği, yapısında bulunan vitaminler, mineral maddeler, kafeik asit gibi organik asitler, krisin gibi flavonoidler ve diğer bileşenleriyle tümör gelişimini ve ilerlemesini engellediği çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir.

Doğal bal tüketimi arttırılarak prekanseröz etkenlere bağlı olarak artan kanser riski azaltılabilir. Teorik olarak kanserli hastalarda doğal bal kullanımı ile tümör invazyonu ve metastazı baskılanarak daha uzun bir yaşam sağlanabilir. Ayrıca adjuvan tedaviye doğal bal eklenerek, adjuvan tedaviye bağlı gelişen yan etkiler azaltılabilir ve adjuvan tedavinin etkinliği arttırılabilir.

KAYNAKLAR:

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1-9.
2. Koek GH, Vos R, Sifrim D, Cuomo R, Janssens J, Tack J. Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:191-9.
3. Szarszewski A, Korzon M, Kamińska B, Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects. *Arch Dis Child* 1999;81:16-20.
4. Caygill CP, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:929-31.
5. Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, Vaja S, Hanley DC, Murphy GM, Dowling RH, McColl I. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: Morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labelling index. *Gut* 1991;32: 1447-54.
6. Miwa K, Hasegawa H, Fugimura T, Matsumoto H, Mitaya R, Kosaka T, Miyasaki I, Hattori T. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 1992;13:2313-16.
7. Hashimoto K, Kakegawa T, Takeda J, Hiraki Y, Koufuji K, Tanaka T, Yano S. The effect of bile juice reflux on the development of remnant stomach carcinoma. *Kurume Med J* 1991;38:5-8.
8. Gribel' NV, Pashinskii VG. The antitumor properties of honey. *Vopr Onkol* 1990;36:704-9.
9. Walker MM. Cyclooxygenase-2 expression in early gastric cancer, intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:347-9.

10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
11. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12: 354-62.
12. Faivre J, Forman D, Esteve J, Gatta G. Survival of patients with oesophageal and gastric cancers in Europe. Eur J Cancer 1998;34:2167-75.
13. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publications No:151. Lyon: IARC;1999.
14. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999). Ankara, Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı, Bakanlık Yayın No:618; 2002.
15. Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türkiye: Türk Tarih Kurumu Basımevi:9-10;1989.
16. Whitcomb D, Thoreson C. Journals, texts and association. Ed: Chen TS. Chen PS. The History of Gastroenterology: Essays on Its Development and Accomplishments. New York, USA: Informa Health Care:268-70;1995.
17. Balfour DC. Factors influencing the life expectancy of patients operated on for gastric ulcer. Ann Surg 1922;76:405-8.
18. Larsen W. J. Essentials of Human Embriology. New York, USA: Elsevier Health Sciences:151-7;1998.
19. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 5 th Edition. New York, USA: Lippincott Williams & Wilkins:249-59;2005.
20. Brunicaudi FC. Schwartz SI. Hunter JG. Billiar TB. Dunn DL. Pollock RE .Schwartz's Principles of Surgery: A Modern Approach. 8 th Edition. New York. USA: McGraw-Hill Companies:933-96;2005.

21. Dalenbäck J, Abrahamson H, Björnson E, Fändriks L, Mattsson A, Olbe L, Svennerholm A, Sjövall H. Human duodenogastric reflux, retroperistalsis and MMC. *Am J Physiol* 1998;275:762-9.
22. Fromm D. Mechanisms involved in gastric mucosal resistance to injury. *Annu Rev Med* 1987;38:119-28.
23. Werther JL. The gastric mucosal barrier. *Mt Sinai J Med* 2000;67:41-53.
24. Martin GR, Wallace JL. Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair. *Exp Biol Med* 2006;231:130-7.
25. McEntee MF, Cates JM, Neilsen N. Cyclooxygenase-2 expression in spontaneous intestinal neoplasia of domestic dogs. *Vet Pathol* 2002;39:428-36.
26. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis* 2001;22:5-10.
27. Plastaras JP, Guengerich FP, Nebert DW, Marnett LJ. Xenobiotic-metabolizing cytochromes P450 convert prostaglandin endoperoxide to hydroxyheptadecatrienoic acid and the mutagen, malondialdehyde. *J Biol Chem* 2000;275:11784-90.
28. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000;11:1589-94.
29. Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: A target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2004;31:2-11.
30. Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, Haudenschild C, Lane TF, Hla T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2001;276:18563-69.
31. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-40.

