

L-TRİPTOFAN VE PENTOKSİFİLİNİN STRES ÜLSERİ ÜZERİNE ETKİSİ**THE EFFECTS OF L-TRYPTOPHAN AND PENTOXIPHYLLINE ON STRESS ULCER**

**Dr. Nurullah BÜLBÜLLER*, Dr. M. Ali AKKUŞ*, Dr. Y. Selim İLHAN*, Dr. Feridun BAYSAL*
Dr. İbrahim ÖZERCAN**, Dr. Erhan AYGİN*, Dr. Cüneyt KIRKIL***

ÖZET

Amaç: Stresin gastrik mukozal lezyon oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Serbest oksijen radikalleri inflamasyon ve doku hasarının patogeneğinde önemli bir rol oynarlar. L-tryptophan'ın serbest oksijen radikallerini inhibe ederek, iskemi-reperfüzyon zedelenmesindeki gastrik mukozal hasar üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Pentoksifilin'in iskemi-reperfüzyonla veya topikal ajanlarla oluşturulmuş gastrik mukozal hasarda koruyucu etkisi gösterilmiştir. İntragastrik L-tryptofan ve intramusküler pentoksifilin'in hareketsizlik stresi ile indüklenmiş gastrik mukozal hasarı önleyip önlemeyeceğini saptamak için deneysel bir çalışma düzenledik.

Gereç ve yöntem: 40 rat immobilize edildikten sonra 4 gruba bölündü. İlk gruba herhangi bir tedavi verilmezken diğer gruplara sırasıyla L-tryptofan, pentoksifilin ve L-tryptofan + pentoksifilin uygulandı. İlaç uygulamasından 2 saat sonra midedeki lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

Bulgular: L-tryptofan verilen 2. ve 4. gruplarda lezyon yüzey alanı ve ortalama mukozal hasar kontrol grubuna göre daha azdı ($p<0.03$). Hatta bu gruplarda yüzey epitelinde histopatolojik olarak bir iyileşme gözlendi. Yalnızca L-tryptofan grubunda ortalama lezyon skoru belirgin olarak azaldı ($p<0.03$). Öte yandan pentoksifilin grubunda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir iyileşme gözlenmedi.

Sonuç: Sonuç olarak, L-tryptofan'ın stresle ilişkili gastrik mukozal hasarda koruyucu bir rol oynadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Stres ülseri, L-tryptofan, Pentoksifilin

ABSTRACT

Background: It is well known that stress leads to the formation of gastric mucosal lesions. Free oxygen radicals play an important role in the pathogenesis of inflammation and tissue damage. It was observed that L-tryptophan has a positive effect on gastric mucosal damage in ischemia-reperfusion injury by inhibition of free oxygen radicals. The protective effect of pentoxifylline was shown in gastric mucosal damage induced by ischemia - reperfusion or the application of some topical agents. We performed an experimental study to determine whether intragastric L-tryptophan and intramuscular pentoxifylline protect gastric mucosal damage that is induced by immobility stress.

Methods: Forty rats were immobilized and divided into four groups. No treatment was made in the first group; in group 2,3 and 4, L-tryptophan, pentoxifylline and L-tryptophan + pentoxifylline were administered, respectively. The gastric lesions were assessed macroscopically and microscopically two hours following treatment.

Results: In the second and fourth groups, the lesion surface area and average mucosal damage were fewer in comparison to the control group ($p<0.03$). Moreover, an histopathologically improvement in the surface epithelium was observed in these groups. The average lesion score also reduced significantly ($p<0.03$) only in the L-tryptophan group. On the other hand, no statistically significant improvement was observed in the pentoxifylline group.

Conclusion: As a result, it was concluded that L-tryptophan could play a protective role in the gastric mucosal damage associated with stress.

Key words: Stress ulcer, L-tryptophan, Pentoxifylline.

