

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ÜLSER OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN İZOLE MİDE DÜZ KASINDA
NİTRERJİK SİSTEMİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ
Dr. Nurçin TEKELİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Z.Sevim ERCAN

ANKARA
MART 2009

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ÜLSER OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN İZOLE MİDE DÜZ KASINDA
NİTRERJİK SİSTEMİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ
Dr. Nurçin TEKELİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Z.Sevim ERCAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından G.Ü.ET-06.076
proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA
MART 2009



TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI (TIP) Anabilim Dalı'nda PROF.DR. SEVİM ERCAN danışmanlığında, Doktora öğrencisi NURÇİN TEKELİ tarafından hazırlanan “ DENEYSEL ÜLSER OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDIN İZOLE MİDE DÜZ KAINDA NİTERJİK SİSTEMİN ROLÜ “ konulu tez savunmasını yapmak üzere 27.03/2009 tarihinde saat 14.00 da Anabilim Dalı Başkanlığı'nda toplanan jüri, yapılan tez savunma sınavı sonucunda Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin 27 (2-d) maddesi gereğince, tezin;

☐ Oybirliği

☒ Oyçokluğu ile,

☒ Başarılı olduğuna,

☐ Düzeltilmesine,

☐ Reddine, karar vermiştir.

Gereğini saygılarımızla arz ederiz.

Tez hakkında Düzeltme veya Red kararının gerekçeleri

Üye
PROF.DR. YUSUF SARIOĞLU

Üye
PROF.DR. DENİZ ERBAŞ

Üye
PROF.DR. SEVİM ERCAN

Üye
DOÇ.DR. CANAN ULUOĞLU

Üye
PROF.DR. EMİNE DEMİREL YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER, GRAFİKLER	v
TABLolar	vii
SEMBOLLER, KISALTMALAR	vii
ÖNSÖZ	viii
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	5
2.1. Midenin Fizyolojisi	5
2.2. Gastrik Ülser Fizyopatolojisi	9
2.2.1. Mide Asit Sekresyonunun Düzenlenmesi	9
2.2.2. Gastroduodenal Doku Hasar Oluşum Mekanizması	12
2.2.3. Gastroduodenal Doku Hasarında Etyolojik Faktörler	14
2.3. Mukoza Direnci Oluşturan Başlıca Faktörler	19
2.3.1. Mukozal Kan Akımı	19
2.3.2. Mide Asidi	22
2.3.3. Bikarbonat ve Mukus Sekresyonu	23
2.3.4. Prostaglandinler	23
2.4. Nitroerjik Sistem	25
2.4.1. Gastrointestinal Sistemde Nitrik Oksit'in Mediyatör Rolü	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Mide Fundus Dokusunun Hazırlanması	29
3.2. Deney Protokolü	31

3.2.1. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları Üzerinde L-NAME' in Etkisi.....	32
3.2.2. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları Üzerinde Sildenafil'in Etkisi.....	32
3.2.3. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları L-Arjinin Etkisi.....	33
3.2.4. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda SNP Gevşeme Yanıtı.....	33
3.2.5. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda Papaverin Gevşeme Yanıtı.....	33
3.3. Deneylerde Kullanılan Solüsyon ve Maddeler.....	34
3.4. Bulguların Sunuluşu ve İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerinde L-NAME' in Etkisi.....	38
4.2. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerinde Sildenafil'in Etkisi.....	41
4.3. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerinde L-Arjinin'in Etkisi.....	44
4.4. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda SNP Gevşeme Yanıtı.....	45
4.5. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda Papaverin Gevşeme Yanıtı.....	47
5-TARTIŞMA	48
6-SONUÇ	55
7-ÖZET.....	56
8-SUMMARY	58
9-KAYNAKLAR.....	60

10- EK: ETİK KURUL KARARI

11- ÖZGEÇMİŞ

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Sayfa No

Şekil 1. Sindirim sisteminin düzenlenmesinde hormonların etkileri.....11

Şekil 2. Direkt ve adaptif sitoproteksiyon.....24

Şekil 3. NSAI-Kontrol grup sıçanlarda ülser karşılaştırılması36

Şekil 4. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-NAME'in (10-6-10-4 M) etkisi.....38

Şekil 5. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde Sildenafil'in (10 -8 -10 -4 M) etkisi.....41

Şekil 6. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-Arjinin (10 -6 -10 -4 M) etkisi.....44

Grafik 1. Sıçan izole mide fundusu düz kasında 80 mM KCL ile oluşan kasılma cevaplarının gruplar üzerine etkisi: (Kontrol -48 saat açlık-ülser; n=5, n=8, n=6).....37

Grafik 2. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-Name'in farklı konsantrasyonlarının (10 -7-6-5-4 M) gruplar üzerinde kontraksiyonları arttırıcı etkisi: kontrol-48 saat açlık (*p<0.05, n=6, n=7); kontrol-ülser (p > 0.05, n=6, n=7); 48 saat açlık-ülser, (*p<0.05,n=7,n=7).....40

Grafik 3. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde Sildenafil 'in farklı konsantrasyonlarının (10 -8 -10 -4 M) gruplar üzerinde kontraksiyonları azaltıcı etkisi: (Kontrol-48 saat açlık ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$); (kontrol-ülser ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$); (48 saat açlık-ülser, ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$	43
Grafik 4. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-Arjinin'in farklı konsantrasyonlarının (10 -6 -10 -4 M) gruplar üzerinde kontraksiyonları azaltıcı etkisi: (Kontrol-48 saat açlık ($p > 0.05$, $n=7$, $n=8$);(Kontrol-ülser ($p > 0.05$, $n=7$, $n=9$); (48 saat açlık-ülser, ($p > 0.05$, $n=8$, $n=9$).....	45
Grafik 5. Kontrol-48 saat açlık-ülser gruplarında SNP (10-8 -10-4M) aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi. (Kontrol- $p > 0.05$, $n=5$) , (48 saat açlık- $p > 0.05$, $n=5$), (ülser- $p > 0.05$, $n=9$).....	46
Grafik 6. Kontrol - 48 saat açlık-ülser gruplarında Papaverin (10-6 -10-4M) doz aracılı gevşeme yanıtları. (Kontrol- $p > 0.05$, $n=7$), (48 saat açlık- $p > 0.05$, $n=6$), (ülser- $p > 0.05$, $n=7$).....	47

KISALTMALAR

CGRP	Calcitonin gene-release peptit
dk	Dakika
EAU	Elektriksel Alan Uyarısı
g	Gram
Hz	Hertz
L-NAME	N-nitro-L-arginine metil ester
M	Molar
mM	Milimolar
ms	Milisaniye
NANK	Nonadrenerjik-Nonkolinerjik
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSAİ	Non steroid anti inflamatuvar
PG	Prostaglandin
s	Saniye
SNP	Sodyum nitro purissiyat
Ü	Ünite
V	volt

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

Doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında gösterdikleri hoşgörü, yardım ve destekleri için değerli hocam Prof. Dr. Sevim Ercan'a,

Doktora eğitimim sırasında emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Yusuf Sarıoğlu'na, Prof. Dr. Hakan Zengil'e, Prof. Dr. Çimen Karasu'ya ve tüm Farmakoloji anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tez izleme komitesinde yer alan değerli hocam Prof. Dr. Deniz Erbaş'a

Tez çalışması sırasında yardım ve desteklerini gördüğüm başta Gökçe Sevim Öztürk ve Mert Vural olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma ve değerli destekleri için sevgili aileme içten teşekkürlerimi sunarım.

1- GİRİŞ

Deneysel ülser oluşturmak amacı ile kullanılan modellerden birisi NSAİİ' lerdir. NSAİİ'lerin erozyondan (*mukoza hasarı*), ülserle (*muskularis mukozaya uzanan hasar*) kadar, geniş çeşitlilikte mukozal hasarı indüklediği bildirilmiştir (1).

Erozyonlar genel olarak fundusta bulunur, hızlı şekilde gelişir ve iyileşirler (2). Bunun aksine, ülserler genellikle antrumda ortaya çıkarlar, daha uzun bir gelişim süreleri vardır ve uzun süre varlıklarını sürdürebilirler. Bununla birlikte en önemli risk, ülserin kan damarlarını tahrip etmesi ve ölümcül kanama olasılığı ortaya çıkarmasıdır (3).

Deneysel araştırmalar, tipik olarak süperfisyal olan ve penetran ülserlerin nadir şekilde görüldüğü, NSAİİ kaynaklı fundus hasarı üzerinde yoğunlaşmıştır (4).

NSAİİ ların mide mukozasını bozması ve bu arada PGI_2 ve PGE_2 sentezini inhibe ederek bu koruyucu faktörlerin düzeyini ve mide mukozasında kan akımını azaltmaları mukoza ile direkt temasları halinde daha fazla olmaktadır.

Gastrik ve intestinal ülserasyona neden olan en önemli mekanizma, NSAID lerin prostoglandin (PG)-siklooksijenaz enzim sistemini inhibe etmesidir. Siklooksijenaz inhibisyonu ile NSAID lerin doğrudan veya dolaylı olarak araşidonik asidin diğer metabolitleri olan *lökotrienler (LT)* ve *5-lipoksijenaz (5-LO)* ürünlerin oluşmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. PG üretiminin inhibisyonunun mukozal hasarın gelişmesiyle doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (4, 5).

Çeşitli güçlü topikal iritanlar ve zararlı ajanlara karşı midenin kendisini; bilhassa koruyucu mukus ve bikarbonat salgısı, mukosal hidrofobisite, gastrik mikrosirkülasyon, gastrik mukozada koruyucu prostaglandinlerin sentezi, mukoza sülfidrillerinin miktarındaki artış ve afferent duyu sinirlerinden vazoaktif nöropeptidlerin salınımı gibi bir dizi savunma sisteminin aktivasyonu ile koruyabileceği bilinmektedir.

Prostaglandinler eksojen olarak uygulandığında; Etanol, hiperosmolar solüsyonlar, güçlü asitler (0.6N HCl gibi), bazlar (0.2 N NaOH gibi), ve konsantre safra gibi nekrotizan maddelerin sebep olduğu mukozal hasarın önlenmesinde etkili olabilecekleri bildirilmiş, prostaglandinlerin sitolojik koruma fonksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmese de, bu ajanların gastrik mukus ve bikarbonat salgıları üzerindeki stimülatif etkileri, gastrik mikrodolaşımdaki artış ve mukozal sülfidril bileşiklerinin miktarının yükselmesi, bu fenomenin açıklanması yönünde öne sürülen ilk bulgularıdır (6, 69).

PG nin yanında bir başka önemli mediatör olan nitrik oksit (NO), bir adaptif sitolojik koruma mediatörü olarak öne sürülmüştür ve gerçekten de son yapılan çalışmalarda PG nin, mukozal adaptif sitolojik koruma sürecinde primer mediatör olamayabileceği bildirilmiştir (5, 6).

NO bugün mukozal savunmanın bir mediatörü olarak bilinmektedir ve gastrointestinal kanalda PG lerin gösterdiği etkilerin çoğunu göstermektedir (7).

Nitrik oksitin (NO) gastrointestinal mukozayı etanol, mineral asitleri ve safra asitlerinden kaynaklanan kostik hasarlar, iskemi /reperfüzyon hasarları ve erken endotoksin kaynaklı hasar dahil, çeşitli etkenlerden koruduğu gösterilmiştir (8).

NO'in mukozal hasar üzerine koruyucu etkisi , serbest radikal detoksifikasyonu, lökosit adhezyonunun önlenmesi ve mikrosirküler hemodinamiğini düzenlemesi ile ilgilidir. Vasküler endotelde nötrofil adhezyonu ve damar lümeninden migrasyonu nitrik oksid tarafından inhibe edilmektedir (9). iNOS aktivitesinin intestinal inflamasyon üzerinde bir antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir (10).

Bununla birlikte NO ve süperoksitlerin kimyasal reaksiyonu ile üretilen peroksinitritler gastrointestinal mukozada bariyer disfonksiyonuna neden olmaktadır (11, 12).

Ek olarak yapılan çalışmalarda spesifik olmayan NOS inhibitörü olan nitro-L-Arjininin ve spesifik bir iNOS inhibitörü olan aminoguanidinin ülser iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (12, 13).

Deneysel NSAID le oluşturulan gastrik ülserde NO in koruyucu etkileri ile ilgili birçok yayın olmasına rağmen, EAU ile elde edilen nörotransmitter salıverilmesi üzerine nitrerjik sistemin etkileriyle ilgili çok az bilgi mevcuttur.

Bu çalışmada, sıçanlarda, deneysel olarak NSAII ajanlarla oluşturulan ülser gelişimi sırasında elektriksel alan uygulanması ile medyatör salıverilmesinde, NO aktivitesinin nasıl bir rol oynadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Fizyolojisi

Fibromusküler yapıda olan GI kanalın iç yüzü epitelle örtülü olup, yer yer salgı ya da absorpsiyon işlevine uygun değişiklikler gösterir (14). GI kanalın kesitinde başlıca şu tabakalar yer alır.

1- Seroza, GI kanalın özofagus ve distal rektum hariç dış yüzü seroza ile örtülmüştür. Seroza sinirleri, lenfatikleri ve kanalı besleyen kan damarlarını içeren mezenter üzerinde devam eder.

2- Longitudinal kas tabakası,

3- Sirküler (dairese) kas tabakası,

4- Submukoza,

5- Mukoza

Bunlardan başka mukozanın derindeki tabakalarında uzanan seyrek bir düz kas lifi tabakası, muskularis mukoza bulunmaktadır. Sindirim kanalındaki motor fonksiyonlar düz kas tabakası tarafından yapılır (14, 15).

Gastrointestinal sistemdeki düz kas lifleri her biri 200-500 mikron boyunda ve 2-10 mikron çapında 1000 kadar paralel lifin oluşturduğu demetlerden ibarettir. Longitudinal kas tabakasında bulunan bu demetler intestinal kanal boyunca aşağıya doğru longitudinal olarak uzanırlar. Kas liflerinin oluşturduğu demette, her lif bir diğerine çok fazla sayıdaki 'gap junction' ile bağlanmıştır. Bu çok sayıda bulunan (gap junction) yapılar, iyonların hücreden hücreye, düşük dirençle geçişini sağlayan elektriksel bağlantı yerleridir. Bu nedenle elektriksel sinyaller bir liften ötekine kolayca iletilir ve oldukça hızlı yayılırlar (16).

Düz kas lifi demetleri gevşek bağ dokusu ile birbirinden ayrılmaktadır. Ancak demetler birçok noktada birbirleriyle kaynaştığı için bir ağ oluştururlar. Böylece her kas tabakası bir sinsityum gibi çalışır. Yani kas kitlesinin herhangi bir yerinde elektriksel sinyal doğduğu zaman kasın her tarafına yayılır. Ancak elektriksel sinyallerin varabildiği uzaklık kasın uyarılabilmesine bağlıdır. Bazen birkaç milimetre bazen de intestinal kanalın tümüne yayılır. Longitudinal kaslarla sirküler kaslar arasında da bağlantılar bulunmaktadır. Dolayısıyla bu tabakalardan birinin uyarılması sıklıkla diğerinin de uyarılmasına neden olur (17, 18).

Gastrointestinal kanalın düz kasları hemen hemen devamlı bir elektriksel aktivite içindedir. Bu aktivite *Yavaş dalgalar* ve *Sivri dalgalar* olmak üzere iki dalga tipi gösterir (19, 20, 21).