32. Hu WG, Li JW, Feng B, Beveridge M, Yue F, Lu AG, Ma JJ, Wang ML, Guo Y, Jin XL, Zheng MH. Vascular endothelial growth factors C and D represent novel prognostic markers in colorectal carcinoma using quantitative image analysis. *Eur Surg Res* 2007;39:229-38.
33. Dijkstra G, van Goor H, Jansen PL, Moshage H. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:529-36.
34. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008;64:1-19
35. Gelbmann CM, Schteingart CD, Thompson SM, Hofmann AF, Barrett KE. Mast cells and histamine contribute to bile acid-stimulated secretion in the mouse colon. *J Clin Invest* 1995;95:2831-39.
36. Takeyama Y, Tanimoto T, Hoshijima M, Kaibuchi K, Ohyanagi H, Saitoh Y, Takai Y. Enhancement of fibroblast growth factor-induced diacylglycerol formation and protein kinase C activation by colon tumor-promoting bile acid in Swiss 3T3 cells. Different modes of action between bile acid and phorbol ester. *FEBS Lett* 1986;197:339-43.
37. Christian TK, Stadlander H, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20:2195-207.
38. Abe H, Murakami K, Satoh S, Sato R, Kodama M, Arita T, Fujioka T. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. *J Gastroenterol* 2005;40:563-9.
39. Johansson KA, Hammar E, Staël von Holstein C. Mucosal changes in the gastric remnant: long-term effects of bile reflux diversion and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:35-40.
40. Lee Y, Tokunaga A, Tajiri T, Masuda G, Okuda T, Fujita I, Kiyama T, Yoshiyuki T, Kato S, Matsukura N, Yamada N. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:520-6.
41. Kawai Y, Tazuma S, Inoue M. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery. *Dig Dis Sci* 2001;46:1779-83.

42. Danesh J, Appleby P, Peto R. How often does surgery for peptic ulceration eradicate *Helicobacter pylori*? Systematic review of 36 studies. *BMJ* 1998;316:746–7.
43. Lee HS, Chang MS, Yang HK, Lee BL, Kim WH. Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma has a distinct protein expression profile in comparison with Epstein-Barr virus-negative carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1698-705.
44. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
45. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-33.
46. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005;16:285-94.
47. Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, Choi IJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer* 2007;97:700-4.
48. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer* 2002;101:560-6.
49. Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E, Cano E, Castro D, Andrade O, Sánchez V, García R, Buiatti E, Aebischer C, Franceschi S, Oliver W, Muñoz N. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: A randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:137-46.

50. Gharzouli K, Gharzouli A, Amira S, Khennouf S. Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture. *Pharmacol Res* 1999;39:151-6.
51. Orsolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Sver L, Basić I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1928-33.
52. Bankova V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:29-32.
53. Zumla A, Lulat A. Honey: A remedy rediscovered. *J R Soc Med* 1989;82:374-5.
54. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Support Care Cancer* 2006;14:91-7.
55. Al Somal N, Coley KE, Molan PC, Hancock BM. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey. *J R Soc Med* 1994;87:9-12.
56. Osato MS, Reddy SG, Graham DY. Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1999;44:462-4.
57. Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H, Karahasanoglu T, Bayrak I, Altug T, Sirin F, Sariyar M. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch Surg* 2000;135:1414-7.
58. Mabrouk GM, Moselhy SS, Zohny SF, Ali EM, Helal TE, Amin AA, Khalifa AA. Inhibition of methylnitrosourea (MNU) induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawely rats. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:341-6.
59. Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, Akaza H. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: In vivo and in vitro studies. *Int J Urol* 2003;10:213-9.

60. Swiderski A, Sterkowicz P, Kaszycki P, Kołoczek H. Herb honey containing sulforaphane-aglycone with potential use in cancer prophylaxis. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2003;54:25-32.
61. Shin VY, Cho CH. Nicotine and gastric cancer. *Alcohol* 2005;35:259-64.
62. Ziebarth D, Teichmann B. Nitrosation of orally administered drugs under simulated stomach conditions. *IARC Sci Publ* 1980;31:231-44.
63. Brambilla G, Martelli A. Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products. *Mutat Res* 2007;635:17-52.
64. Meyers RA. *Cancer: From Mechanisms to Therapeutic Approaches*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH:286-96;2007.
65. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004;157:327-49.
66. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A, Attari A, Akbari MR, Hormazdi M, Malekzadeh R. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol* 2004;28:1-7.
67. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: Neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000;157:747-54.
68. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6:2994-8.
69. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991;51:6094-7.
70. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuisen ML, Offerhaus GJ, Lindhout D, de Rooij FW, Wilson JH. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999;353:1211-5.

