

Mide fundus mukozasında aktif hidrojen iyonlarının sekresyonu

The secretion of active hydrogen ions in gastric fundic mucous membrane

Zeygam SÜLEYMANOV¹, Ali HİDAYETOV¹, İlgar HASANOV¹, Ali ÖZDEN², Burhan ŞAHİN³

Azerbaycan Tıp Üniversitesi¹, Bakü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği³, Ankara

Giriş ve amaç: Mide mukozasında aktif hidrojen iyonlarının lokalizasyonunu görüntüleme imkanı elde ettikten sonra pariyetal hücrelerin proton pompasını tam blokaja uğrattık ve histokimyasal yöntem kullanarak bu hücrelerin en sıkı yerleştiği fundus mukozasında asid sekresyonunu takip ettik. **Gereç ve yöntem:** Kilosu ve yaşı aynı olan köpeklere iki haftalık bir sürede 4, 8 ve 12mg/kg dozda omeprazol verdik. Kontrol amacıyla kullanılan köpege ilaç vermedik ve aynı koşullarda besledik. Sonra hayvanların midesinin fundus, korpus ve antrumundan parçalar alarak histokimyasal yöntemle inceledik. **Bulgular:** Kontrol hayvanın mide mukozasının her yerinde ve mukozanın tüm katlarında aktif hidrojen iyonlarının olduğunu tasbit ettik. 4mg/kg dozdaki omeprazolun etkisinden bu iyonların konsantrasyonunun azalmasını, 8mg/kg dozun etkisinden iyonların kesin azalmasını, 12mg/kg dozdaki ilacın etkisinden ise proton pompasının tam blokaja uğramış olduğunu, yani boyanmanın olmadığını izledik. Proton pompası tam blokaja uğratılmış hayvanın mide fundusundan alınmış mukoza örneklerinin bir kısmı ise kuru buz üzerinde dondurularak sonradan çözülmüştü. Bu numunelerde mukozanın yüzeye yakın bölgelerinde boyanma olmadığı halde, mukozanın daha derin katlarında renglenme izlendi, yani aktif hidrojen iyonlarının diffüz şekilde ortaya çıktığı görüldü. **Sonuç:** Mide fundus mukozasında pariyetal hücreler mukozanın daha derin katlarında yaygın şekilde yerleşmişler. Burada salgılanan aktif hidrojen iyonları mukozaya aşağıdan yukarıya, yani lümeneye doğru, hem de diffüz şekilde yayılmaktadırlar.

Anahtar sözcükler: Mide mukozası, hidrojen iyonları, sekresyon

Background/aim: With imaging of active hydrogen ions in stomach mucous membrane we have blocked parietal cells proton pump and observed acid secretion in fundic mucous membrane. **Materials and methods:** Taking into consideration age and weight, dogs were given omeprazole in 4, 8 and 12 mg/kg dosages and were kept in the same conditions with control dogs. After 14 days, biopsies were taken from fundus, corpus and antrum and investigated by histochemical method. **Results:** In control dogs, the active hydrogen ions were present in entire specimens of gastric mucous membrane. In dogs administered a 4 mg/kg dosage of omeprazole, a decrease in the number of these ions was observed; in those administered an 8 mg/kg dosage, a further significant decrease was observed, and in those given a 12 mg/kg dosage, the proton pump was fully inhibited and no histochemical staining was seen. The specimens removed from the animals in which the proton pump was fully blocked were frozen twice and melted and also investigated. Diffuse staining was observed on those specimens where parietal cells were placed, but no staining was observed in the surface of the mucous which looks towards the gastric cavity. **Conclusion:** Parietal cells are located deep in stomach fundic mucous membrane. The transition of active hydrogen ions to the mucous membrane occurs from low side to upside by diffusion.

Key words: Stomach mucous membrane, hydrogen ions, secretion

GİRİŞ VE AMAÇ

Aktif hidrojen iyonlarının mide mukozasındaki lokalizasyonunu görüntülemeye imkan sağlayan orijinal histokimyasal bir yöntem geliştirildikten sonra yapılan çalışmalar bu iyonların gastroduodenal mukozadaki yerinin literatürdeki malumatlardan farklı olduğunu ve omeprazolun etkisinden onların konsantrasyonunun azaldığını gösterdi (1, 2). Midede asid salgılanması konusunda literatürdeki şematik olarak aydınlatılan bilgilere göre asid salgılayan pariyetal hücrelerin mukozadaki yeri sethi epitel ile pepsin sentez eden esas hücrelerin arası da orta mevkidedir. (3, 4).