Yavaş dalgalar : Gastrointestinal kontraksiyonların genellikle ritmik olarak ortaya çıkar ve bu ritm düz kas membran potansiyelinde gelişen yavaş dalgaların frekansı ile belirlenir. “*Temel elektriksel ritm (BER)*” denilen bu dalgalar gerçek aksiyon potansiyeli olmayıp, istirahat membran potansiyelinin dalga akımlarından ibarettir. Mide hariç GI kanalın çoğu bölgesinde yavaş dalgalar tek başına kas kontraksiyonu yapmaz.

Sivri dalgalar : Gerçek aksiyon potansiyelleridir (22,24). Normal koşullarda GI kanalda membran potansiyeli -56 mV kadardır. Bu dalgalar gastrointestinal düz kasların istirahat membran potansiyelleri -40 mV olduğunda ortaya çıkarlar (19, 20).

Gastrointestinal düz kaslarda aksiyon potansiyellerinden sorumlu olan kanallar sinir liflerindeki Na kanallarından farklı olarak kalsiyum-sodyum kanallarıdır. Bu kanallar sodyum kanallarından çok daha yavaş açılır ve kapanırlar, buna bağlı olarak aksiyon potansiyellerinin süresi daha uzun olur. Buna karşılık sivri dalgaların oluşumu sırasında çok miktarda kalsiyum iyonu lif içine geçerek düz kasın kasılmasına neden olurlar (23, 24).

Mide; fundus, gövde ve antrum olmak üzere üç kısımdan oluşur. Yiyeceklerle, asid ve enzimleri karıştırıp sindirime devam eder (23).

Midenin üç çeşit motor fonksiyonu vardır.

1. Gastrointestinal kanalın alt kısmına sığacak miktarda besini depo etmek.
2. Besini mide salgısı ile "kimus" denilen yarı sıvı hale gelinceye kadar karıştırmak.
3. Besinleri ince barsaklara sindirim ve absorpsiyon için uygun bir yavaşlıkta boşaltmak (14).

Gastrointestinal kanal özofagustan anüse kadar kendi intrinsek sinir sistemine sahiptir. Bu intraluminal sinir sistemi olarak adlandırılır. Sistem iki nöron tabakası ve bunları birbirine bağlayan liflerden oluşmuştur:

Dış tabaka *Myenterik pleksus (Auerbach pleksus)* adını alır, longitudinal ve sirküler kaslar arasında bulunur; İç tabaka submukozada bulunur ve *submukoza pleksüsü* ya da *Meissner Pleksüsü* adını alır. Bu sistem gastrointestinal sistemde, hareket ve salgı başta olmak üzere fonksiyonların çoğunu düzenler.

Diğer taraftan santral sinir sisteminden gastrointestinal kanala gelen hem parasempatik hem de sempatik sinyaller intramural sinir sisteminin aktivitesini önemli ölçüde etkiler (14, 15, 16).

Gastrointestinal kanalın bazı kısımlarında **sempatik sinirlerin uyarılması**, bezlerin sekresyonunda hafif bir artmaya neden olur. Ancak intestinal bezler sempatik uyarımla inhibe olurlar. Özellikle; **Brunner bezlerinin** inhibisyonu önemlidir. Çünkü bunların inhibisyonu, duodenumun başlangıç kısmını mideden gelen asidli sindirim sıvılarına karşı korunmasız bırakır ve böylece **peptik ülser** gelişmesine yol açar (14).

2.2.Gastrik Ülser Fizyopatolojisi

2.2.1.Mide asit sekresyonunun düzenlenmesi

Mideye ait ekzokrin (asid ve pepsinojen) ve endokrin (gastrin, histamin, somatostatin ve prostaglandin) salgılar, sinirsel parakrin ve hormonal yollar ile, santral periferel ve intrasellüler olarak düzenlenmektedir (21, 22).

Mide asit salgısı sinirsel ve hormonal mekanizmalarla 3 fazda düzenlenir. *1- Sefalik faz, 2- Gastrik faz, 3- İntestinal faz*

Sefalik faz: Besin mideye girmeden önce meydana gelir.

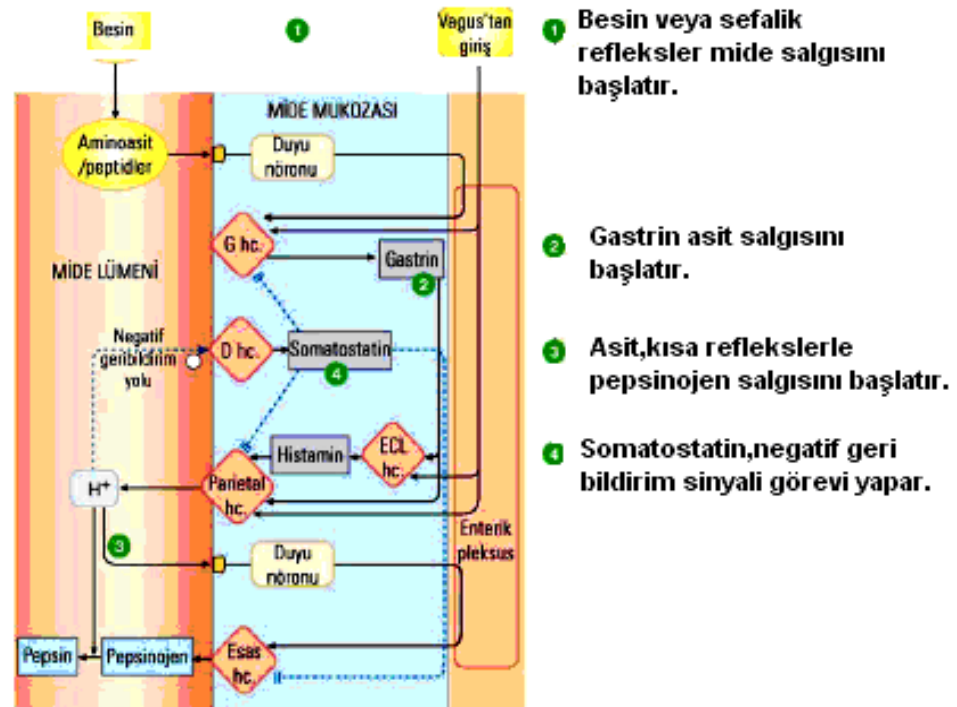
Gastrik faz: Besin mideye girdiği zaman mide bezlerini iki yoldan uyarır.

- a) Midenin gerilmesi antrum mukozasından "gastrin" hormonunun salgılanmasına neden olur. Gastrin kan yoluyla fundus ve korpus bezlerine ulaşır ve salgıya neden olur.
- b) Besinde bulunan bazı maddeler örneğin; kısmen sindirilmiş proteinler, az miktarlarda alkol ve kafein'de antrumdan gastrin salgılanmasına sebep olurlar. Gastrin esas hücrelere nazaran paryetal hücreleri çok daha fazla uyarır (16, 18).

Gastrin mide bezlerini aynen histamin gibi uyarır (14, 15). Mide suyunun asiditesi pH 2,0'nın üzerine çıktığı zaman gastrin mekanizması tamamen bloke olur. Bu etki iki faktöre bağlıdır. Asiditenin çok fazla artması antrum mukozasından inhibitör bir hormonun (somatostatin) salgılanmasına sebep olur yada salgıyı inhibe eden bir refleks doğurur (19, 15).

Görülüyor ki, gastrik bezlerin feedback inhibisyonu, peptik ülsera yol açabilen aşırı asit sekresyonuna karşı mideyi korur. Aynı zamanda salgıdaki peptik enzimlerin sindirim yapabilmeleri için optimum pH'yı da sağlamış olur (14, 15, 17) (Şekil 1).

MİDE SİNDİRİM HAREKETLERİNİN DÜZENLENMESİ



Şekil 1. Sindirim sisteminin düzenlenmesinde hormonların etkileri (15).

İntestinal faz : Besinin özellikle duodenumda bulunması az miktarda mide suyunun salgılanmasına sebep olur. Bu "enterogastrin" denilen ve kimyasal uyaranlara yanıt olarak duodenum mukozasından salgılanan az miktardaki gastrinden oluşur (15).

İncebarsakların proksimal kısmında mukozadan salgılanan diğer birkaç hormonunda mide suyunun yapımında rolü olduğu sanılmaktadır. Bazı durumlarda sekretin ve kolesistokinin, gastrik bezlerden salgılanan pepsin miktarının artmasına sebep olabilir (18, 19).

Ancak diğ er durumlarda bu hormonların her ikisinin de mide sekresyonu üzerinde uyarıcı etkilerinden çok önemli inhibitör etkileri vardır (14, 19).

Asit salgısı, paryetal hücrelerin zarlarındaki H_2 reseptörleri aracılığı ile histamin, M_3 muskarinik reseptörleri aracılığı ile asetilkolin, gastrin reseptörleri aracılığı ile gastrin tarafından uyarılır (16).

H_2 reseptörleri G_s aracılığı ile hücre içi cAMP'yi artırır, oysa muskarinik reseptörleri ve gastrin reseptörleri etkilerini hücre içi serbest Ca^{+2} u artırarak gösterir. Hücre içi olaylar birbiri üzerine etkili olduğundan bir reseptör tipinin aktifleşmesi diğ er bir tip reseptörün uyarılmasına verdiğı yanıtı artırır (14).

Prostaglandinler, özellikle de E serilerinden olanlar, G_i 'yi etkinleştirerek asit salgılanmasını inhibe eder. Bu da kısmen de olsa prostaglandin sentezini inhibitörleri kullanan hastalarda normalden yüksek oranda ülser görülmesini açıklamaktadır (14, 16).

2.2.2. Gastroduodenal doku hasar oluşum mekanizması

Erozyon, mukozanın en üst bölümünde oluşan yüzeysel nekrozdur. Nekroz muskularis mukozaya kadar ilerlemişse ülser olarak adlandırılır, nekrotik oluşum sırasında kapiller ve venül harabiyetide

mevcuttur. Gastroduodenal hasar; diffüz mukozal nekroz, lokalize erozyon veya ülser şeklinde görülebilir (25, 26).

NSAİİ Gastropatisi, daha çok antral ve prepilorik yerleşim gösterir. Etiyolojisinde PGE yapımındaki azalma sorumlu tutulmaktadır (27, 86).

Peptik ülser; mide ve duodenum ülserinin her ikisinde içerir. Muskularis mukozaya kadar uzanması, asit ve pepsinle temas eden yerlerde bulunması ülserler için tipiktir. Gastrointestinal kanalın ülser oluşan bölgesindeki mukozanın direnci ile hasar oluşturunca etkenler arasındaki dengenin bozulması, peptik ülsere neden olmaktadır (28).

Mide ülseri, genellikle midenin asit salgılamayan antrum mukozası üzerinde yerleşmiştir. Pepsin, safra asitleri, hipertonic üre, NAOH, HCl, etanol, NSAİİ gibi nekrotize edici ajanlara karşı mide mukoza direncinin kırılması sonucu ortaya çıkmaktadır (28, 29)

Doudenum ülseri, bulbus mukozasında ülser ve inflamatuvar değişiklikler olması ile karakterizedir (29).

Mukozanın direnci zararlı etkenlerin durumuna göre adaptif değişimler göstermektedir. Böylece mukoza bütünlüğü korunmakta ve harabiyet olsa bile onarılabilmektedir (30, 69). Zararlı etkenlerden HCl,

mukozayı yüzeyden etkileyebileceği gibi bazı durumlarda H⁺ in geri difüzyonu (back-difüzyon) sonucu doku içine girmesiyle de etkileyebilir. Aspirin benzeri analjezikler ve glukokortikoidler gibi ilaçlar mukozayı zedeleyebilir (30).

2.2.3.Gastroduodenal doku hasarında etyolojik faktörler

Gastroduodenal mukozada hücre ve doku hasarı oluşturan başlıca etkenlerden birisi yetersiz kan akımına yada iskemiye bağlı hipoksidir. Hipoksi reversibl ya da irreversibl hücre hasarı oluşturabilir. İskemiye bağlı kan akımının yeniden düzenlenmesi, serbest radikal oluşumunun artmasına bağlı olarak doku hasarına yol açabilir.

Serbest radikallerin mide mukoza hasarına, lipid peroksidasyonunu artırarak değil, çözünebilir ya da membran yapısındaki enzimatik proteinleri etkileyerek neden olduğu düşünülmektedir. Çünkü katalaz ve süperoksit dizmutaz verildiğinde, etanol ile oluşturulan mide mukoza lezyonlarını doz bağımlı olarak azaltmaktadır (31, 35).

Endojen mediatörler, eksojen kimyasal maddeler, bakteri, virus, inflamatuvar ve immün reaksiyon ürünleri biyolojik ajanlarda gastroduodenal hücre ve doku hasarına yol açabilirler (32).

Gastrik lezyonların oluşumunda genel olarak kabul edilen görüş, gastrik asit ve pepsin gibi gastrik mukozadaki agresif faktörlerin artması ya da normal mukozadaki defansif mekanizmaların inhibe olması iken, son yıllarda % 90 dan fazla ülserin kronik Helikobakter Piloni (HP*) enfeksiyonuna veya NSAİİ kullanımına bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Bakteri etkisini amonyak ve mediatörler ile proteazlar ve lipazlar gibi enzimleri açığa çıkararak göstermektedir (35).

NSAİ ilaçların gastroduodenal mukoza üzerine etkileri hem mukoza üzerine olan direkt etkileri, hemde siklooksijenaz inhibisyonu ile meydana gelmektedir. PGE₂, Prostaglandin (PGI₂), ve PGF₂ alfa gastroduodenal mukoza üzerine koruyucu etki gösterirler.

Siklooksijenaz inhibisyonu ile hem protektif PGler azalır, hemde arachidonic asit metabolizması lipooksijenaz yolağına kayar. Hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE), Hidroksieikozatetraenoik asit (HETE) ve lökotrienler (LT) gastroduodenal mukozaya zararlı etkiyen ürünlerdir. Lökotrienler inflamatuvar bileşikler olup birçok çalışmada mukozal hasarı artırdıkları gösterilmiştir. Lipooksijenazın inhibisyonu ve LT oluşumunun azaltılması mukozal hasarı önleyebilir (31, 34).

Lökotrienlerin doku hasarı patofizyolojisinde etken olduğu, sıçanlarda etanol ile oluşturulan akut mide hasarına lökotrienlerin aracılık ettikleri gösterilerek bildirilmiştir. Lökotrienlerin mukozadaki miktarı etanole

maruziyetten sonra artmaktadır. LTC₄ ve LTD₄ sentezinin inhibisyonu, mide mukozasını zararlı maddelerle oluşan hasara karşı korumaktadır. Araşidonik asit yolağının iki ürünü olan PG ler ve lökotrienler mide mukozası üzerine zıt etkilere sahiptirler (33).

LT ler inflamatuvar bileşikler olup birçok çalışmada mukozal hasarı artırdıkları gösterilmiştir. Lipoksijenazın inhibisyonu sonucu LT oluşumunun azaltılması mukozal hasarı azaltabilir. LT antagonistleri ve 5-lipoksijenaz inhibitörleri, NSAİ ilaçların yol açtığı gastrik hasarı azaltmaktadır(34).

NSAİİ ların gastrik mukoza üzerine etkileri; prostaglandin sentezinin inhibisyonuna, mukozal kan akımındaki değişikliklere, aktif iyon transportu ve mukoza permeabilitesindeki artışa bağlı olarak gelişebilmektedir. Sonuçta gastrik mukozal hasar oluşmaktadır. Gastrik mukozal defansı 3 kategoride incelemek uygundur: *Preepitelyal*, *epitelyal* ve *postepitelyal* (36, 37, 38).

