

**T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**STRES ALTINDAKİ SIÇANLARDA GLUKOKORTİKOİD KULLANIMINA**  
**İKİNCİL GASTRİK MUKOZAL HASARDAN KORUNMA TEDAVİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Hülya ŞEKER**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Nurettin Onur KUTLU**

**KONYA 2012**

1. KISALTMALAR .....	iii
2. TABLOLAR LİSTESİ .....	iv
3. ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
4. GRAFİKLER LİSTESİ .....	vi
5. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
6. GENEL BİLGİLER .....	2
6.1. GASTRİK MUKOZAL HASAR ETYOPATOGENEZİ .....	2
6.1.1. MUKOZA DİRENCİNİ OLUŞTURAN FAKTÖRLER .....	3
6.1.2. MUKOZAYA ZARAR VERİCİ FAKTÖRLER .....	3
6.2. GASTRİK MUKOZAL HASAR ÇEŞİTLERİ .....	4
6.2.1. PRİMER GASTRİK MUKOZAL HASAR .....	4
6.2.2. SEKONDER GASTRİK MUKOZAL HASAR .....	4
6.2.2.1. STRES İLİŞKİLİ GASTRİK MUKOZAL HASARLAR .....	4
6.2.2.1.1. Stres ilişkili gastrik mukozal hasar nedenleri .....	5
6.2.2.1.2. Stres ilişkili gastrik mukozal hasar bulgu ve semptomları .....	7
6.2.2.1.3. Stres ilişkili gastrik mukozal hasar profilaksisi ve tedavisi .....	7
6.2.2.2. İLAÇ İLİŞKİLİ GASTRİK MUKOZAL HASAR .....	8
6.2.2.2.1. Glukokortikoidler .....	9
6.2.2.2.1. Deksametazon .....	10
6.2.2.2.2. Glukokortikoidler ve gastrointestinal sistem .....	12
6.3. GASTRİK MUKOZAL HASAR PROFLAKSİSİ VE TEDAVİSİ .....	14
6.3.1. MİSOPROSTOL .....	16
6.3.1.1. MİSOPROSTOL VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM .....	17
6.3.2. MONTELUKAST .....	18
6.3.2.1. MONTELUKAST VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM .....	19
6.3.3. MELATONİN .....	20
6.3.3.1 MELATONİN VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM .....	23
6.3.4. OMEPRAZOL .....	26
6.3.4.1. OMEPRAZOL VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM .....	28
7. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
7.1. DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI .....	29
7.1.1. DENEKLER .....	29
7.1.2. MADDELER .....	29
7.1.3. ARAÇLAR .....	29

7.1.4. YÖNTEM .....	29
7.1.4.1.DEKSAMETAZON ve DENEYSEL GASTRİK HASAR OLUŞTURMA .....	32
7.1.4.2. KORUNMA TEDAVİ GRUBUNDA İLAÇ UYGULAMALARI .....	32
7.1.4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME .....	32
7.1.4.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	33
8. BULGULAR .....	34
9. TARTIŞMA .....	39
10. ÖZET.. .....	42
11. ABSTRACT .....	43
12. KAYNAKLAR.....	44
13. TEŞEKKÜR .....	59

## **1.KISALTMALAR**

**ACh:** Asetilkolin

**ASA:** Asetil salisilik asit

**bFGF:** Basic fibroblast büyüme faktörü

**CAT:** Katalaz

**COX-1:** Siklooksijenaz 1

**COX-2:** Siklooksijenaz 2

**CYP3A4:** Sitokrom P450 izoenzim 3A4

**cysLTC<sub>4</sub> :** Sistein lökotrien C<sub>4</sub>

**cysLTD<sub>4</sub>:** Sistein lökotrien C<sub>4</sub>

**ERK1:** Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz 1

**ERK2:** Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz 2

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**GPx:** Glutasyon peroksidaz

**GR:** Glutasyon redüktaz

**GSH:** Glutasyon

**GST:** Glutasyon s transferaz

**GÜ:** Gastrik ülser

**HCL:** Hidroklorik asit

**H<sub>2</sub>A :** H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri

**Hp:** H pylori

**IL-1β:** İnterlökin 1 beta

**iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

**İP:** İntraperitoneal

**LT:** Lökotrien

**LTB<sub>4</sub>:** Lökotrien B<sub>4</sub>

**LTC<sub>4</sub>:** Lökotrien C<sub>4</sub>

**LTD<sub>4</sub>:** Lökotrien D<sub>4</sub>

**LTE<sub>4</sub>:** Lökotrien E<sub>4</sub>

**MAPK:** Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz

**M<sub>1</sub>:** Muskarinik 1 reseptörü

**M<sub>2</sub>:** Muskarinik 2 reseptörü

**M<sub>3</sub>:** Muskarinik 3 reseptörü

**MT<sub>2</sub>:** Melatonin 2 reseptörü

**N:** Nikotinik reseptör  
**NF-kappa:** Nükleer faktör kappa  
**NO:** Nitrik oksit  
**NOS:** Nitrik oksit sentaz  
**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Superoksit radikali  
**OH:** Hidroksil radikali  
**PG:** Prostaglandin  
**PGA<sub>2</sub>:** Prostaglandin A<sub>2</sub>  
**PGB<sub>2</sub>:** Prostaglandin B<sub>2</sub>  
**PGC<sub>2</sub>:** Prostaglandin C<sub>2</sub>  
**PGD<sub>2</sub>:** Prostaglandin D  
**PGE<sub>1</sub>:** Prostaglandin E<sub>1</sub>  
**PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandin E<sub>2</sub>  
**PGF<sub>2α</sub>:** Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa  
**PGI<sub>2</sub>:** Prostosiklin  
**PO:** Peroral  
**PPI:** Proton pompa inhibitörü  
**PÜ:** Peptik ülser  
**SC :** Subkutan  
**SF:** Serum fizyolojik  
**SİGMH:** Stres ilişkili gastrik mukozal hasar  
**TNF-α alfa:** Tümör nekroz faktör alfa  
**TXA<sub>2</sub>:** Tromboksan A<sub>2</sub>  
**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

## 2.TABLolar LİSTESİ

## SAYFA NO

<b>Tablo 1:</b> Sindirim kanalı ve epifiz bezindeki melatonin farkları şekilleri.....	23
<b>Tablo 2:</b> Stres altındaki deney hayvanlarına uygulanan tedavi şekilleri .....	30
<b>Tablo 3:</b> Modifiye gastrik hasar skor sistemi .....	33
<b>Tablo 4:</b> Plasebo (sf) grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru .....	35
<b>Tablo 5:</b> Deksametazon kontrol grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru.....	35
<b>Tablo 6:</b> Melatonin tedavi grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru .....	36
<b>Tablo 7:</b> Misoprostol tedavi grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru ...	36
<b>Tablo 8:</b> Montelukast tedavi grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru .	37
<b>Tablo 9:</b> Omeprazol tedavi grubundaki ratlarda erezyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru...	37
<b>Tablo 10:</b> Tedavi gruplarının deksametazon grubu ile gastrik hasar skoru karşılaştırmaları .	38

## ŞEKİLLER LİSTESİ

## SAYFA NO

Şekil 1: Mide mukozasının savunma mekanizmaları .....	2
Şekil 2: Gastrik mukozal hasar patogenezi .....	4
Şekil 3: Stres ilişkili akut gastrik mukozal hasar .....	5
Şekil 4: Stres ülserinin patogenezi.....	6
Şekil 5: Çocuk yoğun yakımda GİS proflaksisi .....	7
Şekil 6: Glukokortikoidlerin etki mekanizması.....	9
Şekil 7: Glukokortikoid tedavinin antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri.....	10
Şekil 8: Dekametazonun kimyasal yapısı.....	10
Şekil 9: Gastrik mukozal hasarın tedavisi.....	15
Şekil 10: Misoprostolün kimyasal yapısı.....	16
Şekil 11: Montelukastın kimyasal yapısı .....	18
Şekil 12: Melatoninin kimyasal yapısı.....	20
Şekil 13: Melatonin fonksiyonları .....	21
Şekil 14: Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolda melatoninin etkileri.....	22
Şekil 15: Melatonin etki mekanizması.....	24
Şekil 16: Gastrik mukozal savunmada melatoninin rolü.....	24
Şekil 17: Melatoninin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi ile ülser iyileşmesindeki rolü	25
Şekil 18: Omeprazolün kimyasal yapısı .....	26
Şekil 19: Stres altındaki ratlarda yapılan deneysel çalışma.....	31
Şekil 20: Stres altındaki ratlarda yapılan işlemler .....	31

## **GRAFİKLER LİSTESİ**

**SAYFA NO**

**Grafik 1:** Grupların gastrik erozyon yüzdeleri dağılımı ..... 34

**Grafik 2:** Tedavi gruplarının gastrik hasar skoru ortalamaları..... 38



## 5. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım hastaları, sıklıkla gastrik mukozal hasarlara maruz kalırlar. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalarda ilk 24 saat içinde strese bağlı mukoza hasarı görülme oranı % 75–100 oranı arasındadır (1-2). Strese ilave yoğun bakım ünitelerinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve glukokortikoidler gastrik mukozal hasara yol açabilmektedir (3).

