

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SERTRALİN'İN DENEYSEL OLARAK İNDOMETAZİNLE OLUŞTURULAN
MİDE MUKOZAL HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet AKBAŞ

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2010**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ülserde Epidemiyoloji	3
2.2. Ülserde Fizyopatogenez	3
2.2.1. Preepitelyal Mekanizmalar, Mukus Sekresyonu	4
2.2.2. Preepitelyel Mekanizmalar, Bikarbonat Sekresyonu	5
2.2.3. Epitelyal Mekanizmalar, Asit Sekresyonu	5
2.2.4. Epitelyal Mekanizmalar, Hücre Yenilenmesi	7
2.2.5. Postepitelyal Mekanizmalar, Mukozal Kan Akımı	8
2.2.6. Postepitelyal Mekanizmalar, Mezenkimal ve İnflamatuvar Hücreler	9
2.2.7. Ülser Etyolojisinde Etkili Diğer Nedenler	11
2.3. Ülserin Tedavisi	12
2.3.1. İlaç Tedavisi	12
2.4. Antidepresan İlaçlar	13
2.4.1. Sertralin	14
2.5. Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar	15
2.5.1. Oksijen Radikalleri	15
2.5.2. Antioksidanlar	17
3. MATERYAL VE METOD	20
4. BULGULAR	22
4.1. İndometazin Ülser Testi	22
4.2. Biyokimyasal Bulgular	26
4.2.1. MDA ve tGSH Analizleri	26
4.2.2. SOD, GPx ve GST Analizleri	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ahmet AKBAŞ'a ait ''Sertralin'in Deneysel Olarak İndometazinle Oluşturulan Mide Mukozal Hasarı Üzerine Etkisi'' konulu tez çalışmasının etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi, Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun (AÜHADYEK) (B.30.2.ATA.0.70/72-4)/2008/93 sayılı ve 27.06.2008 tarih ve 7 sayılı oturum kararıyla onaylanmış ve bu onay Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 09.11.2008 tarih ve 2 sayılı oturumu tarafından kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi kazanmamda büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. K. Yalçın POLAT, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN, Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY, Prof. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ (Tez danışmanım), Doç.Dr. Bülent AYDINLI, Yrd. Doç. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, ayrıca tezimin hazırlanmasında gerek deney aşamasında gerekse istatistiklerin değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Farmakoloji A.D öğretim üyelerinden Doç.Dr. Halis SÜLEYMAN ve Uzm. Ecz. Beyzagül POLAT'a, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya A.D araştırma görevlisi Hamit Hakan ALP'a, ihtisasım boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr.Ahmet AKBAŞ

Aralık 2009

ÖZET

Giriş:

Gastrointestinal sistemde meydana gelen mukozal hasar veya ülserler, halen dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Koruyucu mekanizmalarla hasar verici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan hastalıkta birçok neden suçlanmaktadır. Özellikle antienflamatuar ilaçlar gibi ilaçların kontrolsüz kullanılması, stres, mukozal iskemi, depresyon önemli etyolojik faktörlerdir. Ayrıca serbest oksijen radikalleri, stres ve antienflamatuar ilaçlar ile ilişkili mukozal hasarda patojen faktör olarak bildirilmektedir.

Gastrointestinal sistemde mukozal hasar ve ülser, psikolojik olarak kolay etkilenenlerde ve depresyona eğilimi olanlarda sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu deneysel çalışmada, Sertralin'in İndometazin ile oluşturulan mide mukozal hasarı üzerine koruyucu bir etkisinin olup olmadığı ve varsa bu etkinin oksidan-antioksidan parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod:

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) temin edilen toplam 36 adet erkek Sprague Dawley türü rat kullanıldı. Ratlar standart şartlar altında beslenip muhafaza edildi ve randomize olarak sertralin, indometazin, famotidin ve sham grubuna ayrıldı. Deneysel çalışmalar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. laboratuvarında, Biyokimyasal analizler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD'ında yapıldı. İndometazin ile oluşturulan gastrik hasar üzerine Sertralin'in antiülserojen etkileri makroskopik olarak ölçüldü. Biyokimyasal olarak, mide dokusundan elde edilen numunelerde Malondialdehid (MDA), Glutasyon (tGSH) düzeyleri ve Superoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon S-transferaz (GST) ve Glutasyon Peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri spektrofotometrik yöntemle tayin edildi.

Bulgular:

Makroskopik incelemede, sham grubunda ülser saptanmazken, İndometazin almış bütün gruplarda ülser saptandı. Ülser yüzey alanı İndometazin grubunda ortalama olarak 33 mm^2 idi. Famotidin grubunda antiülser etki % 97 oranında ve en yüksek iken, Sertralin grubunda en yüksek antiülser etki 20 mg/kg Sertralin verilen ratlarda % 57,6 olarak saptandı.

MDA düzeyi Sham grubundaki ratlarda en düşük, İndometazin grubunda en yüksek düzeyde saptandı. Sertralin grubunda ise en düşük MDA düzeyi 20 mg/kg Sertralin alan ratlarda saptandı. Bu değerlerin İndometazin grubu değeri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

tGSH düzeyi ile SOD, GST ve GPx enzim aktivitesi ise sham grubunda en yüksek iken, İndometazin grubunda en düşük bulundu. Sertralin grubunda tüm antioksidan parametrelerde, 20 mg/kg Sertralin alan ratlarda en yüksek değerler saptandı. Bu değerlerin İndometazin grubu değerleri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Sonuç:

Sonuç olarak mukozal hasarların tedavisinde, Sertralinin 20 mg/kg dozunda faydalı etkilerinin olduğu saptandı. Sertralin bu olumlu etkilerini muhtemelen oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan mekanizmaların etkisini artırarak sağlamaktadır. Sertralin'in bu amaçla kullanmasından önce randomize prospektif klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Mukozal hasar, İndometazin, Sertralin, oksidan, antioksidan ve rat

Summary

Introduction:

Mucosal damage or ulcers occurring in gastrointestinal system is at present an important health problem for both the world and our country. Many reasons are blamed for the disease that results from the imbalances among protective and harmful mechanisms. Taking medicines uncontrolled, particularly anti-inflammatory drugs, stress, mucosal ischemia, depression are important etiologic factors. In addition, free oxygen radicals are reported to be pathogenic factors of mucosal damage related with stress and anti-inflammatory drugs.

Mucosal damage and ulcers emerging in gastrointestinal system are observed typically among people being psychologically susceptible and having a tendency to depression. In this experimental study, it was researched that whether Sertraline affects gastric mucosal damage formed with Indomethacin as a protective or not and if so, the relationship amongst this effect and oxidant-antioxidant parameters was also investigated.

Materials and Methods:

A total of 36 male Spraque Dawley rats provided from Experimental Medical Application and Research Center (ATADEM) of Atatürk University were used in this study. Rats were nourished and sustained under standard circumstances and were divided randomly in 4 groups including Indomethazin, Famotidin, Sertralin and sham operation, The experiments were performed in the Laboratories of the Department of Pharmacology, and biochemical analyses were performed in the Laboratories of the Department of Biochemistry of Atatürk University Medical School. The anti-ulcerogenic effects of sertaline on indomethacin induced gastric mucosal damage were observed macroscopically. Biochemically, Malondialdehyd (MDA) and Glutatyon (tGSH) levels and Superoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon S-transferaz (GST) and Glutatyon Peroksidaz (GPx) enzyme activities at the samples obtained from gastric tissue were measured spectrophotometrically.

Results:

While there were no ulcers detected at macroscopic examination, in the Sham group, all groups received Indomethacin had ulcers. The median surface area of ulcer was 33 mm² in the Indomethacin group. The antiulcer effect in the Famotidin group

was the highest with a rate of 97% and the highest antiulcer effect in the Sertraline group of was in rats given 20 mg/kg Sertraline with a rate of 57.6%.

MDA levels were observed to be lowest in Sham group and highest in Indomethacin group. The lowest level of MDA in Sertraline group of was observed in the rats given 20 mg/kg Sertraline. The difference between this value and the group of Indomethacin was statistically significant ($p < 0.001$).

It was found that the level of tGSH and the activities of SOD, GST and GPx were the highest in Sham group but were the lowest in Indomethacin group. In Sertraline group, the highest values for all antioxidant parameters were determined in the rats given 20 mg/kg Sertraline. The differences among these values and the outcomes of the Indomethacin group were significant statistically ($p < 0.001$).

Conclusion:

As summary, for the treatment of mucosal damage, Sertraline at doses 20 mg/kg had beneficial effects. Sertraline provides these positive effects probably by decreasing oxidative stress and increasing the effects of antioxidant mechanisms. Before using Sertraline for this aim, prospective clinical studies should be done

Keywords: Mucosal damage, Indomethacin, Sertraline, oxidant, antioxidant and rat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal mukozada muskularis mukozayı aşan hasar ülser olarak tanımlanmaktadır (1). Ülser oluşumunda gastrointestinal mukozadaki koruyucu faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması rol oynar (2). Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), stres ve çeşitli çevresel faktörler, ülser oluşumunda edinsel saldırgan faktörlerden bazılarıdır (3, 4).

Stres, yanık, etanol, antienflamatuar ilaçlar ve özellikle de iskemi- reperfüzyon ile ilişkili mukozal hasarda serbest oksijen radikalleri (ROS) patojen faktörler olarak kabul edilmektedir (5).

ROS'un doğrudan ve dolaylı detoksifikasyonu organizmanın ve organlarının sağlığı için esastır (6). ROS'un aşırı artışı veya antioksidan sistemlerin yetersiz kalması durumunda ateroskleroz, kardiyoserebral hastalıklar, kanser, yaşlanma, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve ülser gibi pek çok hastalığın meydana geldiği düşünülmektedir (7, 8).

ROS'un sebep olduğu büyük gastrik mukozal hasarların mekanizması günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. ROS'un başlattığı lipid peroksidasyonu (LPO) sonucu hücre membran bütünlüğünde önemli bozulmaların meydana geldiği bilinmektedir (9, 10). LPO membranın vital özelliklerini değiştirerek epitelin ve endotelin bariyer özelliklerini bozabilir. Membran peroksidasyonu sonucu membran sıvı akışkanlığı ve geçirgenliğinde değişiklikler olmakta, membranın protein oranı değişmekte ve sonunda hücre ölümü gerçekleşmektedir (6, 9).

İndometazin (IND) neden olduğu gastrik mukozal hasarda ROS ve LPO'nun rolünü belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda Superoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon S-transferaz (tGST), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Glutasyon (GSH), Katalaz ve Dimetil Sülfoksit gibi antioksidanların gastrik mukozal lezyonları azalttığı gösterilmiştir (9, 11).

ROS son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir ve bunların doku hasarı ile sonuçlanan, ülser gibi pek çok klinik tablonun patogenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır (12).

Patolojik bir durum olan ülserin oluşumunda ROS'nin önemli rolleri vardır. ROS organizmanın normal metabolik olaylarının sonucunda oluşur. Aynı zamanda hücrelerin normal fonksiyonlarının yerine gelebilmesi için hücre, ROS'a ihtiyaç duymaktadır (6). Vücutta antioksidan sistemler olan SOD, CAT, tGST ve GPx, ROS'un organizmada birikimini engeller. Bu mekanizmalardan herhangi birisindeki düzensizlik ROS birikimine ve organizmanın zarar görmesine neden olur. ROS lipid peroksidasyonuna ve doku zararına yol açarlar (9).

Trisiklik antidepresanların peptik ülserin (PÜ) iyileşmesine olumlu yönde etkileri olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Fakat bunların kesin etki mekanizması belli değildir ve bu konuda yeterli klinik çalışmalar yapılmamıştır (13-15).

Çalışmada deneysel olarak sertralin'in IND ile oluşturulan mide mukozal hasarı üzerine klinikte yararlanılabilecek koruyucu bir etkisinin olup olmadığını ve muhtemel koruyucu etkisinin oksidan ve antioksidan parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülserde Epidemiyoloji

Amerika'da yaklaşık 3,5-7,5 milyon insan ülser hastalığı nedeni ile tedavi görmektedir. Her yıl yarım milyon yeni duodenal ülser (DÜ) ve 90 bin gastrik ülser (GÜ) vakasının tanısı konmaktadır. Tüm insanların %5-10'unda hayatlarının bir döneminde peptik ülser gelişir. Sık izlenmesine karşın sık ölüm nedeni değildir (1). Sınırlı epidemiyolojik çalışmalar olan ülkemizde de durumun benzer olduğu kanaatindeyiz.

Ülser insidansı yaş, cins ve lokalizasyona göre değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (1,3/1). Ülser hastalığı yaşla birlikte artar. DÜ hem erkek hem de kadınlarda, GÜ'den daha sık izlenmektedir. Son 30 yıldır DÜ insidansının belirgin olarak azalmasına karşın, muhtemelen NSAİİ'lerin yaygın kullanımına bağlı olarak GÜ insidansında artış bildirilmektedir (1, 16).

2.2. Ülserde Fizyopatogenezi

Gastrointestinal mukozada muskularis mukozayı aşan hasar ülser olarak tanımlanır. Ülserler genellikle mide, pylor ve bulbusta izlenir. Ancak özefagus ve postbulber duodenumda da görülebilir. Zollinger Ellison Sendromu (ZES) gibi asit sekresyonunun çok aşırı olduğu durumlarda, distal jejunum ve ileumda da ülser gelişebilir (16, 17).

Ülser oluşumunda gastrointestinal mukozayı koruyucu faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması rol oynar. NSAİİ, stres ve çeşitli çevresel faktörlerle meydana gelen oksidatif hasar da ülser oluşumunda edinsel saldırgan faktörlerden biridir (3).

Normalde gastrik mukoza, hasar verici faktörlere karşı koruyucu faktörlerle cevap verir (Tablo 1). Bu hasar verici ve koruyucu faktörler arasındaki ilişki şu başlıklar altında incelenebilir.

Tablo 1: Gastrik Mukozal Direnç Mekanizmaları (4).