1-Preepitelyal mekanizma : Mukus ve bikarbonat salgılanması: Midenin mukus tabakası yüzeyel epitel hücreleri tarafından salgılanarak midenin iç yüzünü örter ve mukozanın korunmasını sağlar. İndometazin, aspirin gastrik mukus sekresyonunu inhibe etmektedir (41, 44). Bikarbonat epitelyum hücreleri tarafından salgılanmaktadır.

Histamin ve gastrinle salınım etkilenmez iken, kolinerjik ajanlar, prostaglandinler ve intraluminal asite bağı olarak salgılanması artar. İndometazin ve aspirin, gastrik mukozadaki bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır (41, 45, 46).

2-Epityal mekanizma : *Gastrik mukozal bariyerin hasarı:* indometazin bazal ve stimüle edilmiş asit salgısını artırarak gastrointestinal sistemdeki hasara neden olur (39).

Gastrik mukozal hücrelere iyon girişi : NSAİl lerin önemli bir kısmı, gastrik mukozal bariyerdeki hücrelerin membran permeabilitesini ve iyon difüzyonunu değiştirerek etkili olur. PGler ve analogları gastrik mukozal bariyer üzerinde (-) elektriksel potansiyel farkını arttırıcı ve H geri difüzyonunu azaltıcı etki göstermektedirler.

PGlerin mukus tabakasının H geri difüzyonunu inhibe ederek, intralüminal ve hücresel yüzey arasındaki pH gradientinin sürekliliğini sağlamak suretiyle protektif etki yaptığı düşünülmektedir. Bu tabakadan sürekli olarak salgılanan glikoprotein ve bikarbonat, gerekli gradientin sürdürülmesini sağlamaktadır (36, 37, 38, 40).

3-Postepityal mekanizma : *Mukozal kan akımı:* mukozal kan akımının azaldığı durumlarda hücrelerin gereksinimi olan ATP oranlarında da azalma olur. Epitel hücreleri ve kapiller arasındaki yakın

ilişki nedeniyle, H⁺ iyonunun dokulardan alımı kolaylaşmaktadır. NSAİ'lar mukozal kan akımını azaltmaktadırlar. Aspirin, mukozal kan akımını hem arttırabilmekte, hem de azaltabilmektedir (39, 41).

İndometazin ise mukozal kan akımını azaltmaktadır (7). Mukozal kan akımındaki azalmaya bağlı, mikrosirkülasyonda oluşan trombüsler ve submukozal arteriyoller vazokonstriksiyonlarda gastrik lezyon gelişim sıklığını arttırmaktadır (39).

Yapılan değişik çalışmalar, damar geçirgenliğindeki artışın, subepitelial kapiller vasküler hasarın ve dolaşım göllenmesinin, deneysel mide lezyonlarında erken ortaya çıkan patolojik olaylar olduğunu göstermektedir (42).

Bu patolojik olaylar mide mikrosirkülasyonunun bozulması ve mukoza kan akımında azalmaya neden olur. Mukozal kan akımındaki azalma ile gastrik hemorajik lezyon gelişimi arasında paralellik olduğu gözlenmiştir (42, 43). İndometazin bazal ve stimüle edilmiş asit salgısını artırarak gastrointestinal sistemdeki hasarı gerçekleştirmektedir (39).

2.3.Mukoza Direnci Oluşturan Başlıca Faktörler

2.3.1.Mukozal kan akımı

Gastrik mukozal kan akımı gastrik mukozal defans mekanizmalarının devamlılığı için çok önemlidir (47). Mukoza kan akımındaki artışın, mukoza hasarına karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (48). Gastroprotektif prostaglandinler kan akımını artırmaktadırlar. Mukoza bütünlüğünün devamında gasrointestinal PGlerin önemi çalışmalarla gösterilmiştir Ach ve histamin gibi mediyatörlerde mide mukoza kan akışını artırmalarına rağmen ülserle neden olmaktadır (49).

Mukoza savunmasının en önemli bileşenlerinden biri, iritanlara karşı mukoza kan akışı yanıtıdır. Asit ya da diğer iritanlar subepitelyal bölgeye girdiklerinde, duysal afferent nöronlar asidin tamponlanmasını ve toksik maddelerin hızla uzaklaştırılmasını sağlayan ve böylece mukozanın derin tabakalarına penetre olmalarını önleyen, mukoza kan akışında hızlı bir artışı tetikleyebilirler (50).

Duysal afferentler uygun bir şekilde uyarıldıklarında, submukozal arteriyol çevresindeki kalsitonin genle-ilişkili (CGRP) peptidleri salıverirler (51). CGRP, bu damarları nitrik oksit (NO) aracılı bir yolla

genişletebilir ve böylece mukoza kan akışında hızlı bir artışa neden olabilir.

Duyusal afferent nöronların çıkarılması (nörotoksin kapsaisin uygulanmasıyla) topikal iritanlara karşı 'reaktif hiperemik' yanıtın kaldırılmasıyla sonuçlanır ve gastrik mukozanın hasara karşı duyarlılığını büyük oranda artırır (51, 52).

NO sentezinin inhibisyonu da aynı zamanda reaktif hiperemik yanıtı oradan kaldırır ve midenin hasara karşı duyarlılığını büyük oranda artırır (53). Hiperemik yanıt onarım sürecinde de oldukça önemlidir. Hasar alanı etrafında plazmanın yüksek pH'lı bir ortam yaratarak mukus da onarıma yardım eden olaylara katkıda bulunur.

Plazmanın subepitelyal kan damarlarından sabit akışı onarıma yardım eden bir mikroortamın devamının sağlanması açısından kritik önem taşır. Kan akışının çok kısa süreli kesintisi dahi onarım mekanizmasının bozulmasına ve hasarın mukozanın derin tabakalara kadar ilerlemesine yol açarak hasar alanındaki pH 'da hızlı bir düşüşle sonuçlanır (54, 75).

NO'ya ek olarak prostaglandinlerin de onarım süresince kan akışının sürekliliğini sağlamada önemli oldukları ortaya konmuştur. NSAID'lerin uygulanmasının mukozal kan akışını azalttığı (55, 56),

böylece epitelyumda hasar alanı altındaki tabakaların pH'sını düşürerek en sonunda onarım inhibisyonuna ve hemorajik lezyonların gelişimine neden olduğu görülmüştür. Diğer taraftan prostaglandinlerin uygulanması NSAID'lerin bu zararlı etkilerini önleyebilir (54).

Mukoza savunmasının yüzeyel seviyeleri bir lümen hasarıyla bozulursa, mukoza savunmasının bir sonraki düzeyi akut inflamatuvar yanıttır. Nötrofiller onarımı kolaylaştırmak ve mikropların sistemik dolaşıma girişini azaltmak için dolaşımdan hasarlı bölgeye göç ederler (57).

Kısaca, mast hücreleri ve makrofajlar gibi mukozal immünoisitlerden kemotaktik faktörlerin (örn. lökotrien B₄, trombosit -aktive edici faktör) verilmesi nötrofillerin damar dışına çıkarak hasarlı bölgeye göç etmeleri için anahtar uyarıdır. İlginç bir şekilde, NSAID'ler ve NO sentez inhibitörleri vasküler endotele nötrofil adezyonunu artırırken, prostaglandinler ve NO nötrofil adezyonu üzerinde inhibitör etki gösterirler (58, 59). Ayrıca, prostaglandinler ve NO mast hücreleri ve makrofajlardan inflamasyon medyatörlerinin salınmasını azaltabilirler (60, 61).

Bununla birlikte, prostaglandinlerin ve NO'nun mukozal savunmaya olan net etkisi koruyucu özelliktedir ve eksojen olarak uygulanan NO veya prostaglandinler güçlü koruyucu etkiye sahiptir (62, 63). Bu medyatörler aynı zamanda belli ülserlerin iyileşmesi açısından da önemlidir.

2.3.2. Mide Asidi

Sıçanlarda NSAİİ kaynaklı ülserasyonda, yiyecek varlığı kritik öneme sahiptir ve aynı zamanda antral hasarı arttırmaktadır. Gastrik lümendeki yiyecekler asit salgılanmasını stimüle edecek antijenik bir ortam sağlayacak ve antral motiliteyi arttıracaktır.

Dolayısıyla, şu iki evrenin NSAİİ kaynaklı antral ülserasyon mekanizmasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

- *Evre 1- Mukozal lezyon başlangıcı*, bir NSAİİ'nin uygulanmasını takiben meydana gelen iskeminin bir sonucu olarak ortaya çıkar.
- *Evre 2- Erozyonların ülserlere dönüşmesi*, NSAİİ uygulamasının ardından “zayıflamış” mukoza varlığında ortaya çıkar. Lüminal saldırgan faktörler (yiyecek, asit, pepsin) mukozal lezyonları belirgin ülserasyona dönüştürecektir.

Bu hipotez, muhtemelen, uzun süre etkili asit sekresyonu inhibitörlerinin ülser oluşumunu baskıladığını, ancak lezyon oluşumunu baskılamadığını açıklamaktadır; çünkü gastrik lümende yiyecek mevcut olduğunda asit sekresyonunun uzun süreli ve devamlı inhibisyonu gerekli olacaktır (64, 65).

2.3.3.Bikarbonat ve Mukus Sekresyonu

Gastrik bezlerin mukozal epitel hücrelerinden salgılanan mukus, mukozal defansın sağlanmasında oldukça önemlidir. Mukus tabakası asid ve pepsin gibi endojen faktörler ile alkol, NSAİİ ve hipertonic solusyonlar gibi eksojen faktörlere karşı mukozayı korumaktadır. Mukusun mukoza yüzeyinde oluşturduğu örtü, epitel hücrelerden saliverilen bikarbonatla asidi nötralize edebilmektedir (66).

Yapılan deneylerde PG'lerin bikarbonat sekresyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir. PG sentezini inhibe eden indometazin, bu bikarbonat cevabını ortadan kaldırmaktadır. Yani PGler intralüminal aside karşı bikarbonat sekresyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptirler. PG ler, mukus sentezini ve gastrik sıvı içine mukus salgılanmasını stimüle ederler (67).

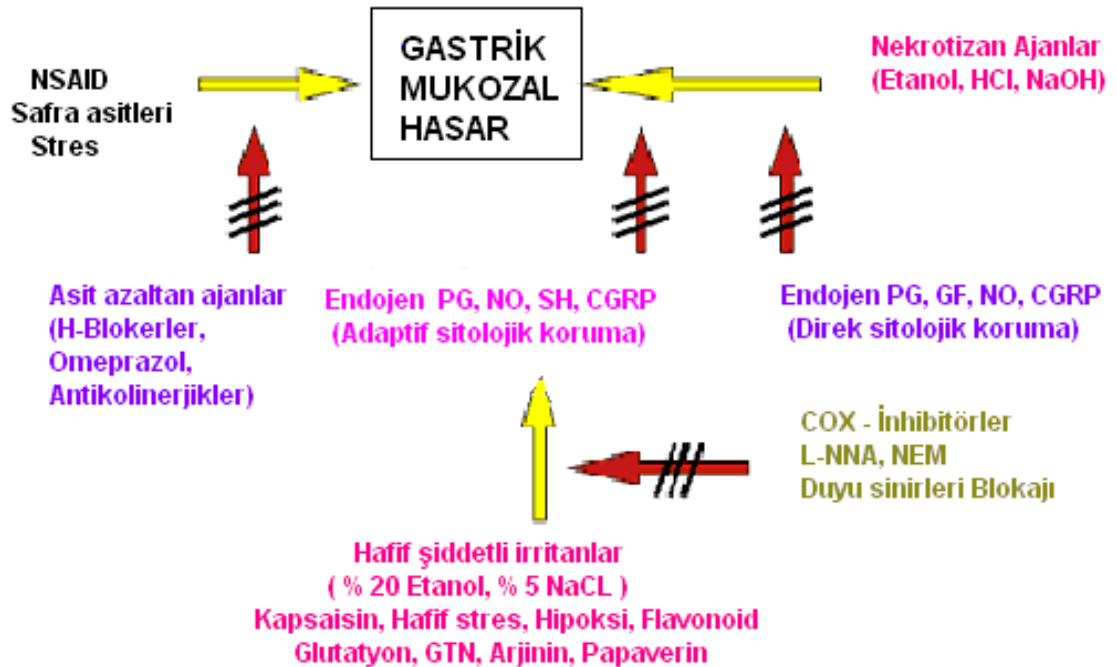
2.3.4.Prostaglandinler

Sıçanda mide duvarı, özellikle de muskuler tabaka prostasiklinin ana kaynağını oluşturmaktadır. Prostasiklin, gastrik mukozal kan akımı üzerine olan etkisinden bağımsız olarak gastrik asit sekresyonu üzerine güçlü inhibitör etkisi olan bir maddedir (68).

Prostaglandinlerin sitolojik koruma fonksiyonu, gastrik mukus ve bikarbonat salgıları üzerindeki stimülatif etkileri, gastrik mikrodolaşımdaki artış ve mukozal sülfidril bileşiklerinin miktarının yükselmesi ile açıklanabilir.

Bazı nekrotizan ajanlar, NSAID, safra asidi, stres gibi gastrik mukozal hasara neden olan faktörlere karşı; PGLer, büyüme faktörleri, NO, CGRP gibi mediatörler adaptif sitolojik koruma mekanizmaları olarak devreye girerler (5, 69, 72). (Şekil 2).

ADAPTİF VE DOĞRUDAN SİTOLOJİK KORUMA



Şekil 2. Direkt ve adaptif sitoproteksiyon (69).

Ayrıca, gastrik mukozada sentezlenen prostasiklin PGI_2 ve PGE_2 ile yapılan çalışmada, gastrik mukozaya hafif şiddette iritan ötedavisi uygulanmasının, PGI_2 ve PGE_2 mukozal sentezini arttırdığı ve dolayısıyla endojen PG'nin adaptif sitolojik koruma mekanizmasında rolü olduğu tespit edildi.

Bu koruyucu karakterde hafif-şiddetli mukozal iritasyonun, sistemik olarak uygulandıklarında hafif-şiddetdeki iritanların koruyucu etki göstermemesinden dolayı, endojen PG'nin lokal faaliyetine bağılı olarak ortaya çıkıyor olabileceğı düşünöldü (69, 71).

2.4. NİTRERJİK SİSTEM

NO , çok kısa ömürlü ve serbest radikal niteliğinde labil bir endojen maddedir. NO , L-Argininden nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından kalmodulin varlığında kalsiyum ve diğerkofaktörlerin aktivasyonu ile sentezlenir (70).

Sinir ucunun depolarizasyonu sonucu içeri giren Ca^{2+} , kalmodulinle birleştikten sonra NOS'u aktive eder, NO sentezi ve saliverilmesini artırır. Sinaptik veziküllerde depolanmaz ve ekzositozla saliverilmez (71).

NO efektör hücrelerde solübl guanilat siklazı aktive etmek suretiyle ve kısmen de direkt olarak K⁺ kanallarını açmak ve Ca²⁺ efluksunu azaltmak suretiyle düz kas gevşemesi yapar (71). Damar tonusunun, trombosit agregasyonunun ve adezyonunun ve damar düz kas hücrelerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (71, 72).