Piper ve ark. (4) glukokortikoid kullanan hastaların %30'unda peptik ülser (PÜ) saptamıştır. Buna karşın tek başına steroid kullanımında ülser gelişiminin relatif risk oranı 1.1'iken, NSAİİ ile kombinasyonu halinde 4.4 olarak bulunmuştur. Steroid dozu arttırıldıkça gastrik mukozada hasar oluşma riski artmaktadır (5). Endoskopik çalışmalarda, düzenli NSAİİ kullanan hastalarda PÜ prevalansının %30 olduğu görülmektedir (6). Bir başka çalışmada NSAİİ ve glukokortikoid birlikte kullanılan dispeptik hastalarda endoskopik hasar %50 oranında gösterilmiştir (7).

Literatürde, NSAİİ ilaç kaynaklı gastrik mukozal hasarların tedavisiyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (6, 8-19). Tüm proton pompa inhibitörlerinin (PPI) NSAİİ'lere bağlı gastrik mukozal hasarların korunmasında benzer etkinliği vardır (20). Gastrik hasarlarda misoprostol ve omeprazol koruyucu tedavisinin glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında başarısı bilinmemekle birlikte NSAİİ'lerle birlikte verildiğinde %50'ye yakın bir koruma sağladığı belirtilmiştir (10). Glukokortikoidlere sekonder gastrik mukozal hasarların önlenmesiyle ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (5,21). Pubmed, Ovid, Proquest, Türkiye Atıf Dizini taramasında 1960–2012 yılları arasında sadece üç çalışma bulunmaktadır (22-24). Bu çalışmalarda glukokortikoid verilen ve pilor ligasyonu yapılan ratlarda gastrik mukozal hasarda PPI'lerin ve misoprostolün etkinliği karşılaştırılmış ve etkin bulunmuştur. Ancak oluşturulan hayvan deneysel modellerinde cerrahi bir girişim uygulanmış ve başka ilaç etkinlikleri ile karşılaştırma yapılmamıştır. Ayrıca bu çalışmadaki deksametazon tedavisine ilaveten yapılan pilorik cerrahi girişim, yoğun bakım hastalarına uyarlanabilecek geçerli bir model değildir.

Yoğun bakımdaki hastalarda stres altında glukokortikoidlere maruz kalınması sık görülmektedir. Ancak bu hastalarda kullanılan ilaçların koruyucu etkisi bilimsel veriye dayalı değildir. Bu konuda hiçbir klinik çalışma olmayıp hayvan çalışmaları yetersizdir. Bu deneysel çalışmamız ile kısıtlama stresi altındaki ratlarda glukokortikoid tedavisi esnasında mide koruyucu tedavisi amacıyla misoprostol, melatonin, montelukast ve omeprazolün etkinliklerinin araştırılması planlanmıştır.

## 6. GENEL BİLGİLER

### 6.1. GASTRİK MUKOZAL HASAR ETYOPATOGENEZİ

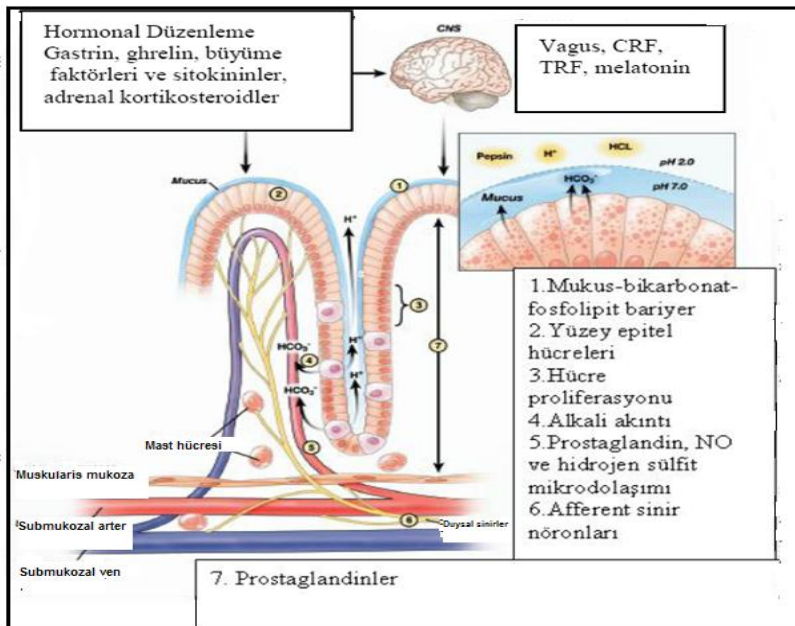
Gastrik ülser; asit ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır (25). Erozyon ise muskularis mukozaya kadar inmeyen doku kaybıdır (26).

Mide ve duodenum ülserleri PÜ olarak adlandırılır. İnsanlarda en sık görülen hastalıklardan biri olup toplumun %10'unda yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. PÜ sıklığı çalışmalarda %1.7 ile %12.3 arasında bulunmuştur (27). Çin'de yapılmış bir çalışmada çocuklarda PÜ sıklığının %6.9 olduğu, bunların da %46.5'inde helikobakter pylori (Hp) negatif bulunmuştur (28).

PÜ'ler en sık duodenumda gözlenir. İkinci sıklıkta gastrik ülserler (GÜ) gözlenir; GÜ'ler proksimal veya distal yerleşimli olabilir (29).

Çocuklarda Hp negatif ve NSAİİ alım öyküsü olmayan, etyolojisi belirsiz PÜ sıklığı artmış olmasına rağmen, erişkinlerden daha azdır (26,30). PÜ erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağında da erkeklerde kızlardan 2-3 kat fazla görülür. Bu fark küçük yaşlarda pek belirgin değildir. Bununla birlikte; sonbahar ve kış aylarında daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (31).

Gastrointestinal sistemde (GİS) mukozanın hasar yapıcı etkenlere karşı direnci ile zedeleyici etkenler arasında normal durumda var olan dengenin bozulması ile birlikte hasarın derecesine göre akut gastrit veya daha ileri bir lezyon olan ülser gelişir (29).



Şekil 1: Mide Mukozasının Savunma Mekanizmaları (32)

### **6.1.1. MUKOZA DİRENCİNİ OLUŞTURAN FAKTÖRLER**

Mukoza üzerine yapışmış olan ve çalkalanmadan etkilenmeyen mukus tabakası ve gastrik epitel hücrelerinin salgıladığı bikarbonat iyonu ( $\text{HCO}_3^-$ ) mukus tabakasının üzerinde nötralize edici bir tabaka oluşturur (25).

Prostaglandin (PG), nitrik oksit (NO), epidermal growth faktör, transforming growth faktör alfa, fibroblast growth faktör, platelet derivated growth faktör gibi faktörler ve sülfidril gruplarının mukoza korunmasında ve onarımında önemli rol oynadıklarına işaret edilmektedir (32-33). PG'ler mukozal kan akımını artırıp epitelyal hücre yenilenmesini uyarırlar. Mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırırken, histaminin stimüle ettiği gastrik sekresyonu inhibe ederler. Yeterli mukoza kan akımı, yüzey epitel hücrelerinin normal metabolik fonksiyonu için çok önemlidir. Çok sayıda çalışmada PG'lerin gastrik mukozayı alkol, stres, asetilsalisilik asit ve indometazin gibi NSAİİ'lerin zararlarından koruduğu ve ülserli olgularda PG sentezinin bozuk olduğu gösterilmiştir (34-35).

Lifli gıdaların gastrik mukozal hasar gelişmesini engellediği, az lifli gıdalarla beslenenlerde gastrik mukozal hasar nüks olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (26).

### **6.1.2. MUKOZAYA ZARAR VERİCİ FAKTÖRLER**

Gastrik mukozal hasar etyolojisinde asit peptik aktivite gereklidir. Asit peptik aktivitenin yanında safra asitleri, duodenal reflü, mide peristaltik aktivitesinin artışı diğer olumsuz faktörlerdir (36).

Alkol ve ksenobiyotikler gibi kimyasal toksik maddeler veya stres gibi psişik etkenler serbest radikal oluşumuyla iskemi ve reperfüzyonu artırarak gastrik mukozada hasar oluşumuna neden olmaktadır. Vitamin A, E, kurkumin, melatonin ve sarımsak ekstresi gibi antioksidan ve serbest radikal süpürücü maddelerin gastrik mukozada oluşan hasarı önlediği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (37). Asetilkolin, histamin, serotonin, gastrin ve platelet aktive edici faktör zedeleyici faktörlerin etkinliğini artırıp, koruyucu faktörlerin etkinliğini azaltarak, endotelinlerde güçlü vazoaktif özellikleri ile gastrik mukozal hasar oluşumunda önemli rol oynarlar (38-40).

