

Rat Midesinin Otonomik Denervasyonu : Anatomik ve Histolojik Bir Çalışma

Necat Koyun, Nihat Ekinci

Özet:

Peptik ülser hastalığının klinik takibinde önemli ilerlemeler olduğu halde patogenezinin anlaşılmasında henüz fazla adım atılamamıştır. Bu çalışmanın amacı; otonom sinir sisteminin mide ülser oluşumuna etkisini inceleyerek devam eden çalışmalara katkıda bulunmaktır. Bu çalışmada, ortalama 200-300 gr ağırlığında iki grup için 5'er adet, toplam 10 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Cerrahi işlemlerden önce ratlar 24 saat aç bırakıldı. Cerrahi uygulama (vagotomi) için abdomen median insizyonla açıldı. Özofagusun ön ve arka yüzündeki truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterior bulunarak kesildi. Diğer grupta, kimyasal sempatektomi işlemi için intraperitoneal 6-hydroxydopamine uygulandı. Alınan doku kesitleri Hematoksilen + Eozin ve Periodik Asid Schiff (PAS) reaksiyonu ile boyanarak incelemeye alındı. Vagotomi grubunda; mukoid salgının ve parietal hücrelerin azaldığı, kimyasal sempatektomi sonucunda ise parietal hücrelerin arttığı, mukuslu hücre oranının arttığı gözlemlendi.

Çalışmamızda sonuç olarak N. vagus'un gastrik lezyonları artırdığı, sempatik sinir sisteminin ise gastrik lezyon oluşumunda koruyucu bir rol oynadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Rat, sempatektomi, vagotomi, mide

Peptik ülser toplumda en çok rastlanılan hastalıklardan birisidir. Bu hastalığın klinik takibinde önemli ilerlemeler olduğu halde patogenezinin anlaşılmasında henüz fazla adım atılamamıştır. Nervus vagus'un gastrik asit sekresyonu üzerindeki kontrol mekanizması ve hücre proliferasyonuna etkisi iyi bilinmemekte ve bununla ilgili geniş sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Buna rağmen sempatik sinir sisteminin ülser etyolojisindeki önemi hakkında detaylı çalışmalar sınırlı sayıdadır (1). Kimyasal veya cerrahi sempatektomi sonucunda gastrik mukozanın hücre proliferasyonu inhibe olmuştur. Şiddetli stress, vasküler şok, gastrik kan dolaşımının bozulması, gastrik anoksi sonucunda fokal olarak dokunun kendi kendini sindirmesiyle erozyonlar meydana gelmektedir. Vasküler olaylar stressle ilgili erozyonların patogenesinde önemli bir yere sahiptir. Gastrik kan akımının düzenlenmesinde esas rolü sempatik sinir sistemi oynadığından bu olay sempatik sinir sisteminin ülser patogenesindeki önemini düşündürmektedir. Vagotomiden sonra tekrarlayan peptik ülser ağrıları ancak bilateral sempatektomi ile kaybolur (2). Bu çalışmanın amacı; otonom sinir sisteminin mide mukozasında yapmış olduğu değişiklikleri ve ülser oluşumuna etkisini inceleyerek devam eden çalışmalara katkıda bulunmaktır.

Yazışma Adresi: Dr.Necat Koyun

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
Kayseri

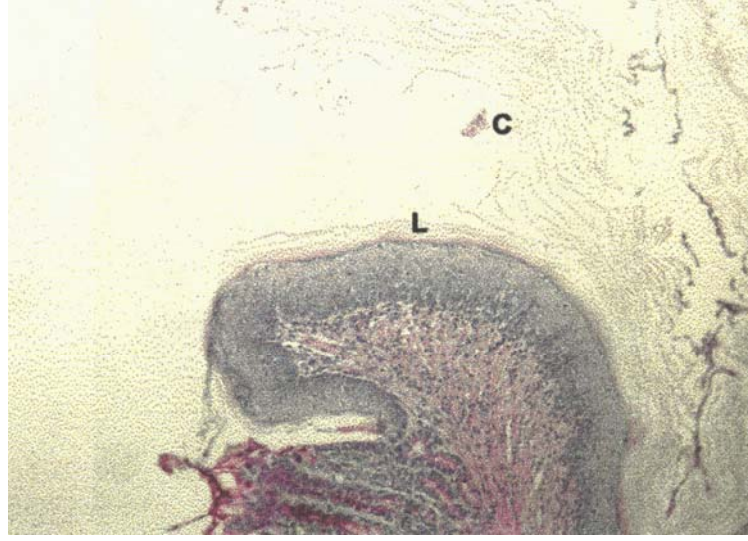
Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi klinik ve deneysel araştırma laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmamızda, iki ayrı grup için ortalama 200-300 gr ağırlığında 5'er adet, toplam 10 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı.