2.4.1.Gastrointestinal Sistemde Nitrik Oksit'in Mediatör Rolü

Nitrik oksitin (NO) gastrointestinal kanalın inhibitör nöral regülasyonundan sorumlu yeni bir nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) nörotransmitter olabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

Oldukça basit bir kimyasal yapıya sahip olan nitrik oksidin (NO) birçok dokuda primer nörotransmitter olduğu gösterilmiş ve gastrointestinal kanalın hemen hemen her bölgesinde NO'nun NANK inhibitör yanıtlara aracılık ettiği saptanmıştır. NO'nun aracılık ettiği bu ileti sistemi nitreerjik transmisyon olarak adlandırılmaktadır (73, 74)

NANK yanıtlar inhibitör veya eksitatör nitelikte olabilmektedir. NANK nörotransmitterler gastrointestinal kanalda inhibitör yanıtların büyük bir kısmına aracılık etmekte ve fizyolojik reflekslerde düzenleyici rol oynamaktadırlar (75, 76).

Gastrointestinal kanalın bir bölümünde tonik inhibitör bir kontrol olmasına karşın, bazı bölgelerde ise olasılıkla gereksinime bağlı olarak intermittant bir etki ortaya çıkmaktadır. Sıçan kolonu, kobay mide, ince barsak ve kolonunda nitrejik transmisyon enterik sinir sistemin refleks aktivitesinde rolü olduğu gösterilmiştir (76, 77)

Gastrointestinal sistemde gerek motor gerekse inhibitör fonksiyonlarda rol oynayan oldukça yaygın ve kompleks bir NANK innervasyon bulunmaktadır. ATP, VIP, serotonin, GABA, opioidler, P maddesi ve somatostatin gastrointestinal kanaldaki olası NANK inhibitör transmitterlerdir (77).

NO sentaz enzimi kobay ve sıçan gastrointestinal sirküler kaslarını inerve eden sinir lifleri ve myenterik plexus nöronlarının hücre gövdelerinde lokalize olmuştur (78).

Nitrik oksit sentazın konstitütif ve indüklenabilir formları bulunmaktadır. Midedeki konstitütif form endotel (eNOS) ve enterik nöronlardan (nNOS) kaynaklanmaktadır. Endotoksinle stimule edilen indüklenabilir NOS (iNOS) da midede saptanmıştır. Burada sentezlenen NO nun sitotoksik olduğu kabul edildiği halde midede sitoprotektif etkilere aracılık ettiği sanılmaktadır (78, 79).

NO'in Gastrointestinal Etkileri; Mide kan akımını artırmak, asid salgılanmasını azaltmak, mide tonus ve motilitesini inhibe etmek, duodenal mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırmak gastrik aside karşı mukozal koruma sağlamaktır.

Nitrik oksit, midenin besin alımı sırasında adaptif gevşeme fenomeninde en önemli rolü oynayan nörotransmitterdir (69).

NO myenterik pleksusta nöronal NOS aktivasyonu ile sentezlenir. Salınan NO gastrointestinal kanalın çeşitli bölümlerinde önemli fizyolojik rol oynar. nNOS ekspresyonundaki azalmanın lokal NO üretimini bozarak gastrointestinal kanalda motilite düzensizliklerine neden olabileceği gösterilmiştir (80).

NO sentaz pozitif nöronlar intramural pleksuslarda bulunmakta ve NO gastrointestinal dokularda inhibitör nörotransmitter olarak önemli rol oynamaktadır (81, 82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Mide Fundus Dokusunun Hazırlanması

Deneylerde erişkin 250-300g ağırlığında Wistar sıçanlar kullanılmış, deneyler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

Sıçanlar normal laboratuvar koşullarında standart laboratuvar hayvan yemi ile beslenmiştir. Deney öncesinde hayvanlar 48 saat aç bırakılmış, bu süre içinde yalnızca içme suyu verilmiştir. Deney grupları aşağıdaki gibi planlanmıştır:

I. Grup: 48 saat aç bırakılmış ve indometazinle ülser oluşturulmuş sıçanlar.

II. Grup: 48 saat aç bırakılmış sıçanlar

III. Grup: Kontrol sıçanlar

Sıçanlarda gastrik ülser oluşturmak için indometazin dozu önceki deneysel çalışmalara dayanılarak (30 mg/ kg,s.c.) uygulanmıştır. İndometazin sonrası hayvanlar 3 saat bekletilmiş, 3 saat sonunda sıçanlar tiopental (30 mg/kg, i.v.) ile anesteziye edildikten sonra karın orta hat bölgesinden açılarak mideye ulaşılmıştır.

Mide fundusu distal kısmından ayrılarak büyük kurvatur boyunca açılıp ösafagus sfinkteri ile büyük kurvatur arasındaki bölge kesilerek vücut haricine çıkarılmıştır. Dışarı alınan doku, önceden 37 °C'ye ısıtılmış ve %5 CO₂, %95 O₂ karışımı ile havalandırılan Krebs solüsyonu bulunan petrilere konulmuştur. Mide fundusu 0,2- 0.3 cm eninde 1-1,5 cm boyunda longitudinal şeritler halinde kesilmiş ve her bir şeritte ayrı olarak çalışılmıştır.

Dokular organ askısı yardımıyla Krebs solüsyonu içeren 20 ml'lik organ banyosuna bir ucu organ askısına, bir ucu izometrik kasılmaları kayıt etmek için Grass izometrik kuvvet transdüserine (FT 03, Grass Instruments, Quincy, MA, ABD) bağlı olacak şekilde yerleştirilmiştir. İzometrik düz kas kasılmaları ve gevşemeleri transdüserler aracılığı ile Grass marka kayıt sisteminde (MP 35, Grass Instruments, Quincy, MA, ABD) ile bilgisayara kaydedilmiştir.

Midede oluşan ülser skorunu belirlemek için ülserin uzunluğu mm olarak ölçülmüş, peteşiler sayılmış ve 4 peteşi 1 mm olarak hesaplanmıştır.

3.2. Deney Protokolu

Dokulara deneylerin başlangıcında 1 g ön gerilim uygulanmış ve 15 dk da bir yıkanarak bir saat süre ile dengelenmeye bırakılmıştır. Spontan tonusun oluşması nedeniyle bozulan gerim dinlenme süreci boyunca tekrar 1 g'a ayarlanmıştır.

Dinlenme periyodunun ardından yapılan ön deneylerde EAU için uygun parametreler belirlenmiş, EAU için dokular iki platin elektrod arasına vertikal olarak ve elektrodlara değmeyecek şekilde asılmıştır. Elektriksel stimulasyon için Grass S48 Stimülatör (Grass Instruments, Quincy, MA, ABD) kullanılmıştır.

Deneylerin başlangıç aşamasında, elektriksel alan uyarısından önce, tüm dokular KCl (80 mM) ile kasılarak, dokuların düz kas kasılabilirliği değerlendirilmiş ve uygulamadan sonra 10 dk ara ile en az 4 kere yıkanmıştır. Elde edilen kasılma cevapları doku gramı başına orantılanarak değerlendirilmiştir.

Hazırlanan dokuların içinde bulunduğu organ banyosuna sempatik sistemin etkisini ortadan kaldırmak için guanetidin (10^{-6} M) ve prostaglandin sentezi inhibe etmek için indometazin (10^{-5} M) ilave edilmiş ve 30 dk beklenmiştir.

EAU aracılı kasılma yanıtları, sempatik sisteminin ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu sonrasında alınmıştır.

Guanetidin ve indometazinli ortamda dokulara değişik frekans ve voltajlar altında EAU yapılarak kasılma cevapları elde edilmiş uygun parametreler 60 V, 8-32 Hz, 1ms. olarak belirlenmiş 120 saniyede bir 5 s süre ile uygulanmıştır.

EAU cevapları dengeye ulaştıktan sonra her bir dokuya, kümülatif olarak verilen maddeler şu şekildedir.

3.2.1. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları Üzerinde L-NAME 'in Etkisi

EAU aracılı kasılma cevapları üzerinde endojen nitrerjik sistemin etkisini araştırmak için organ banyosuna artan dozlarda NOS inhibitörü L-NAME (10^{-7} - 10^{-4} M) eklenmiş elde edilen cevaplar kontrol cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.2.2. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları Üzerinde Sildenafil'in Etkisi

EAU aracılı kasılma cevapları üzerinde fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe eden, sildenafil (10^{-8} - 10^{-4} M) ilave edilmiş, elde edilen cevaplar kontrol cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.2.3. EAU'na Bağlı Kasılma Cevapları Üzerinde L-Arjinin'in Etkisi

EAU aracılı kasılma cevapları üzerinde nitrerjik sistemin etkisini görmek için organ banyosuna artan dozlarda NO Prekürsörü L-Arjinin (10^{-6} - 10^{-4} M) ilave edilmiş, elde edilen cevaplar kontrol cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.2.4. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda SNP Gevşeme yanıtı

Karbakol (10^{-5} M) ile kasılmış dokularda ekzojen NO'e bağlı cevabı incelemek için NO donörü sodyum nitropurissiyat (SNP) (10^{-8} - 10^{-4} M) organ banyosuna artan dozlarda ilave edilmiş, elde edilen gevşeme cevapları kasılmanın yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.2.5. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda Papaverin Gevşeme yanıtı

Dokular muskarinik reseptör agonisti Karbakol (10^{-5} M) ile kasılarak direk etkili düz kas gevşeticisi papaverin (10^{-6} - 10^{-4} M)' in gevşeme yanıtları alınmış, elde edilen gevşeme cevapları kasılmanın yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3.3. Deneylerde Kullanılan Solüsyon ve Maddeler

Ogan banyosuna konulan Krebs-Henseleit çözeltisinin bileşimi (mM); NaCl 118; KCl 4,7; NaHCO₃ 25; NaH₂PO₄-2H₂O 0,9; CaCl₂-2H₂O 1.26; MgCl-6H₂O 0,5; Glukoz monohidrat 11.

Guanetidin monosülfat, N-Nitro-L-Arginin Metil Ester(L-NAME), indometasin, papaverin hidroklorid, Sigma Chemical Co. (St. Louis MO, ABD)' den temin edilirken, guanetidin monosülfat, L-NAME hidroklorid, papaverine hidroklorid distile suda, İndometasin sodyum hidroksid de çözünmüştür.

3.4. Bulguların Sunuluşu ve İstatistiksel Analiz

Agonist ve antagonist maddelerin EAU aracılı kasılma yanıtları her frekansa aynı frekandaki kontrol yanıtlarının yüzdesi olarak hesaplanmış, ekzojen gevşeme yanıtları ise Karbakol kasılmalarının yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

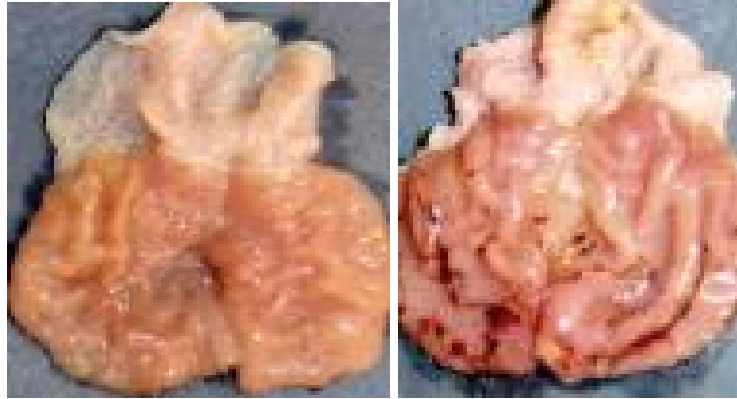
Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows 13.0" programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Deneysel sonuçları, n sayıda deneyin aritmetik ortalaması ($\pm$), ortalamanın standart hatası olarak ifade edilmiştir.

Deney gruplarından elde edilen yanıtların istatistiksel olarak anlamlılığını değerlendirmek için ikili gruplarda Mann Whitney U testi kullanılmış, $p < 0.05$ ise ortalamalar arası fark anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Kontrol gruplarında ve 48 saat aç bırakılmış sıçanlarda herhangi bir ülser görülmez iken, indometazin verildikten 3 saat sonra ülser gelişen grupta, ülser skorunun ortalaması $29,6 \pm 2,8$ mm olarak saptanmıştır.

Deneylerimizde indometazinle oluşturduğumuz mide antrumundaki ülserin kontrolle karşılaştırılması verilmiştir. (Şekil 3)

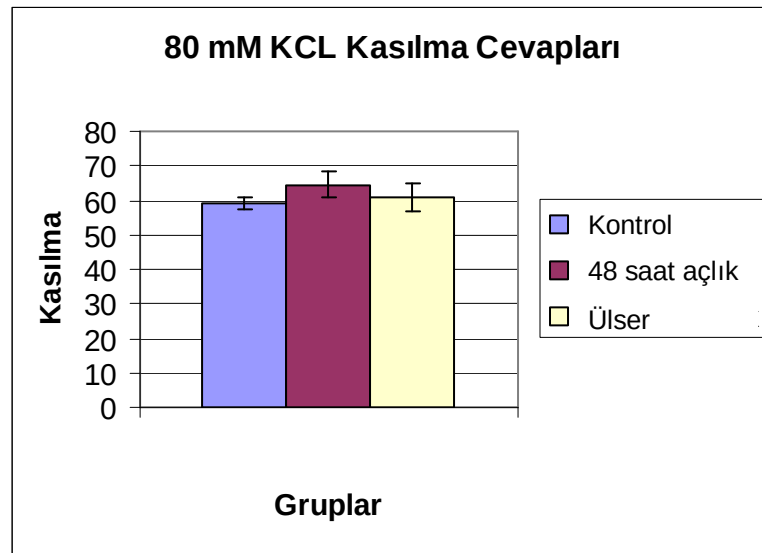


KONTROL

İNDOMETAZİN

Şekil 3. NSAİ-Kontrol grup sıçanlarda ülser karşılaştırılması

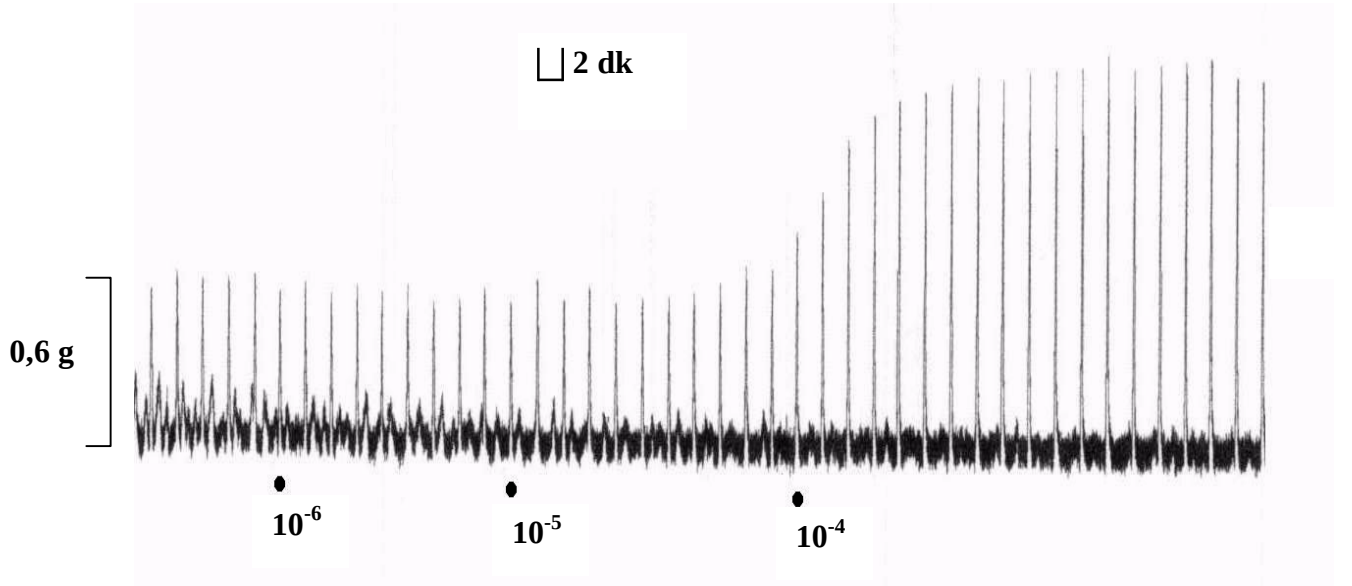
Deneylerin başlangıç aşamasında elektriksel alan uyarısından önce, kontrol, 48 saat açlık ve ülser gruplarındaki tüm dokuların kasılma cevabını karşılaştırmak ve dokuların kasılabilirliğini değerlendirmek için ortama KCl (80mM) ilave edilmiştir. Elde edilen kasılma cevapları doku gramı başına orantılanarak değerlendirilmiştir. 48 Saat açlık ve ülser guruplarında kasılma cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.(Grafik -1)