Diyette acılı, baharatlı gıdaların fazla olması ise gastrik mukozal hasar gelişmesini kolaylaştırır (26).



Şekil 2: Gastrik Mukozal Hasar Patogenezi (41)

## 6.2. GASTRİK MUKOZAL HASAR ÇEŞİTLERİ

Gastrik mukozal hasarlar primer ve sekonder olarak iki grupta incelenebilir.

### 6.2.1. PRİMER GASTRİK MUKOZAL HASAR

Primer gastrik mukozal hasar; sıklıkla duodenumda görülür ve çoğunlukla tekdir, komplikasyonu azdır ve kronik seyirlidir. Altta yatan herhangi bir sistemik hastalık yoktur. İnfant döneminden sonra daha sık görülür. Çoğunluğunda aile öyküsü vardır ve Hp en önemli etkidir (42).

### 6.2.2. SEKONDER GASTRİK MUKOZAL HASAR

Genellikle sayıları birden fazla olup her yaşta görülebilir. Sıklıkla akut olup komplikasyon siktir (26). Sekonder gastrik mukozal hasarlar sıklıkla midede görülür fakat duodenumda da ortaya çıkabilirler ve aile öyküsü içermezler (43). Duodenal gastrik mukozal hasarlar daha çok bulbusta, gastrik mukozal hasar ise daha çok küçük kurvaturda yerleşim gösterirler. Altta yatan ikincil bir neden ya da hastalık mevcuttur. En sık görülen nedenler stres, ilaçlar ve özellikle de NSAİİ'dir (34,44).

#### 6.2.2.1. STRES İLİŞKİLİ GASTRİK MUKOZAL HASAR

Stres ilişkili gastrik mukozal hasar (SİGMH), YBÜ'ne yatan hastalarda strese bağlı olarak oluşan akut eroziv gastrittir. Çocuklarda stres ilişkili ülser sıklığı bilinmemektedir. Hastanede yatan kritik hastalarda sık görülen bir tablodur ve infant-erken çocukluk çağında görülen ülserlerin %80'i bu grupta yer alır. Stres ülseri dakikalar ve saatler içinde gelişebilir (45).

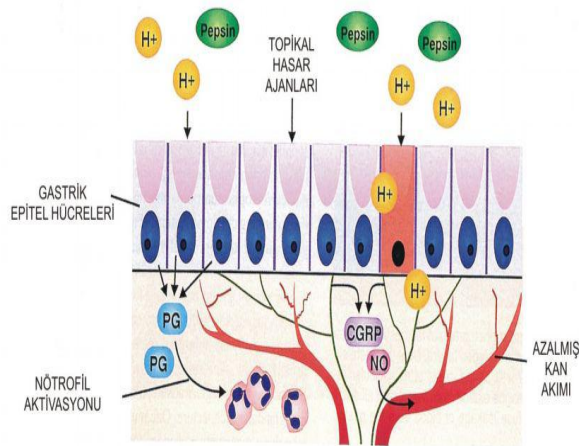
### 6.2.2.1.1. Stres ilişkili gastrik mukozal hasar nedenleri

SİGMH nedeni esas olarak iskemi olmakla beraber, gelişimi için mide asiditesi gereklidir. SİGMH'ye yatkınlık sağlayan nedenler; infantlarda şok, perinatal asfiksi, travmatik doğum ve sepsis iken; daha büyük çocuklarda ise kazalar, majör cerrahi girişimler, kafa travmaları (Cushing ülseri), yanıklar (Curling ülseri), sepsis, renal yetmezlik ve vaskülitlerdir (29,45)

Farklı stres modellerinin GİS üzerine farklı etkiler göstermesine rağmen, genellikle stres mide mikrosirkülasyonunda bozukluğa, gastrik asit sekresyonunda değişikliğe, anormal gastrik motiliteye, lipid peroksidasyonuna, iyon, su ve mukus salgılanması stimülasyonuna, reaktif oksijen metabolitleri üretimine ve bakterilerin mukozaya yapışmasına neden olmaktadır. Bu etkiler ülseratif kolit, crohn hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalıktaki gastrik mukozal hasarların patogeneğinde önemlidir. Stres uyarınının metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olmasındaki mekanizma halen aydınlatılmamış olmasına rağmen mide, ileum ve kolonda değişen hücre bileşenleri ile ilişkili olabilir (46).

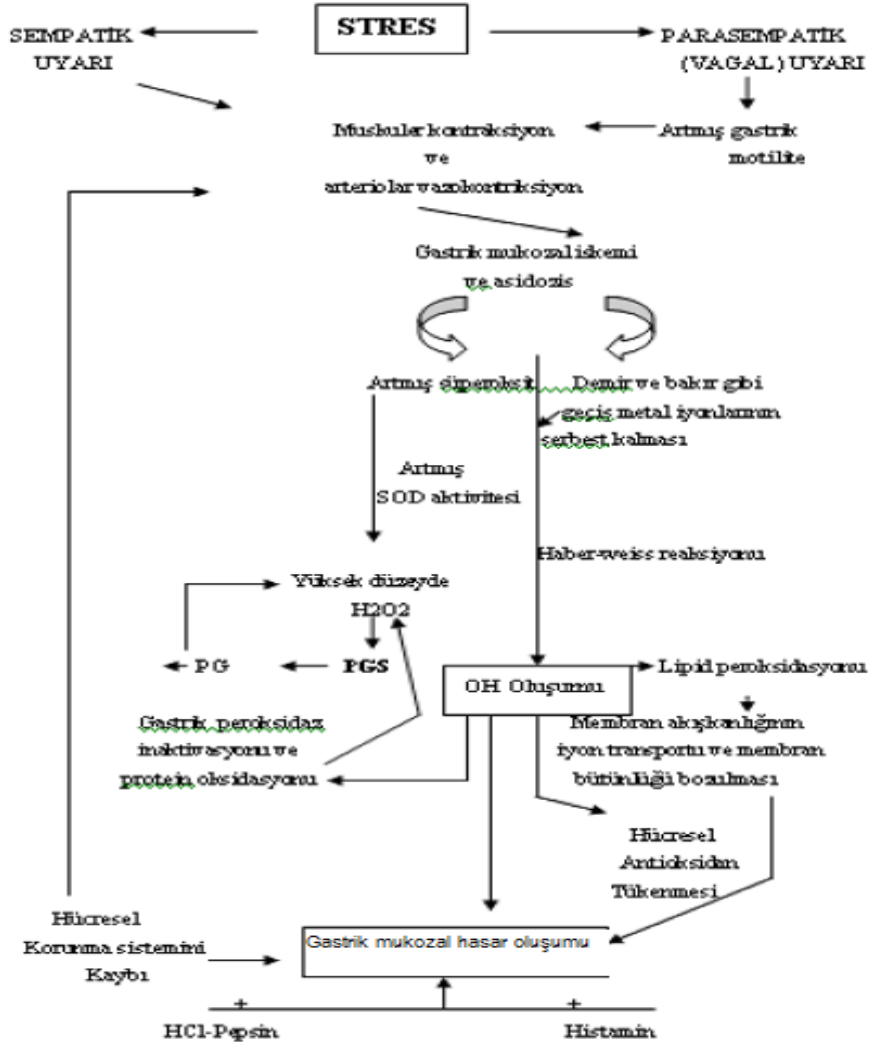
İlk çalışmalarda beyin-bağırsak peptitleri, gastrik asit sekresyonunun artması, mukus ve bikarbonat yapımının azalması, mukozal PG sentezinin azalması gibi nedenlerin SİGMH'den sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise gastrik mukozal hasar ve kanamaların etyolojisinde oksidatif stres ve inflamasyonun başlıca etkenlerden biri olduğu gösterilmiştir (47).

Stres esnasında mide mukozasında nötrofil infiltrasyonu, mukozal damarlarda iskemi-reperfüzyonla oksijen radikali oluşumu ve vazodilatasyon ile oksidan özellikli NO salınımı artmaktadır (Şekil 3). Artan bu radikaller lipid peroksidasyonu ile gastrik mukozada hasara neden olur (48-50).



Şekil 3: Stres ilişkili akut gastrik mukozal hasar

SİGMH genelde primer patolojiyi izleyen 48–72 saat içinde başlar. SİGMH antrum ve duodenal bulbusta görülen ülserlerin aksine, midenin asit salgılayan alanları olan fundus ve korpusta yoğunlaşır, antrum ve duodenumu da içine alabilir (50). Mukozal hasar 1–2 mm’lik eritemler şeklinde başlar, kısa sürede ülser dönüşür. SİGMH gastroduodenal mukozanın genellikle çok sayıda yüzeysel geniş hemorajik erozyonlarıdır ve tipik görünümüleriyle PÜ’lerden ayırt edilebilirler. Bazen mukozal peteşiler tarzında ortaya çıkabilirler. Gastrik mukozal hasarların çok sık olduğu yerlerde mukoza dökülmüş gibi gözükabilir. Makroskopik olarak lezyonların sınırları belirlidir ve çevresi sıklıkla normal mukoza içerir. Genel olarak submukozaya ulaşmaz ve inflamasyon gelişimi azdır. Hastalık uzun sürerse, hafif derecede inflamasyonla beraber seyreder. Temeli oluşturan faktörler düzelince günler sonra skar oluşmadan reepitelizasyonla iyileşme meydana gelebilir (51).