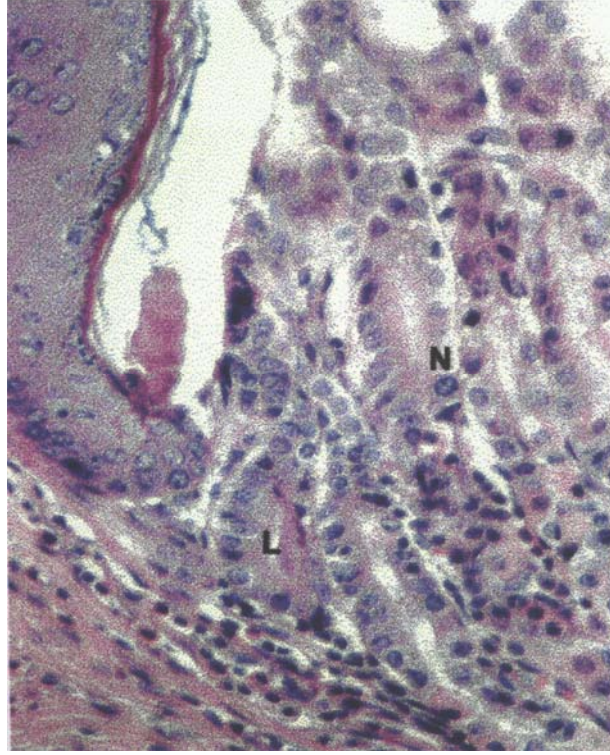
Birinci grupta preoperatif dönemde, ratlar 24 saat aç bırakıldı. Cerrahi uygulama öncesinde hayvanların anestezisi için ketamin kullanıldı (60-100 mg/kg). Abdomen median insizyonla açıldı. Karın içerisindeki organlar tanımlanıp özofagus bulundu. Özofagusun ön ve arka yüzündeki truncus vagalis anterior ve truncus vagalis posterior kesildi.

İkinci grupta, kimyasal sempatektomi işlemi için intraperitoneal yol ile 120 mg/kg dozunda 6-hydroxydopamine 1 cc serum fizyolojik ile dilue edilerek uygulandı.

Hayvanların tümü 8 gün sonra dekapite edildi ve disseksiyonla mideleri çıkarıldı. Parçalar %10'luk formalinde tesbit edildi. 24 saatlik fiksasyondan sonra %50, %70, %80, %96 ve %100 alkol serilerinden sırasıyla geçirilerek dehidrate edildi. Şeffaflandırma işlemi, ksilol serilerinden geçirilerek sağlandı. Erimiş parafinde bir gece tutulan dokular parafin içinde bloklandı. Mikrotom (Euromex Arnhem Rotary) ile 6-7 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan doku kesitleri histokimyasal teknikler olan Hematoksilen + Eozin ve Periodik Asid Schiff (PAS) reaksiyonu ile boyandı. Boyanmış doku



Resim 1. Vagotomi grubu. Ön mide ve kardia bez bölgesi. C, st. corneum ; L, st. lucidum. Boyası: PAS x 100



Resim 2. Vagotomi grubu. Kardia bölgesi; bez lümeni (L), nucleus (N). Boyası: H-E, x 400