GİRİŞ

Stres en çok etkilenen organlardan birisi olan midede, çok çeşitli biyolojik ve psikososyal durumlar, ülser oluşumunu artırırlar. Stres esnasında gastrik asit sekresyonu artar, gastrik motilite ve vaskülarizasyon bozulur.¹ Uzun süreli anksiyete ve stresin, gastrik mukozal lezyonlar oluşturduğunu

ve emosyonel stresin kronik ülserle birliktelik gösterdiğini belirten pek çok araştırma vardır. Stres ülserinin etiopatogeneğinde, mukozal iskemi, asiditede artış, safra reflüsü gibi çeşitli etkenler mevcuttur.² Serbest oksijen radikallerinin inflamasyon ve doku hasarının patogeneğinde önemli rolleri vardır.³

Esansiyel bir aminoasit olan L-triptofanın, iske-mi-reperfüzyonla oluşturulan stresteki gastrik mu-kozal hasar üzerine serbest oksijen radikallerini in-hibe ederek olumlu etkisi gösterilmiştir.⁴ Ayrıca L-triptofanın gastrik mukozada sitoprotektif rolü olan endojen prostaglandinlerin oluşumunu artırıcı et-kisi vardır.⁵

Metilksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir madde olan pentoksifilin iske-mi-reperfüz-yonla veya topikal ajanlarla oluşturulmuş gastrik mukozal hasarda koruyucu etkisi gösterilmiştir.⁶

Bu çalışmadaki amaç, esansiyel bir aminoasit o-lan L-triptofan ve metilksantin türevi, fosfodiesteraz inhibitörü bir madde olan pentoksifilin hare-ketsizlik stresinin ratlarda oluşturduğu gastrik ha-sarı engellemede ne ölçüde etkili olduklarını orta-ya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ağırlıkları 180-220 gr arasında, Wis-tar-Albino cinsi 40 adet erkek rat kullanıldı. Hay-yanların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutu-bet altında korundular.

Ratlar, her birinde 10 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldılar.

1. Grup: Stres ülseri oluşturulan grup,
2. Grup: Stres ülseri oluşturulup, triptofan verilen grup,
3. Grup: Stres ülseri oluşturulup, pentoksifilin veri-len grup,
4. Grup: Stres ülseri oluşturulup, triptofan ve pen-toksifilin verilen grup.

Bütün gruplarda, su kısıtlaması olmaksızın 24 saat diyet kısıtlaması yapıldı. Bu sürenin sonunda ratlar 6 saat süreyle ön ve arka ayaklarından gerile-rek hareketsizlik stresi uygulandı.

Hareketsizlik stresi sonlandırılır sonlandırılmaz, 2. ve 4. gruptaki ratlara 200 mg/kg dozunda L-Trip-tofan (L-Tryptophan Ethyl Ester, Sigma Chemical Co., 10 gr/fl) intragastrik, 3. ve 4. gruptaki ratlara 10 mg/kg dozunda Pentoksifilin (Trental ampul, 100 mg/5 ml, Türk Hoechst) intramuskuler olarak uygu-landı.

Bütün ratlar tedaviden 2 saat sonra kalplerine 1 cc hava verilerek öldürüldü. Vertikal orta hat insiz-yon ile karına girildi. Özofagogastrik bileşke ve pi-lor kesilerek mide çıkarıldı. Çıkarılan mide büyük kurvaturundan uzunlamasına kesilerek explore e-dildi ve soğuk %0.9'luk NaCl solüsyonunda yıkandı. Oluşan lezyonlar çalışma gruplarını bilmeyen bir patoloğ tarafından makroskopik olarak sayıldılar, mm² cinsinden lezyonların yüzey alanı hesaplandı ve makroskopik olarak Das ve arkadaşlarının yaptı-ğı şekilde skorlandı⁷ (Tablo 1).

Tablo 1. Makroskopik olarak lezyonların skorlaması.

Lezyon boyutu	Skor
Patoloji yok	0
Küçük ülser (1-2 mm)	1
Orta boy ülser (3-4 mm)	2
Büyük ülser (5-6 mm)	4
Çok büyük ülser (> 6 mm)	8

Mikroskopik olarak histopatolojik incelemeye hazırlanan preparatta mikrometrik skala ile grup-larda lezyonların mukozada oluşturdukları hasar ölçüldü. Oluşan hasarın mukozanın yüzde kaçına kadar ilerlediği hesaplandı. Oluşan mukozal hasar, Tanaka ve arkadaşlarının çalışmaları⁸ belirttik-leri şekilde skorlandı⁸ (Tablo 2).