Şekil 4: Stres ülserinin patogenezi (52-53)

### 6.2.2.1.2. Stres ilişkili gastrik mukozal hasarda bulgu ve semptomlar

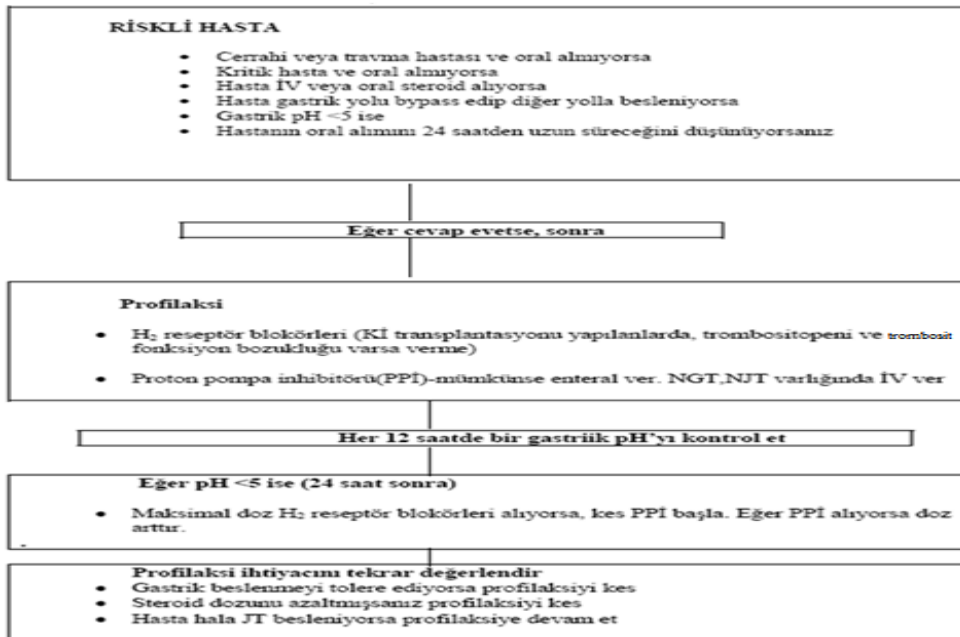
Tablo genelde sessiz olup komplikasyon geliştiğinde ciddiyet kazanır. Kanama ve perforasyon en sık karşılaşılan ciddi komplikasyonlardır. Klinik olarak kanama sıklıkla hastanın, yoğun bakıma yatışının 3 ile 7. günleri arasında oluşur. GİS kanamasına bağlı komplikasyonlar morbidite ile mortaliteyi arttırmakta ve kanamaya bağlı sonuçlar altta yatan hastalıktan daha önemli olabilmektedir. (51).

Hastalığın ciddiyeti arttıkça ve mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalış süresi uzadıkça kanama riski de artar. SİGMH kanamasında bakteriyel translokasyon, sepsis ve asidoz klinik olarak düzelmeyi olumsuz etkilemektedir (54). Ölüm, genellikle çoklu organ yetmezliği ile olur (52,55).

SİGMH’de profilaksi yapılması, altta yatan hastalığın tedavisi, erken ve daha yaygın enteral beslenme kullanımı ile ciddi kanamaların insidansı %5’den az olup giderek azalma göstermektedir (56).

### 6.2.2.1.3. Stres ilişkili gastrik mukozal hasar profilaksisi ve tedavisi

SİGMH’de tedavinin amacı; lezyonların ilerlemesini önlemek, stres ülseri gelişimi ve kanamasını sınırlandırmak, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (57). SİGMH gelişimini önlemek veya komplikasyonlarını azaltmak amacıyla klinik olarak antiasitler, antikolinerjikler, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>A), sukralfat ve PPI gibi ajanlar kullanılmaktadır (26,58)



Şekil 5: Çocuk yoğun yakımda GİS profilaksisi (59)

H<sub>2</sub>A, sukralfat ve PPI'lar nörolojik yoğun bakımlarda GİS kanama insidansını azaltır. H<sub>2</sub>A ensefalopati yapabilir, antikonvülsanlarla etkileşimi olabilir. Bu yüksek nasokomiyal pnömoni oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Nörolojik yoğun bakımlarda GİS proflaksisinde H<sub>2</sub>A'yi kullanılması önerilmemektedir PPI'nin daha hızlı ve devamlı gastrik pH artışı sağlaması ve H<sub>2</sub>A'de görülen hızlı taşiflaksinin oluşmaması, PPI'nin kullanımlarını artırmaktadır (60).

Klinik olarak kullanılan ajanların stres gelişimini engellemede istenen yeterlilikte olmaması nedeniyle birçok deneysel çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam edilmektedir. Deneysel olarak SİGMH oluşturma yöntemleri arasında en sık immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleri kullanılmaktadır (61). Bu hayvan modellerinin kullanımı ile stres ülseri etiolojisinin açıklanabileceği düşünülmektedir (47).

SİGMH amacıyla doku prezervasyon solüsyonları, glukoz solüsyonları, somatostatin, misoprostol ve daha pek çok ajan kullanılmakta veya kullanılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (62). PPI'nin misoprostol kadar koruyucu etkisi vardır (25).

SİGMH'nin önlenmesinde simetidin, ranitidin, famotidin, diazepam ve omeprazolün etkinliği deneysel bir rat modelinde karşılaştırılmıştır. Tüm ilaçlar gastrik lezyonlarının önlenmesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak etkin bulunmuştur. Ancak, SİGMH'de omeprazol'ün etkinliğinin diğer ilaçlara oranla belirgin şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir (59)

SİGMH proflaksisinde gastrik asidi baskılayan ilaçların yan etkilerinden korunmak için ılık salin ile gastrik lavaj PPI kadar etkin ve maliyet etkinliği iyi bir uygulamadır (63).

Eldeki kanıtlara göre 24 saat içinde beslenebilecek yoğun bakım hastalarına rutin proflaksi gerekmez. SİGMH proflaksisi mekanik ventilasyon, şiddetli koagülopati veya yaygın damar içi pıhtılaşması olan intragastrik beslenen hastalarda endike olabilir. Üst GİS hastalık öyküsü olan hastalarda SİGMH proflaksisi düşünülebilir. Postpilorik beslenme alan ve enteral ürün alamayan mekanik ventilatördeki yoğun bakım hastalarına SİGMH proflaksisi gerekir. Bu hasta grubunda PPI tercih edilen ilaç olarak görünmektedir (64).

#### **6.2.2.2. İLAÇ İLİŞKİLİ GASTRİK MUKOZAL HASAR**

Pek çok ilaç mukozal inflamasyon ve gastrik mukozal hasar nedeni olabilir. Çocuklarda sık kullanılan NSAİİ ve aspirin, ilaca bağlı gelişen gastrik mukozal hasarda sıklıkla sorumlu ajanlardır. Bu ilaçlar mukus glikoproteinlerinin yapısını bozup PG sentezini azaltarak mukus bikarbonat engelini zayıflatıp asit peptik aktivitenin mukozaya daha kolay ulaşmasını sağlar. Gastrik mukozal hasara neden olan ajanlardan biride glukokortikoidlerdir (3).