Preepitelyal mekanizmalar

-Mukus sekresyonu/tabakası

-Bikarbonat sekresyonu

Epitelyal mekanizmalar

-Asit sekresyonu (Asit geri difüzyonuna apikal membran bariyeri, Asit ve peptik hasara karşı hücre sel savunma)

-Hücre sel yenilenme

Postepitelyal mekanizmalar

-Kan akımı

-Mezenkimal ve inflamatuvar hücreler

Ülser Etyolojisinde Etkili Diğer Nedenler

- Bakteriyel Etki (H. Pylori), heredite ve benzer nedenler

2.2.1. Preepitelyal Mekanizmalar, Mukus Sekresyonu

Gastroduodenal mukoza asit, pepsin, safra, pankreatik enzimler gibi pek çok saldırgan faktörden korunur. Koruyucu faktörlerin en önemlileri mukus, bikarbonat, prostoglandin (PG)'ler, mukozal kan akımı ve hasar sonrası hücre yenilenmesidir (16).

PÜ patogenezinde özellikle asit ve pepsin hipersekresyonunun yanında mukozal direncin azalması primer rol oynar. Ayrıca eksojen, genetik ve emosyonel faktörlerinde patogenezinde rolü vardır (1, 2).

Mukozayı örten mukus tabakası pepsine karşı fiziksel bir bariyer oluşturup, bikarbonat sekresyonu ile oluşan pH farkını sabit tutar. Ayrıca mukozal hücrelerin apikal yüzeyi H⁺ iyonu geri difüzyonuna dirençlidir. Mukozada bir hasar oluştuğunda

epitel hücreleri defekti tamir etmek üzere hızla intakt bazal membrana hareket ederek, dökülen hücrelerin yerini almak için hızla yenilenirler. Bu direnç mekanizmaları aşıldığı zaman mukozada hasar meydana gelecektir (4).

Gastroduodenal epitel suda erimeyen mukus salgılar. Mukus mukoza üzerinde kaygan, cilalı bir tabaka oluşturarak koruyucu bir rol oynar. Mukusun %95'i su, %5'i glikoproteindir. Mukus H^+ iyonlarına karşı dört kat daha az geçirgendir, tampon edici etkisi çok azdır, yüzey epitelinden salgılanan bikarbonat için adeta matriks görevi yapar, devamlı olarak yenilenir ve pepsinin yüzey epiteline ulaşmasını engeller. Pepsin mukusun disulfid bağlarını çözerek düşük molekül ağırlıklı glikoproteine çevirebilir. Böylece mukusun jel özelliği ve viskozitesi azalır. PÜ'li hastalarda mukus tabakasının daha zayıf olduğu gösterilmiştir (1).

Gastrointestinal mukusun fizyolojik bir antioksidan olduğuna inanılmaktadır. Çünkü mukus epitel hücrelerini tamamen kapatarak oksidatif hasardan korur, lümen ile epitel arasında fizyolojik bariyer oluşturur. OH^- radikali ve H_2O_2 ile reaksiyona girerek alttaki epitele koruma sağlar. Ayrıca kobaylarda gastrik müsininin etkili bir OH^- radikali toplayıcısı olduğu gösterilmiştir (18). ROS ve reaktif türlerinin direkt ve indirekt detoksifikasyonu organizmanın ve organlarının sağlığı için esastır. ROS'un aşırı artışının veya antioksidan sistemin yetmezliğinin ateroskleroz, kardiyoserebral hastalıklar, kanser, yaşlanma, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve PÜ gibi pek çok hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı kabul edilmektedir (18, 19).

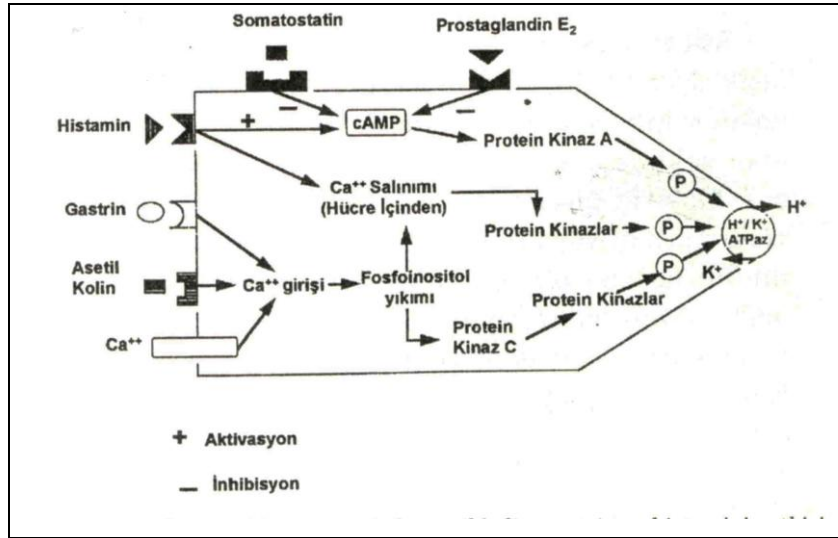
2.2.2. Preepitelyel Mekanizmalar, Bikarbonat Sekresyonu

Mukoza'nın yüzeysel epitel hücreleri mukus ve bikarbonat kombinasyonunu salgılar. Bikarbonat, karbonik anhidraz tarafından epitelde oluşturulur ve apikal membranlardan Cl^- ile değiştirilerek gastrik lümeneye salınır. Mukus ve bikarbonat kombinasyonu aside karşı mukozayı korur. Son olarak ortaya konan kanıtlar, HCO_3^- sekresyonunun bir sonucu olarak lümeni kaplayan mukus tabakasında bir pH gradiyenti olduğu yönündedir. Lümenal yüzeyde mukus asidik iken HCO_3^- epitele diffüze olan H^+

iyonlarını tamponlar (16). Böylece gastrik lümeninde 2 olan pH, mukozal epitelin apikal yüzeyinde 7 olarak kalır ve mukoza aside bağlı zedelenmelerden korunur (20).

2.2.3. Epitelyal Mekanizmalar, Asit Sekresyonu (Asit geri difüzyonuna apikal membran bariyeri, Asit ve peptik hasara karşı hücresel savunma)

Gastrik sekresyonun regülasyonu oldukça kompleks bir olgudur. Çeşitli endokrin, nöral, parakrin ve hatta otokrin mekanizmalar içerir. Midede parietal hücreden asit sekresyonu üç endojen madde tarafından uyarılmaktadır. Bunlar asetil kolin, gastrin ve histamin dir (Şekil 1) (16).



Şekil 1: Parietal Hücre Üzerinde Asetil Kolin, Gastrin ve Histaminin etkisi (16)

Gastrik salgılamamanın asıl komponenti HCl ve H₂O salınımıdır. Asit sekresyonu mide korpus ve fundusundaki paryetal hücreler tarafından oluşturulur. Bu hücreler büyük bir konsantrasyon gradiyentine karşı ATP harcayan proton pompaları yoluyla asit salgırlar. Asit pompa mekanizması hidrojen-potasyum luminal pompasını doyuran ATP'az enzim sistemidir. Bu enzim sistemi ile hücresel H⁺ ile luminal K⁺ yerdediştirir. ATP hidrolize edilerek bu karşılıklı iyon değişimi başlatılır (Şekil 1) (4, 16).

Mukoza'nın yüzeysel epitel hücrelerinin mukus ve bikarbonat kombinasyonunu sağlaması aside karşı mukozayı korur (1). Mide mukozası hücrelerinin özelleşmiş apikal yüzey membranı asidin geri difüzyonuna dirençlidir. Buna ek olarak, hücreler apekslerinin yakınından sıkı bağlar ile birbirine tutunarak aralarından asit geçmesini engeller. Böylece mukoza 2.0 civarındaki bir pH'ya rağmen bütünlüğünü korur (20).

DÜ'li hastaların yaklaşık %30–40'inde asit hipersekresyonu vardır. GÜ'li hastalarda ise asit sekresyonu normal veya düşüktür. GÜ'li ve asit sekresyonunun normal olduğu DÜ'li hastaların fizyopatolojisinde mukozal savunma faktörlerinin zayıflığı ön plana çıkmaktadır (4).

Ülser oluşumunda saldırgan faktörler arasında asit ve pepsin dışında safra asitleri, lizolesitin ve pankreatik enzimler yer alır. Ayrıca duodenal içeriğin mideye reflüsü gastrite ve ülserasyona yol açabilir. Safra ve pankreatik enzimler mukus tabakasının yapısını değiştirerek, gastrik mukozal bariyeri bozar ve hasara yol açar (2).

2.2.4. Epitelyal Mekanizmalar, Hücre Yenilenmesi

Epitelin hasara karşı dirençli olmasını sağlayan mekanizmalardan biri de epitel yüzeyini örten hücrelerin hızla (2-4 günde bir) yenilenmesidir. Yaşlı hücreler, alttaki bazal membranın zararlı olabilecek lümen içeriğiyle karşılaşmasını engelleyen ince bir süreç ile ortamdan uzaklaştırılır (20). Bu dengenin bozulması mukozal hasara yol açabilir (4, 21).

Mide yüzey epitelinin zedelenmesi durumunda ise; bütünlüğü bozulan mide epitel hücreleri, zedelenen hücrelerden açığa çıkan mukusun pH'sı 5-6 olan hücre kalıntıları ve kan ögeleri ile (ilk olarak fibrin) mukoza kapillerlerinden sızan plazma sayesinde birleşerek bir mukus "tıkaçı" oluşturması ile hızla onarılır (20).

Epitel onarımı ancak yüzeysel zedelenme durumlarında yeterli olabilir. Hasar derin ise mukozadaki defekti kapatmak için epitel hücreleri, fibroblastlar ve anjiogenezi içeren hücre proliferasyonu ya da rejenerasyonu gereklidir (20).

Epitel yenilenme hızı, mukoza direncini etkileyebilir. Stres sırasında mide mukozasında hücresel proliferasyonun, deoksiribonükleik ve ribonükleik asit sentezinin azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir. Böylece çalışmalarda hücre bölünmesinin uyarılması, protein ve deoksiribonükleik asit sentezinin artışı, strese bağlı gelişen ülserleri önlediği gösterilmiştir. Epidermal büyüme faktörü ve büyüme hormonu gibi maddelerin, protein ve DNA sentezini uyararak ülserleri inhibe ettikleri bildirilmektedir (22).

2.2.5. Postepitelyal Mekanizmalar, Mukozal Kan Akımı

Mukozanın bütünlüğünün sağlanmasında kan akımı, özellikle mukozada hasar varsa geri diffüze olan H^+ iyonunu ortamdan uzaklaştırmada rol oynar (1, 4, 16)

Mide ve duodenumda yüzey epitelinin altında yer alan yoğun kapiller ağ, mukoza kan akışının yüksek hızda olmasını, böylece epitel bariyerini aşabilecek maddelerin ortamdan hızla uzaklaştırılmasını sağlarken dokulara oksijen ve besin maddeleri taşır. Mukozal kan akımının kısa süreli olarak kesintiye uğramasıyla bile yüzeysel zedelenme gerçek ülserasyona dönüşür (20).

Deneysel olarak oluşturulan ülserlerde mukozal iskemi kritik patojenik faktördür. Kan akımının mukozal savunma sistemindeki rolü ile ilgili değişik görüşler mevcuttur. Bir hipoteze göre, mukozal kan akımı bir şekilde asidin dokuya girmesini önlemekte veya asidi tamponlamaktadır. İskemi durumunda, mukozal pH azalmakta buna paralel olarak tamponlama kapasitesinde de azalma meydana gelmektedir. Bu durum mukozal ATP ve diğer yüksek enerjili fosfatlarda bir açık oluşturarak, mukozal direncin azalmasına yol açmaktadır (23).

Strese maruz bırakılmış ratlarda sempatik sistemin aktivasyonu meydana gelmesi ile arteriollerin kontraksiyonu sonucu mide mukoza kan akımı azalmakta ve iskemik değişiklikler meydana gelmektedir (6, 22, 23). Bunlar başlangıçta geneldir ama daha sonra bölgesel olarak devam ederler. İskemi dokunun harabiyetine, mukus

bariyerinin ve asid-pepsin içeriğinin değişimine neden olabilir. Mukozal kan akımı değişiklikleri sonucu gelişen iskemi ve doku hasarı stres ülserinin meydana gelmesi için tetiği çeken bir faktördür (6, 22, 24). Bir grup çalışmacı tarafından ratlarda mide hasarının büyüklüğünün mukozal iskeminin şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiş ve iskeminin mide epitelindeki enerji yetersizliği ile birlikte ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir (22). Stres altındaki ratlarda mide mukoza kan akımının azalması sonucunda mide mukoza bariyeri yıkılır ve lümeninden mukoza hücreleri içine doğru H^+ iyonu geri emilimi, ülserasyona neden olacak derecede artmaktadır. Bunun sonucunda gelişen hücre içi asidoz ve azalmış mukoza kan akımının H^+ iyonlarını ortamdaki uzaklaştıramaması ülserasyona neden olmaktadır (24, 25).

Deneysel olarak ratlarda oluşturulan ülser modellerinde, mide mukozal kan akımının azaldığı ve ROS miktarının arttığı gösterilmiştir (26).

2.2.6. Postepitelyal Mekanizmalar, Mezenkimal ve İnflamatuvar Hücreler

PG'ler gastrik mukozanın korunmasında önemli rol oynar. Buna karşın aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlar PG salınımını inhibe ederek mide mukozasının kolay zedelenmesine yol açar (27).

PG'ler asit salınımını inhibe ederken, mukus ve bikarbonat sekresyonunu uyarırlar. Mukozal kan akımını arttırıp, mukozal hasar sonrası hücre rejenerasyonu hızlandırır. DÜ'li hastalarda asit ile uyarıdan sonra, mukozal PG yapımının az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara içenlerde PG düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur. NSAİİ'lar doğrudan PG sentezini önleyerek ülser oluşumuna yol açarlar (28, 29).