Tablo 2. Mukozal hasar skorum sistemi

Mukozal Hasar (%)	Skor
≤ 9	0
10 - 39	+ 1
40 - 59	+ 2
60 - 79	+ 3
≥ 80	+ 4

Histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eo-zin boyası kullanıldı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskopunda aynı patoloğ tarafından, ancak çalışma grupları bilinmeden yapıldı. Histopatolojik yönden mide yüzey epitel bütünlüğü, ülserin der-inliği, submukozada ödem ve iltihabi hücre infil-trasyonu değerlendirildi.

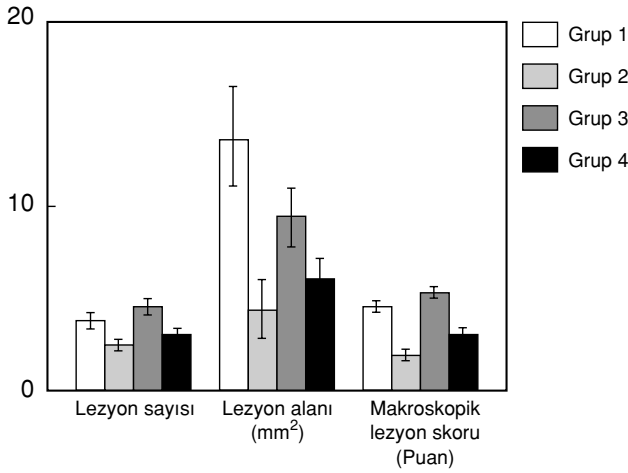
İstatistiksel yöntem olarak Mann Whitney U tes-ti kullanıldı. p<0,03 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

a) Makroskopik İnceleme

Das ve arkadaşlarının yaptığı skorum işlemine göre tüm lezyonların makroskopik lezyon skoru bu-lundu. Bulunan tüm değerlerin ortalaması hesap-landı (Tablo 2 ve Şekil 1).

Kontrol grubu olan 1. Grupta ortalama lezyon sayısı 3,9±0,4, intragastrik triptofan verilen 2. Grup-ta ise 2,6±0,4 olarak bulundu. L-triptofan verilen bu grupta, ortalama lezyon sayısı daha düşük ol-masına rağmen aradaki bu fark istatistiki olarak an-lamlı değildi (p>0,03). İnamuskuler pentoksifilin verilen 3. Gruptaki ortalama lezyon sayısı 4,8±0,4 olarak saptandı. Kontrol grubuna göre istatistiki o-larak anlamlı değildi (p>0,03). İtragastrik triptofan ile intramuskuler pentoksifilin birlikte verildiği 4. Grupta ortalama lezyon sayısı 3,2±0,2 olarak sap-



Şekil 1. Gruplardaki ortalama lezyon sayısı, lezyon alanı ve makroskopik lezyon skorlarının karşılaştırılması

landı. Kontrol grubuna göre istatistiki anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0,03$).

1. Grupta mm² cinsinden lezyon alanı $13,9 \pm 3,2$, 2. Grupta ise $4,4 \pm 1,7$ bulundu. İstatistiki olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0,03$). 3. Grupta orta-

ğında kontrol grubu olan 1. Grupta ortalama $4,6 \pm 0,7$, L-Triptofan verilen 2. Grupta $2,0 \pm 0,5$ olarak ölçüldü. İstatistiki olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0,03$). Pentoksifilin verilen 3. Grupta ortalama lezyon skoru $5,3 \pm 0,4$, 4. Grupta da $2,9 \pm 0,3$ olarak hesaplandı. Her ikisi de kontrol grubuna göre istatistiki açıdan farklılık göstermiyordu ($p > 0,03$). 3. Grup ile 4. Grup arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,03$).

b) Mikroskopik inceleme

Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlarda mikroskopik olarak mikrometrik skala ile lezyonların mukozal derinliği değerlendirildi. Lezyonlar Tanaka ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri şekilde skorlandı (Tablo 3). Bulunan değerlerin ortalaması hesaplandı (Tablo 4 ve Şekil 2). Kontrol grubu olan 1. Grupta ortalama mukozal hasar skoru $2,9 \pm 0,3$, L-Triptofan verilen 2. Grupta $0,5 \pm 0,2$ bulundu. İstatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,03$). İntramusküler pentoksifilin verilen 3. Grupta ortalama skor $2,9 \pm 0,4$ olarak belirlendi. Kontrol grubuna göre mukozal derinlik açısından farklılık görülmedi. İstatistiki anlamı da yoktu ($p > 0,03$). Ancak 3. Grup, 2. Gruba göre anlamlı ista-