Grafik 1. Sıçan izole mide fundusu düz kasında 80 mM KCL ile oluşan kasılma cevaplarının gruplar üzerine etkisi: (Kontrol -48 saat açlık-ülser; n=5, n=8, n=6)

4.1. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerine L-NAME' in Etkisi

Deneylerin başlangıç aşamasında sıçan mide fundusu düz kas preparatlarında EAU ile elde edilen kasılma cevapları üzerinde L-NAME farklı konsantrasyonlarda (10^{-7} - 10^{-4} M) uygulanmış, L-NAME'in konsantrasyona bağımlı olarak, bu gözlenen nörojenik kasılmaları artırdığı gözlenmiştir. L-NAME verildikten sonra gözlenen artışlar yedi uyarıya bağlı olarak oluşan artışların ortalaması olarak (% artış şeklinde) sunulmuştur. (Şekil 4)



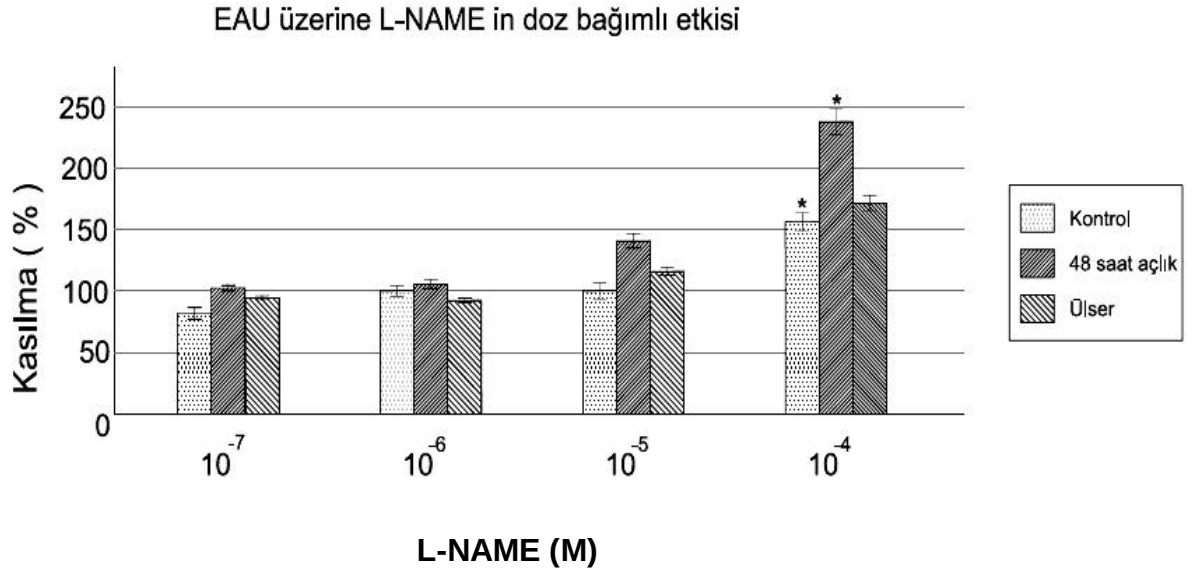
Şekil 4. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-NAME'in (10^{-6} - 10^{-4} M) etkisi.

Kontrol, 48 saat açlık ve ülser olmak üzere her 3 grupta, her bir konsantrasyonun oluşturduğu toplam artışlar karşılaştırılmıştır.

L-NAME'in (10^{-4} M) konsantrasyonunda, kontrol ile - 48 saat açlık arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerinde artışların ortalaması istatistiksel olarak anlamlı. ($p < 0.05$) bulunmuştur.

L-NAME 'in (10^{-4} M) konsantrasyonunda, kontrolle - ülser arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerinde artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$).

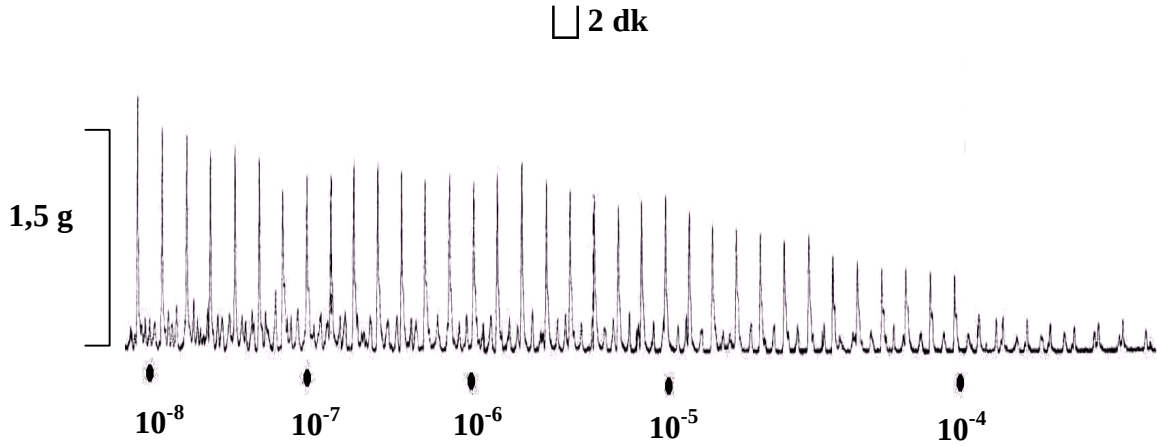
L-NAME (10^{-4} M) konsantrasyonunda, 48 saat açlıkla- ülser arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerinde artışların ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($p < 0.05$)
(Grafik 2)



Grafik 2. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-NAME'in farklı konsantrasyonlarının (10^{-7} - 10^{-4} M) gruplar üzerinde kontraksiyonları arttırıcı etkisi: (Kontrol -48 saat açlık (* $p < 0.05$, $n=6$, $n=7$); (kontrol-ülser ($p > 0.05$, $n=6$, $n=7$); (48 saat açlık-ülser, (* $p < 0.05$, $n=7$, $n=7$)).

4. 2. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerinde Sildenafilin Etkisi

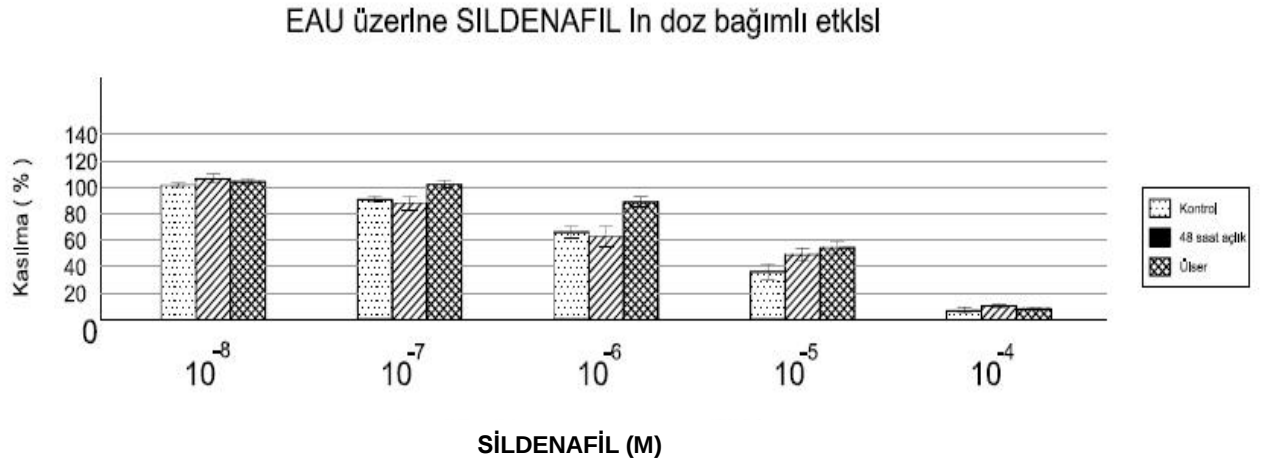
Sıçan mide fundus düz kası preparatlarında EAU ile oluşan kontraksiyonlar dengeye eriştikten sonra, kontrol, 48 saat açlık ve ülser gruplarında, elektriksel alan uyarısına bağlı kasılma cevapları üzerine Sildenafil (10^{-8} - 10^{-4} M) artan konsantrasyonlarda uygulanmış, sildenafil uygulamasından sonra EAU cevaplarının konsantrasyon bağımlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde Sildenafil'in (10^{-8} - 10^{-4} M) etkisi.

Kontrol, 48 saat açlık ve ülser olmak üzere her grupta, her bir konsantrasyonun oluşturduğu toplam değerler karşılaştırılmış, sildenafil'in (10^{-4} M) konsantrasyonunda, kontrol - 48 saat açlık grupları arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerinde artışların ortalaması istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.

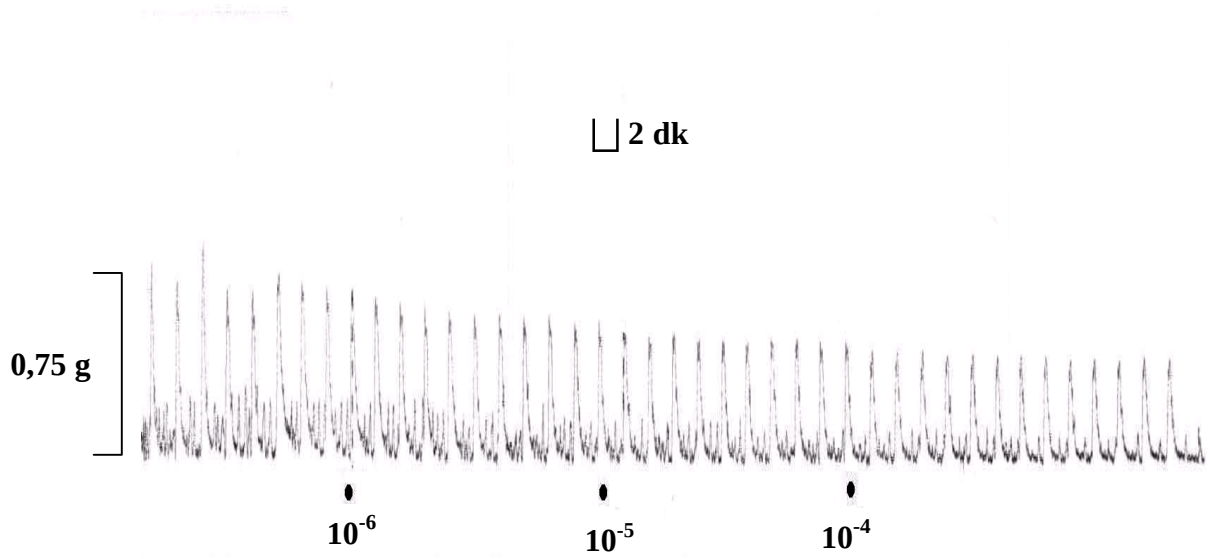
Sildenafil'in (10^{-4} M) konsantrasyonunda, kontrolle – ülser ve 48 saat açlıkla-ülser arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerindeki inhibitör etkisinin de istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür (Grafik 3).



Grafik 3. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde Sildenafil 'in farklı konsantrasyonlarının (10^{-8} - 10^{-4} M) gruplar üzerinde kontraksiyonları azaltıcı etkisi: (Kontrol-48 saat açlık ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$); (kontrol-ülser ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$); (48 saat açlık-ülser, ($p > 0.05$, $n=7$, $n=7$))

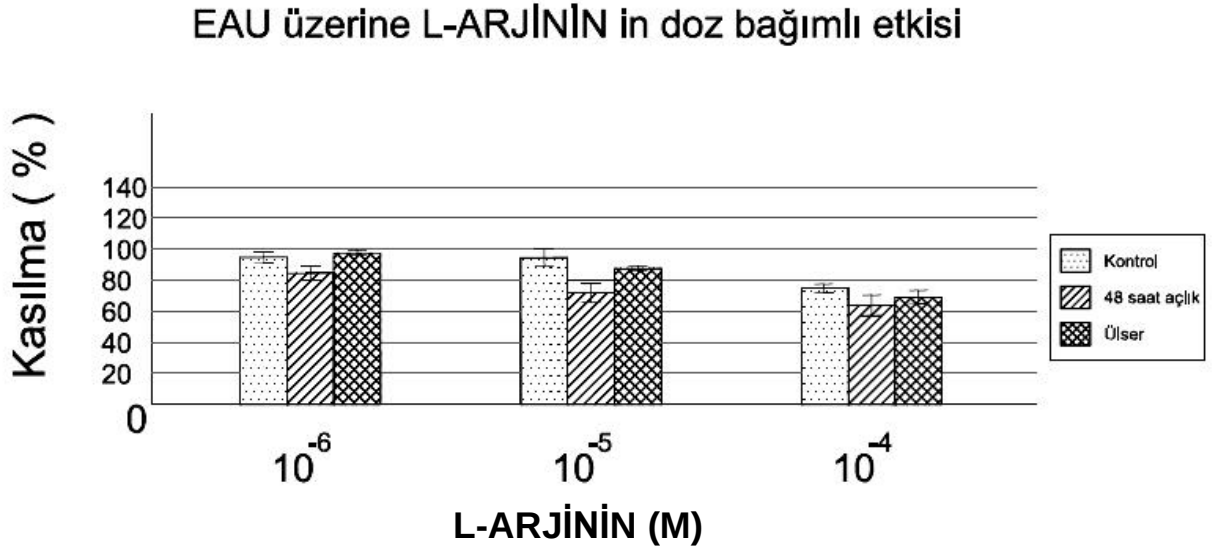
4.3. EAU'na Bağlı Nörojenik Kasılmalar Üzerinde L-Arjininin Etkisi

Sıçan mide fundus düz kası preparatlarında EAU ile oluşan kontraksiyonlar dengeye eriştikten sonra, kontrol, 48 saat açlık ve ülser gruplarında, elektriksel alan uyarısına bağlı kasılma cevapları üzerine L-Arjinin (10^{-6} - 10^{-4} M) artan konsantrasyonlarda uygulanmıştır. L-Arjinin uygulamasından sonra EAU cevapları konsantrasyon bağımlı olarak azalmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçan izole mide fundusu düz kasında EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-Arjinin (10^{-6} - 10^{-4} M) etkisi.