Bu kısım bilgilerin ulaşabildiğimiz literatürde yalnız şematik olarak verilmesi konunun daha derin araştırılmasını zaruri eder. Denilenleri göz önünde tutarak, konuya farklı yaklaşmamızın olduğunu bir daha hatırlatmak ve asid salgılayan hücrelerin lokalizasyonunu görüntü şeklinde elde etmek istedik. Bu amaçla pariyetal hücreleri tam blokaja uğratılmış mide fundus mukozasında aktif hidrojen iyonlarının ilk defa olarak nerede ortaya çıktığını araştırdık ve onların lokalizasyonunu orijinal histokimyasal yöntemle görüntüledik.

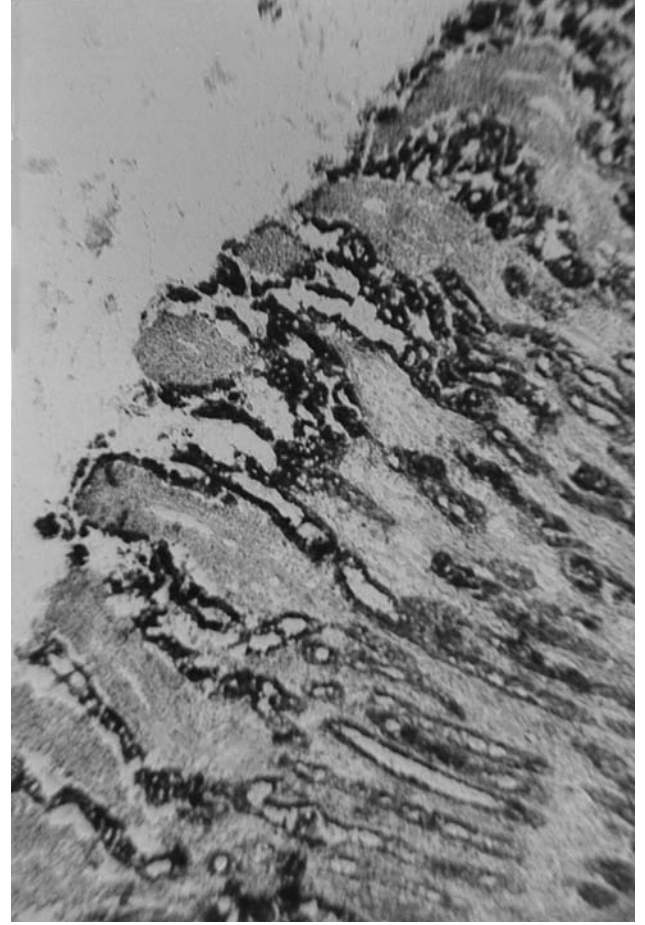
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya yaşı 12 aylık ve ağırlığı 4600-5000 g olan 4 kardeş köpek alındı. Hayvanlar aynı koşullarda Azerbaycan Tıp Üniversitesi İlimi Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda yerleştirildi, süt ve makarnayla gıdalandırıldı. Birinci hayvana iki haftalık süreyle sabah yemeğinden 1 saat önce 20mg, ikinciye 40mg, üçüncüye 60mg omeprazol (Omegast, Nobel, Türkiye) verildi. Dördüncü köpeğe ise kontrol amacıyla ilaç verilmedi. Sonuncu ilaç veriminden 1 saat sonra hayvanlar 5mg/kg dozda intra venoz Ketamin hidroklorid kullanılmakla (Kalipsol, GR, Macaristan) anestezi edildi. Daha sonra midenin fundus, korpus ve antrumundan mukozal doku parçaları alındı. Doku örnekleri fikse edilmeden kriostatta 10 mkm kalınlığında kesildi ve terkihi 5mg NBT, 5 mL 0.1 M fosfat buferi ve 15 mL sudan oluşan (pH 7.0) boyayla renklendirildikten sonra mikroskopta 25x12.5 büyütme altında değerlendirildi. Üçüncü hayvanın (60mg omeprazol) mide fundusundan ilave olarak alınmış mukozal doku örnekleri, hücrelerin membranını hasara uğratmak amacıyla, iki defa kuru buz üzerinde dondurularak çözüldü ve daha sonra paralel olarak aynı tarzda işlemlere maruz tutuldu.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Kontrol amacıyla omeprazol verilmeyen köpeğin midesinin fundus, korpus ve antrum mukozasından alınmış parçalarda mukozanın tüm katlarında histokimyasal yöntemle diffüz şekilde yayılmış aktif hidrojen iyonları bulundu. Mevcut teorilere göre hatta en düşük konsantrasyonda aktif hidrojen iyonları bulundurması gereken antrum mukozasında boyanma diğer bölgelere göre daha yüksek olarak izlendi. Denilenlere örnek olarak ilaç verilmeyen hayvanın mide antrum mukozasının mikrokotografik şekli Resim 1'de verilmiştir. Bu resimden görüldüğü gibi ortaya çıkan manzara daha önce yayınladığımız görüntülerle tam uyumludur (1). Yani aktif hidrojen iyonları buldukları yerleri hiçbir hasara uğratmadan, mukozanın tüm katlarında ve hem de diffüz şekilde yayılmışlar. Resimden de görüldüğü gibi midenin antrum mukozasında aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonuna bağlı olan boyanma buradaki hücrelerin teker-teker görülmesini engelleyecek kadar yüksektir.