PG'lerin mukozal koruyucu etkileri birçok deneysel ülser modelleri üzerinde gözlenmiştir (29). PG'lerin doku koruyucu etki mekanizmaları konusunda birçok teori vardır. PG'lerin mukozal savunmanın hemen hemen her bileşenini etkileyebildiği savunulmaktadır. Örneğin, PG'lerin mukus sekresyonunu, bikarbonat sekresyonunu ve mukozal kan akımını arttırdığı, mukozal mast hücreleri ve lizozomal membranları stabilize ettiği bildirilmiştir. Endotel hasarının birçok deneysel ülser modelinde erken

bir olay olduğu gösterilmiştir. PG'lerin doku koruyucu etkilerini, n6trofil aracılı endotel hasarını 6nleyerek yaptığı d6şun6lebilir. PG'lerin E ve I serisi n6trofillerden enzim salınımını ve serbest radikal 6retimini inhibe ettiği g6sterilmiştir (29, 30).

NSAİİ ilaçlar (6rneğin indometazin); analjezik ve antienflamatuvar etkilerinden dolayı g6n6m6zde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİİ'ların kullanımına bağlı gastrointestinal yan etkiler, sanayileşmiş 6lkelerde ilaca bağlı istenmeyen olayların en yaygın olanlarından biridir. Her g6n NSAİİ alan hastaların yaklaşık %20'sinde endoskopik muayenede mide mukozal erozyonu ve 6lserine rastlanmaktadır (31). NSAİİ'in gastrik 6lser gelişimi 6zerindeki etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Bunu basit lokal veya sistemik etkilerle yapmaktadır (32-34).

IND bir indol asetik asit t6revi olup g6l6 antienflamatuvar etkiye sahiptir (32). IND hem COX-1 hemde COX-2 enzimlerini inhibe ederek, PG sentezini g6l6 bir Şekilde engeller. IND antienflamatuvar etkisinden COX-2, gastrointestinal toksik etkilerinden ise COX-1 enzim inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır (10,35). IND'nin antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra, analjezik ve antipretik etkileri de bulunmaktadır (15,36). IND 6zellikle gastrointestinal sistem 6zerine olmak 6zere, mukozal erozyon, 6lserasyon, kanama ve perforasyona yol açma gibi 6nemli yan etkileri vardır (10, 32). 6lser yapma 6zelliği 6n plana çıktığından deneysel 6lser modeli oluşturmada daha sık kullanılmaktadır (15, 37).

IND 30 ile 90 dakikada plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır. Ancak bu s6re gıda alımı ile değişebilir. IND enterohepatik sıklusa girer ve yarılanma 6mr6 uzar. Ayrıca plasentaya, s6te ve sinoviyal sıvıya geçme 6zelliğine sahiptir. İnterven6z olarak verilen IND'nin çocuklarda serobrospinal sıvıya geçtiği bildirilmiştir. IND karaciğerde, N-dekslorobenzoil indometazin, O-desmetil-N-dekslorobenzoil indometazin ve O-desmetil indometazin gibi inaktif bileşiklere d6n6řt6r6lerek metabolize edilir. Oral verilen indomatzin yaklaşık %60'ı idrarla, %40 ise safra ile ıtrah edilir ve daha sonra feçes ile atılır (38).

IND'nin toksik etkileri doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Zorunlu yüksek doz uygulamalarda olguların en az 1/3'ünde tedavinin kesilmesini gerektiren gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkar (36).

IND serebral kan akımını azaltır (39). Ayrıca santral sinir sisteminde kognitif disfonksiyon, depresyon, halüsinasyon ve psikoz gibi ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir (32, 40). IND'nin molekül yapısının serotonine benzemesi psikoz oluşturmasının sebebi olarak gösterilmektedir. IND yaşlı hastalarda psikoz riskini arttırdığı için daha dikkatli ve düşük dozlarda kullanılması tavsiye edilmektedir (38).

2.2.7. Ülser Etyolojisinde Etkili Diğer Nedenler (Bakteriyel Etki (H. Pylori), heredite vb.)

H. Pylori, mide mukozasında yerleşen gram (-), mikroaerofilik, hareketli ve spiral yapılı bir basildir (4). Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %60'ı bu bakteri ile enfektedir. Bu mikrobu taşıyanların %100'ünde gastrit gelişirken, yaşam boyu peptik ülser olma riski %15-20'dir (41). H. Pylorinin gastrik mukusu parçalayan proteolitik enzimleri de vardır. Bunlar üreaz, esteraz ve glutamiltranspeptidaz gibi enzimlerdir. Üreaz enzimi ile üreyi parçalamaları amonyum ve CO₂ açığa çıkarmasına ve alkali bir ortam oluşturarak hipergastrinemiye neden olur. Ortaya çıkan amonyumun mide mukozasında harabiyet yapıcı gücünün olduğu bilinmektedir (1, 4).

Hereditenin bazı hastalarda ülser patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bazı nadir genetik sendromlarda PÜ sık izlenir. Multipl endokrin neoplazı tip 1 bunun en tipik örneğidir. Yine bazı ailelerde yüksek serum pepsinojen 1 düzeyi otozomal dominant geçişlidir ve ülserle eşlik eder. Ancak herediter faktörlerin tüm hastalardaki rolü ve önemi tam olarak ortaya konamamıştır (2).

Ülserle diyetin ilişkisi tartışmalı olma özelliğini sürdürmektedir. Çay, kahve gibi içeceklerin mide asit salgısını artırdığı gösterilmişse de bunların ülser oluşumundaki etkisi belirgin değildir. Alkol gastrik mukozal bariyeri bozarak akut gastrik mukozal lezyonlara yol açar (21).

Gastrik boşalmada gecikme; midede gıda birikimi, dolayısı ile asit ve gastrin sekresyonunda artış ile ülser neden olabilir. Mideye reflü olan safra ve pankreatik enzimlerin boşalması da geciktiğinden, gastrik mukozal hasar, gastrit ve ülser oluşabilir (16).

Ayrıca safra reflüsü, hızlı mide boşalması, mevcut medikal hastalıklar (siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz) bazı hastalar da etyolojide rol oynayabilir (21).

Fiziksel ve psikolojik stresin hem mide asit sekresyonunu artırarak hem de mukozal savunmayı bozarak ülser oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (3, 24,42).

2.3. Ülserin Tedavisi

Gastrointestinal sistemde meydana gelen ülserlerin veya mukozal hasarların tedavisinde en çok kullanım alanı bulan ilaçlar; mukozal protektif ajanlar, H₂ reseptör antagonistleri, H⁺-K⁺ ATP az inhibitörleri vb. ilaçlardır. Tedavide başarı şansı yüksek olmakla birlikte tedaviye direnç ve yüksek nüks oranlarının varlığı araştırmacıları başka arayışlara itmıştır.

2.3.1. İlaç Tedavisi

Bu amaçla tedavide başlıca iki grup ilaç bulunmaktadır.

Asit salgısını azaltan ve saldırgan faktörleri kontrol altına alan ilaçlar. H₂ reseptör antagonistleri (Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine, Roxatidine), prostoglandin türevleri, antikolinerjik ve antimuskarinik ajanlar, gastrin reseptör antagonistleri ve H⁺/K⁺ reseptör antagonistleri (Omeprazole) bu grupta yer alır (4).

Salgılanmış asiti nötralize eden ve koruyucu faktörlerin etkisini artıran ilaçlar. Antiasitler, sucralfate, bizmut türevleri ve prostoglandinler bu grupta yer alır (4).

Ülser etyolojisinde bakteriyel ajan saptanmışsa (Hp) tedaviye uygun bir antibiyotik eklenir (Klaritromisin, Amoksisilin gibi) (16).

H₂ reseptör antagonistleri tek bir doz kullanımda bile bazal, besinle uyarılan ve gece mide salgısını %90'dan fazla azaltır. Çalışmalar bunların duodenum ve mide ülserlerinde iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur (43).

Famotidin aynı grupta yer alan bir ilaçtır. Oral 40 mg'lık dozla en yüksek antisekretuar etkisi ortaya çıkar. Bu etki dozun alımından 1-3 saat sonra başlar ve aktivitesi 10-12 saat sürer (43, 44).

2.4. Antidepresan İlaçlar

1950 yıllarından sonra antidepresan ilaçlar psikiyatri dışında da kullanılmaya başlanmıştır (15). Antidepresanların gastrointestinal sistemde oluşan gastrik ülser hastalığına karşı antiülserojen etkilerini çalışan birçok çalışma vardır (14, 15). Trisiklik antidepresanlar özellikle endojen depresyonda kullanılır, bununla beraber antidepresanların antimuskarinik etkilerinin gastrik sekresyonu azalttığı gösterilmiştir (15).

Antikolinerjik etki ile bloke olan muskarinik reseptörler başlıca ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan M1 reseptörleri özellikle asit sekrete eden parietal hücrelere etkilidir. M2 reseptörleri göz, mesane ve endokrin bezlerde bulunur. Bu nedenle ilk dönemlerde kullanılan selektif olmayan antikolinerjik antimuskarinik ajanlar asit sekresyonunu azaltmalarını yanında diğer sistemlerde de olumsuz yan etkilere sahiptir. Bunlar içerisinde prostat hipertofisinde idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, glokomda göziçi basıncında artma, gastroözefageal reflüde artma ve pilor stenozunda tablonun ağırlaşması yer almaktadır (4). Özellikle doxepin ve trimipramine gastrik sekresyonu azaltması nedeni ile gastrik ülser tedavisinde kullanılmıştır (15).

2.4.1. Sertralin

Yarım asırdan fazladır trisiklik antidepresanlar depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak konvulsiyon eşiğini düşürme (epileptojenik etkinlik), antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi yan etkileri olması başka arayışları getirmiştir (32, 43). Bu çalışmaların sonucunda trisiklik olmayan selektif serotonin re-uptake/geri emilim inhibitörleri (SSGI'ler) bulunmuştur (45, 46).

Bu gruptaki ilaçlar terapötik etkilerinin niteliği bakımından trisiklik antidepresanlara benzerler ancak istenmeyen etkileri bakımından avantajlıdır. Bu ilaçların farmakolojik olarak seçiciliği yan etkilerini azaltmaktadır (44, 45, 47). Bunlar III. jenerasyon antidepresanlar olarak da anılırlar (43).

Sertralin güçlü bir serotonin geri alım engelleyicisidir. Yüksek affinite ile serotonin geri emilim bölgelerine bağlanır. Noradrenalin ve dopamin geri emilimi üzerindeki etkisi zayıftır (45, 48). Serotonerjik, dopaminerjik, alfa ve beta adrenerjik, muskarinik, GABA, histamin, benzodiazepin ve diğer reseptörlere bağlanmaz veya affinitesi çok azdır (49, 50). Dopamin geri emilimi üzerindeki etkisiyle diğer serotonin geri alım engelleyicilerinden ayrılır. Major metaboliti olan desmetil sertralin de serotonin geri alımını engeller, bu etki doza bağlıdır (51, 52). Merkezi noradrenerjik sistem üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Merkezi beta adreno reseptörlerde down-regülasyon yapar (45).

Sertralin'in strese bağlı psikişik bozukluklarda kullanımı yaygındır ve etkinliği kanıtlanmıştır (46). SSGI'ların fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda kullanımında olumlu sonuçların alındığına dair son dönemde birçok çalışma yayınlanmıştır (53).

Günlük yaşamdaki stres sosyal yaşamda olduğu kadar tıp alanında da en önemli konu başlıklarından birisi olmuştur. Stres; karşılaşılan yeni durumlarda insanın ruhsal, bedensel sınırlarının zorlanmasıdır (54).

Psikolojik stres anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların başlaması ve seyrinde önemli bir role sahiptir (54, 55).

Streste artan corticotropin releasing hormon (CRF)'a bağlı olarak katekolamin düzeyinin arttığı labaratuvar hayvanlarında deneysel olarak gösterilmiştir (56). Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır. Bu olay, stresin hastalıkların patojenezindeki rolünün serbest radikal üretimiyle ilgili olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir (18, 55). Literatürde sertralin'in beyinde oluşturulan oksidatif strese karşı antioksidan etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (57, 58).

Fiziksel ve psikolojik stresin hem mide asit sekresyonunu artırarak hem de mukozal savunmayı bozarak ülser oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (3, 24, 42).

2.5. Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar

Reaktif oksijen ürünleri son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Bunların doku hasarı ile sonuçlanan, ülser gibi pek çok klinik tablonun patojenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Oksijen radikallerini nötralize eden sistemlere de antioksidanlar denir.

2.5.1. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalleridir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları sonucu genellikle hidroksil radikalleri meydana gelir. Oksijen molekülünün elektronları iki tanesi eşleşmemiş olacak şekilde dağılmıştır. Bu yüzden oksijen bazen bir diradikal olarak değerlendirilmektedir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken, radikal olmayan maddelerle ise nispeten daha yavaş

tepkime vermesini sağlar. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çok sayıda reaktif ürün oluşmasına rağmen son indirgenme ürünü su'dur (12).

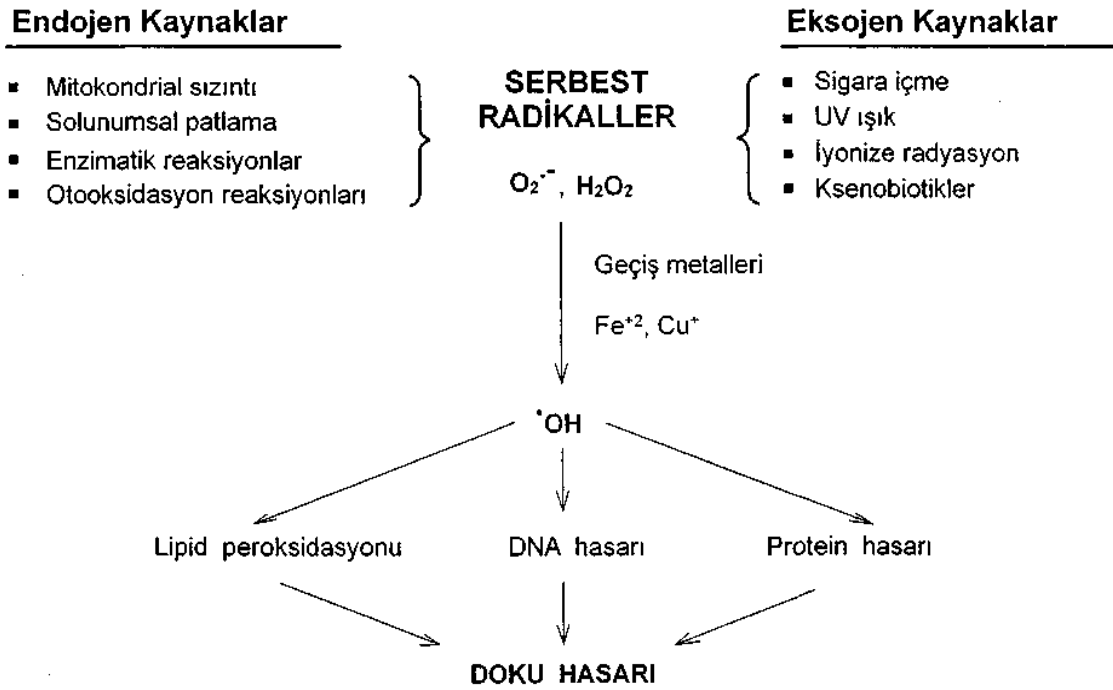
Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen, bir diradikal (biradikal) olarak değerlendirilir. Moleküler oksijen, biradikal doğasının bir sonucu olarak yüksek derecede reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturma eğilimindedir. ROS, normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalı (OH^{\cdot})'dir (25, 59).