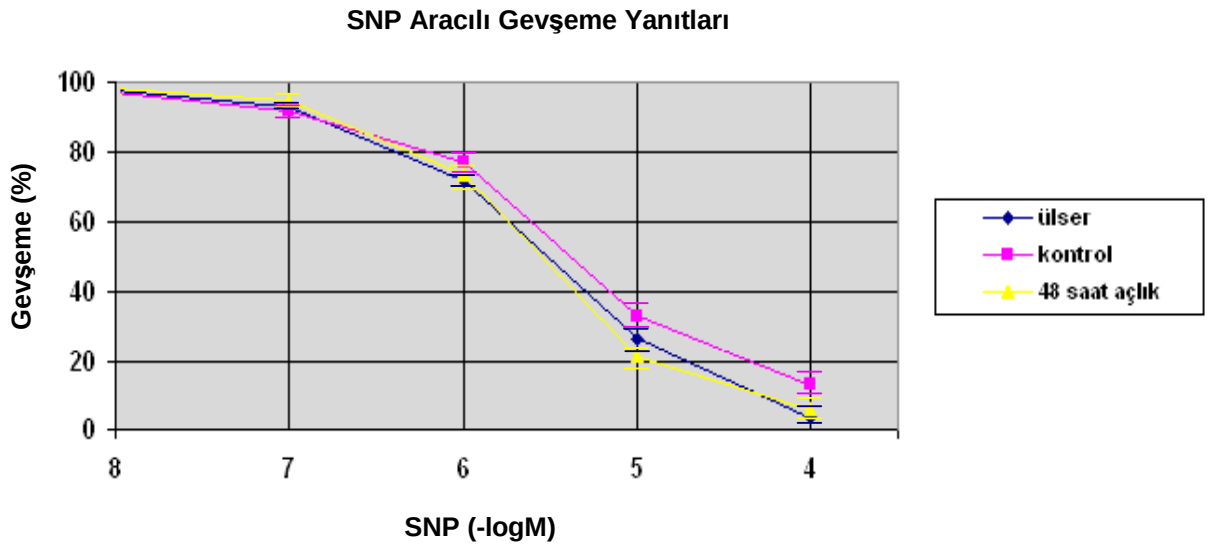
L-Arjinin'in (10^{-4} M) konsantrasyonunda, kontrole – ülser, 48 saat açlıkla- ülser arasında EAU ile alınan kasılma cevapları üzerinde azalmanın ortalaması istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bulunmamıştır. (Grafik 4)



Grafik 4. Sıçan izole mide fundusunda EAU'nın oluşturduğu kasılma cevapları üzerinde L-Arjinin'in farklı konsantrasyonlarının (10^{-6} - 10^{-4} M) gruplar üzerinde kontraksiyonları azaltıcı etkisi: (Kontrol-48 saat açlık ($p > 0.05$, $n=7$, $n=8$);(Kontrol-ülser ($p > 0.05$, $n=7$, $n=9$); (48 saat açlık-ülser, ($p > 0.05$, $n=8$, $n=9$)).

4.4. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda SNP Gevşeme yanıtı

Guanetidin ve indometazinli ortamda karbakol ile kasılmış preparatlarda, sodyum nitropurissiyat (SNP) doz bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) olarak gevşeme yanıtları oluşturmıştır. 48 saat açlık ve ülser grubunda SNP aracılığı ile oluşan maksimum gevşeme yanıtlarının kontrole göre farklı olmadığı gözlenmiştir. (Grafik 5)

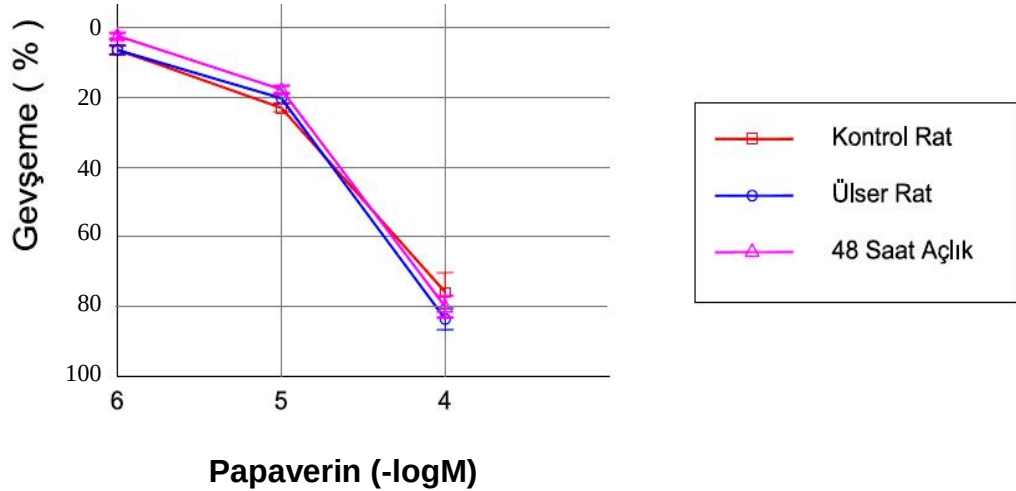


Grafik 5. Kontrol-48 saat açlık-ülser gruplarında SNP (10^{-8} - 10^{-4} M) aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi. (Kontrol- $p > 0.05$, $n=5$) , (48 saat açlık- $p > 0.05$, $n=5$), (ülser- $p > 0.05$, $n=9$)

4.5. Muskarinik Reseptör Agonisti Karbakol ile Kasılmış Dokularda Papaverin Gevşeme yanıtı

Guanetidin ve indometazinli ortamda karbakol ile kasılmış kontrol, 48 saat açlık ve ülser dokularında, düz kas gevşetici papaverin doz bağımlı (10^{-6} - 10^{-4} M) olarak gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Papaverin ile elde ettiğimiz sonuçlar, düz kas yanıtlarının kontrol - 48 saat açlık ve ülser grubularından izole edilen fundus şeritlerinde değişmediğini göstermiş, istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Grafik 6).

Papaverin aracılı Gevşeme Yanıtları



Grafik 6. Kontrol - 48 saat açlık-ülser gruplarında Papaverin (10^{-6} - 10^{-4} M) doz aracılı gevşeme yanıtları. (Kontrol- $p > 0.05$, $n=7$), (48 saat açlık- $p > 0.05$, $n=6$), (ülser- $p > 0.05$, $n=7$)

5-TARTIŞMA

İzole sıçan mide fundusu düz kasında EAU'nun oluşturduğu nörojenik kasılmaların muskarinik reseptör blokeri atropin ile inhibe edilmesi, antikolinesteraz olan neostigmin ile konsantrasyon bağımlı olarak artması, EAU'nun oluşturduğu kasılmaların sinirsel uyarıya bağlı kolinerjik aşırımdan kaynaklandığını göstermektedir.

Adrenerjik sistemin ve prostaglandin sentezinin inhibe edildiği izole fundus kaslarına EAU ile elde edilen yanıtların asetilkolin salıverilmesine bağlı olduğu (83, 84, 85) bilinmektedir.

Domuz mide fundusunda radyoaktif işaretli kolin kullanılarak yapılan çalışmalarda elektriksel alan uyarısı ile oluşan kontraksiyonlardan asetilkolinin sorumlu olduğu, sinir uçlarından işaretli asetilkolinin salıverilmesiyle gösterilmiştir (86).

Organ banyosuna adrenerjik sistemi bloke eden guanetidin (10^{-6} M) ve prostaglandin sentezini inhibe eden indometazin (10^{-5} M) ilavesinden sonra 120 sn 'de bir 5 sn süre ile uygulanan EAU'nun zaman içinde bir değişikliğe uğramadığı deney süresince her 15 dk da bir on uyarı uygulaması ile yanıtlarda herhangi bir değişiklik olmaması ile belirlenmiştir.

NSAİ ilaçlardan birisi olan indometazinin 48 saat açlık sonrası s.c. olarak enjekte edilen sıçanlarda üç saat sonra ülser geliştirdiği bilinmektedir (72, 87, 88, 89, 90). Daha önce yapılan çalışmalarda 4 mg/kg s.c. indometazin uygulamasından üç saat sonra ülser geliştiği bildirilmişse de (91, 92, 93), bu çalışmamızda 30 mg/kg s.c. indometazin verilmesinden 3 saat sonra ülser skorunun $29,6 \pm 2,8$ mm olduğu saptanmıştır. İndometazin dozunun bu denli farklılık göstermesi hayvan türüne ve /veya mevsimsel farklılığa bağlı olabileceğini düşündürmüştür (94, 95, 96).

Normal ve deneysel ülser geliştirilmiş sıçanlardan izole edilen mide fundus düz kaslarında EAU'nun oluşturduğu nörojenik kasılmaların farklı olmadığı, başka bir deyişle ülser gelişmesinin EAU'na ait yanıtları etkilemediği gözlenmiştir.

NO'nun gastrointestinal sistemin nöral regülasyonundan sorumlu olan nonadrenerjik nonkolinerjik nörotransmitter olabileceği ve NANK yanıtların ya eksitator yada inhibitör nitelikte olabileceği bildirilmiştir.

NANK inhibitör nöronların gastrointestinal kanalda inhibitör yanıtların büyük bir kısmına aracılık etmeleri ve distansiyona yanıt olarak gelişen desenden inhibisyon, beslenme sırasında midenin proksimal kısmında gelişen reseptif gevşeme ve çiğneme sonrası alt özofagus

sfinkterinin gevşemesi gibi önemli fizyolojik reflekslerde düzenleyici rol oynamaları ne derece önemli olduklarını ortaya çıkarmaktadır (75,76).

Mide'de NOS'un konstitutif ve indüklenabilir formlarının bulunduğu konstitütif formun endotel ve enterik nöronlardan kaynaklandığı, endotoksin ile uyarılan indüklenabilir NOS'un sitoprotektif etkilere aracılık ettiği ileri sürülmüştür.(78,79). NO'in midenin besin alımı sırasında minimum basınç ve maksimum gevşeme yanıtı olan adaptif gevşeme fenomeninde en önemli rol oynayan nörotransmitter olabileceği gösterilmiştir (69, 78, 80).

Bu çalışmada, EAU'ya bağlı izole sıçan mide fundusunda oluşan kasılma yanıtlarının NOS inhibitörü L-NAME ile artması fundus'da endojen NO'nun sentez edildiğini göstermektedir ki bu bulgularımız, nöral NOS sentezi inhibe edilmiş knockout farelerin gastrik stazı olduğunu gösteren Mashimo ve ark. bulguları ile uyumludur (97).

Ancak L-NAME ile kasılma yanıtlarının artışı 10^{-4} M konsantrasyonda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fundus'da EAU ile elde edilen kasılmaların L-NAME ile artmasının anlamlı olduğu iki grubun kontrol ve 48 saat açlık grubu olduğu, açlığı takiben indometazin ile ülser geliştirilen grupta artış gözlemlendiği ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gözlenmiştir.

Endojen NO'nun mide kan akımını artırarak, asid salgılanmasını azaltarak, duodenal mukus ve bikarbonat sekresyonunun artırarak açlık sırasında aside karşı mukozal koruma sağladığı bilinmektedir (98, 99). Endojen NO'nun, prostaglandinlere ilaveten indometazin ile oluşturulan barsak ülserasyonunda, iNOS ile oluşan NO'nun erken dönemde eNOS ile oluşan NO'nunda geç dönemde iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu iyileştirici etkisininide büyüme faktör ekspresyonunu arttırarak angiogenetik yanıtları uyarmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür (100, 101). Elde ettiğimiz bulgularda 48 saat açlık sırasında NO sentezinin anlamlı olarak arttığını göstermekte mide mukozasını açlığa bağlı harabiyetten korumak amacı ile NO sentezinin artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Bunu destekleyen diğer bir bulgu da sildenafil ile elde ettiğimiz bulgulardır. NO etkisini ikinci haberci sistem olarak cGMP yi aktive ederek göstermektedir. Artan cGMP 5'-fosfodiesteraz enzim ile inaktive edilir. 5'-fosfodiesteraz inhibe edildiğinde cGMP düzeyi artar (102, 103).

Bu enzimi inhibe eden sildenafil'in izole sıçan mide fundus düz kaslarında EAU ile oluşan kasılmaları konsantrasyon - bağımlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Tüm gruplarda gözlenen bu azalmanın, endojen NO'nun etkinliğinin artmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sildenafil'in mide mukozasını indometazine bağlı hasardan NO'yu artırarak koruduğu da bildirilmiştir (104).

NO prekürsörü olan L-Arjinin'de izole sıçan mide fundus düz kasında EAU ile elde edilen kasılma yanıtlarını azalttığı gözlenmiştir. Bu azalmanın gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Sildenafil'in 5'-fosfodiesteraz inhibisyonu sonucu NO'nun etkinliğini artırmasına rağmen, EAU ile elde edilen kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azaltması bunun yanında NO prekürsörü olan L-Arjinin'in aynı derecede inhibisyon göstermemesinin nedeni ya düz kasda NOS aktivitesinin kısıtlı olmasına ve/veya L-Arjinin'in non spesifik etkisine bağlı olabilir. L-Arjininin kan basıncını düşürmesi beklenirken böyle bir etki oluşturmadığı hatta yüksek dozlarda kan basıncını artırdığı bildirilmiş ve bu etkinin L-Arjininin non-spesifik etkisine bağlı olabileceği gösterilmiştir. (105, 106, 107).

Tüm bu bulgular; Endojen nitrik oksitin EAU 'na bağlı kasılma yanıtlarına katkıda bulunduğunu ve kasılma yanıtlarını inhibe ettiğini göstermektedir. Zira NOS inhibitörü L-NAME kasılma yanıtlarını konsantrasyon-bağımlı artırırken, NO'nun ikinci haberci sistemi cGMP'yi aktive eden sildenafil'in konsantrasyon-bağımlı olarak anlamlı şekilde azaltması bu düşüncemizi desteklemektedir.

NO prekürsörü L-Arjinin'in EAU ile elde edilen kasılma yanıtlarını azaltması da bunu kanıtlamaktadır. Ancak istatiksel olarak bu azalmanın anlamlı olmaması yukarıda söz edilen nedenlere bağlı olabilir. Burada asıl ilginç olan, NO etkinliğinin kontrol grubu, 48 saat açlık grubu ve indometazin ile ülser geliştirilmiş gruplar arasında farklılık göstermemesidir.

Bu bulgular ülser gelişmesinin NO aktivitesini değiştirmediği gibi 48 saatlik açlık döneminde NO etkinliğinin diğer gruplara göre daha fazla artmış olduğunu düşündürmektedir.

Ekzojen NO' nun izole sıçan mide fundus düz kasında EAU ile elde edilen kasılma yanıtlarını ne şekilde etkilediğini incelemek üzere NO donörü sodyum nitro purissiyat (SNP) ile yapılan çalışmada, SNP'nin konsantrasyon-bağımlı olarak karbakol ile kasılmış düz kaslarda gevşeme yanıtları oluşturduğu gözlenmiş ancak bu gevşeme yanıtlarının kontrol, 48 saat açlık ve indometazin ile ülser geliştirilmiş sıçanlardan izole edilen mide fundus düz kaslarında farklılık göstermediği saptanmıştır. Ekzojen NO'nun gevşeme yanıtlarının ülser ve 48 saat açlıkta değişmemesi ikinci haberci sistemin ülser ve 48 saatlik açlık ile değişmediğini göstermektedir.