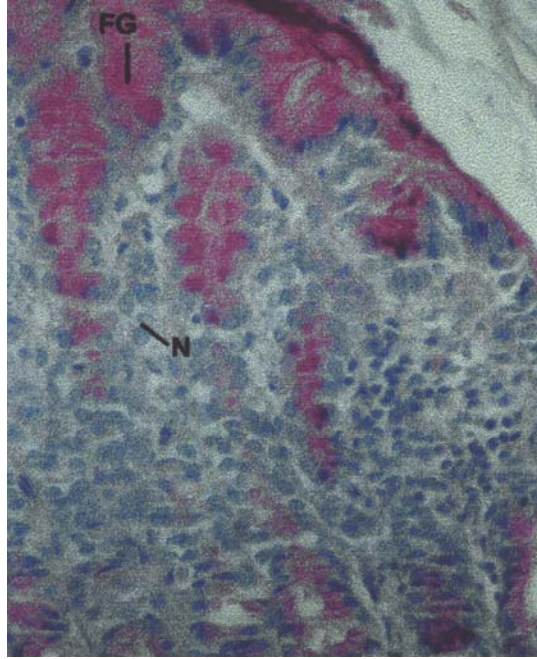
kesitleri ışık mikroskobu (Nikon Japan) ile mikrofotografları çekilerek incelemeye alındı.

Bulgular

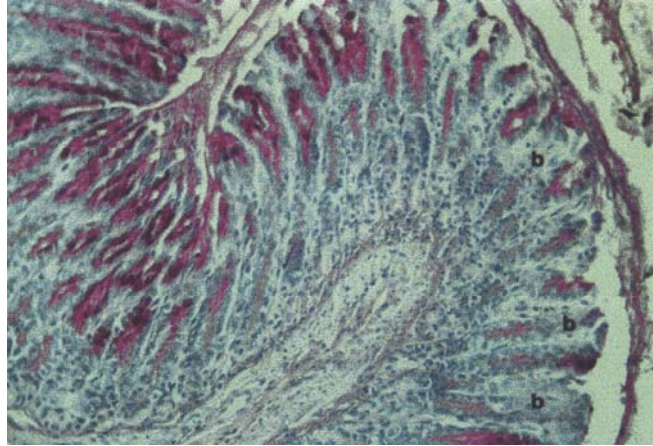
Vagotomi Grubu

Ön midede, stratum corneum'un bölge olarak stratum lucidum'dan ayrıldığı gözlemlendi (Resim 1). Kardia bölgesinde, yüzey epiteli ve gastrik bezlerdeki düzen kısmen bozulmuş, gastrik çukurcukların derinliği azalmış ve muköz bez yapı PAS (+) boyasını daha soluk almış olarak bulundu. Gastrik

bezlerin lümeni daralmış ve bezleri oluşturan hücrelerin nükleuslarının oval olduğu izlendi (Resim 2). *Fundus (Corpus) bölgesinde*, yüzey epiteli ve gastrik çukurcukta bulunan mukoid salgı azalmış, gastrik bezleri oluşturan hücrelerin düzeni bozulmuş ve boyları kısalmişti. Ayrıca bu bölgede bol miktarda bulunması gereken parietal hücrelerin azlığı dikkati çekti (Resim 3). *Pylor bölgesinde*, gastrik bez yapısı bozulmuş ve nisbeten yapı bütünlüğü kaybolmuştu. Kısmi olarak yüzey epitelinde dökülme ve gastrik çukurcukların derinliğinde azalma görüldü.



Resim 3. Vagotomi grubu.Fundus bölgesinde gastrik bezler. Foveola gastrica (FG), nucleus (N).Boyası: PAS, × 400



Resim 4. Vagotomi grubu. Pylor bölgesi. Boya almayan bölgeler (b).Boyası: PAS, × 200

Gastrik bezleri oluşturan hücrelerin düzenli bir yapıya sahip olmadığı izlendi. Yer yer PAS (+) boyası almayan sahalar gözlemlendi (Resim 4).