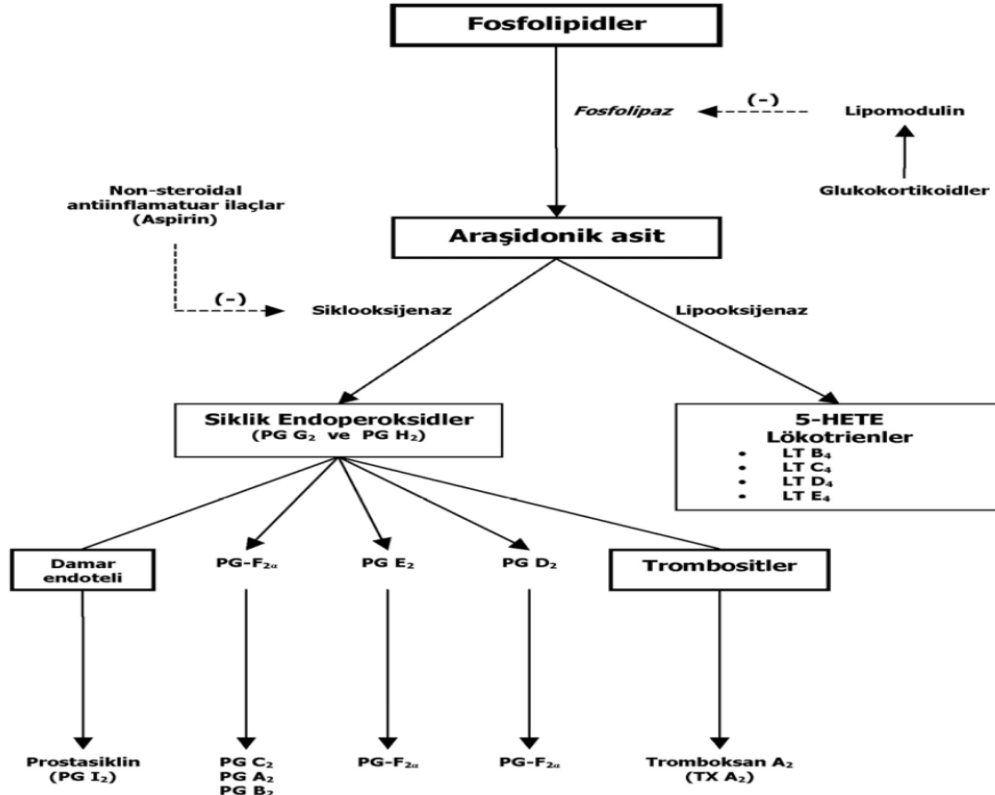


### 6.2.2.2.1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonların ve bunların sentez suretiyle yapıp ilaç olarak kullanılan benzer yapılı analoglardır (25).

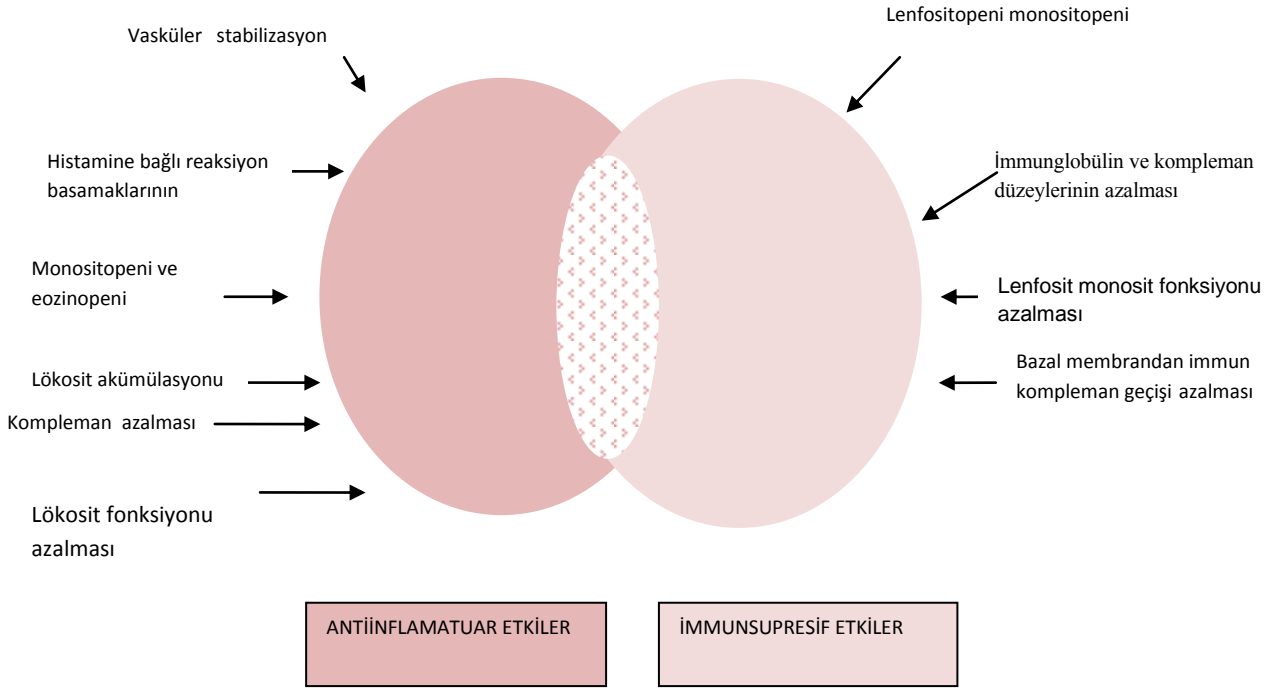
Glukokortikoidler, insüline zıt yönde etki ile hiperglisemi ve lipolitik etki yaparlar (25). Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemezler. Glukokortikoidler özellikle iltihabın yararlı bir savunma mekanizmasından ziyade zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda ilaç olarak tercih edilirler (25).

Glukokortikoidler fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibisyonu ile siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolunu bloke ederek bütün eikozanoidlerin (PG, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) tromboksan, lökotrienlerin (LT) ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar. Glukokortikoidler, lipokortin I (makrokortin) proteininin sentezini arttırarak fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi inhibe ederler. Hipoalbüminemide, glukokortikoidlerin serbest fraksiyonunun artmasına bağlı yan etkiler artmaktadır (22,65).



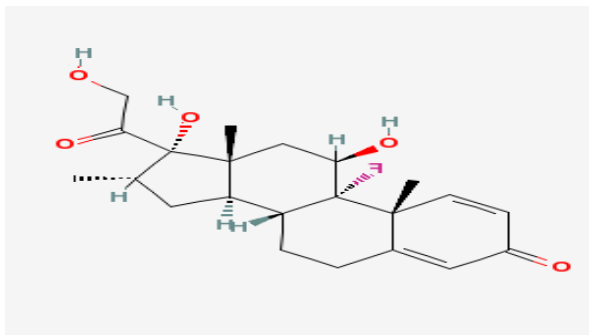
Şekil 6: Glukokortikoidlerin etki mekanizması(66)

Stres oluşturan durumlar (travma, cerrahi girişim, şok, ağır infeksiyonlar, anksiyete ve hipoglisemi gibi) beyindeki belirli sinirsel yollar aracılığı ile adrenokortikotropik hormon salgılanmasını arttırarak kortizol salgılanmasını 10 katına kadar yükseltebilirler (25).



Şekil 7: Glukokortikoid tedavinin antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri (67)

#### 6.2.2.2.1. Deksametazon



Şekil 8: Deksametazonun kimyasal yapısı

Deksametazon plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Sentetik glukokortikoidler içinde antiinflamatuvar etkisi en yüksek olanıdır. Mineralokortikoid aktivitesi yoktur. Antiinflamatuvar etki hidrokortizonla

kıyaslandığında 25 kat fazladır. Oral kullanılabilir, kısa etkilidir. İntravenöz ve intramusküler preparatlar suda nisbeten fazla çözünen deksametazon sodyum fosfat esteridir (68).

Deksametazon adrenal kortekste en uzun baskılamaya neden olan glukokortikoiddir. Dokulara emilimi iyi olan deksametazon hızlıca vücuda yayılır ve karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılır (25).

GİS’de COX-2 (siklooksijenaz 2) mukozal defansda rol alır. Deksametazon gibi steroidler COX-2 ve iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) gibi indüklenebilir enzimlerin up regulasyonunu, transkripsiyonunu baskılar. COX-1 (siklooksijenaz 1) PG inhibisyonu yapar. Deksametazon selektif COX-1 inhibitörü bir ajan (SC-560) ile verilince midede hasar yapar. İnce bağırsakta hasar yapmaz (69).

Deksametazon tedavisi ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz 1/ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz 2 (ERK1/ERK2), COX-2 sinyal yollarını ve epidermal büyüme faktörü ile uyarılmış rat mide epitel hücre proliferasyonunu inhibe eder. NSAİİ veya glukokortikoidler COX-2 inhibisyonu ile ülser alanında prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) düzeylerinde azalmaya neden olarak doku şekillenmesini engeller ve ülser iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir (69-73). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ülser iyileşmesinde en önemli süreçlerden biri olan granülasyon dokusunda anjiyogenezi arttırarak gastrik ülser iyileşmesini hızlandırır. Deksametazon ülser iyileşmesinde gecikmeyi PGE<sub>2</sub> düzeyini azaltarak ve VEGF ekspresyonunu azaltarak anjiyogenezin engellemesi ile yapar. PGE<sub>2</sub> tedavisi ülser bölgesinde deksametazonun etkisini tamamen tersine çevirmiştir. PGE<sub>2</sub> epitel hücre proliferasyonunu artırabilmesi sayesinde ülserin iyileşmesinde önemlidir (72).

Deksametazon ve prednizolon LTC<sub>4</sub> sentezini inhibe eder ve gastrik dokuda 2-6 gün arasında uygulamalarda nötrofilik enzim myeloperoksidazı azaltır (74).

Deksametazonun ülser yapıcı potansiyelinin diğer glukokortikoidlerden daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bazı hasta grupları (inflamatuvar bağırsak hastalığı, deri hastalıkları) steroid ülserlerine göreceli olarak dirençli iken, romatizmal hastalıkları olanlar daha yatkın görünmektedir (75).