Organizmada reaktif oksijen ürünleri, belirli düzeye kadar savunma sisteminde görev alırlar, çoğunluğu endojen antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılırlar. Bu hassas oksidan-antioksidan dengenin bozulması patofizyolojik olaylara neden olur ve "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Serbest oksijen ürünlerinin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı arasındaki dengenin bozulması sonucu doku hasarı oluşturabildikleri başlıca organlar arasında mide, ince barsaklar, kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, akciğer ve beyin sayılabilir (59).

Reaktif oksijen ürünlerinin sıklıkla oluştuğu durum postiskemik doku travmasıdır (25). Son yıllarda strese bağlı mide ülserleri gelişiminde de reaktif oksijen ürünlerinin rol oynadığı bildirilmiştir (6, 19). Çeşitli çalışmalarda oksidatif stres varlığında mide dokusu hücrelerinde membran akıcılığı ve geçirgenliği artmakta, membran bütünlüğü bozulmakta ve sonuçta mide dokusunda ülserasyon meydana gelmektedir (9).

İnsanlarda tüm aerobik hücrelerde üretilen oksijen türevli serbest radikaller süperoksit ve hidroksil ve bu radikallerin kaynakları veya ürünü olan singlet oksijen (1O_2) ve hidrojen peroksit pek çok zararlı etkiye sahiptir. Buldukları ortamda fizyolojik sınırlar içinde detoksifiye edilemezlerse biyolojik sistemler üzerine toksik etki yaparlar. Toksik etkileri protein inaktivasyonu, DNA hasarı ve lipid peroksidasyonuna sebep olarak hücrenin yapısal ve fonksiyonel aktivitelerini oksidatif hasara uğramasıdır (Şekil 2) (60).

Serbest oksijen radikalleri hücre membranında tüm biyomolekülleri etkiler. Biomoleküller içinde bu etkilenmeye en hasas lipidlerdir. Etkilendiklerinde lipid peroksidasyonu zinciri başlar. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Polidoymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve bu otokatalitik reaksiyon sonucu lipid peroksit, lipid alkol ve aldehitler gibi istenmeyen yan ürünler oluşur (12, 59).



Şekil 2: Serbest Radikallerin Önemli Kaynakları Ve Nihai Etkileri (60).

2.5.2. Antioksidanlar

Oksijen, aerobik yaşam sürecinde mutlak suretle bulunması gerekli bir molekül olmasına rağmen, aerobik şartlarda hücreler reaktif oksijen türlerinin tehdidi altında kalmaktadırlar. Bunlar ise insan vücudundaki antioksidan sistemlerce büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir (59).

Organizmada, fizyolojik ve metabolik süreçlerin sonucu olarak reaktif oksijen türleri üretilmekte ve zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşmaktadır. Hücrelerde bu olaylara karşı oksidanları toksik olmayan moleküllere çeviren, bu şekilde organizmayı oksidatif hasardan koruyan enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu savunma sistemlerine genel adıyla “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” denmektedir (61, 62).

Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda substratın oksidasyonunu geciktiren veya önleyen tüm maddelerdir ki bu oksidanların direkt etki ile inaktivasyonunu ifade eder. Bir başka deyişle peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek lipid peroksidasyonunu inhibe eden ve/veya reaktif oksijen türlerini tutan maddelerdir (8, 61, 63).

Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca dört şekilde gösterirler. Bunlar;

- 1- Oksidanları tutarak toksik olmayan ürünlere dönüştürme işlemi. Daha çok antioksidan savunma enzimlerince yapılır.
- 2- Serbest radikal zincir tepkimelerinin sonlandırılması. Oksidanlara bir H^+ aktararak etkisizleştirmek buda enzimatik olmayan savunma sistemlerinden vitaminler ve flavonoidler gibi bileşiklerce yapılır.
- 3- Hasar onarıcı sistemler. Hücrede DNA için onarım mekanizmaları ve okside olmuş yağ asitlerini zar lipidlerinden uzaklaştıracak mekanizmalardır.
- 4- Metal sekestrasyonu; bu daha çok metal iyonlarının oksidan moleküllere ya da protein yapılarına bağlanarak olası zincir reaksiyonlarının engellenmesi ile oluşmaktadır (61, 64).

Antioksidan moleküller doğal (endojen) antioksidanlar ve doğal olmayanlar (eksojen, ilaçlar) olmak üzere iki genel grupta incelenirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılan antioksidanlar hücrelerin hem sıvı hem de membran kısmında bulunurlar. Enzimatik olmayan savunma sistemleri, serbest radikalleri enzimatik olmayan tepkimelerle radikal ve toksik olmayan şekillere çevirirler. Bunların çoğu radikale bir hidrojen atomu (bir elektronla birlikte) vererek serbest

radikali nötralize eden antioksidanlardır. Doğal enzimatik antioksidanlar başlığı altında glutatyon S-transferaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz sayılabilir. Doğal enzimatik olmayan antioksidanlar arasında transferrin, seruloplazmin, ürik asit, bazı vitaminler, karotenoidler ve fenolik yapılar gibi moleküller sayılabilir. Doğal olmayan ilaç etkili antioksidanlara ise mannitol, trimetozidin, barbitüratlar ve indapamid örnektir (12, 65).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) temin edilen ve ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen toplam 36 adet erkek Sprague Dawley türü rat kullanılarak yapıldı. Ratlar deney öncesi randomize 4 gruba ayrıldı ve normal oda sıcaklığında (22 °C) standart şartlar altında beslenip muhafaza edildi.

Tez kapsamındaki deneyler Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. Laboratuvarlarında, biyokimyasal analizler Tıp Fakültesi, Biyokimya AD.'nda yapıldı.

Çalışmada indometazin ülser testi; indometazin ile uyarılan ve gastrik hasar oluşturulan (ülserli) doku üzerine sertralin'in antiülserojen etkileri Guidobono ve ark. (66)'nın tanımladığı yöntem esas alınarak araştırıldı.

Randomize 4 gruba ayrılan ratlar çalışma öncesi 24 saat aç bırakıldı, daha sonra;

Setralin grubu (Grup 1, n=18) : Bu gruptaki ratların 6'sına 10 mg/kg, 6'sına 20 mg/kg ve 6'sına 40 mg/kg'dan setralin oral yolla (gavajla), 5 dakika sonra tüm ratlara indometazin (25 mg/kg) oral yolla (gavajla) verildi.

Famotidin grubu, (Grup 2, n=6): 20 mg/kg Famotidin oral yolla (gavajla), 5 dakika sonra indometazin (25 mg/kg) oral yolla (gavajla) verildi.

İndometazin grubu, (Grup 3, n=6): 25 mg/kg indometazin oral yolla (gavajla) verildi.

Sham grubu (sağlıklı), (Grup 4, n=6): Yalnız serum fizyolojik verildi.

Uygulamalardan 6 saat sonra yüksek dozda anestezi madde (thiopental sodium, 50 mg/kg) kullanılarak ratlar sakrifiye edildi. Ratların mideleri çıkarıldı ve büyük kurvatur boyunca açılarak serum fizyolojik ile yıkandı. Makroskopik olarak mide incelendikten sonra mide dokuları biyokimyasal incelemeler için -20 °C'de saklandı.

Sertralin'in antiülserojen etkileri makroskopik ve biyokimyasal analizler yapılmak suretiyle belirlendi. Biyokimyasal analizler mide dokusunda oksidan ve antioksidan

parametrelerin ölçümü ile yapıldı. Eksi 20 °C’de saklanan dokuların biyokimyasal analizleri en geç 3 gün içinde yapıldı.

Mide dokusunun makroskobik incelenmesi: Gastrik lezyonların belirlenmesi için ratların mideleri, büyük kurvatur boyunca açılarak serum fizyolojik ile yıkandı. Daha sonra ülser sayısı ve alanları belirlendi. Belirlenen alanların genişlikleri milimetrik kağıt kullanılarak bir büyüteç yardımıyla ölçüldü.

Mide dokusunun biyokimyasal incelenmesi için numunelerin hazırlanması: Çalışmanın bu aşamasında çıkarılan her bir mideden 0,2 gr. tartıldı. Mideler sırasıyla MPO tayini için % 0.5’lik HDTMAB (% 0.5 hegzadesiltrimetil amonyum bromid) içeren pH=6 olan potasyum fosfat tamponu, MDA tayini için % 1.15’lik potasyum klorür çözeltisi, diğer ölçümler için pH=7.5 olan fosfat tamponu içinde 2 ml’ye tamamlanarak buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra +4 °C’de 10000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı analiz numunesi olarak kullanıldı.

Mide dokusu homojenatlarından elde edilen süpernatantlarda literatürde tanımlandığı gibi MDA (67), tGSH (68) spektrofotometrik olarak düzeyleri ölçüldü, SOD (69), GST (70) ve GPx (71) spektrofotometrik yöntemle enzim aktiviteleri tayin edildi.

Deneylerden elde edilen sonuçlar “ortalama değer ± standart sapma” ($\bar{x} \pm SD$) olarak ifade edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi “one-way variance analyzes” (ANOVA) testi kullanılarak belirlendi. Takibinde Fisher’s post-hoc LSD (least significant differences) yapıldı. Tüm istatistiksel işlemler “ SPSS for Windows, 13.0” istatistik programında yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen 36 rat kullanıldı. Deney süresince grupların hiçbirinde rat ex olmadı.

4.1. İndometazin Ülser Testi Bulguları

Makroskobik incelemede, indometazin almış bütün gruplarda ratların midelerinde ülser meydana geldiği görüldü. Ülser odakları bütün mide yüzeyine dağılmış halde, farklı sayı ve çapta, yuvarlak, oval ve düzensiz mukozal defektlerden oluşmaktaydı. Ülserlerin sınırları belirgindi ve ülserli alanlarda kabarıklık görüldü.

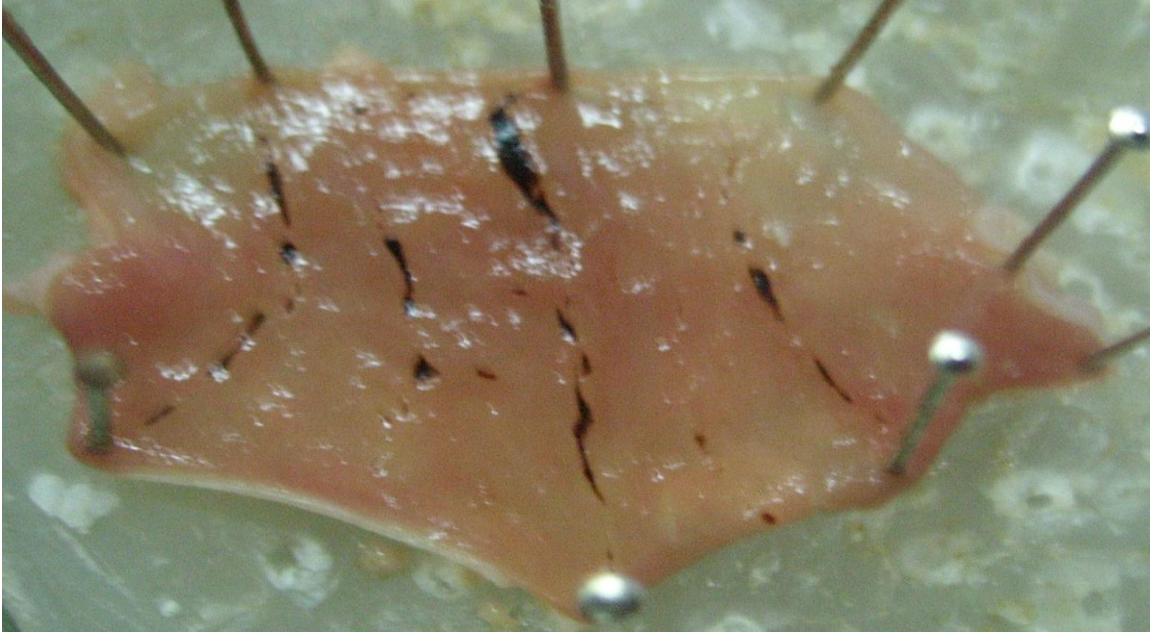
İndometazin alan gruplarda ratların midelerinde meydana gelen ülser alanları ortalamaları; sertralin grubunda, 20 mg/kg sertralin verilen ratlarda ortalama ülser alanı 14 mm² idi. Bu değer 10 mg/kg ve 40 mg/kg sertralin alan ratlara göre daha düşüktü. Ayrıca antiülser etki % 57.6 olarak saptandı ve sertralin alan diğer ratlara göre daha yüksekti (Resim 1). Bu değerler indometazin grubu ile karşılaştırıldı ve saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). Famotidin grubunda ortalama ülser alanı 0.98 mm², antiülser etki % 97 olarak saptandı (Resim 2). Bu değerler indometazin grubu ile karşılaştırıldı, saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). İndometazin grubunda ortalama 33 mm² ülser alanı saptanırken, Sham grubunda ülserli alan saptanmadı (Resim 3, 4). Gruplarda saptanan sonuçlar tablo 2 ve grafik 1’de verildi.