Çalışmamız daha yüksek dozda (40 ve 60mg) ilaç verilmiş hayvanın mide mukozasının diğer

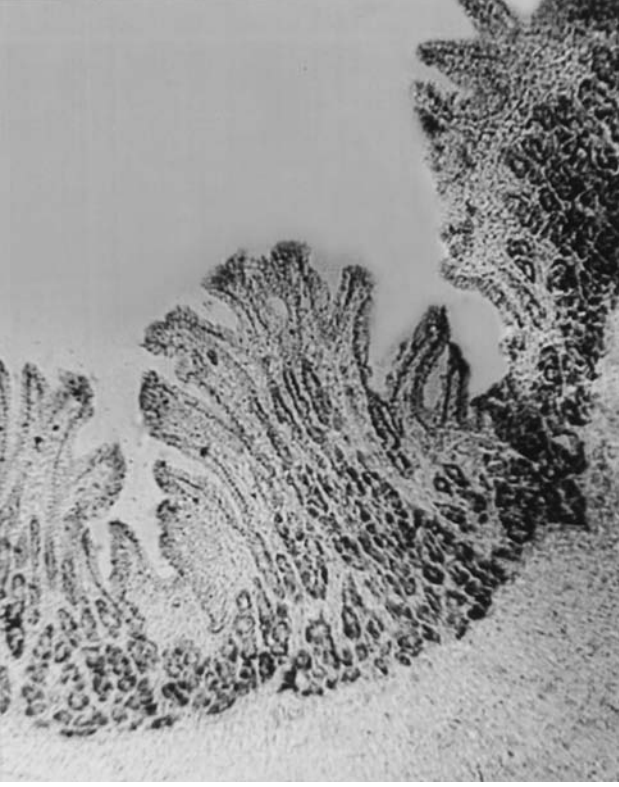


Resim 1. Köpek midesinin (kontrol) antrum mukozasının vertikal kesitinin mikroskopik görüntüsü (25 x 12.5: boya NBT)

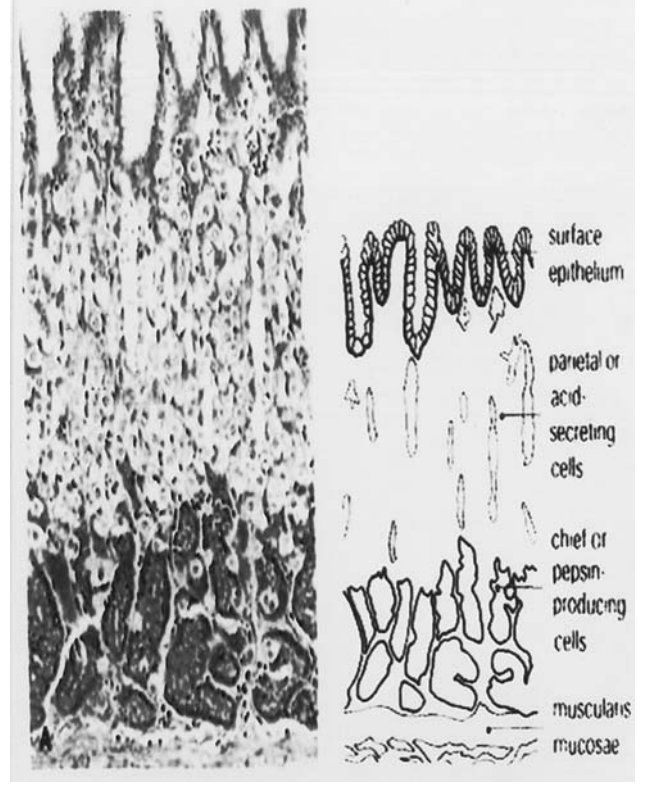
vakalarla mukayesede hipertrofileşmiş olduğunu gösterdi. Bu vakaların mide fundus mukozasında gastrik pitlerin kontrole göre derinleşmiş olduğu da dikkatimizi çekti. Burada villuslerin hipertrofileşmiş olduğu görüldü. Sözünü ettiğimiz farklılıkların bir kısmı makroskopik olarak gözle de görülürken hepsi mikroskopta bakılırken net olarak kanıtlandı.