Bir çalışmada deksametazonla tedavinin dördüncü gününe kadar anlamlı gastrik hasar görülmezken dördüncü günden itibaren glukokortikoid tedavisi verilen ratlarda gastrik mukozada geniş hasar, üniform peteşiler görülmüştür (74).

İki bin üç yüz seksen iki hastanın olduğu 28 metaanaliz çalışmasında orta ve düşük doz oral deksametazon alan hastaların %15’inde GİS yan etkileri gözlenmiştir (76).

Deksametazonun yan etkileri kısa ve uzun süreli kullanımına göre değişmektedir. Kısa süreli kullanımında GİS ülseri ve GİS perforasyonu görülebilir. Uzun süreli kullanımlarda ise kilo artışı, yüzde yuvarlaklaşma, uykusuzluk, nöropsişik bir yapı, aşırı terleme, miyopatiler ve deride purpurik değişim ortaya çıkabilir. Yüksek dozda kullanıldıklarında ciltte incelmeye, kolay zedelenmeye, stria oluşumuna, yara iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar. Metabolik yan etkileri fazladır (25).

#### **6.2.2.2.2. Glukokortikoidler ve GİS**

Glukokortikoidlerin ülser patogenezindeki yeri halen açık değildir (77). Steroidlerin daha önceden var olan peptik ülserleri kötüleştirilebileceğine dair görüşler olmakla birlikte mevcut veriler yetersizdir (78).

Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda GİS’de ülserler glukokortikoid almayanlardan 2 kat fazla gözükmektedir. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda kanama % 60 oranından fazla tespit edilmiştir. NSAİİ ile birlikte kullanım, toplam dozun 1000 mg prednizona eşdeğer dozdan fazla olması, 30 günden uzun süreli tedavi, PÜ tedavisi öyküsü glukokortikoidlerin indüklediği ülserlerde risk faktörleridir. Glukokortikoidlerin NSAİİ ile kullanımı yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (79).

Steroid alan 60 bronşial astımlı hastada %26.9’unda gastroduodenal ülser oluşmuştur (80).

Medikal bakım alan yaşlı hastalarda glukokortikoid ve NSAİİ ile tedavi edilen hastaların ülserasyon riski ilaç almayanlara göre 14 kat fazladır. İki ilaç birlikte sık reçete edildiğinden romatoloji kliniklerinde ülser sıklığının arttığı bildirilmiştir (79).

Steroidler moleküler yapı olarak da nötr olduklarından lokal irritatif etkileri de minimaldir. Dolayısıyla mukozal toksik etkileri ancak NSAİİ ile birlikte kullanıldığında artmaktadır. Bir disakkarid olan sukroz ince bağırsakta parçalandığı için, disakkarid olarak emilmesi proksimal epitelde hasarı gösterir. Steroid kullanan gruptaki sukroz geçirgenliğin kontrol grubuna göre anlamsız çıkmasının muhtemel sebebi steroid yapısındaki ilaçların GİS mukozasına toksik etkilerinin sadece PG’ler üzerinden olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda da ince bağırsak geçirgenliğinin misoprostol ile azaltılmadığı izlenmiştir (7).

Laboratuar hayvanlarında glukokortikoidler akut gastrik erozyon oluşumuna neden olabilirler. Glukokortikoidlerin gastrik mukus sentezini inhibe ettikleri, G hücre ve parietal hücre hiperplazisini indükledikleri ve epitelyal hücre dönüşümünü etkiledikleri gösterilmiştir. Deksametazonun mukozal hasar yapmasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Yüksek doz deksametazon 4 mg/kg/gün 6 gün boyunca verildiğinde önemli gastrik hasara neden olmuştur. 1-3 gün sonra öldürülen ratlarda gastrik hasar skorları kontrol grubuna göre

farklı bulunmakla birlikte 4. gün deksametazon tedavisinden itibaren şiddetli gastrik mukozal hasar tespit edilmiştir. Birden fazla uniform hiperemi ile karakterize fokal kanama bölgeleri (peteşi) ve 14 ratın 10'unda mukozal erozyonlar, histolojik değerlendirmede yüzey epitelinde dökülme, tüm mukozal kalınlığın üçte biri ile dörtte birini penetre eden nekrotik lezyonlar görülmüştür (81).

Glukokortikoidlerin midede hücre çoğalmasına etki mekanizması net değildir fakat PG üzerinden bir etkisi muhtemel görünmektedir. Glukokortikoidler PG sentezini inhibe ederek diğer PG aracılı savunma mekanizmalarını etkileyebilirler. Bu savunma mekanizmaları gastrik mukusta kalınlaşma, aktif bikarbonat sekresyonu, vasküler değişiklikler, asit inhibisyonu, serozadan mukozaya su akışı artışı ve muhtemelen nötrofil adezyon inhibisyonudur (82). Glukokortikoidlerin mast hücrelerini degranüle ederek histamin serbest bırakılmasına neden olması artmış asit salgısına neden olur (83).

Kortikosteroidler yüzey epitel hücrelerinde hasarla gastrik erozyonlara yol açmaktadır. Bu gastrik asit sekresyonu ve pepsini artırmasına, gastrik mukozal kan akımını azaltmasına, duodenal bikarbonat üretimi, PG sentezi ve Hp enfeksiyonunun inhibisyonuna, NO üretimini azaltmasına, serbest radikallerin artmasına ve lipit peroksidaz oluşumuna bağlı olabilir. Lipit peroksidaz artışı serbest radikal artışına neden olarak gastrik ülser neden olur. Bronşiyal astım, beyin metastazı, beyin ödemi tedavisinde glukokortikoidlerin sık kullanımı PÜ riskini artırmıştır (22).

Glukokortikoidlerin tek başına uygulanması ile oluşan mukozal rejenerasyondaki azalma ve iyileşmedeki gecikmeyi misoprostol tersine çevirir. Carpani ve arkadaşları klinik çalışmalarında glukokortikoid alan hastalarda PÜ ve gastrik hemorajide risk artışı olduğu sonucuna varmışlardır. Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) analogu ülser iyileşmesini ve hücre proliferasyonunu ülser alanında normale döndürür. Burada bildirilen çalışma göstermektedir ki glukokortikoidler tarafından uyarılan ülser iyileşmesindeki gecikme hücre proliferasyonunda ülser komşu mide kriptalarının proliferatif zonunda DNA sentezi azalması ile olmaktadır (82).

Glukokortikoidlerin induklediği ülserlerde tipik bulgular gastrik yerleşimli olmaları, multipl, küçük skarlı olmaları ve ülser alanında endurasyonlarının olmamasıdır (79).

Glukokortikoidler, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltmaları, yara çevresinde koruyucu iltihap dokusu ve nedbe meydana gelmesini inhibe etmeleri nedeniyle PÜ oluşumuna, oluşmuş ülserin kolayca kanayıp delinmesine neden olabilirler (25). Ülserler genellikle asemptomatiktir. Kanama veya perforasyon gibi komplikasyonlar olana kadar fark edilmeyebilir (79).

Steroid ülserleri geniş derin ve pankreasa penetre olduğu zaman hafif dispepsi yapabilirler. Masif hemoraji ve hızlı perforasyon genellikle ilk manifestasyondur. Geniş ülserlerin sıklıkla niye sessiz olduğu bilinmemektedir. Steroidler inflamasyonu azaltır ve ağrı persepsiyonunu artırır. Ülser alanında eksudasyonun azalması sinir sonlanmalarını daha duyarlı hale getirir (84).

Glukokortikoid tedavisi PÜ hastalığı ve GİS kanama riskini artırır. Glukokortikoidler ile tedavi edilen hastalarda ülser korunmasında H<sub>2</sub>A veya PPI profilaktik kullanımı ile ilgili hiçbir veri bulunmamaktadır. Yedi hastada yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada steroid kullanımı ile birlikte simetidin kullanımının GİS belirtilerini azaltabileceği bulunmuştur. Steroid kullanımı ile düşük ülser ve kanama insidansı ve proflaksinin bilinmeyen etkinliği göz önüne alındığında rutin profilaksi önerilmemektedir. Rutin profilaktik tedavi kısa süreli glukokortikoid kullanımı için önerilmemektedir. Veri olmamasına rağmen profilaksi yüksek riskli durumlar için düşünülebilir. NSAİİ ve glukokortikoidlerin kombine kullanımından kaçınılmalıdır (5,85).

Mide üzerine yan etkisini azaltmak için yemekle birlikte alınmalıdır. Ayrıca birlikte antiasit ve mide koruyucu ilaçlar önerilmektedir (86).

Steroidler, geçmişte geçirilen ülser ya da gastrit gibi hastalıkları tekrar alevlendirebileceğinden, steroid tedavisi süresince gelişebilecek ülser ve mide kanaması belirtileri gözlenmeli ve bu belirtiler hastaya öğretilmelidir. Hastanın diyeti acı, baharat, asitli yiyeceklerden fakir olmalı ve hemşire hastayı dengeli ve düzenli beslenme konusunda bilgilendirmelidir (87).