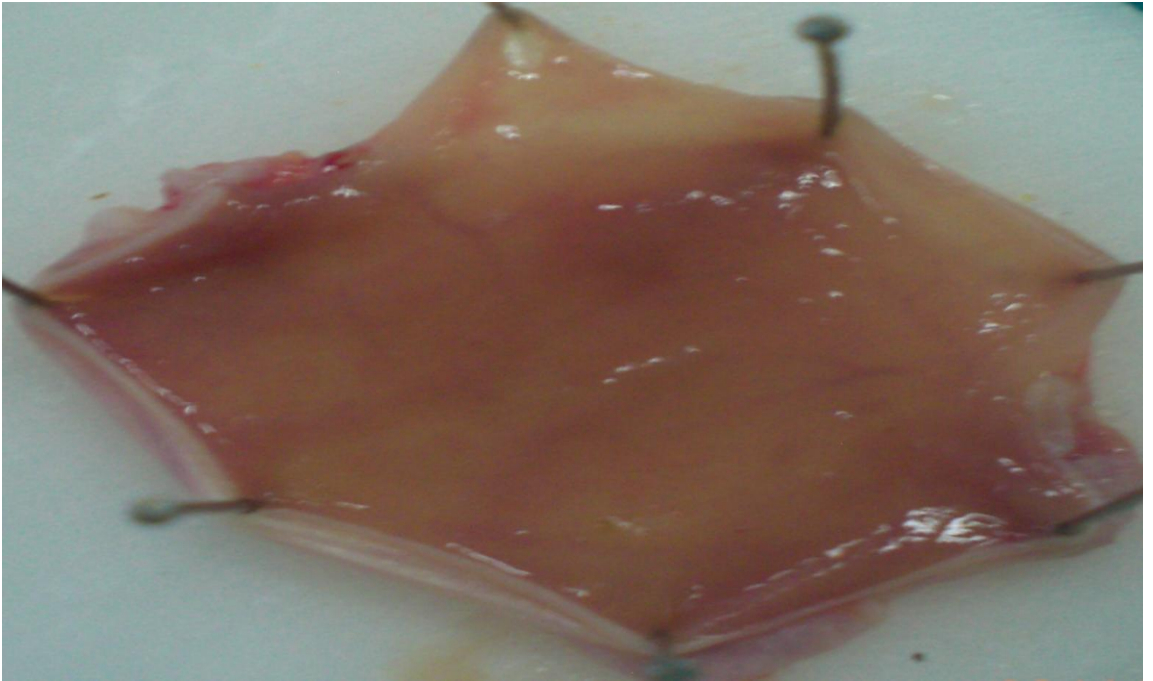
Resim 1: Sertralin Grubu Ratlarda Hasarlı Mide Mukozasının Makroskopik Görünümü (20 mg/kg sertralin alan ratlar).



Resim 2: Famotidin Grubu Ratlarda Hasarlı Mide Mukozasının Makroskopik Görünümü (20 mg/kg Famotidin alan ratlar).



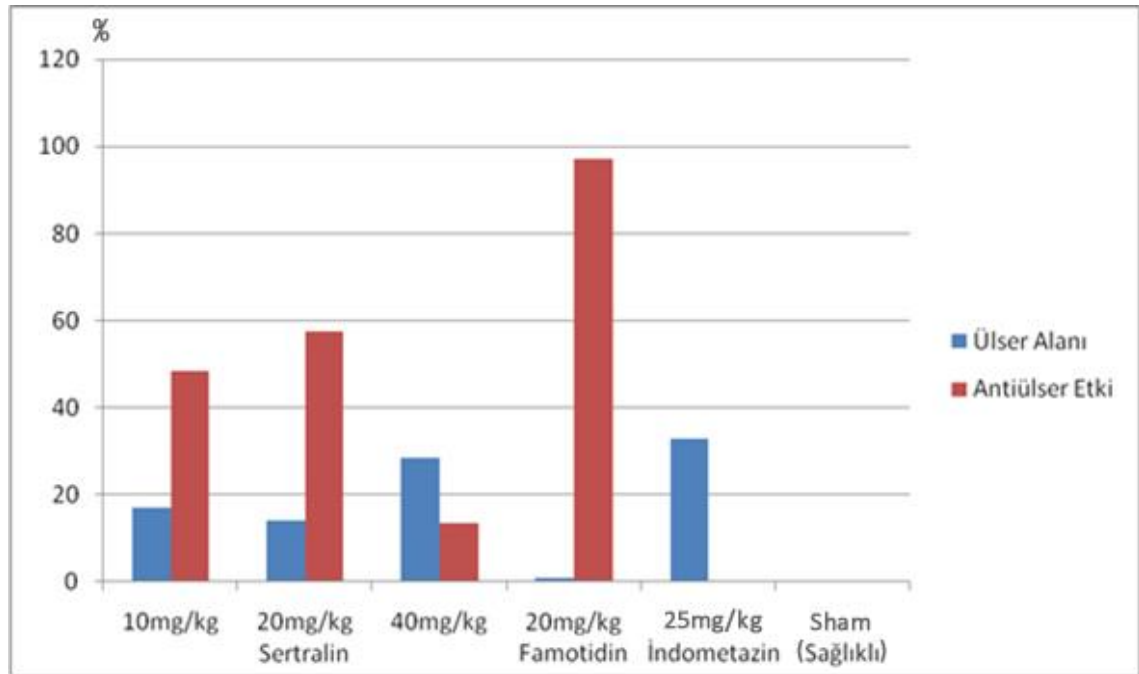
Resim 3: İndometazin Grubu Ratlarda Hasarlı Mide Mukozasının Makroskopik Görünümü (25 mg/kg indometazin alan ratlar).



Resim 4: Sham Grubu Ratlarda Hasarsız Mide Mukozasının Makroskopik Görünümü.

Tablo 2: Tüm Gruplarda Saptanan Ülser Alanı ve Antiülser Etkinin Toplu Sonuçları.

İlaç	Doz (mg/kg)	Hayvan sayısı (n)	Ülser alanı (mm ²)	Antiülser etki %	P
Sertralin	10	6	17±3.4	48.5	<0.0001
	20	6	14±4.3	57.6	<0.0001
	40	6	28.5±1.8	13.6	<0.05
Famotidin	20	6	0.98±0.2	97	<0.0001
İndometazin	25	6	33±3.9	-	-
Sham (Sağlıklı)	-	6	0.0±0.0	-	-

**Grafik 1: Tüm Gruplarda Saptanan Ülser Alanlarının ve Antiülser Etkinin Grafikselleştirilmesi.**

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

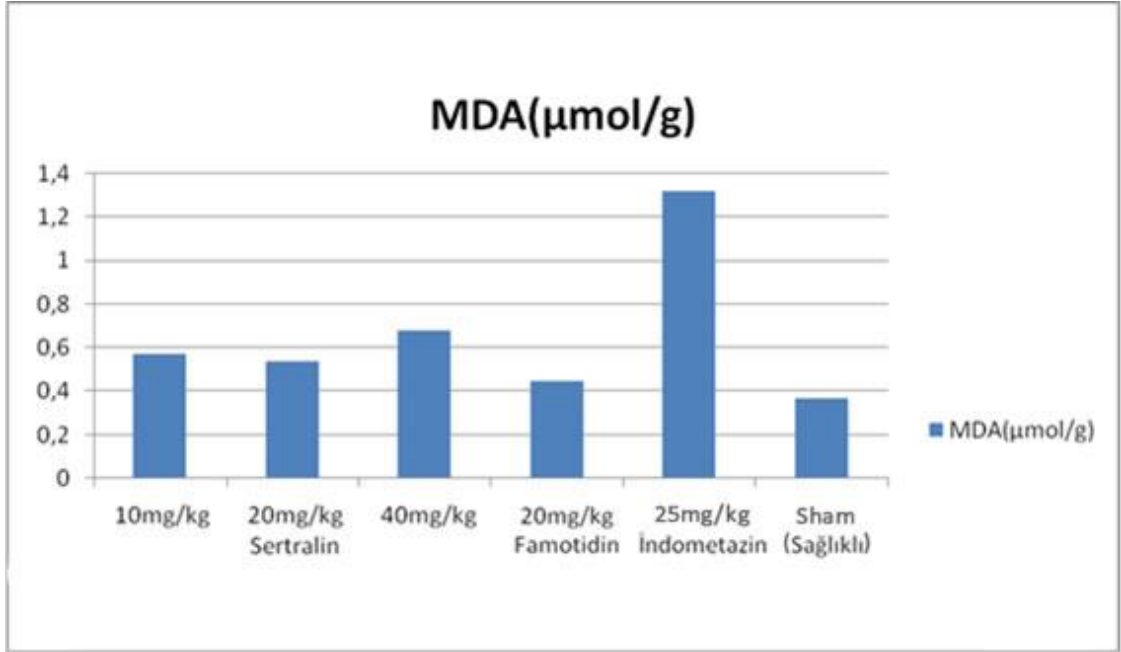
4.2.1. MDA ve tGSH düzeyleri:

Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA Sham grubundaki ratlarda ortalama 0.37 $\mu\text{mol/g}$ ile en düşük, indometazin grubunda ise ortalama 1.32 $\mu\text{mol/g}$ ile en yüksek düzeyde saptandı. Bu iki grubun MDA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$). Sertralin grubunda, MDA düzeyinde en yüksek değer 40 mg/kg sertralin alan ratlarda 0.68 $\mu\text{mol/g}$ olarak saptandı. İndometazin grubu MDA düzeyi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Famotidin grubunda ise MDA düzeyi, sham grubu düzeyine yakın olmakla birlikte ortalama 0.45 $\mu\text{mol/g}$ idi ve bu düzey de İndometazin grubu MDA düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı idi ($p<0.0001$).

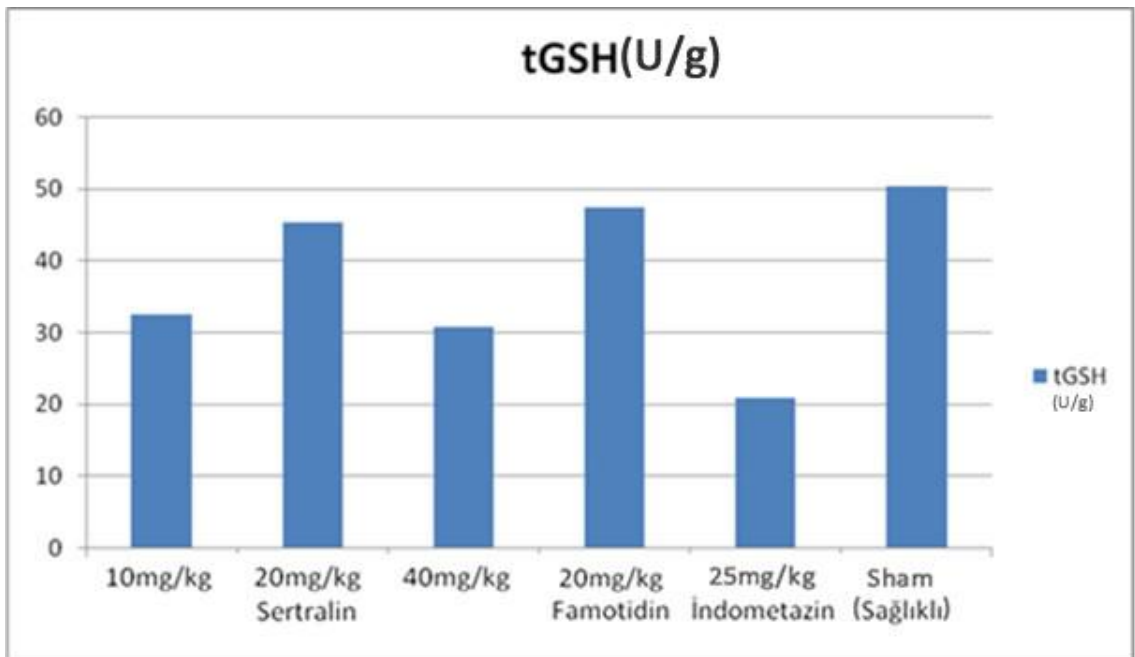
Antioksidan etkiye sahip tGSH düzeylerinde ise sham grubunda ortalama 50.5 U/g ile en yüksek iken, indometazin grubunda ortalama 20.83 U/g idi. Bu gruplar arasında tGSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Sertralin grubunda en yüksek tGSH düzeyi 20 mg/kg sertralin alan ratlarda ortalama 45.31 U/g olarak saptandı. Famotidin grubunda ise ortalama tGSH düzeyi 47.53 U/g idi. Bu iki tGSH düzeyi indometazin grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Gruplarda saptanan MDA ve tGSH düzeyleri tablo 3'te, grafik 2 ve 3'te verildi.

Tablo 3: Gruplarda Saptanan Ortalama MDA ve tGSH Düzeyleri.

İlaç	Doz (mg/kg)	MDA ($\mu\text{mol/g}$)	P	tGSH (U/g)	p
	10	0.57±0.14	<0.0001	32.6±2.6	<0.02
Sertralin	20	0.54±0.05	<0.0001	45.31±6.6	<0.0001
	40	0.68±0.09	<0.0001	30.81±6.4	<0.05
Famotidin	20	0.45±0.07	<0.0001	47.53±13.48	<0.0001
İndometazin	25	1.32±0.15	-	20.83±4.69	-
Sham (Sağlıklı)	-	0.37±0.92	<0.0001	50.5±7.88	<0.0001



Grafik 2: Gruplarda Saptanan MDA Düzeylerinin Grafikselsel Gösterimi.



Grafik 3: Gruplarda Saptanan tGSH Düzeylerinin Grafikselsel Gösterimi.