Direkt düz kas gevşetici olan papaverinin'de karbakol ile kasılmış sıçan mide fundus düz kasında konsantrasyon - bağımlı olarak gevşemeye neden olduğu gözlenmiştir. Bu gevşeme yanıtlarının kontrol

48 saat açlık ve ülser geliştirilmiş sıçanlardan izole edilen fundus düz kaslarında farklılık göstermemesi açlık ve ülserin düz kas fonksiyonlarına bir etkisi olamayacağı görüşünü telkin etmektedir. Açlık ve ülserde KCL ile kasılan dokuların düz kas kasılabilirliği üzerindeki etkilerinin farklı olmaması açlık ve ülserin düz kas fonksiyonlarına bir etkisi olamayacağını desteklemektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, izole sıçan mide fundus düz kasında EAU ile elde edilen kolinerjik aşırıma bağlı kasılma yanıtlarında endojen NO'nun katkısı olduğu, L-NAME ile endojen NO sentezi inhibe edildiğinde kasılma yanıtlarının anlamlı olarak arttığı, NO'nun cGMP üzerinden etki gösterdiği bilindiğinden, cGMP'yi inaktive eden 5'-fosfodiesteraz enzimi inhibe edildiğinde kasılma yanıtlarının anlamlı olarak azalttığı, NO prekürsörü L-Arjinin ile de yanıtların azalttığı ancak bu azalmanın anlamlılık göstermediği, EAU ile elde edilen yanıtların kontrol, 48 saat açlık ve ülser geliştirilmiş grupları arasında farklılık oluşturmadığı sadece 48 saatlik açlık grubunda L-NAME ile oluşan artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Ekzojen NO etkisini incelemek üzere karbakol ile kasılmış düz kaslarda NO donörü SNP'nin gevşeme yanıtlarının gruplar arası farklılık göstermediği, yine sıçan mide fundus düz kaslarında papaverin ile alınan gevşeme yanıtlarında gruplar arası farklı olmadığı saptanmıştır.

Gruplar arası endojen ve eksojen NO'nun fazla farklılık göstermemesinin, ülser gelişmesinde NO dışında; PG, büyüme faktörleri, TXA₂, LT, CGRP gibi mediatörlerin rolü olmasının ve bu mediatörlerin kendi aralarındaki etkileşime bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Deneyisel Ülser Oluşturulmuş Sıçanların İzole Mide Düz Kasında Nitrerjik Sistemin Rolü

NO mukozal savunmanın mediatörü olarak bilinmektedir ve gastrointestinal kanalda PG'lerin gösterdiği etkilerin çoğunu göstermektedir. Bu çalışmada, sıçan izole mide fundus düz kasında deneyisel indometazinle oluşturulan gastrik ülser ve 48 saat açlık gruplarında, EAU ile elde edilen nörotransmitter salıverilmesine ait değişiklikler üzerinde nitrerjik sistemin etkileri araştırılmıştır.

L-NAME; kontrol ve 48 saat açlık mide fundus düz kasında EAU'nın oluşturduğu nörojenik kasılmaları anlamlı olarak artırdı fakat ülser grubundaki artış anlamlı değildi. Bu durum mide mukozasında açlığa bağlı harabiyeti önlemek amacıyla NO sentezinin arttığını göstermektedir.

Sildenafil EAU'nın oluşturduğu nörojenik kasılmaları üç grupta da azalttı. Bu; kontrol, 48 saat açlık ve ülser gruplarında, endojen NO etkinliğinin artmasına bağlı olabileceğini gösteren diğer bir bulgu olarak kabul edilebilir.

L-Arjinin, EAU'na bağlı kasılma yanıtlarını üç grupta da azaltmıştır. Azalma gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Bu etki L-Arjinin'in non–spesifik etkisine bağlı olabilir.

SNP'nin konsantrasyon-bağımlı olarak karbakol ile kasılmış düz kaslarda gevşeme yanıtları oluşturduğu gözlenmiş, yanıtlar gruplararası farklılık oluşturmamıştır. Ekzojen NO'nun gevşeme yanıtlarını değiştirmemesi ikinci haberci sistemin ülser ve 48 saatlik açlık ile değişmediğini göstermektedir.

Papaverin konsantrasyon - bağımlı olarak tüm gruplarda gevşemeye neden olmuştur. Bu gevşeme yanıtlarının farklılık göstermemesi, açlık ve ülserin düz kas fonksiyonlarına bir etkisi olamayacağını düşündürmektedir.

Bu bulgular, sıçanlarda 48 saat açlığın NO sentezini arttırdığı ve artan NO'nun muhtemelen açlığa bağlı doku hasarına karşı koruyucu olduğunu ancak ülser gelişmesinin NO aktivitesini değiştirmedini, gerek açlığın gerekse ülserin düz kas fonksiyonları üzerine bir etkisi olamayacağını göstermektedir. Endojen ve ekzojen NO'nun fazla farklılık göstermemesinin ülser gelişmesinde NO dışında; PG, GH, TXA₂, LT, CGRP gibi mediatörlerin rolü olabileceği ve bu mediatörlerin kendi aralarındaki etkileşimden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

8. SUMMARY

The Role of Nitrenergic System on the Isolated Gastric Fundus Smooth Muscles of Rats with Experimentally Induced Gastric Ulcers.

NO is now recognized as a mediator of mucosal defense that exhibits many of the same actions as PGs in the gastrointestinal tract.

In this study, the effects of the nitrenergic systems on alterations related to neurotransmitter release obtained by the electrical field stimulation (EFS) have been investigated in the gastric ulcer and 48 hours of starvation groups formed by experimental indomethacin in the isolated rat gastric fundus smooth muscles.

L-NAME, control and starvation for 48 hours significantly increased neurogenic contractions induced by EFS in the rat isolated gastric fundus; nevertheless, the increase in the ulcer groups was not significant. This situation indicates that NO synthesis increases in order to prevent the damage in the gastric mucosa related to starvation.

Sildenafil reduced the neurogenic contractions induced by EFS in all three groups as well. This could be accepted as another finding that shows may be related to increasing endogenous NO effect, in the control, 48 hours starvation and ulcer groups.

L-Arjinin reduced the responses of neurogenic contraction induced by EFS in all of the three groups. It was observed that the reduction among groups was not statistically significant. This effect may be related to the non-specific effect of L-Arjinin.

It was observed that SNP as concentration-dependent caused relaxation responses in karbakol, the responses did not cause any differences among groups. That exogenous NO did not change the relaxation responses indicates that secondary messenger system does not change due to ulcer and 48 hours of starvation.

Papaverin has caused relaxation as concentration –dependent in all groups. That the response of relaxation has not showed difference leads us to think that starvation and ulcer could not have an effect on the smooth muscle functions.

These findings show that 48 hours of starvation increased NO in rats and the increased NO is protective of the tissue damage because of starvation but the ulcer progress has not changed NO activity; besides, neither starvation nor ulcer effected smooth muscle functions. We are in the thought that the reason of that endogenous and exogenous NO have not showed too much difference might be due to the mediators except for NO; such as PG, GH, TXA₂, LT CGRP; and the interaction among these mediators.

9. KAYNAKLAR

1. McCarthy D.M. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced ulcers: Management by traditionaltherapies. Gastroenterology 1999; 96 :662-674.
2. Soll A.H, Weinstein W.M, Kurata J and McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 307-319.
3. Roth S.H, Bennett R.E. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Recognition and response. Arch. Intern. Med. 2002; 147: 2093-2100.
4. McCarthy D.M. NSAID-induced gastro-intestinal damage-a critical review of prophylaxis and therapy. J.Clin. Gastroenterol. 1997; 12 (Supl 2): S13-S20.
5. Smith GS, Myers SI, Bartula LL, Miller IA. Adaptive cytoprotection against alcohol injury in the rat stomach is not due to increased prostanoid synthesis. Prostaglandins 2001; 41: 207-23.

6. Hawkey CJ, Rampton DS. Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease or treatment. *Gastroenterology* 2002; 89: 1162-88.
7. Moncada, S, Palmer, Higgs, E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1998; 43: 109-142.
8. Salzman A, Eaves-Pyles T, Linn S, Denenberg A, Szabo C. Bacterial induction of inducible nitric oxide synthase in cultured human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 1998; 114: 93-102.
9. Kubes P, Susuki M, Granger D. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *PNAS* 1991; 88: 4651-4655.
10. McCafferty D.M, Mudgett J.S, Swain M.G, Kubes P. Inducible nitric oxide synthase plays a critical role in resolving intestinal inflammation. *Gastroenterology* 1997 ;112 : 1022-1027.
11. Greenacre S, Ridger V, Wilsoncroft P, Brain S.D. Peroxynitrite: a mediator of increased microvascular permeability. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 24: 880-882.

- 12.** Brzozowski T, Konturek S.J, Drozdowicz D, Dembinski A, Stachura J. Healing of chronic gastric ulcerations by 1-arjinine. Role of nitric oxide, prostoglandins, gastrin and polyamines. Digestion 1998; 56: 463-471.
- 13.** Akiba Y, Nakamura M, Morı M, et.Al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase delays gastric ulcer healing in the rat. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 27: S64-S73.
- 14.** Guyton, A.C. Textbook of Medical Physiology, Nobel Tıp Kitabevleri. 2001
- 15.** Ganong, W.F. Review of Medical Physiology. Appleton and Loinge 2002.
- 16.** İstanbul Tıp Fakültesi Ders Kitapları, Fizyoloji Nobel Tıp Kitabevleri 2001.
- 17.** Vander, Sherman, Luciano. İnsan Fizyolojisi, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 2005.
- 18.** Rodney Rhoades, Richard Pfanzer. Human Physiology, Second edition 2001.

- 19.** Carol Mattson Porth. Pathophysiology, concepts of Altered Health States Lippincott; fifth Edition. 2001.
- 20.** Lauralee Sherwood, West. Human Physiology, from cells to systems. 1998.
- 21.** Noyan, A. Fizyoloji Ders Kitabı. 10. Baskı. Meteksan basımevi; 2000.
- 22.** Schubert M.L, Makhoul G.M . Neural and paracrine regulation of Gastrin and Gastric Acid Secretion . Gastroenterology 1999; 111: 837-842 .
- 23.** Silverthorn D.U. Human Physiology an integrated approach. Third edition, 659-695, Pearson Education, Inc., Publishing as Benjamin Cumming, 1301 Sansome st, San Francisco, CA, 94111, USA.
- 24.** Yang ZW, Zheng T, Zang A et al. Mechanism of hydrogen peroxide-induced contraction of rat aorta. Eur J Pharmacol 2001; 5; 344 (2-3): 169-181.
- 25.** Szabo, S. Gastroduodenal Mucosal injury-Acute and Chronic: Pathways, Mediators and Mechanisms. J. Clin. Gastroenterol. 1998; 13: S1 – S8.

- 26.**Kayaalp S,O . Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1998;
6.Baskı, 3.cilt, Ankara.
- 27.**Roth SH, Bennett RE. Non-Steroida Antiinflammatory Drugs
Gastropathy. Arch Intern Med 1987; 147: 2093-100.
- 28.**Guyton, A.C: Tıbbi fizyoloji 1998; 7.baskı, 2.cilt, İstanbul.
- 29.**Gilman, A.G, Ruddon W.R, Molinof B.F. Drugs Affecting
Gastrointestinal Function In The Pharmacological Basis of
therapeutics (Brinton, Led). McGraw-Hill Comp, New York. 2001;
9.Edition, 899
- 30.**Wilson, D.E. Role of prostaglandins in Gastroduodenal Mucosal
Protection. J.Clin Gastroenterol. 1998; 13: S65-S71.
- 31.**Szabo S, Supplission S, Sachs G: Diversity of K channels in the
basolateral membrane of resting nectures oxyntic cells. J.
Membrane Biol. 1999; 123: 209-21.
- 32.**Szabo, Strier, J.S, Brown, A, Schnoor, J. Early vascular injury and
increased vascular permeability in gastric mukosal injury caused by
ethanol in the rat. Gastroenterology 2003; 88: 228-36

- 33.**Dubois R, Eberhart C, Williams C. Introduction to eicosanoids and the gastroenteric tract. Gastroenterology Clinics of North America 2001; 25: 267-77.
- 34.**Wilson, D.E. Role of prostaglandins in Gastroduodenal Mucosal Protection. J.Clin Gastroenterol 1998; 13: S65-S71.
- 35.**Szabo, S: Gastroduodenal Mucosal Injury-Acute and Chronic, Mediators, and Mechanisms. J.Clin. Gastroenterol 1999; 13: S1-S8.
- 36.**Lichtenstem DR, Syngal S, Wolfe MM. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and the Gastrointestinal Tract. Arthritis Rheumatism 2000; 38 (1): 5-18.
- 37.**Soli A, Weinstein WM, Kairata J, ME Carly I. Non steroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. Ucla Conference, School of Medicine. Los Angeles, California. Ann Intern Med 2002; 114: 307-19.
- 38.**Davenport Functional HW, Warner HA, Code CE. Significance sodium of gastric to mucosal barrier. Gastroenterol 1998; 47: 142-152.

- 39.**Başak M, Gözaydın M, Çankır Z. The effect of nonsteroid - antiinflammatory drugs on gastric mucosal barrier. T. Klin. Gastroenteroloji 1998; 9: 156-145
- 40.**Roth SH, Bennett RE. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs Gastropathy. Arch Intern Med 1987; 147: 2093-100.
- 41.**Kaufmann G. Aspirin-induced gastric mucosal injury. Lessons learned from animal models. Gastroenterology 1989; 96: 606-14.
- 42.**Battarbee HD, Grisham MB, Johnson GG, Zavec JH. Superior mesenteric artery blood flow and indomethacin-induced intestinal injury and inflammation. Am J Physiol 1996; 271: G605-12.
- 43.**Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z, Ghata J, Smolensky M. Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects european journal of clinical pharmacology 1998; 20: 359-369.
- 44.**Bernstord RG, Wells YE, Dixon ML. Gastric epithelial mucus. A densitogenic histological stuck on aspirin indicated damage in the rat. Hr. I E P Pathological 1985; 66: 27-33.

- 45.**Gamer A. Mechanism of action aspirin on the gastric mucosa of the guinea pig. *Acta Physiol Scaud* 1988; 101-10.
- 46.**Liclenberger I.M, Graziani F.A, Dial F.T, Butler H, Hills A. Role of surface active phospholipids in gastric protection. *Science* 1993; 219: 1327-9.
- 47.**Kaufmann G. Aspirin-induced gastric mucosal injury. Lessons learned from animal models. *Gastroenterology* 1999; 96: 606-14.
- 48.**Sigman, HH, Poleski, MH, Gillich, A: Effects of prenzepine on acute mucosal erosions, gastric acid and mucosal blood flow in the spinal rat stomach. *Digestion* 2003; 49: 185-91.
- 49.**Risa S. D, Vishwanath, D . Gastric cytoprotection. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001; 35 (2): 88-98.
- 50.**Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis for gastroduodenal mucosal defense. *FASEB J.* 1996; 10: 731-740.
- 51.**Holzer P, Lippe It. Stimulation of afferent nerve endings by intragastric capsaicin protects against ethanol-induced damage of gastric mucosa. *Neuroscience* 1998; 27: 981-987.

- 52.** Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecień S, Drozdowicz D, et al. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Reg Pept* 2004;120:39-51.
- 53.** Whittle BJR. Neuronal and endothelium –derived mediators in the modulation of the gastric microcirculation. Integrity in the balance. *Br J Pharmacol* 1997; 110: 3-17.
- 54.** Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat: a high pH microenvironment which is dissipated by non-steroidal anti-inflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 2000; 99: 295-304.
- 55.** Ashley SW, Sonnenschein LA, Cheung LY. Focal gastric mucosal blood flow at the site of aspirin-induced ulceration. *Am J Surg*. 1995; 149: 53-59.
- 56.** Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight GW, Grisham M, Cirincio G. A diclofenac derivative without ulcerogenic properties. *Eur J Pharmacol*. 1999; 257: 249-255.
- 57.** Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol*. 1998; 55: 662-675.