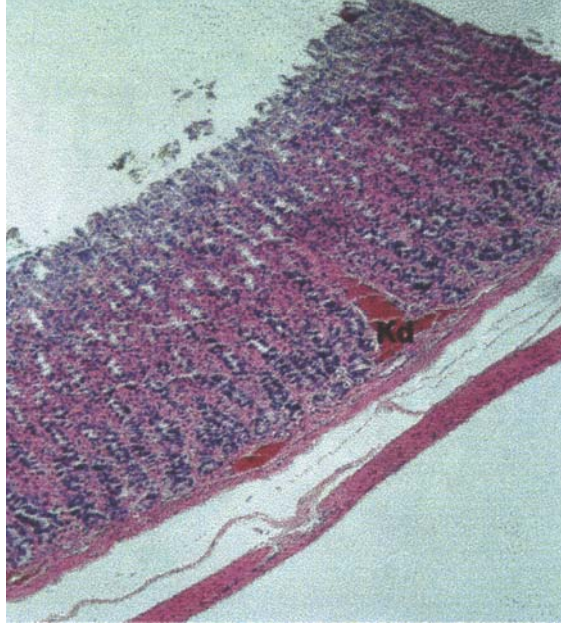
Kimyasal Sempatektomi Grubu:

Kardia bölgesinde, gastrik çukurcukların derinliği artmış, gastrik bezlerin lümeni genişlemiş ve boyları uzamış bulundu. Ayrıca, parietal hücre sayısında artış gözlemlendi. *Fundus (Corpus) bölgesinde*, mukozal ve submukozal damarlarda dilatasyon ve konjesyon görüldü (Resim 5). *Pylor bölgesinde*, yüzey epitelinin bütünlüğü korunmuş bulundu. Gastrik çukurcukların uzunluğunda azalma görüldü. İncelenen kesitlerin bir kısmında mukoid hücre görünümünde bazı yapılar tespit edildi. Bu yapılar PAS boyası ile zayıf olarak boyandı (Resim 6).

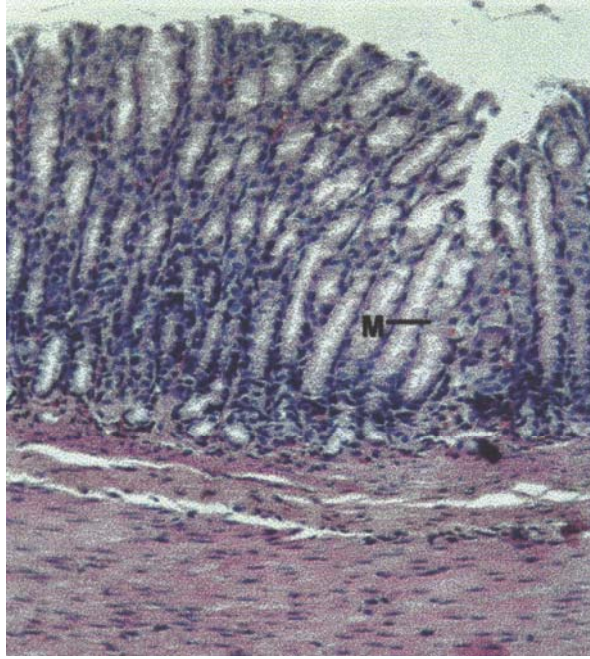
Tartışma

Vagotominin Etkisi

Literatürde, vagotominin mide mukozası üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. İkinci ve ark. vagotominin rat ön mide bölümü üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, vagotomili ratların ön midesinde tunica mucosa'nın incelendiği ve bütün tabakaları ile birlikte bütünlüğünü kaybettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda stratum corneum'un stratum granulosum'dan ve lamina propria'nın lamina muscularis mucosa'dan ayrıldığı tespit edilmiştir (3). Çalışmamızda stratum corneum'un stratum lucidum'dan kısmi olarak ayrılması İkinci ve ark.'nın sonucunu desteklerken ön



Resim 5. Sempatektomi grubu. Fundus bölgesinde mukozal ve submukozal damarlarda konjesyon (Kd).Boyası: H-E, ×100



Resim 6. Sempatektomi grubu. Pylor bölgesinde mukoid hücre görünümünde yapılar (M).Boyası: H-E, ×200

midenin diğer tabakaları normal özellik göstererek farklı bir sonuç ortaya koymuştur. Çalışmamızda ön midedeki değişikliğin az olması ve diğer tabakalarda değişikliğin olmaması vagotomi sonrası sürenin az olmasından kaynaklanabilir.