4.2.2. SOD, GST ve GPx enzim aktivitesi :

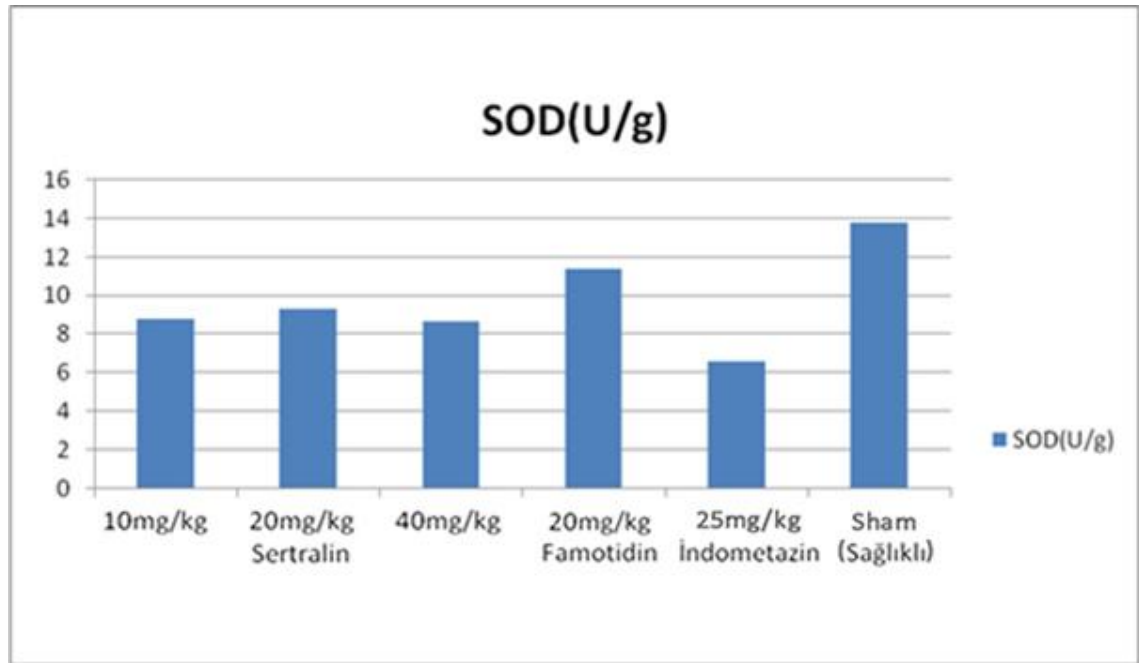
Antioksidan etki göstergesi olan SOD enzim aktivitesi sham grubunda en yüksek 13.80 U/g iken indometazin grubunda en düşük ve 6.6 U/g idi (Grafik 4). Bu gruplardaki SOD enzim aktiviteleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Sertralin grubunda en düşük SOD enzim aktivitesi, 40 mg/kg sertralin alan ratlarda 8.7 U/g olarak saptandı. İndometazin grubu SOD enzim aktivitesi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Famotidin grubunda ise SOD enzim aktivitesi 11.4 U/g ölçüldü ve indometazin grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$).

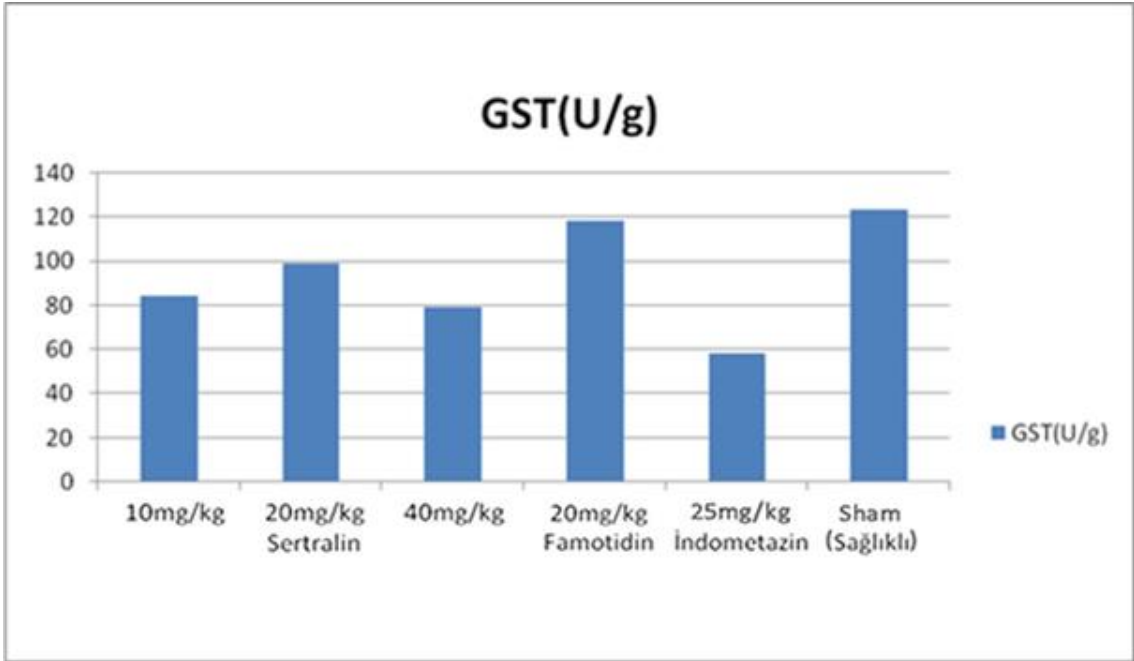
Bir diğer antioksidan etki göstergesi olan GST enzim aktivitesi sham grubunda en yüksek 123.4 U/g iken indometazin grubunda en düşüktü ve 58.1 U/g olarak ölçüldü (Grafik 5). Bu gruplardaki GST enzim aktiviteleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Sertralin grubunda en düşük GST enzim aktivitesi 40 mg/kg sertralin alan ratlarda 79.3 U/g olarak saptandı. Bu grup ile indometazin grubu GST enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Famotidin grubunda ise GST enzim aktivitesi 118.7 U/g idi ve indometazin grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$).

Antioksidan bir enzim olan GPx enzim aktivitesi sham grubunda en yüksek 81.08 U/mg iken indometazin grubunda en düşük ve 16.5 U/mg idi (Grafik 6). Bu gruplardaki GPx enzim aktiviteleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Sertralin grubunda en düşük GPx enzim aktivitesi 40 mg/kg sertralin alan ratlarda ve 29.1 U/mg olarak saptandı. İndometazin grubu GPx enzim aktivitesi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Famotidin grubunda ise GPx enzim aktivitesi 78.7 U/mg idi ve indometazin grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Gruplarda saptanan SOD, GST ve GPx enzim aktiviteleri tablo 4'te verildi.

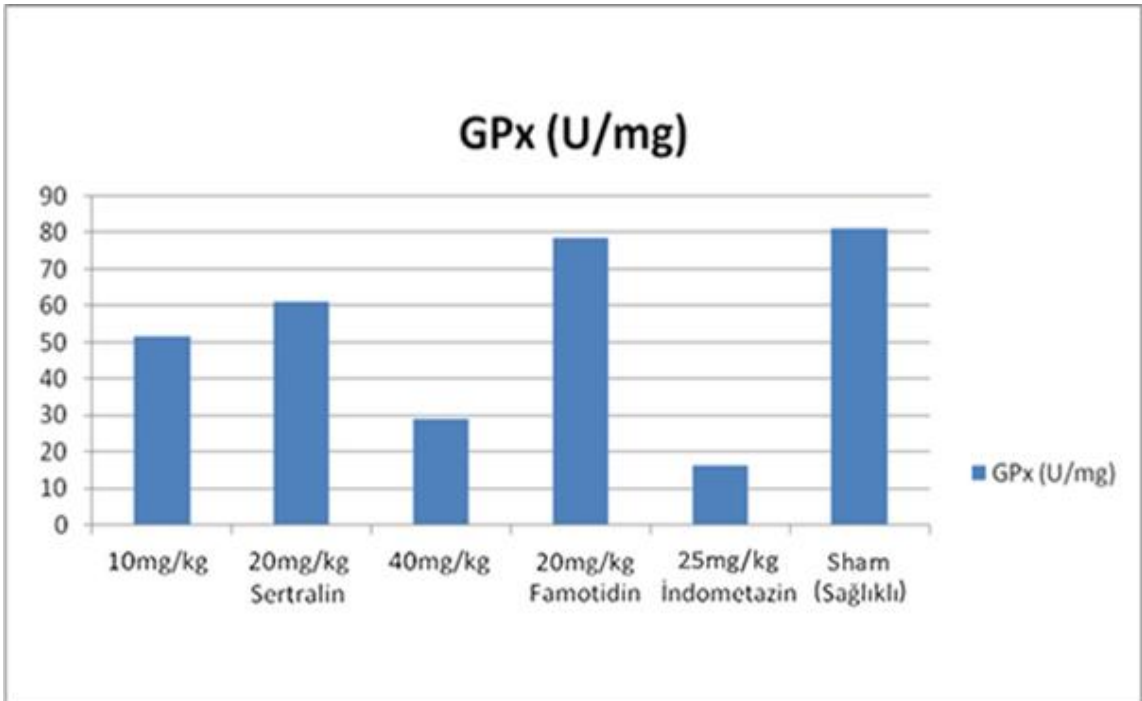
Tablo 4: Gruplarda Saptanan Ortalama SOD, GST ve GPx Enzim Aktiviteleri.

İlaç	Doz (mg/kg)	SOD (U/g)	P	GST (U/g)	P	GPx (U/mg)	P
Sertralin	10	8.8±1.0	<0.01	84.5±8.9	<0.0001	51.9±9.3	<0.0001
	20	9.3±0.7	<0.01	99.4±8.5	<0.0001	61.1±3.0	<0.0001
	40	8.7±0.8	<0.01	79.3±9.4	<0.01	29.1±6.2	<0.01
Famotidin	20	11.4±1.2	<0.0001	118.7±16.4	<0.0001	78.7±11.1	<0.0001
İndometazin	25	6.6±1.9	-	51.8±5.8	-	16.5±2.7	-
Sham (Sağlıklı)	-	13.8±1.5	<0.0001	123.4±5.23	<0.0001	81.08±9.46	<0.0001

**Grafik 4: Gruplarda Saptanan SOD Enzim Aktivitelerinin Grafikselsel Gösterimi.**



Grafik 5: Gruplarda Saptanan GST Enzim Aktivitelerinin Grafikselsel Gösterimi.



Grafik 6: Gruplarda Saptanan GPx Enzim Aktivitelerinin Grafikselsel Gösterimi.

5. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin (özellikle mide ve duodenum) birçok yerinde mukozal hasar ve daha ileri bir durum olan ülser oluşumu günümüzde hala ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada tüm insanların %5-10'u hayatlarının bir döneminde bu problemle karşılaşmaktadır (1). Bu durumun ülkemiz insanı için de geçerli olduğu kanaatindeyiz.

Bu patolojik durumların bilinen veya bilinmeyen birçok nedeni vardır. Mide asit salgısının fazla olması, kontrolsüz ilaç kullanımı, psişik stres bilinenlerden bazılarını oluşturur. Cerrahi işlem geçiren veya yoğun bakımda kalan hastalarda sık olarak karşımıza çıkmaktadır (72, 73). Mukozal hasar ve ülser oluşumunda, gastrointestinal mukozayı koruyucu faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması önemli rol oynar (2-4).

Kontrolsüz ilaç kullanımı bu dengeleri bozan en önemli faktörler arasında yer almaktadır. NSAİİ'lar dünyada en çok reçete edilen, ağrı, ateş ve enflamasyon tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardandır (74). Bununla birlikte bu ilaçlar gastrointestinal sistem üzerine özellikle gastrik mukozal erozyon, ülserasyon, kanama ve perforasyon gibi değişik yan etkileri vardır (34). NSAİİ'lar siklooksijenaz (COX-1,2) enzimini bloke ederek tedavide faydalı olan etkilerini ortaya koyarlar. NSAİİ'ların COX-2 enzimini bloke ederek organizmada sentezlenen prostoglandin seviyesinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Prostoglandin seviyesinde azalma gastrointestinal sistemde mukozal erozyonların gelişmesine yol açar (75, 76). İndometazin de prostoglandin sentezini inhibe ederek mukozal hasara sebep olur (75, 77). Bilinen bu ülser yapıcı etkisinden dolayı, çalışmada ülser modeli oluşturmak için indometazin kullanılmıştır. Sham grubunda ülser alanı saptanmazken en geniş ülserli alan indometazin grubunda saptandı ve 33 mm² idi (Resim 3, 4). Bu değer diğer gruplarda saptanan ülserli alanlardan anlamlı derecede büyüktü (p<0.0001).

Sık karşılaşılan bu patolojilere karşı birçok ilaç kullanılmış ve birçok hasta da cerrahi işleme tabi tutulmuştur. Seksenli yıllarda H₂ reseptör antagonistleri ve daha sonra

proton pompa inhibitörlerinin keşfedilmesi ile tedavide büyük başarılar elde edilmiştir. Tedavide cerrahi işlemler artık yalnız komplikasyon meydana gelen durumlarda uygulanmaktadır. Çünkü bu yeni ilaçlarla mide asit salgısı etkin bir şekilde kontrol altına alınabilmektedir. H₂ reseptör antagonistlerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda bütün H₂ antagonistleri etkin bulunmakla beraber Famotidin diğerlerine göre birçok çalışmada daha üstün bulunmuştur. Ayrıca bu ilacın uzun dönem yan etkileri de daha az olarak saptanmıştır (78-80). Ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar proton pompa inhibitörleridir (PPI). Bu iki ilacı karşılaştıran çalışmalarda PPI ile tedavi edilen hastalarda daha az ülser kanaması ve daha az cerrahi müdahale ihtiyacı söz konusu iken, maliyet açısından Famotidin ile tedavi daha iyi bir alternatif olarak bildirilmektedir (74, 81, 82). Bunun yanı sıra bu iki grubun etkinlikleri bakımından aralarında fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (83, 84). Çalışmada ülseri önleyici olarak Famotidin kullanıldı ve anti ülser etkinliği %97 olarak saptandı (Grafik 1). Famotidin anti ülser etkinliği diğer gruplarda saptanan oranlara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.0001) (Tablo 2).