71. Kamiya T, Morishita T, Asakura H, Miura S, Munakata Y, Tsuchiya M. Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. *Cancer* 1982;50:2496-503.
72. Vere CC, Cazacu S, Comănescu V, Mogoantă L, Rogoveanu I, Ciurea T. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol* 2005;46:269-74.
73. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006;12:5757-62.
74. Rugge M, Leandro G, Farinati F, Di Mario F, Sonogo F, Cassaro M, Guido M, Ninfo V. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995;76:376-82.
75. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-76.
76. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003;442:99-106.
77. Ogura M, Yamaji Y, Hikiba Y, Maeda S, Matsumura M, Okano K, Sassa R, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Gastric cancer among peptic ulcer patients: retrospective, long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2006;38:811-4.
78. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
79. Badov D, Lambert JR, Finlay M, Balazs ND. *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in Ménétrier's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1976-9.
80. Grene FL. Management of Gastric Remnant Carcinoma Based on the Results of a 15-Year Endoscopic Screening Program. *Ann Surg* 1996;223:701-8.

81. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro Jr U, Sakai P, Iriya K, Ishioka S, Gama-Rodrigues J. Gastric stump mucosa: is there a risk for carcinoma? *Arq Gastroenterol* 2001;38:227-31.
82. Staël von Holstein C. Long-term prognosis after partial gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World J Surg* 2000;24:307-14.
83. Gowen GF. Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis. *Ann Surg* 1985;201:170-5.
84. Schindlbeck NE, Heinrich C, Stellaard F, Paumgartner G, Müller-Lissner SA. Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987;28:1577-83.
85. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002;51:351-5.
86. Chen SL, Mo JZ., Cao ZJ, Chen XY, Xiao SD. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2005;11:2834-7.
87. Sugimura T, Fujimura S. Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967;216:943-4.
88. Morgenstern L. Vagotomy, gastroenterostomy and experimental gastric cancer. *Arch Surg* 1968;96:920-3.
89. Fujita M, Takami M, Usugane M, Nampei S, Taguchi T. Enhancement of gastric carcinogenesis in dogs given N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine following vagotomy. *Cancer Res* 1979;39:811-6.
90. Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Schlake W, Bunte H. Operation-sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resection. *World J Surg* 1981;5:595-605.

91. Kondo K, Suzuki H, Nagayo T. The influence of gastro-jejunal anastomosis on gastric carcinogenesis in rats. *Gann* 1984;75:362-9.
92. Kobori O, Shimizu T, Maeda M, Atomi Y, Watanabe J, Shoji M, Morioka Y. Enhancing effect of bile and bile acid on stomach tumorigenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:853-61.
93. Busby WF Jr, Shuker DE, Charnley G, Newberne PM, Tannenbaum SR, Wogan GN. Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-nitrosoglycocholic acid and N-nitrosotaurocholic acid. *Cancer Res* 1985;45:1367-71.
94. Mason RC, Taylor PR, Filipe MI, McColl I. Pancreaticoduodenal secretions and the genesis of gastric stump carcinoma in the rat. *Gut* 1988;29:830-4.
95. Kojima H, Kondo K, Takagi H. The influence of reflux of bile and pancreatic juice on gastric carcinogenesis in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;91:818-26.
96. Miwa K, Fujimura T, Hasegawa H, Kosaka T, Miyata R, Miyazaki I, Hattori T. Is bile or are pancreaticoduodenal secretions related to gastric carcinogenesis in rats with reflux through the pylorus? *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:570-4.
97. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King FRG, Axon ATR, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-40.
98. Miwa K, Sahara H, Segawa M, Kinami S, Sato T, Miyazaki I, Hattori T. Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J Cancer* 1996;67:269-74.
99. Viste A, Øvrebø K, Maartmann-Moe H, Waldum H. Lansoprazole promotes gastric carcinogenesis in rats with duodenogastric reflux. *Gastric Cancer* 2004;7:3-5.
100. Rodrigues MA, Kobayasi S, Naresse LE, de Souza Leite CV, Nakanishi H, Imai T, Tatematsu M. Biological differences between reflux stimulated proliferative stomal lesions and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine induced carcinomas in Wistar rats. *Cancer Lett* 1999;145:85-91.