### **6.3. GASTRİK MUKOZAL HASAR PROFLAKSİSİ VE TEDAVİSİ (Şekil 9)**

#### **a) Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar**

H<sub>2</sub>A'ı, parasempatolitik ilaçlar paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden ilaçlardır (88).

#### **b) Antiasit ilaçlar**

Salgılanmış asiti, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşikleridir (25).

#### **c) Mukozada ve ülserli alanda koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar**

Sukralfat ve koloidal bizmut bileşikleri bu gruptadır (25).

#### **d) Sitoprotektif ilaçlar**

Ağızdan etkili olabilen metillenmiş prostoglandin E (PGE) serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır. Misoprostol ve enprostil analogları klinik kullanım için uygundur (43).

### e) Diyet

Liften zengin diyet ve PG'lerin öncüsü olduğu bilinen esansiyel yağ asitlerinin kullanımını önerilebilir (43).

### f) Antisekretuar ilaçlar

Doğrudan gastrik asit sekresyonunu inhibe ederler.  $H_2A$ 'i standart tedavi olarak kabul edilmektedir (43).

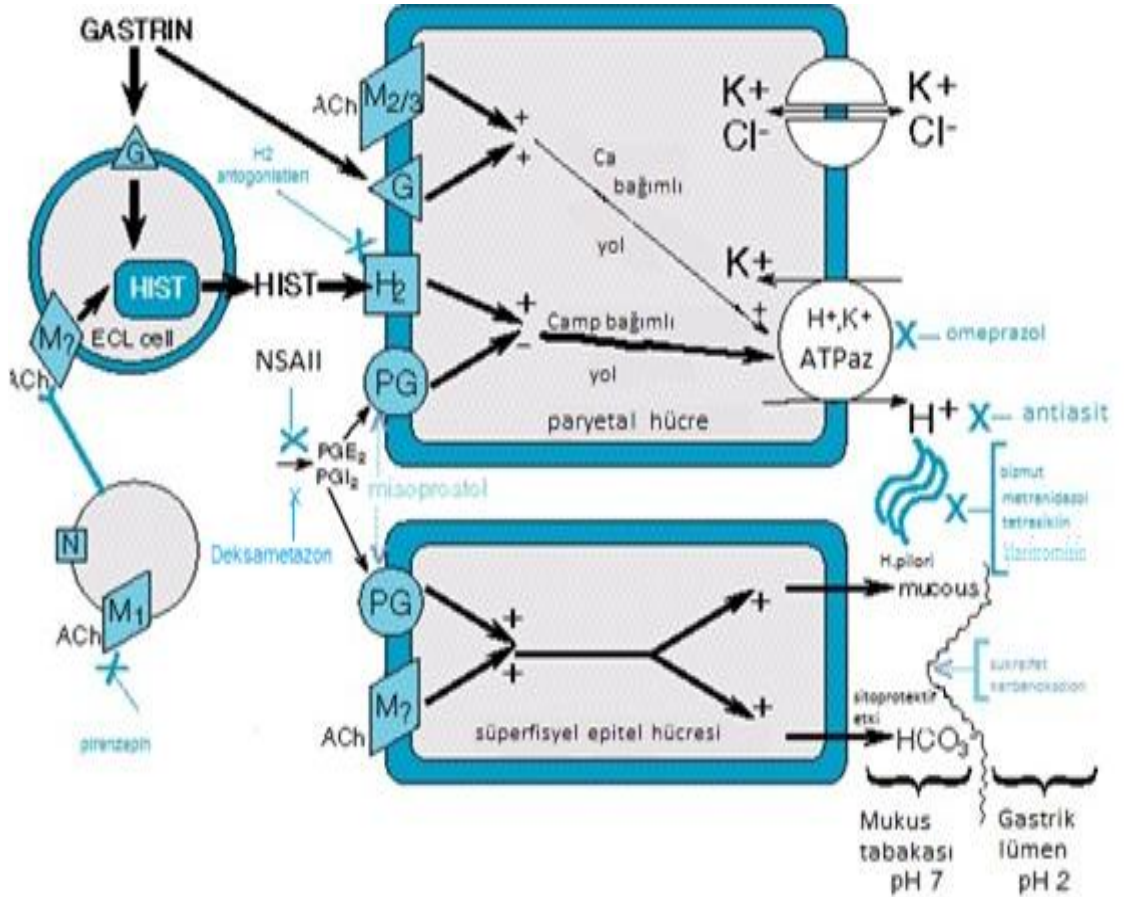
### g) Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol)

### h) Antikolinergik ve antimuskarinik ajanlar

Çocukluk çağında kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur ve önerilmemektedir (43).

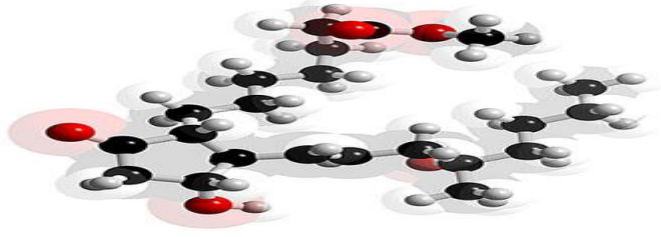
### i) Antimikrobiyal ajanlar

Bizmut preparatları, ampisilin, amoksisilin, metranidazol, klaritromisin Hp eradikasyonunda kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (43).



Şekil 9: Gastrik mukozal hasarın tedavisi (89)

### 6.3.1. MİSOPROSTOL



**Şekil 10: Misoprostolün kimyasal yapısı**

Sentetik PGE<sub>1</sub> analogu olan misoprostol, doğal PGE<sub>1</sub>'in kimyasal yapısındaki bir değişiklik sonucu üretildiği için oral kullanımda yıkıma uğramaz ve klinik kullanım için uygundur. Misoprostol oral olarak hızla emilip, parenteral kullanım için formüle edilmemiştir (90-92).

PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> analogları mide asit salgısını PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub>'den daha güçlü bir şekilde inhibe ederler. PGE<sub>1</sub> mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır. PGE'nin sitoprotektif etkisi hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin arttırılmasıdır ki midede asit ve pepsin salıverilmesini inhibe edici (antisekretuar) etkisinden bağımsızdır. PG'lerin antiülserojenik tesirinde her iki etki de rol oynamaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçlar lokal PG'lerin sentezini inhibe ederek onların sitoprotektif etkinliğini ortadan kaldırırlar (25).

Sitoprotektif etki şu temel etkilere dayanır:

- 1) Mukoza bariyerinin negatif elektrik potansiyelinin arttırılması sonucu hidrojen iyonunun geri difüzyonunun azaltılması
- ii) Mukozadan geçen kan akımının arttırılması
- iii) Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin arttırılması
- iv) Epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirilmesi (25).

Misoprostol oral alımından sonra %88 civarında büyük oranda emilerek aktif metaboliti olan misoprostolik asite dönüşür. Misoprostolün serum proteinlerine bağlanma oranı %85'tir ve yaşa göre değişmez. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 dakika içinde maksimuma ulaşır ve hızla düşer (91). Yarılanma ömrü 20-40 dakika kadardır. Antiasit ilaçlar ve yağlı besinler misoprostolün absorpsiyonunu azaltırlar (25). Misoprostol primer olarak karaciğerde metabolize olur ve aktif metabolitinin %1'den az kısmı idrarla atılır. Karaciğer hastalığında doz azaltılmalı fakat diyaliz gerekmeyen böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur (93). Misoprostolün bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur ve hepatik sitokrom P450 enzim sistemini etkilemez (25). Çok az sistemik yan etki söz konusudur.



Yemeklerden sonra verilmelidir. En sık görülen yan tesiri diyare (ortalama %13 oranında) ve karın ağrısıdır (25). Misoprostolün diyare yan etkisi nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edilememesi, gebelikte bazı durumlarda kullanılamaması ilacın kullanımını sınırlayan en önemli faktörlerdir. Emziren bayanlarda, süte geçip bebeklerde diyare yapabilmesi ihtimali nedeniyle kullanılmamalıdır (94). Misoprostol ratlara intragastrik verildiğinde önemli kilo kaybı yapar (95). Düşük dozlarda yan etkileri azalmakla birlikte gastroprotektif etkisinin de azaldığı bilinmektedir (96).

### **6.3.1.1. MİSOPROSTOL VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM**

Misoprostol yüksek riskli hastalarda NSAİİ'nin indüklediği gastropatilerden korumada kullanılır. Hayvan çalışmalarında misoprostolün asit peptik hastalıklarda kullanımı ile ilgili önemli vaatler vardır. Midede asit ve pepsin salgılanmasını azaltmaları ve sitoprotektif etkileri nedeniyle PÜ'li hastalarda denenmişler, fakat yerleşmiş ülser ilaçlarına (histamin reseptör blokörleri gibi) bir üstünlükleri bulunmamıştır. Misoprostol ve rioprostil halen antiinflamatuvar analjezik kullanan yüksek riskli yaşlı hastalarda gastrik erozyon ve ülser varlığında klinik kullanıma girmiştir. Pahalı ilaçlardır (25).