Tablo 3. Gruplardaki ortalama lezyon sayısı, lezyon yüzey alanı ve makroskopik lezyon skorları

	Group 1 n=10	Group 2 n=10	Group 3 n=10	Group 4 n=10
Lezyon sayısı	$3,9 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,2$
Lezyon yüzeyi	$13,9 \pm 3,2$	$4,4 \pm 1,7$	$9,6 \pm 1,7$	$6,0 \pm 1,1$
Lezyon skoru	$4,6 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$

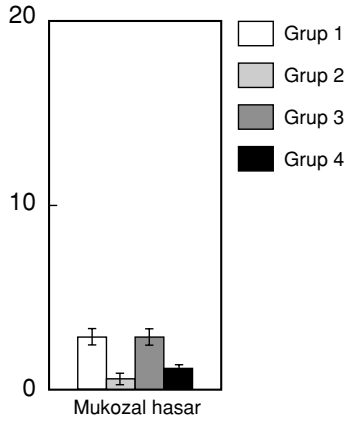
lama lezyon alanı $9,6 \pm 1,7$ olarak hesaplandı. Kontrol grubuna göre istatistiki anlamı yoktu ($p > 0,03$). 4. Grupta ortalama lezyon alanı $6,0 \pm 1,1$ bulundu. İstatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0,03$).

Makroskopik lezyon skoru ortalaması incelendi-

tistik farklılık gösteriyordu ($p < 0,03$). Triptofan ve pentoksifilin birlikte kullanıldığı 4. Grupta ortalama mukozal hasar skoru $1,1 \pm 0,2$ bulundu. Kontrol grubuna göre anlamlı istatistiki farklılık gösteriyordu ($p < 0,03$).

Tablo 4. Mukozal hasarın gruplar içindeki dağılımı ve gruplardaki ortalama mukozal hasar

Ratlar	Group 1 n=10	Group 2 n=10	Group 3 n=10	Group 4 n=10
1.	+++	+	++++	++
2.	+++	0	+++	++
3.	++++	0	++++	+
4.	+++	+	+	+
5.	+++	0	++	+
6.	++	+	+	+
7.	+++	+	+++	++
8.	+++	0	++++	0
9.	+	+	+++	+
10.	++++	0	++++	0
Mukozal Hasar (Ort ± SH)	$2,9 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,2$

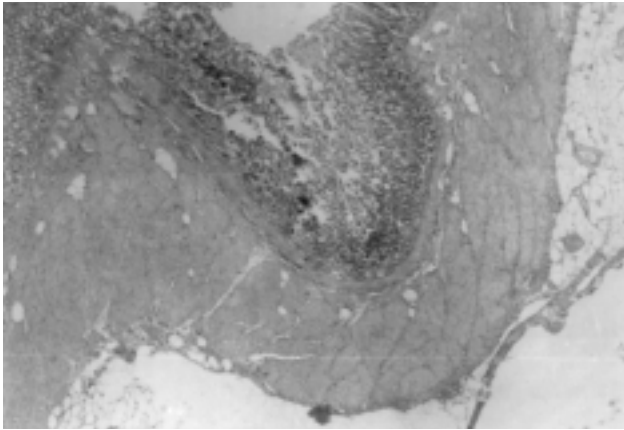


Şekil 2. Gruplardaki ortalama mukozal hasarın karşılaştırılması

c) Histopatolojik inceleme

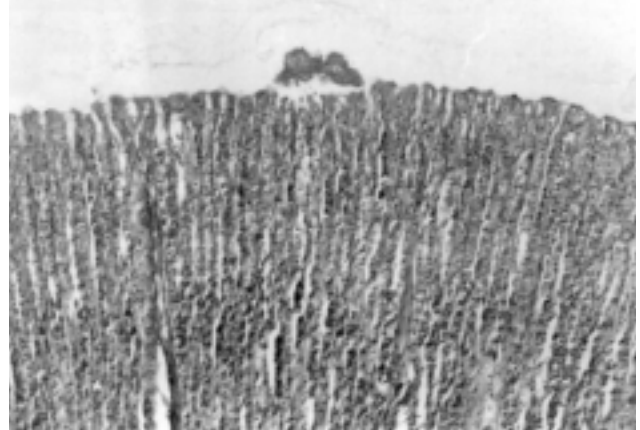
Makroskopik ve mikroskopik olarak oluşan lezyonlar değerlendirildikten sonra histopatolojik inceleme yapıldı.