- 58.**Asako H, Kubes P, Wallace JL, Gaginella T, Wolf RE, Granger DN. Indomethacin induced leukocyte adhesion in mesenteric venules. Role of lipoxygenase products. *Am J Physiol.* 2002; 262: G903-G908.
- 59.**Kosonen O, Kankaanranta H, Malo-Ranta U, Moilanen E. Nitric oxide-releasing compounds inhibit neutrophil adhesion to endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2001; 382: 111-117.
- 60.**Kunkel SL, Chensue SW. Arachidonic acid metabolites regulate interleukin -1 production. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 128: 892-897.
- 61.**Kim YM, Talanian RV, Li J, Biliar TR. Nitric oxide prevents IL-1 β and IFN- γ -inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1 β -converting enzyme). *J Immunol.* 1998; 161: 4122-4128.
- 62.**MacNaughton WK, Cirino G, Wallace JL. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has protective actions in the stomach. *Life Sci.* 1999; 45: 1869-1876.
- 63.**Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology.* 2001; 77: 761-767.

- 64.** Hudson N, Balsitis M, Everitt S and Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B₂ synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2003; 34: 742-747.
- 65.** Trevethick M.A, Bahl A.K, Clayton N. M, Strong P, Sanjar S and Harman W. Neutrophil infiltration doesn't contribute to the ulcerogenic effects of indomethacin in the rat gastric antrum. *Agents Actions* 1997; 43: 39-43.
- 66.** Risa, S.D, Vishwanath D .Gastric Cytoprotection. *Indian.J Physiol Pharmacol* 1998; 35 (2): 88-98.
- 67.** Wallace P, Ritchie J.R. Prostaglandins a surgeons prospective. *Digestive diseases and sciences* 1989; 31, 32: S-34 S.
- 68.** Zengil H, Onuk E, Gökok N, Ercan ZS, Türker RK. Prevention by a new synthetic stable analog of prostacyclin of the gastric lesions due to restraint-cold stress. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1986; 36 (1): 3. 482-483.
- 69.** Brzozowski T, Konturek P.C. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J.of Physiology* 2005; 56: Supp 5: 33-55.

- 70.** Konturek SJ, Konturek JW: Gastric adaptation :Basic and clinical aspects. *Digestion* 1994; 55: 131-138.
- 71.** Brzozowski T, Konturek P. C, Konturek S. J, Ernst H, Stachura J, Hahn E. G .Gastric adaptation to injury by repeated doses of aspirin strengtens mucosal defence against subsequent exposure to various strong irritans in rats. *Gut* 1995; 37; 749-757.
- 72.** Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Schuppan D, Kwrecten S, Majka J, Nakamura T, Hahn EG. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase -1 and -2. *Digestion* 2001; 64: 15-29.
- 73.** Rand MJ, Li CG. Nitric oxide mediators non-adrenergic non-cholinergic relaxation in some neuroeffector systems: Examples of nitreergic transmission Xlth International Congress of Pharmacol 1990; 183: 1184.
- 74.** Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Drozdowicz D et al. Role of prostaglandin –generated by cyclooxygenase- 2 in healing of ischemia–reperfusion induced gastric lesions. *Eur J Pharmacol* 1999; 385: 47-61.

- 75.**Gretzer B, Ehrlich K, Maricic N, Lambrecht N, Respondek M, Peskar BM. Selective cyclooxygenase-2 inhibitörs and their influence on the protective effect on a mild irritant in the rat stomach. Br J Pharmacol 1998; 123: 927-935.
- 76.**Whittle BJR, Lopez-Bolmonte J, Moncada S. Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: Interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat. Br J Pharmacol 1990; 99: 607-611.
- 77.**Lopez B. J, Whittle BJR, Moncada S: The actions of nitric oxide donörs in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. Br J Pharmacol 2003; 108: 73-8.
- 78.**Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature 1999; 347: 768-70.
- 79.**Ward SM, Xue C, Shuttleworth CW, Bredt DS, Synder SH, Sanders KM. NADPH diaphorase and nitric oxide synthase colocolazation in enteric neurons of canine proximal colon. Am J Physiol 2001; 263: G277-84.

- 80.** Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2003; 38 (5): 421-30.
- 81.** Bayguinov O, Keef KD, Hagen B, Sanders KM. Parallel pathways mediate inhibitory effects of vasoactive intestinal polypeptide and nitric oxide in canine fundus. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1543-52.
- 82.** Williams SJ, Parson ME. Evidence for a role for nitric oxide in relation of the frog oesophageal body to electrical field stimulation. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 179–85.
- 83.** Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- 84.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-15.
- 85.** Rand M. J, Li C. G. Activation of noradrenergic and nitrergic mechanisms in the rat anococcygeus muscle by nicotine. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 1992; 19: 103-111.

- 86.** Wang X, Zhong YX, Zhang ZY, Lu J, Lan M, Miao JY, Guo XG, Shi YQ, Zhao YQ, Ding J, Wu KC, Pan BR, Fan DM: Effect of L-NAME on nitric oxide and gastrointestinal motility alterations in cirrhotic rats. *W J Gastroenterol* 2002; 8: 328–332.
- 87.** Hagen SJ, Morrison SW, Law ChS, Yang DX. Restitution of the bullfrog gastric mucosa is dependent on a DIDS-inhibitable pathway not related to HCO-3 iron transport. *Am J Physiol* 2003; 286: 596-605
- 88.** Meade E.A , Smith W.L, DeWitt D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 6610-6614.
- 89.** Catella-Lawson F, Crofford L.J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am.J. Med.* 2001; 110: S28-S32
- 90.** Carlos V, Praveen R, Edward E. K. Novel non-steroidal antiinflammatory drugs propossessing a nitric oxide donor diazen-1-ium-1,2-diolate moiety: Design, synthesis, biological evaluation, and nitric oxide release studies. *J. Med. Chem* 2005; 48: 4061-4067

- 91.** Qu SY, Li W, Zheng TZ: The role of nitric oxide in gastrointestinal motility and pathogenesis of digestive diseases. *Rec Dev Physiol* 1995; 26: 77–79.
- 92.** Vigneri S, Scialabba A, Temrini R, Germana B, Vianello F, Grassi S, A et.al. Pathophysiology of the gastric microcirculation. Italy. *J.Gastroenterol.* 1992; 24:22-30).
- 93.** Michael A Trevethick, Ian O, Nicholas M, Clayton and Peter S. Non-Steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage in experimental animals: Underlying pathological mechanisms. *Gen. Pharmac.* 1995; 26: 1455-1459.
- 94.** Kunitata T, Araki H, Takeeda M, Kato S, Takeuchi K. PG E prevets indomethacin – induced gastric and intestinal damage through different receptor –subtype. *J.Physiol.* 2001: 95 (1-6): 157-63.
- 95.** Abdu MG, Kashof HA, Sabin HA, Elmazar MM. Effect of zinc on the anti-inflammatory and ulcerogenic activities of indomethacin and diclofenac. *Pharmacology.* 1995: 50(4): 266-72.
- 96.** Kamarou FI, Rahova LV, Kharaian LV. Status of gastric mucosa in duodenal ulcer at various of the disease in different seasons. *Sou. Med.* 1990(8): 12-6

- 97.** Mashimo H, Kjellin A, Goyal RK: Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice. *Gastroenterology* 2001; 119: 766–773.
- 98.** Brown JF, Keates AC, Hanson PJ and Whittle BJR; Nitric oxide generators and c AMP simulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells. *Am J Physiol* 1993; 265: G418-G422.
- 99.** Desai KM, Sessa WC and Vane JR: Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1992; 351: 477-479.
- 100.** Tepperman BL, Whittle BJR. Endogenous nitric oxide and sensory neuropeptides interact in the modulation of the rat gastric microcirculation. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 171-175.
- 101.** Koji T. Ryo H. Mayu T. Akiko T. Ryoko O. Aya Y. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats. *Life Sciences*. 2007; 329-336.
- 102.** Lopez-Belmonte J, Whittle BJR ,Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 73-78.

- 103.** Hedlund P. Azodi A. Pfefier A. Alm P. Hofmann F. Ahmad M. Fassler R. Anderson K. E. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase deficient mice. *Proc Natl. Acad Sci. USA* 97: 2349-2354, 2000.
- 104.** Aydın B. Yıldırhan M. İ. Öztürk G, Atamanalp S. S. Polat K. Y. Başoğlu M. Gündoğdu C. Süleyman H. Kızıltunç A. Gürsan N. Ören D. The role of sildenafil citrate in the protection of gastric mucosa from nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Turkish Journal of Trauma, Emergency surgery*. 2007; 13(4): 268-273.
- 105.** Garcia EC. Marin J. Diez Picazo LD. Baena AB. Salaices M. et.al. Oxidative stress Induced by tert-Butyl Hydroperoxide Causes Vasoconstriction in the Aorta from Hypertensive and Aged Rats: Role of Cyclooxygenase-2 Isoform. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000, 293 (1): 75-81.
- 106.** Gutierrez JA. Clark SG. Giukomian AD. Fuchs LC. Superoxide anions contribute to impaired regulation of blood pressure by nitric oxide during the development of cardiomyopathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 282(3): 1643-9.

- 107.** Warden DH. Croatt AJ. Katusic ZS. Nath KA. Characterization of acute reversible systemic hypertension in a model of hemeprotein-induced renal injury. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: F58-65.

Ek: Etik Kurul Kararı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

14.12/2006

SAYI : B.30.2.GÜN.0.EU.00.00/120-17995
KONU:

Sayın

Prof.Dr.Z.Sevim ERCAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-06.076 kod numaralı ve “*Deneyisel Ülser Oluşturulmuş Sıçan İzole Mide Düz Kasında Nitrejik Sistemin Rolü*” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-06.076 and entitled “*Role of Nitric System on Isolated Rat Gastric Fundus Smooth Muscles in Experimentally Induced Gastric Ulcers*” is in compliance with Gazi University Ethical Council regulations.

With my best regards.

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı
Chairman
Gazi University Experimental Animals Ethical Council

Prof.Dr.Engin ÇALGÜNER

Prof.Dr.Nedret KILIÇ

Prof.Dr.Sevil PEHLİVAN

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN

Prof.Dr.Deniz ERBAŞ

Prof.Dr.Fatma AKAR

Prof.Dr.Altan DOĞAN

Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU

Uz.Vet.Hek.Şeyda DİKER

10. ÖZGEÇMİŞ

Dr.Nurçin TEKELİ

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara- 23 .01. 1966

Eğitimi : 1984-1990: Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi

1981-1984: Polatlı Lisesi

1978-1981: Polatlı Cumhuriyet Ortaokulu

1973-1978: Polatlı Sakarya İlkokulu

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Ankara Tabipler Odası

Türk Farmakoloji Derneği

Türk Nefroloji Derneği

Kronobiyoloji Derneği

BİLİMSEL YAYINLAR

ULUSLARARASI YAYINLAR :

- Yılmaz F. M, Duranay M, Parpucu H, Şeneş M, **Tekeli N**, Yücel D.
Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Scand –Clin Lab Invest 2005; 65: 739-745.
- Duranay M, Akay H, Yılmaz F. M, Şeneş M, **Tekeli N**, Yücel D.
Effects of L-Carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 3211-3214.
- Barun S, Ertoý D, Dileköz E, Müftüoğlu S, Erten Y, Sucak G, Bali M, **Tekeli N**, Sarıoğlu Y, Ercan Z.S. Effects of Amifostine on Glycerol-Pretreated Rabbit Kidneys. Basic-Clinical Pharmacology-Toxicology 2005, 97, 168-173.
- Altay M, Duranay M, **Tekeli N**, Güler S, Ecemiş Z. A, Altay F. A.
The relation between volume load and blood pressure in hemodialysis patients. European Journal of General Medicine, 2008; 5 (2): 74-79

ULUSAL KONGRELERDE, SEMPOZYUM, BİLDİRİ VE POSTERLER :

- Demir E, **Tekeli N**, Demir YZ, Seçilmiş S, Kurultak İ, Duranay M. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarında Adiponektin Düzeyleri IX. Ulusal Hipertansiyon–Böbrek Hastalıkları Kongresi, 23 may 2007
- Demir YZ. Demir E, **Tekeli N**,Seçilmiş S, Kurultak İ, Duranay M. Adiponektin Son Dönem Böbrek Hastalarında İnsülin Rezistansı ile ilişkili Değildir. 9.ulusal iç hastalıkları kongresi - 16 -20 eylül 2007.
- **Tekeli N**, Ünverdi S, Altay M, Akay H, Duranay M. Ayakta Sürekli Periton Diyalizi Tedavisi Gören Hastalarda, Diyaliz Solüsyonlarının Lipid Profili ve İnsülin Direnci Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uluslararası CAPD Kongresi İstanbul 2005.
- **Tekeli N**, Duranay M, Şanlı A, Parpucu H, Altay M. High –flux Hemodiyaliz Membranlarının, CRP ve Beta –Mikroglobulin Üzerine Etkisi. Ulusal Nefroloji ve Hemodiyaliz Kongresi 2005.
- Altay M, Duranay M, Güler S, **Tekeli N**, Duman K, Şanlı A. Hemodiyaliz Hastalarında İnterdiyalitik Dönemdeki Kan Basıncının Seyri ve Biyoelektrik İmpedans Analizi. 7.ulusal iç hastalıkları kongresi-16 -20 eylül 2005.

- **Tekeli N**, Eker L, Duranay M, Akay H, Tüzün H, Altay M. Hemodiyaliz ve SAPD Hastalarında Yaşam Kalitesi. 23.ulusal Nefroloji Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi. Cilt/vol. 15. No:4 Ek/Suplement 2, Ekim 2004.
- **Tekeli N**. Duranay M, Akay H, Yılmaz FM, Altay M. Hemodiyaliz Hastalarında Anemi Tedavisinde Eritropoetin ve Demir Sükroz Gereksinimi: Çok Merkezli Karşılaştırmalı bir Çalışma. 23.ulusal Nefroloji, Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi. Cilt/vol.15. No:4 Ek/Suplement 2, Ekim 2003.
- Ensari C.Ayli D, **Tekeli N**, Öztaşkent S, Keçeci A. Hemodiyaliz Ünitesinde İzlenen Çocuk Hastaların Analizi. III. Ulusal Hipertansiyon –Böbrek Hastalıkları Kongresi, 23 may 2001

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR :

- 3.Uluslararası Tıbbi Kronobioloji Kursu, Kapadokya, Türkiye, 2004.
- Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklar arası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Bursa,2006.
- 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, 2007.
- Ulusal Nefroloji Hipertansiyon Diyaliz Ve Transplantasyon Kongresi, Antalya, 2003
- TND Hipertansiyon Kursu, Antalya, 2004.
- European Dialysis and Transplant Association XLII ERA –EDTA Congress, İstanbul, 2005.
- TSN 23rd National Congress of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation Antalya,2006.
- 8.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Antalya, 2006.
- European Dialysis and Transplant Association XLIII ERA –EDTA Congress, Glasgow, UK, 2006.
- Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kış Okulu, Antalya,2006.
- 24. Ulusal Nefroloji,9.Uluslararası Geriatrik Nefroloji ve Üroloji Konferansı, Antalya, 2007.
- European Dialysis and Transplant Association XLIV ERA–EDTA Congress, Barcelona, Spain, 2007.