101. Monteiro RL, Andreollo NA, Rodrigues MA, Araujo MR. Gastric proliferative lesions induced by duodenogastric reflux in rats. *Acta Cir Bras* 2006;21:207-13.
102. Yasuda H, Yamada M, Endo Y, Inoue K, Yoshida M. Elevated cyclooxygenase-2 expression in patients with early gastric cancer in the gastric pylorus. *J Gastroenterol* 2005;40:690-7.
103. Zhang F, Subbaramaiah K, Altorki N, Dannenberg AJ. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1998;273:2424-8.
104. Loogna P, Franzén L, Sipponen P, Domellöf L. Cyclooxygenase-2 and Bcl-2 expression in the stomach mucosa of Wistar rats exposed to *Helicobacter pylori*, N'-methyl- N'-nitro- N-nitrosoguanidine and bile. *Virchows Arch* 2002;441:77-84.
105. Kawabe A, Shimada Y, Uchida S, Maeda M, Yamasaki S, Kato M, Hashimoto Y, Ohshio G, Matsumoto M, Imamura M. Expression of cyclooxygenase-2 in primary and remnant gastric carcinoma: Comparing it with p53 accumulation, *Helicobacter pylori* infection, and vascular endothelial growth factor expression. *J Surg Oncol* 2002;80:79-88.
106. Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Takei Y, Nagano K, Hori M. Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress the growth of gastric cancer xenografts via induction of apoptosis in nude mice. *Am J Physiol* 1998;274:1061-7.
107. Oyama K, Fujimura T, Ninomiya I, Miyashita T, Kinami S, Fushida S, Ohta T. Cyclooxygenase (COX)-2 expression in a rat duodeno-esophageal reflux model and chemoprevention of adenocarcinoma by the selective COX-2 inhibitor nimesulide. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2007;104:1183-91.
108. Zhou Y, Ran J, Tang C, Wu J, Honghua L, Xingwen L, Ning C, Qiao L. Effect of celecoxib on E-cadherin, VEGF, microvessel density and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007;6:269-75.
109. Bilsel Y, Bugra D, Yamaner S, Bulut T, Cevikbas U, Turkoglu U. Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Dig Surg* 2002;19:306-11.

110. Rao CV, Desai D, Rivenson A, Simi B, Amin S, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methylcaffeate. *Cancer Res* 1995;55:2310-5.
111. Abdel-Latif MM, Windle HJ, Homasany BS, Sabra K, Kelleher D. Caffeic acid phenethyl ester modulates *Helicobacter pylori*-induced nuclear factor-kappa B and activator protein-1 expression in gastric epithelial cells. *Br J Pharmacol* 2005;146:1139-47.
112. Woo KJ, Jeong YJ, Inoue H, Park JW, Kwon TK. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Lett* 2005;579:705-11.
113. Ai XH, Zheng X, Tang XQ, Sun L, Zhang YQ, Qin Y, Liu HQ, Xia H, Cao JG. Induction of apoptosis of human gastric carcinoma SGC-7901 cell line by 5, 7-dihydroxy-8-nitrochrysin in vitro. *World J Gastroenterol* 2007;13:3824-8.
114. Beretta G, Orioli M, Facino RM. Antioxidant and radical scavenging activity of honey in endothelial cell cultures (EA.hy926). *Planta Med* 2007;73:1182-9.

ÖZGEÇMİŞ

- 11.12.1977 yılında Alucra / Günügüzel Köyü'nde doğdu.
- İlköğretimini Alucra Merkez İlkokulu'nda tamamladı.
- Ortaöğretimini Alucra Merkez Ortaokulu'nda tamamladı.
- 1995 yılında Alucra Sağlık Meslek Lisesi Sağlık Memurluğu Bölümünde'nden mezun oldu.
- 1996 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı.
- 17.07.2002 tarihinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.
- 14.10.2002 de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık eğitime başladı ve halen eğitime devam etmektedir.
- İyi derecede İngilizce bilir.
- Evli ve bir çocuk sahibidir.