Yüksek etkinliğe sahip bu ilaçlara rağmen tedaviye direnç, komplikasyon ve nüks gelişmesinin önlenmesinde arzulanan sonuçlar elde edilememiştir. Dahası, ilaçlar arasında bu açıdan fark olmadığı da bildirilmektedir (82). Bu sebepler araştırmacıları kombine veya başka ilaç kullanımına itmiştir. Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların kombine edilmesinin yararlılığı kanıtlanmış değildir (85). Bugün ülser tedavisinde kullanılan ilaçların başka ilaçlarla kombine kullanımına özellikle HP pozitifliği olan veya tedaviye çok dirençli olan vakalarda başvurulmaktadır. HP pozitifliğinde eradikasyon tedavisinden sonra tekli tedavi ile devam edilir. Buna rağmen hastaların şikayetleri tam ve kalıcı olarak çözülememektedir. Hastalar, tedavide yetersizlik veya özellikle zeminde olabilecek başka bir nedenden dolayı basamak tedavisine alınmaktadır (86).

Enterik sinir sistemi ile santral sinir sistemi doğrudan birbirini etkilemektedir. Örneğin stres faktörü varlığında salınan nöropeptit ve nörotransmitterlerin gastrointestinal sistemi uyarması ile değişik gastrointestinal cevapların ortaya çıktığı bilinmektedir (87). Bu da GİS disfonksiyonu ile fizikoemosyonel durum arasında bir

mekanizmanın varlığını destekler (88). Depresyonlu hastaların hem gastrointestinal ülser oluşumundan, hem de psişik ve somatik şikayetlerden yakındığı değişik çalışmalarda ortaya konmuştur (86, 89). Bu konudaki klinik çalışmalar anksiyolitik ve antidepresan ilaçların kullanımının ülserli hastalarda faydalı olduğunu göstermiştir (42, 86). Bu amaçla ülserin basamak tedavisinde değişik antidepresanlar kullanılmıştır.

Trisiklik antidepresanlar özellikle endojen depresyon tedavisinde faydalıdır. Antidepresanlar sinir uçlarında nörepinefrin ve serotonin geri alımını güçlü bir şekilde engeller (86). Ayrıca değişik çalışmalarda antidepresanların önemli antiülser etkiye sahip olduğu saptanmıştır (90-93). Otake ve ark. (86) bir antidepresan olan amityptiline'in fonksiyonel dispeptik şikayetleri giderilemeyen hastaların tedavisine ilave edilmesinin faydalı olacağını bildirmiştir. Bununla birlikte antidepresanların bir çok gastrointestinal yan etkileri de bilinmektedir (94).

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) depresyon ve anksiyete gibi stresle ilgili pek çok psikiyatrik bozuklukta tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, beyinde serotonin düzeyinin düşmesi ile affektif agresyon meydana geldiği, uyku düzeninin, beslenme alışkanlığının ve ağrı duyarlılığının bozulduğu gösterilmiştir. Tersine, beyin serotonin düzeyinin artması ise agresif davranışları azaltmaktadır (87).

Bir SSGI olan sertralin santral norepinefrin ve dopamin fonksiyonlarını çok az etkilemesi; kolinerjik, histaminerjik ve alfa adrenerjik reseptörlere çok az bağlanması ile trisiklik antidepresanlardan ayrılır. Bu zellikleri ile trisiklik antidepresanlardan daha az yan etkiye sahiptir (95, 96). Bilinen yan etkilerinin az olması nedeni ile çalışmada bu antidepresan ajan kullanıldı. Ülser oluşturulmuş ve sertralin alan tüm ratlarda antiülserojenik etkisi görüldü. Bu etki düşük dozlarda daha fazla olma eğilimi göstermekle beraber 20 mg/kg da en yüksek olarak saptandı (Resim 1). Tüm dozlarda saptanan antiülser etki indometazin grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark iyileşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı idi (40 mg/kg dozunda $p < 0.05$). 20 mg/kg sertralin alan ratlarda sağlanan %57.6 antiülser etki, Famotidin grubunda sağlanan %97 antiülser etkiden az olmakla beraber tüm dozlarda sağlanmış olması sertralinin antiülser etkisinin

olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile tedaviye dirençli hastalarda 2 ve 3. basamakta antidepressan kullanılacaksa, sertralin bu yönü ile bir alternatif oluşturabilir.

Antidepressanların hangi mekanizma ile antiülserojenik etkilerini ortaya çıkardığı tam olarak bilinmemektedir. Sen ve ark. (86) değişik ülser modelleri üzerindeki çalışmalarında eikozanoitlerin ülser gelişimi üzerinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada indometazinle oluşturulmuş ülser üzerine antidepressanların etkisinin lipooksijenaz enzim inhibisyonu yolu ile olabileceği sonucuna varmışlardır. Naito ve ark. (97) indometazinle oluşturulmuş gastrik ülser üzerine lipid peroksidasyon ürünü olan serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Genel görüş olarak; stres, alkol, NSAİİ'ler ve özellikle de iskemi-reperfüzyon ile ilişkili gastrik mukozal hasarda oksijen kökenli serbest oksijen radikalleri patojen faktördür (9, 29). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada indometazinle oluşturulan mukozal hasar mekanizmasında lipid peroksidasyonu ürünü göstergesi ve antioksidan değişimi araştırıldı.

Canlı organizmaların normal hücrel metabolik reaksiyonları ile H_2O_2 , O_2^- ve OH gibi reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkar. Stres altındaki organizmada reaktif oksijen radikallerinin üretimi artmakta ve antioksidan enzim aktiviteleri düşmektedir (98). Çalışmada da değerlendirmeye alınan parametrelerde buna benzer değişiklikler saptandı (Tablo 3- 4). Oksijen radikallerinin üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki denge fizyolojik sınırlar dışına çıktığında zararlı etkileri ortaya çıkar.

Deney modelinde ülserle bağlı meydana gelen lipid peroksidasyon göstergesi olarak ratların mide dokularında MDA düzeylerine bakıldı. Sham grubu MDA düzeyine bakıldığında organizmada normal şartlarda mevcut olduğunu görüyoruz. Fizyolojik düzey olarak değerlendirildiğinde diğer tüm gruplarda MDA artmıştır (Grafik 2). Bu artış beklendiği gibi en çok indometazin grubunda ($1.32 \mu\text{mol/g}$) oldu. Sertralin grubundaki artış Famotidin grubundan yüksek olmakla beraber en az 20 mg/kg sertralin alan ratlarda ($0.54 \mu\text{mol/g}$) gözlemlendi. Bu değer indometazin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azdı ($p < 0.0001$). Elde edilen bu değerler deneysel düzeneğin lipid peroksidasyonunun artmasına yol açtığını, verilen ilaçlarla lipid

peroksidasyonunun azaltıldığını göstermiştir. Veriler etki mekanizmasının oksidan - antioksidan değişikliği ile olduğunu desteklemektedir.

Akut gastrik mukozal hasarlara karşı korunmada endojen antioksidan savunma mekanizmalarının oldukça önemli olduğu ileri sürülmektedir (18). Organizmada meydana gelen serbest oksijen radikalleri hemen ortamdan uzaklaştırılmazlarsa, biyolojik sistemlere toksik etki yaparlar. Toksik etkileri ile protein inaktivasyonuna, DNA hasarına ve daha fazla lipid peroksidasyonuna sebep olarak hücrenin yapısal ve fonksiyonel aktivitelerini bozarlar. Organizmalar oksijen radikallerinin toksisitesini ve doku hasarını önlemek için hem enzimatik hem de enzimatik olmayan savunma mekanizmalarına sahiptir (99). tGSH, SOD, GST ve GPx bu olumsuz etkileri önlemede görev alan önemli antioksidanlardır (42, 65). Bu maddeler dokularda normalde belli miktarda bulunur (12).

Çalışmada bu parametrelerdeki değişiklikler araştırıldı. Yoshikawa ve ark. (100) indometazinin lipid peroksidasyonunu arttırarak ve GPx aktivitesini azaltarak gastrik mukozal erozyona yol açtığını bildirmişlerdir. Tripeptit yapıda olan tGSH, özellikle insan ve rat gastrik mukozasında yüksek konsantrasyonda bulunur, doğal bir süperoksit radikali toplayıcısıdır ve hücrenel bütünlüğün devamı için gerekli olan protein-tiol gruplarını oksidasyona karşı korur (9). Çalışmada da tGSH düzeyinin sham grubuna göre tüm diğer gruplarda azaldığı saptandı (Grafik 3). En çok azalma indometazin grubunda (20.83 U/g) saptanırken, sertralin grubunda 20 mg /kg sertralin alan ratlarda, 45.31 U/g olarak ölçüldü. Bu dozda sertralin alan ratların antioksidan aktivitelerinin Famotidin grubuna yakın olduğu görülmektedir.

SOD enzimatik savunma mekanizmalarını oluşturan enzimlerden biridir. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek süperoksit oksijen radikallerinin hücrelere olan zararlarını bloke eder (63). Çalışmada elde edilen sonuçlar daha önceki çalışmalarda saptandığı gibi, NSAİİ'lerin SOD enzim aktivitesini ratların mide dokularında düşürdüğü yönündedir (9, 99). Çalışmada sham grubuna göre diğer gruplarda SOD enzim aktivitesinde düşme saptandı (Grafik 4). En çok düşme indometazin grubunda (6.6 U/g) iken en az düşme Famotidin grubunda (11.4 U/g) görüldü. Sertralin alan

ratlarda 20 mg/kg dozda düşme en azdı ve 9.3 U/g idi. İndometazin grubu ile farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Veriler SOD ile ilgili savunma mekanizmasının devreye girdiğini dolayısı ile enzim aktivitelerinde azalma meydana geldiğini desteklemektedir. Bu da SOD'un oksidatif hasarı önleyerek gastrik mukozal yaralanmayı azaltmada rol oynadığını düşündürmektedir.

GST'nin antioksidan etkisinden sorumlu, aerobik organizmaların ürettiği zararlı maddeleri detoksifiye eden birçok izoenzim şekli vardır. GST izoenzimleri GSH'nın reaksiyonlarını katalize eder (101). GST'lerin katalitik ve katalitik olmayan fonksiyona sahip olması ve tüm canlı hücrelerde bulunması hayati öneme sahip olduğunu gösterir (12). Çalışmada tüm gruplarda GST enzim aktivitesinde azalma saptandı (Grafik 5). En büyük azalma saptanan indometazin grubuna (51.8 U/g) göre diğer gruplardaki azalma daha azdı, ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$). Sertralin grubunda en az düşüş 20 mg/kg sertralin alan ratlarda (99.4 U/g) saptandı. Bütün bu veriler sertralin için optimal dozun 20 mg/kg olduğunu desteklemektedir.

Diğer bir antioksidan etkiye sahip GPx enzim aktivitesinde de diğer antioksidanlardaki değişikliklere benzer değişiklikler saptandı (Tablo 4). Takeuchi ve ark. (102) ratların mide dokularında indometazin verilmesinden sonra SOD, GSH ve GPx enzim aktivitelerinde düşüş olduğunu göstermiş oldukları gibi bu çalışmada da bu enzim aktivitelerinde düşüş saptandı (Grafik 6). GPx enzim aktivitesinde yine en büyük düşüş indometazin grubunda (16.5 U/g) saptandı. Famotidin grubundaki değerlerin sham grubundaki değerlere yakın olması ile birlikte daha düşük idi. Diğer antioksidanlarda da buna benzer değişiklikler saptanmış olması Famotidin'in etkin bir şekilde dokularda oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını engellediğini, antioksidan mekanizmaları koruduğunu dolayısı ile ülser gelişimini etkin bir şekilde önlediğini göstermektedir. Yine GPx enzim aktivitesinde sertralin grubunda en az düşüşü 20 mg/kg sertralin alan ratlarda olduğu saptandı. Enzim aktivitesinde meydana gelen değişiklikler indometazin grubu ile yapılan karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Bu veriler GPx enziminin etkisinin de diğer enzimlerde saptanan etki mekanizmasına benzer olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde mukozal erozyonlara NSAİİ'nin aşikar olarak neden olduğu görülmektedir. Ayrıca toplumda gastrik erozyonların temelinde büyük olasılıkla NSAİİ'nin kontrolsüz ve yaygın olarak kullanılması yatmaktadır. NSAİİ ve diğer faktörlere bağlı olarak oluşan mukozal hasarların veya ülserlerin tedavisinde H₂ reseptör antagonistleri ve PPI'lar güncelliklerini korumaktadırlar. Etkin tedavilere rağmen dirençli vakalar ve nöksler halen problem olmaktadır. Araştırmacılar hastalığın zemininde bilinmeyen veya fark edilemeyen olası nedenlere yönelik araştırmalarını halen sürdürmektedir. Olası nedenlerin başında hastaların psişik yönü önem arz etmektedir. Bu da toplumda yaygın olan depresyonun mukozal hasarların etyolojisinde önemli rölünün olabileceğini düşündürmektedir. Uzun süreli tekli veya kombine tedaviye rağmen halen süren hastalık durumunda hastanın psişik durumu önem kazanmaktadır. Böylece basamak tedavisi ile hastaların psişik sorunlarının çözümü tedaviye olumlu katkılar sağlayabilir.