Kontrol grubu olan 1. grupta, yüzey epiteli bazı alanlarda dökülmüş ve bu alanlarda yer yer fibrin birikimi mevcuttu. Yine bu alanlarda nekrotik hücreler görüldü. Bu hücreler muskuler tabakaya kadar uzanıyordu. Submukozada ödem izlendi. Yer yer iltihabi hücre infiltrasyonu vardı ve submukozada damarlar konjestiyoneydi (Resim 1).



Resim 1. Kontrol midenin glanduler mukozasının histolojik görünümü (Hematoksilen-eozin boyama ve 40x büyütme ile)

Triptofan kullanılan 2. grupta, yüzey epiteli çok büyük oranda sağlamdı, ancak bazı alanlarda dökülmüştü. Epitelin döküldüğü bazı alanlarda küçük kanama odakları mevcuttu. Kontrol grubunda olduğu gibi submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu triptofan verilen grupta da gözlemlendi (Resim 2).



Resim 2. L-triptofan kullanılan 2. grubun glanduler mukozasının histolojik görünümü (Hematoksilen - eozin boyama ve 40x büyütme ile)

Pentoksifilin kullanılan 3. grupta yüzey epitel hücreleri çok büyük oranda dökülmüştü. Muskuler tabakaya kadar uzanan geniş ülserler mevcuttu. Bu ülserlerden yoğun şekilde kanama mevcuttu. Submukozadaki iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem, kontrol grubundan farklılık göstermiyordu.

Triptofan ile pentoksifilin birlikte verildiği 4. grupta yüzey epiteli çok büyük oranda sağlamdı. Kontrol grubunda olduğu gibi submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu bu grupta da mevcuttu.

TARTIŞMA

Serbest oksijen radikalleri, stresin oluşturduğu doku hasarının patogeneğinde önemli rol oynarlar. Stres esnasında serbest oksijen radikallerinin dolaşımdaki düzeylerinin arttığı, bunun efektif volümü azaltıp, vasküler geçirgenliği artırarak gastrik mukozada hasara neden olduğu gösterilmiştir.⁹ Konturek ve arkadaşları, esansiyel bir aminoasit olan L-triptofanın, gastrik mukozayı serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermişlerdir.⁵

Prostaglandinler, gastrik mukozal bütünlüğün sağlanmasında önemli rol oynarlar. Bu işlevlerini, mukus sentez ve sekresyonunu, bikarbonat sekresyonunu ve mukozal kan akımını artırarak, asit salınımını inhibe ederek ve lizozomal membranlarda stabilizasyonu sağlayarak gösterirler.¹⁰ L-triptofanın endojen prostaglandin oluşumunu artırıcı etkisi çalışmalarla gösterilmiştir.⁵ Bu etkisinin gastrik hasarda koruyucu olmasında önemli rolü vardır.

L-triptofan, iskemi-reperfüzyon ile oluşturulan stresdeki gastrik lezyonlar üzerine, serbest oksijen radikalleri oluşumunu inhibe ederek olumlu etki göstermesine rağmen topikal aminosalisilik asit ve

etanolle oluşturulan lezyonlara etkisi gösterilememiştir. L-triptofanın iskemi-reperfüzyonla oluşturulan strese gastrik lezyonlar üzerine olan koruyucu etkisinde gastrik mukozal kan akımını arttırmasının da rolü vardır. Gastrik kan akımındaki artış, plazma L-triptofan seviyesindeki artışa paraleldir. L-triptofanın intragastrik verilmesiyle gastrik asit salınımının azaldığı gösterilmiştir.⁶

Bizim çalışmamızda, L-triptofanın intragastrik verilmesinin hareketsizlik stresinin oluşturduğu gastrik mukozal hasarı engellemede etkili olduğu gösterilmiştir. L-triptofan verilen grupta lezyon sayısı, lezyon alanı ve makroskopik lezyon skoru kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış bulundu. L-triptofanın bu etkisinin endojen prostaglandin yapımını ve gastrik kan akımını arttırmasına, gastrik asit salınımını inhibe etmesine ve serbest oksijen radikalleri oluşumunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Metilksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir madde olan pentoksifilin hemoreolojik etkileri ile kan akımını ve dokuların oksijenizasyonunu artırır. Ayrıca pentoksifilin gastrointestinal sistem hasarında rol oynayan ksantin oksidazı inhibe ederek gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etki yapar.¹¹ Bir çok çalışmada, pentoksifilin, monositten deri ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) yapımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir.¹² Pentoksifilin, TNF- α yapımını azaltarak indometazinle indüklenmiş gastrik mukozal hasarda koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.⁶ Pentoksifilin, hareketsizlikle oluşturulmuş stresin sebep olduğu gastrik mukozal hasarda kullanımına ait bir

çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Pentoksifilin gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etkisi, iskemi-reperfüzyonla veya topikal ajanlarla oluşturulmuş hasarlı midelerde gösterilmiştir. Bu çalışmalarda pentoksifilin, ksantin oksidaz inhibisyonu yaparak, TNF- α oluşumunu azaltarak ve mikrosirkülasyonu arttırarak gastrik mukozal hasarda koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hareketsizlikle oluşturulmuş strese bağlı gastrik mukozal hasarda intramuskuler pentoksifilin yararlı etkisi gösterilememiştir. Pentoksifilin verilen grupta lezyon sayısı, lezyon alanı ve makroskopik lezyon skoru belirgin olarak artmıştır. Hasarın mukozal derinliği açısından skorlamada kontrol grubuna göre bir farklılık gözlenmemiştir. Histopatolojik incelemede pentoksifilin verilen ratlarda muskuler tabakaya kadar uzanan ve kanama gösteren derin ülserler saptanmıştır. L-triptofan ile pentoksifilin birlikte kullanıldığı strese maruz kalmış gastrik mukozada iyileşmenin tek başına L-triptofan verilen gruptaki kadar iyi olduğu gerek makroskopik, gerekse mikroskopik olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, L-triptofanın hareketsizlikle oluşturulmuş strese bağlı gastrik mukozal hasarda koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Pentoksifilin ise hareketsizlik ile oluşturulmuş stres ülserinde lezyonların sayısını, yüzey alanını, derinliğini ve kanama oranını arttırmıştır. Bu iki maddenin birlikte verilmesiyle oluşan, lezyonlarda gerileme gözlenmiştir. Ancak bu koruyucu etki tek başına L-triptofan verilen gruptaki kadar iyi değildir.

KAYNAKLAR

1. Lau WL, Lam PY. Stress induced gastric ulceration: It's aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 257-262.
2. Cheung LY. The pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. In: Sabiston DC Jr, ed. *Textbook of Surgery.* Philadelphia: Saunders; 1991: 797.
3. Baki A, Arslan M, Reis A. Sıçanlarda stres ülserinde antioksidan E vitamininin etkisi. *T Klin Gastroenterohepatol.* 2000; 11: 1-4.
4. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia and aspirin. *J Pineal Res* 1997; 23: 79-80.
5. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T et al. Gastroprotective activity of melatonin and its precursor L-tryptophan, against stress-induced and ischemia-induced lesions is mediated by scavenging of oxygen radicals. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 433-438.
6. Ding SZ, Lam SK, Yuen ST et al. Prostaglandin, Tumor necrosis factor alpha and neutrophils: causative relationship in indomethacin-induced stomach injuries. *Eur J Pharmacol.* 1998; 348: 257-263.
7. Das D, Banerjee RK. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol Cell Biochem.* 1993; 125: 115-125.
8. Tanaka T, Morioka Y, Gebert U. Effect of a novel xanthine derivative on experimental ulcers in rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1993; 43: 558-562.
9. Hirota M, Inoue M, Ando Y et al. Inhibition of stress induced gastric mucosal injury by a long acting superoxide dismutase that circulates bound to albumin. *Arch Biochem Biophys.* 1990; 280: 269-273.
10. Wilson DE. Role of prostaglandins in gastroduodenal mucosal protection. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 65-71.

11. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS et al. Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat intestine by pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 69-74.
12. Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M et al. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut.* 1994; 35: 909-915.

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fırat Tıp Merkezi, Genel Cerrahi A.D.

**Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fırat Tıp Merkezi, Patoloji A.D.

Yazışma Adresi: Dr. Nurullah Bülbüller

Fırat Tıp Merkezi, Genel Cerrahi A.D., 23200 ELAZIĞ

E-mail: nbulbuler@yahoo.com