20mg dozda omeprazol almış hayvanın, kontrol ile mukayesede, midesinin aynı bölgelerinde bu iyonların konsantrasyonunun azaldığı, 40mg dozun etkisinden daha öncekilerden kesin azalmış olduğu, 60mg dozdaki ilacın etkisinden ise proton pompasının tam blokaja uğramış olduğu izlendi, yani mukozada hiçbir boyanma tesbit edilmedi.

Proton pompası tam blokaja uğratılmış hayvanın (60mg omeprazol) mide fundus mukozasından alınmış doku örneği iki defa kuru buz yüzeyinde dondurulup çözüldükten sonra paralel



Resim 2. 60 mg Omeprazol almış köpeğin dondurulmakla hasara uğratılmış mide fundus mukozasının vertikal kesitinin mikroskopik görüntüsü (25 x 12.5)



Resim 3. Mide fundus mukozasının fotomikrografı (literatür 3'ten alınmıştır)

olarak araştırılan vakada ise, aynı bölgenin hasara uğratılmamış mukozasından farklı olarak, boyanma görüldü (Resim 2). Fikrimize göre resimde boya almış yerler buradaki aktif hidrojen iyonlarının varlığına bağlıdır ki, bu da mukozadaki pariyetal hücrelerin pozisyonuna uygundur. Lakin literatürde pariyetal hücrelerin gastrik fundal mukozadaki yerini sergileyen herhangi bir orijinal görüntüye rastlamadık. Bir tek bulduğumuz görüntü Misiewicz J.J. ve arkadaşlarının 1987 yılında Atlas of Clinical Gastroenterology'de (3) yayınladığı resim-şema oldu (Resim 3). Buradan, özellikle de Resim 3'ün şema kısmından, belli oluyor ki, asid sekrete eden pariyetal hücreler mukozanın sethi epiteli ve daha derin katlarda yerleşerek pepsin sekrete eden esas hücreleri arasında orta bir mevkide yer almaktadırlar (3, 4). Takdim ettiğimiz mikrofotografı (Resim 2) literatürden alınmış resmin (Resim 3) mukayesesi ortada büyük farkların olduğunu gösterdi. Bizim çalışmaya göre aktif hidrojen iyonları ilkin olarak fundal mukozanın daha derin katlarında ortaya çıkıyor ve bu Resim 2'deki boyanmanın muskularis mukoza ile sınırlanması şeklinde tespit

ediliyor. Resim 2'de görüldüğü gibi mukozanın lümene bakan sethinde boyanmanın, yani aktif hidrojen iyonlarının, olmadığı halde daha derin katlarda ortaya çıkması asid sekrete eden pariyetal hücrelerin mahsusu olarak burada yerleşmiş olduklarını gösteriyor. Literatür verilerine göre bu bölge genelde pepsinogen salgılayan esas hücrelerin yerleştiği yerlerdir ve burada aktif hidrojen iyonlarının olmaması ve ya çok az olması gerekiyor. Lakin kullandığımız histokimyasal yöntemin aktif hidrojen iyonlarının mevcut olduğu yerleri ince hassasiyetle formazan kristalleri ile boyaması elde ettiğimiz sonuçlar konusunda azıcık olsa bile şüphelere yer bırakmıyor.

SONUÇ

Çalışmamız mide fundus mukozasında pariyetal hücrelerin mukozanın daha derin katlarında yaygın şekilde yerleşmiş olduğunu gösterdi. Burada salgılanan aktif hidrojen iyonları diffüz şekilde mukozaya aşağıdan yukarıya, yani lümene doğru yayılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Süleymanov Z, Özden A, Şahin B. Aktif hidrojen iyonlarının gastroduodenal mukozadaki yeri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2004; 3: 71-5.
2. Süleymanov Z, Hidayetov A, Karayev Q, et al. Mide selikli kışasında hidrojen iyonlarının sekresiyası mekanizmi. *Azerbaycan Tıbb Jurnalı*. 2004; 2: 11-4.
3. *Atlas of clinical gastroenterology*. Misiewicz JJ, Bartram CI, Cotton PB, Mee AS, Price AB, Thompson RPH. London: Gower Medical Publishing, 1987: 1.8.
4. Yamada T, Alpers D.H, Owyang C, et al. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott. – 1995. Color Figures VIII.