Çalışma verileri mukozal hasarın organizmada belirgin bir oksidatif strese yol açtığını göstermektedir. Bunun bir göstergesi olan MDA, bu çalışmada normal gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Organizmada oksidatif stres olduğunda buna karşı mevcut savunma mekanizmaları da harekete geçmektedir. Çalışmada da oksidatif strese karşı savunma oluşturan antioksidanların değişim gösterdiği saptandı. Strese maruz kalan gruplarda antioksidan savunma mekanizmaları göstergelerinden değerlendirmeye alınan tGSH düzeyinde; SOD, GST ve GPx enzim aktivitelerinde azalmalar saptandı. Oksidatif stres göstergesi MDA'daki değişim sham grubuna göre indometazin grubunda en yüksek iken, etkinliği araştırılan sertralin grubunda ise 20 mg/kg sertralin alan ratlarda en az idi. Dolayısı ile mukozal hasar tedavisinde sertralin'in bu dozda kullanılması oksidatif stresi azaltarak tedavide olumlu katkı sağladığını düşündürmektedir. Antioksidan savunma mekanizmalarında yer alan tGSH düzeyinde; SOD, GST ve GPx enzim aktivitelerine benzer şekilde sham grubuna göre azalma olduğu ve bu azalmanın 20 mg/kg sertralin alan gruptaki ratlarda en düşük olduğu belirlendi. Bu da kullanılan ilaçlara bağlı olarak oksidan-antioksidan mekanizmaların etkilenmesi mukozal hasarın derecesini değiştirebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak mide mukozal hasarların tedavisinde 20 mg/kg dozunda sertralin'in faydalı etkilerinin olduğu ve bu olumlu etkilerin organizmada meydana gelen oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan mekanizmaları harekete geçirerek meydana getirmiş olabileceği kanaatine varıldı. Ancak sertralin'in klinikte bu amaçla kullanılabilmesi için geniş prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çeşitli nedenlere bağlı olarak gastrointestinal sistemde meydana gelen mukozal hasar ve peptik ülserler dünyada ve ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunudur.
2. Birçok etkin ilaca rağmen tedaviye direnç ve hastalığın nüksü yüksek oranda meydana gelmektedir.
3. Problem hastaların tedavisi için bilimsel çalışmalar ve ilaç denemeleri devam etmektedir. Antidepresanlarla ilgili çalışmalar bunlardan yalnızca biridir.
4. Çalışmada mukozal hasarların tedavisinde, sertralinin 20 mg/kg dozunda faydalı etkilerinin olduğu saptandı.
5. Sertralin'in mukozal hasar önleyici etkilerinin muhtemelen organizmada oluşan oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan mekanizmaların daha etkin kullanılmasını sağlayarak göstermektedir.
6. Hastaların sertralin'i bu amaçla kullanmasından önce randomize prospektif klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ashley S, Evoy D, Daly J. Stomach. In Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC (eds). Principles of Surgery Seventh Edition. New York: McGraw-Hill, 1999: 933-997.
2. Vale DJ. Peptic ulcer disease and related disorders. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS (eds). Harrison's 15 th edition Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 2001: 1649-1665.
3. Silen W, Merhav A, Simson NL. The pathophysiology of stress ulcer disease. World J Surg 1981; 5: 165-174.
4. Akpınar H, Söytürk M, Şimşek İ . Gastrointestinal sistem hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K (editörler), İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1512-1530.
5. Jainu M, Devi SSC. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: Role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. Chem Biol Interact 2006; 161: 262-270.
6. Tandon R, Khanna HD, Dorababu M, et al. Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. Indian J Physiol Pharmacol 2004; 48: 115-118.
7. Madamanchi RN, Marschall R. Oxidative stress, antioxidants and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2005; 24: 29-38.
8. Valko M, Moncol J, Mazur M, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39: 44-84.
9. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. J Ethnopharmacol 2006;103: 59-65.
10. Dengiz GO, Odabaşoglu F, Halici Z, et al. Gastroprotective and antioxidant effect of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. J Pharmacol Sci 2007;105: 92-104.

11. Jainu M, Devi S. Antioxidant effect of methanolic extract of solanum nigrum berries on aspirin induced gastric mucosal injury. *Indian J of Clin Biochem* 2004;19: 57-61.
12. Ayas BK. Deneysel olarak ülser oluşturulan ratlarda Lobaria Pulmonaria (L) Hoffm isimli likenlerden elde edilen metanol ekstratlarının antioksidant enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum 2007
13. Nomura K, Maeda N, Kuratani K, et al. Sulpiride specifically attenuates psychological stress-induced gastric lesion in rodents. *Jpn J Pharmacol* 1995; 68: 33-39.
14. Dursun H, Bilici M, Albayrak F, et al. Antiulcer activity of fluvoxamine in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. *BMC Gastroenterology* 2009; 36: 1-10.
15. Dursun H, Albayrak F, Bilici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of opipramol on indomethacin-induced ulcers in rats. *The Pharmaceutical Society of Japan* 2009; 129: 861-869.
16. Gönen Ö, Dicle O, İltter T . Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K (editörler). *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş kitabevi, 1996: 923-1066.
17. Pappas TN. The stomach and duodenum. Sabiston DC, Lyerly HK (eds). *Textbook Of Surgery*. New York: WB Saunders, 1999: 847-860.
18. Çelik G. İndometazin, selekoksib ve meloksikam'ın sıçanlarda mide ve karaciğer dokusu MDA, GSH, MPO ve eritrosit MDA, GSH ve NO seviyelerine etkisi; selekoksib, meloksikam ve ranitidin'in indometazin uyarımlı gastrik ülserlere antiülser etkileri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2004
19. Canoruç N, Çiçek R, Atamer A, et al. Protective effect of vitamin E selenium and Allopurinol against stress-induced ulcer formation in rats. *Türk J Med Sci* 2001; 31: 199-203.
20. Gitnick G. Peptic ulcer diseases and treatment. Çeviri: Artun Ş. *Peptik ülser hastalığının tanısı ve tedavisi*. İstanbul: Turgut yayıncılık ve tic aş, 1997: 1-76.

21. Aydınlı B. Sildenafil Sitrat (Viagra)'nın indometazinle oluşturulan ülser modelinde mukozal koruyucu etkisinin omeprozolle karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2003
22. Erkasap N. Vazoaktif intestinal peptid (VIP)' in sıçanlarda stresle oluşturulmuş mide ülserleri üzerine koruyucu etkisi. Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Kasım 1997
23. Geus WP, Lamers WH. Prevention of stress ulcer bleeding: A review. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 32-41.
24. Jiang P, Chang L, Tang SC, et al. Protective role of metallothionein in stress-induced gastric ulcer in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2739-2743.
25. Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 1-12.
26. Padma P, Chansouria J P N, Khosa R L. Effect of some indigenous drugs on cold immobilization stress induced gastric ulcer. *Phytotherapy Research* 1998; 12: 127-128.
27. Kataoka H, Horie Y, Koyama R, et al. Interaction between NSAID and steroid in rat stomach. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1366-1375.
28. Botting RM. Cyclooxygenase: past, present and future. A tribute to John R Vane. *J Ther Bio* 2006; 31: 208-219.
29. Saika M, Ueyama T, Senba E. Prostacyclin analog prevents stress-induced expression of immediate early genes and gastric mucosal lesion in the rat stomach. *Life Sci* 1999; 64: 235-240.
30. Radi ZA, Khan NK. Effect of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract. *Exp Toxicol Pathol* 2006; 58: 163-173.
31. Hooper L, Brown TJ, Eliot RA, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 1-10.
32. Katzung GB ed. *A lange medical book*. Çeviri: Özüner Z, Süzer Ö. Temel ve klinik Farmakoloji. İstanbul: Barış Tıp Kitabevi, 1996: 596-610.

33. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. Çeviri editörü: Ünal S. İstanbul: Güneş kitabevi, 2006: 807-837
34. Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 691-703.
35. Suleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep 2007; 59: 247-258.
36. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton LL, ed: Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Companies, 2006: 695-696.
37. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. Gut 2000; 47: 527-532.
38. Polat B. Sıçan mide dokusunun indometazin toksisitesine karşı adaptasyonu. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, 2009
39. Seideman P, Arbin M. Cerebral blood flow and indomethacin drug levels in subjects with and without central nervous side effects. Br J Clin Pharmacol 1991; 109: 1173-80.
40. Rothermich NO. An extended study of indomethacin. I Clinical Pharmacology JAMA 1996; 195: 531-536.
41. Özer B, Serin E, Coşar A, ve ark. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile ranitidin, bizmut sitrat, lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2004 ; 3: 125 -128.
42. Magni G, Salmi A, Paterlini A, et al. Psychological distress in duodenal ulcer and acute gastroduodenitis, A controlled study. Dig Dis Sci 1982;27:1081-1084.
43. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık San ve Ltd Şti, 1995: 1879-1919.

44. Mycek MJ, Harvey RA, Champe CP eds. Pharmacology. Çeviri: Oktay Ş. Lippincott's illustrated review serisinden Farmakoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri ltd şti, 1998: 233-245.
45. Heimke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitor. Pharmacol Ther 2000; 85: 11-28.
46. Yüksel N. Psikofarmakoloji, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998: 122-175.
47. Eker SS, Akaya C, Akgöz S ve ark. Majör depresif bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16: 153-163.
48. Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: A review of its effects on intraocular pressure. Curr Neuropharmacol 2008; 6: 293-310.
49. Hariri AG, Ceylan ME. Depresyonda ilaç tedavisi: Özgül Serotonin Gerilim Engelleyicileri. Duygudurum Dizisi 2003; 7: 339-345.
50. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 217-225.
51. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. Mayo Clin Proc 2001; 76: 511-527.
52. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases and glucuronyl transferases in human; an in vitro study. Drug Metab Dispos 2005; 33: 262-270.
53. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 76-82.
54. Tuğrul CD. Stres ve depresyon. Psikiyatri Dünyası 2000; 4: 12-17.
55. Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Age related differences in stress-induced neurobehavioral responses in rats: modulation by antioxidants and nitrenergic agents. Behav Brain Res 2008; 194: 86-91.
56. Dumlu K, Cimilli C. Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14: 301-310.

57. Kumar P, Kumar A. Possible role of sertraline against 3-nitropropionic acid induced behavioral, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2009; 33: 100-108.
58. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S ve ark. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006; 26: 598-603.
59. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rölü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Dergisi* 2005; 3: 30-39.
60. Antmen ŐE. Beta talasemide oksidatif stres. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 2005
61. Çandar T. İntakt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyonlu pençe dokusunda oksidan ve antioksidan parametrelerin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum 2007
62. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biokimya Dergisi* 2006; 31: 51-56.
63. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science and Medicine* 2002; 1: 1-14.
64. Turna G. Ehrlich asit solid tümör modeli oluşturulmuş farelerde thymus sipyleus ve taurinin karaciğer MDA, Glutatyon, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkisi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2008
65. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *American Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
66. Guidobono F, Ticozzi PC, Sibilina BF, et al. Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 581-586.
67. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.

68. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.
69. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
70. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249:7130-9.
71. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
72. Stollman N, Metz CM, Pathophysiology And Prophylaxis Of Stress Ulcer In Intensive Care Unit Patients. *J Crit Care* 2005; 20: 35-45.
73. Silen W. Experimental models of gastric ulceration and injury. *Am Physiol*, 1988; 255: 395-402.
74. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 4: CD002296.
75. Kataoka H, Horie Y, Koyama R, et al. Interaction between NSAID and steroid in stomach safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in stomach. *Dig Dis Sci* 2000; 132; 134-143.
76. Miller T. Protective effects of prostoglandins againts gastric mucosal damage: current knowledge and mechanism. *Am J Physiol* 1983; 235: 601-623.
77. Suleyman H, Akcay F, Altinkaynak K. The effect of nimesulid on the indomethacin and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Res* 2002; 45: 155-158.
78. Berardi RR, Tankanow RM, Nostrant TT. Comparison of famotidine with cimetidine and ranitidine. *Clin Pharm*1988; 7: 271-284.
79. Langtry HD, Grant SM, Goa KL. Famotidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapetic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989; 38: 551-90.
80. Rohner HG, Gugler R. Treatment of active duodenal ulcers with famotidine. A double-blind comparison with ranitidine. *Am J Med* 1986; 81: 13-6.

81. Laterre PF, Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients. A randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. *Crit Care Med* 2001; 29: 1931-1935.
82. Leontiadis GI, McIntyre L, Sharma VK, et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD002094.
83. Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 111-115.
84. Haruma K, Kamada T, Manabe N. Are proton pump inhibitors really superior to famotidine in Japanese ulcer patients?. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1059-1063.
85. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding: A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 44-45.
86. Sen T, Abdul Salam CA, Pal S, et al. Effect of Amitriptyline on Gastric Ulceration. *Blackwell Science Fundamen Clin Pharm* 2002; 16: 311-315.
87. Otaka M, Jin M, Odashima M, et al. New Strategy of Therapy for Functional Dyspepsia Using Famotidine, Mosapride and Amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 42-46.
88. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999; 45: 6-16.
89. Süleymen H, Cadırcı E, Albayrak A, et al. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 318-324.
90. Aguwa CN, Ramanujam TR. Antiulcer effects of trimipramine using various laboratory models. *Jap J Pharmacol* 1984; 36: 125-129.
91. Haga K, Osuga K, Nakanishi A, et al. Antiulcer activity of clotiazepam in rats. *Jpn J Pharmacol* 1984; 34: 381-387.
92. Sen T, Abdul Salam CA, Pal S, et al. Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids. *Life Sci* 2006; 66: 325-330.

93. Gabry KE, Chrousos GB, Rice KC, et al. Marked supression of gastric ulcerogenesis and intestinal responses to stres by a novel class of drogs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 474-483.
94. Janice Ma, Vaillancourt R, Pharm D, et al. Association between antidepressant use and prescribing of gastric acid supressants. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 178- 184.
95. Marico H, Hiroto M, Tetsijı Y, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *Journal of Gastroenterology* 2005; 40: 1036-1042.
96. Dumlu K, Cimilli C, Erken Yaşam Stresörlerinin Norobiyolojik Sonuçlari. *Türk Psikiyatri dergisi* 2003;14: 301-310.
97. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, et al. Role of oxygen radical and lipidperoxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 30-34.
98. Çelebi F, Yılmaz I, Aksoy H, et al. Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury in obstructive jaundaice in rats. *J Int Med Res* 2004; 32: 400-405.
99. Basivireddy J, Jacop M, Ramamoorthy P, et al. Indomethacin-induced free radical-mediated in the intestinal bursh border membranes. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 683-695.
100. Dengiz Özbakış G, Odabaşoğlu F, Halici Z, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 94-102.
101. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, et al. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. Relation to gastric hypermotility. *Digestion* 1991; 49: 175-184.
102. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut* 1993; 34: 732-737.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

“SERTRALİN’İN DENEYSEL OLARAK İNDOMETAZİNLE
OLUŞTURULAN MİDE MUKOZAL HASARI ÜZERİNE ETKİSİ”

Dr. Ahmet AKBAŞ

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 03.12.2004

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 19.01.2010

Uzmanlık Sınav Tarihi : 19.01.2010

Tez Danışmanı : Prof Dr. Fehmi ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Durkaya ÖREN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN

Jüri Üyesi : Prof Dr. Fehmi ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Yılmaz AKSOY

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Atilla EROĞLU

Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

OCAK 2010
ERZURUM