Konu ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda, vagotominin gastrik bez hücrelerine etkisi incelenmiştir. Birçok araştırmacı tarafından vagotomi sonrası parietal hücreler incelenmiş ve bu hücrelerin miktarında ve salgı aktivitesinde relatif olarak azalma olduğu tespit edilmiştir (4-7). Öztürk'ün çalışması

vagotomili ratlarda parietal hücrelerinin sayı ve yapı bakımından kontrol grubuna göre değişmediğini göstermiştir (8). Hypotalamus'un kronik stimülasyonu müköz boyun hücreleri ve esas hücrelerin hiperplazisine neden olurken vagotomi bu etkileri azaltmaktadır (9). Unilateral trunkal vagotomi yapılan ratlarda, mide endokrin hücrelerinin bölgesel alanlarının daha küçük olduğu görülmüş ve sebep olarak vagusun endokrin hücrelerinin büyümesini, proliferasyonunu ve fonksiyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür (10).

Çalışmamızda vagotomi grubunda, corpus bölgesinde bol miktarda bulunması gereken parietal hücrelerin azlığı dikkati çekti. Çalışmamızın sonuçları Öztürk'ün çalışmasını desteklemektedir.

Kaminishi ve ark. (11) trunkal vagotomi sonrası ratların midesinde mikroskobik olarak ciddi gastrik bez atrofisi ve kistik olarak genişlemiş adenomatöz lezyonların proliferasyonunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmaya göre, vagotomi pylorik bez uzunluğunda önemli bir etkiye sahip olmamakta ve sadece inflamatuvar değişimlerin azalmasına öncülük etmektedir (5).

Çalışmamızda tespit edilen bulgular yani; kardial bölgesinde yüzey epiteli ve gastrik bezlerdeki düzenin kısmen bozulması, pylor bölgesinde kısmi olarak yüzey epitelinde dökülme ve yer yer PAS boyası almayan sahalar ve pylor bez hücrelerinin düzensiz yapısı bazı çalışmalarını desteklemektedir (3, 12).

Kimyasal Sempatektominin Etkileri

Gastrik lezyon oluşumunda, gastrik asit sekresyonunun artması ve gastrik kan akımının azalmasının önemli bir yere sahip olduğu, santral ve periferik adrenerejik sistemlerin her ikisinin de gastrik sekresyonun düzenlenmesinde görev aldığı bildirildi (13,14). Fakat mukozal savunmada alfa ve beta adrenoreseptörlerin yani sempatik sinir sisteminin rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (14).

Kimyasal sempatektomi ajanı olan guanethidine hücre proliferasyonunu ve hücre göç hızını azaltarak sindirim sistemindeki hücrelerin yenilenme hızını % 25 'ten daha fazla uzatmaktadır (2). Nakajima ve ark. (15) kimyasal sempatektominin gastrik mukozanın farklılaşması ve proliferasyonunda inhibitör bir etkiye sahip olduğunu öne sürdüler. Sempatik sinir sistemi yüksek derecede aktif olan hipertansif ratlarda gastrik motilite ve asit sekresyonu inhibe olmaktadır (16).

Çalışmamız kardial bölgesinde gastrik bezlerin lümeninde genişleme, parietal hücre sayısında ise artış olduğunu gösterdi. Parietal hücrelerde görülen artış gastrik asit sekresyonunun artışına işaret etmekte ve Orloff ve ark. (16) çalışmasını desteklemektedir. Çalışmamıza göre, vagotomi etkisiyle mukoid salgı ve parietal hücrelerin azaldığı gözlenirken diğer yandan, kimyasal sempatektomi parietal hücrelerde artışa, mukozal ve submukozal damarlarda dilatasyon ve konjesyona ayrıca mukuslu hücre oranında artışa yol açmaktadır.

Sonuç olarak, n. vagus'un parietal hücre ve mukus yapımı üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu, gastrik lezyonları artırdığı, bunun yanı sıra, sempatik sinir sisteminin kan dolaşımını düzenleyerek gastrik lezyon oluşumunda koruyucu bir rol oynadığı söylenebilir.

The Examination of Morphological Changes in Stomach of Autonomic Denerved Rats

Abstract:

In this study, we used 10 Sprague Dawley rat in order to investigate the morphological changes in stomach of vagotomised and sympathectomised rats.

It was observed to decrease mucosal secretion and the number of parietal cells in vagotomised animals. In the other group, after chemical sympathectomy with 6-Hydroxidopamine, the number of parietal cells increased. Dilatation in submucosal vessels and congestion were also found.

Our study indicated that autonomic nerve system plays a role in the pathogenesis of gastric lesion. Sympathetic system prevents the gastric lesion and parasympathetic system induces the gastric lesion.

Key words: Rat, sympathectomy, vagotomy, stomach

Kaynaklar

1. Marcos FM., Lloyd MN., Nicholas G., et. al. Role of the sympathetic nervous system in peptic ulcer production in rats. *Surgery*; 83(2):194-199,1978.
2. Toth T. The effect of chemiosympathectomy on the incidence of stress-induced gastric erosions. *Br. J. exp. Path.*; 67:349-352,1986.
3. Ekinci N., Köktürk İ. Beyaz sıçanlarda abdominal trunkal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler. *Erciyes Tıp Dergisi.*, 11: 277-286,1989.
4. Orrin T, Roosaar P, Arend A. Long-term changes in the rat gastric mucosa after truncal vagotomy and pyloroplasty. *Morfologia*; 114(6):63-67,1998.
5. Babekov IM, Kalish IuI, Sadykov RA. Effect of truncal vagotomy on the state of pyloric muciferous cells. *Arkhiv Patologii.*; 46(5):60-64,1984.
6. Nakamura R. Quantitative light and electron microscopical studies of the effect of vagotomy on parietal cells in rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.*; 145(3):269-282,1985.
7. Babekov IM, Mavlian KRS. Epitheliocytes of fundal glands and the relative volume of the parietal microflora of the stomach and small intestine mucosa in experimental chronic duodenal ulcer. *Biulleten Experimentalnoi Biologii Meditsiny.*; 103(4):499-501,1987.
8. Öztürk F. Vagotomi Yapılan ve H2 Reseptör Antagonisti Verilen Ratlarda Midede Gastrin ve Somatostatin Salgılayan Hücrelerde Oluşan Değişiklikler, Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri 1991.
9. Junichiro H., Masahiro I., and Ichiro S. The effect of the autonomic nervous system on cell proliferation of the gastric mucosa in stress ulcer formation. *Journal of the Autonomic Nervous System*; 43:179-188,1993.
10. Cao G, Zhu L, Liao D. The influence of vagotomy on stomach endocrine cells in rat. *Journal of West China University of Medical Sciences.*; 22(3):282-286,1991.

11. Kaminishi M, Oohara T, Chiu ML. Severe gastric mucosal changes following vagotomy with duodenogastric reflux. *J.Clin. Gastroenterology*; 14(1):15-24,1992.
12. Somasundaram K, Ganguly AK. The effect of subdiaphragmatic vagotomy on the gastric mucus barrier in rats. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*.; 14(9):735-741,1987.
13. Sano M, Tobe T, Fujiwara M. The rol of vagotomy in healig of gastric ulcers induced in rats. *Jpn. J. Surg.*; 12(3):214-219,1982.
14. Brzozowski T, Konturek SJ, Sliwowski Z. Role of beta-adrenoceptors in gastric mucosal integrity and gastroprotectin induced by epidermal growth factor. *Digestion*.; 58(4):319-331,1997.
15. Nakajima C, Azuma T, Magami Y. The effect of chemical sympathectomy on the cell kinetics of gastric mucoza in golden hamsters. *Japanese Journal of Gastroenterology*.; 86(3):685-693,1989.
16. Orloff LA, Orloff MS, Bunnett NW. Dopamine and neropinephrine alimentary tract changes after chemical sympathectomy and surgial vagotomy. *Life Sciences*.; 36(17):1625-31,1985.