Çocuklarda deneyim sınırlıdır. Bu çalışmalar romatolojik hastalığı olan ve NSAİİ alan çocuklardadır. Yan etkileri genellikle sınırlıdır (97).

Misoprostolün sitoprotektif etkisi, mide salgısını etkileyemeyecek kadar küçük dozlarda da gözükmektedir. Ağız yoluyla günde 200 µg/gün 4 doz önerilen kullanım şeklidir (25). PGE<sub>1</sub>'in tek doz enjeksiyonu rat mide mukozasında histamin içeriğini veya histidin dekarboksilaz aktivitesini etkilemezken yinelenen dozlar gastrik histidin dekarboksilaz aktivitesinde önemli düzeyde artış yapar (98).

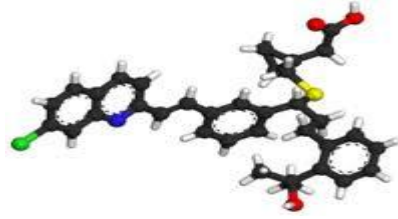
Hem bazal ve noktürnal asit salgısını hem de histamin, pentagastrin veya kafein tarafından stimüle edilmiş asit salgısını inhibe eder. Midenin boşalma süresini değiştirmez. Diğer birçok eikozanoidin aksine trombositler üzerinde etkisizdir (25).

Gastrik sekresyonu (hacim, konsantrasyon, asit ve pepsin salgılanmasını) doz bağımlı inhibe eder. PGE<sub>1</sub> ile %60 oranında ülserler azalır. Steroidle indüklenen ülserler 1-2 mcg/dk PGE<sub>1</sub> ile inhibe olur. PG'lerin çeşitli dokularda siklik adenosin monofosfat formasyonunu bozduğu bilinmektedir (23). Ayrıca monositlerden TNF-α ve IL-1β salgılanmasını inhibe eder (99).

Misoprostolle tedavi gastrik mukozal lezyonları %90'dan fazla azaltmıştır. Misoprostol peroksit aşırı üretimini, hipoklorik asit oluşumunu, lökosit migrasyonunu inhibe eder. Misoprostol lokal antihistaminiktir ve gastrik mukozada mikrosirkülasyonu iyileştirir (100). Misoprostol aspirine bağlı gastrik hasarı sınırlar (101).

Misoprostol sadece gastrik ülserleri önleyebilir. Rutin gastrik ülser tedavisi için tavsiye edilmez. Misoprostolün antisekretuar ve gastrik mukoza koruyucu etkisi ile ülser oluşma riski yüksek, 60 yaşını geçmiş veya zayıflatıcı hastalığı bulunan hastalarda aspirin NSAİİ'lerin ve stresin oluşturduğu ülser profilaksisinde oral kullanılabilir. Özgeçmişinde gastrik ülser öyküsü bulunan hastalarda misoprostol kullanımı yararlı olabilir (25,102-103).

### 6.3.2. MONTELUKAST



**Şekil 11: Montelukastın kimyasal yapısı**

Montelukast, 5LTD4 ve LTE4' ün bronş düz kasları ve kapiller endotelinde bulunan sisteinil lökotrien (CysLT1) reseptörüne yüksek afinite ile selektif olarak bağlanan oral kullanılan bir lökotrien reseptör antagonistidir. Montelukast ülkemiz dahil birçok ülkede tıbbi kullanıma girmiştir (22,104).

Sisteinil lökotrienler ( lökotrien C4, D4, E4), etanol, taurokolate, aspirin ve stres gibi çeşitli zararlı uyarımlarla oluşan gastrik hasarda inflamasyon alanında özellikle eozinofiller, mast hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar lipid medyatörlerdir. Mikrovasküler geçirgenliği arttıran ve güçlü kemotaktik ajanlardır. LTC4 venüler daralma ve rat mide submukozasında vasküler staz yapar. Doza bağımlı gastrik kan akımında azalma yapar. Lökotrienler asit salınımını uyarır. İnflamatuvar hastalıklarda tek terapötik ajan olarak kullanılması az sayıda klinik çalışma olması nedeni ile uygun değildir (105-109).

Montelukast ile ön tedavi 5-lipooksijenaz inhibisyonu ile TNF-alfa'yı azaltır, myeloperoksidaz aktivitesinde artışı önler (110-111). İnflamasyonun azaltılmasında yararlı olmaktadır (112-113).

Montelukast, bağırsaktan yaklaşık %75 oranında absorbe edilir. Absorpsiyonu besinler tarafından biraz azaltılır. Montelukast aç veya tok karnına alınabilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır. Karaciğerde kısmen CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir; metabolitleri ve değişmemiş ilaç kısmı safra ile barsağa atılır. Eliminasyon yarı ömrü 3-5

saattir. Karaciğer yemezliğinde eliminasyonu yavaşlar (25,114). Hafif ve orta derecede karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, yaşlılarda doz ayarlaması gerekmemektedir (114).

Başlıca yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, sersemlik ve yorgunluktur. Geniş klinik çalışmalarda montelukast sodyumun yan etki profilinin hafif ve geçici olduğu, genellikle tedavi kesilmesini gerektirmediği görülmüştür (25).

### **6.3.2.1. MONTELUKAST VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM**

Montelukast yeni bir anti-inflamatuvar ilaçtır. Lökotrien reseptörlerine ve lökotrien üretimine etki eder (115-116).

Montelukast, PÜ hastalığının tedavisinde gelecekte tedavi edici ajan olabilir. Montelukast PG'lerin üretimi ile artan inflamatuvar reaksiyonları değiştirerek sitoprotektif etkide bulunabilir. Ratlarda montelukastın gastroprotektif etkisinin sisteinil lökotrien reseptörlerini antagonize etmesi, midede antisekretuar etki yapması, antioksidan sistemi üzerinde olumlu etkide bulunması, nötrofil infiltrasyonu inhibisyonu ile myeleperoksidazı inaktive etmesi ve apoptozisi azaltması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (117).

Bazı çalışmalarda, lökotrien sentezi ve LTC<sub>4</sub> reseptör aktivasyonunun rat mide mukozasında PÜ'den sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (118,119). Lökotrien bağımlı mast hücrelerinin aktivasyonu, mukozal hasar oluşturan önemli risk faktörlerinden biridir. Öte yandan, LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin mide hasarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (120,46).

Susuz bırakma stresi uygulanıp montelukast verilen rat grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mast hücre degranülasyonunda azalma ve tüm dokularda glutatyon düzeylerinde artış olmuştur. Montelukastın yüksek güvenlik profili ile birlikte antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile strese bağlı GİS hastalıklarını iyileştirip mukoza hasarını koruyabileceği düşünülmektedir (46,121).

Montelukast alendronat tarafından indüklenen nötrofil infiltrasyonunu ve lipit peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etki ile gastrik lezyonları iyileştirir (110).

Superoksit dismutaz (SOD), GR (glutatyon redüktaz), glutatyon peroksidaz (GPx), GST (glutatyon s transferaz), katalaz (CAT) ve GSH (glutatyon) gibi antioksidan sistem enzimlerin düzeyleri ülserlerde olumsuz etkilenir. Montelukast CAT ve GST aktivite düzeylerini azaltırken GSH, SOD ve GR depresyonunu iyileştirerek gastroprotektif etki gösterir. Montelukast GST enzimini harekete geçiren kemopreventif ajan olarak görülebilir (122-123).

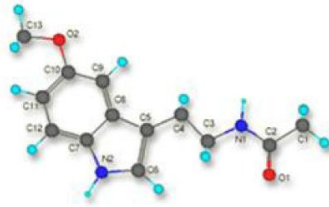
Astım tedavisinde glukokortikoidler ile montelukast birleştirilerek steroid ilişkili gastrik zararları azaltmak için ek gastroprotektif ajan kullanımı ortadan kaldırabilir. Kronik ilaç gerektiren astım tedavisinde maliyeti azaltabilir (118).

Lökotrienler parakrin hücre hasarına neden olur. Bu da midede daha fazla asit salgılanmasına neden olur (124). Montelukastın gastrik asit salgılanmasında, toplam asitlikte ve ülser indeksinde azalma yaptığı tespit edilmiştir. Montelukastın tüm yan etkilerine rağmen bitkisel ilaçlarla kullanımı daha güvenilir ve daha etkin olabilir (125).

Montelukastın ve omeprazolün pilor ligasyonu ve suda dalma stresi ile indüklenen gastrik hasarda kalsiyum iyonu artışını ve serbest radikal üretimini inhibe etmesi antiülser özellik göstermesindeki en önemli faktördür (117, 126). Montelukastın hücre içi kalsiyumu azaltması intraselüler kalsiyum mobilizasyonu yapan cysLTC4 ve cysLTD4 reseptörleri inaktive etmesine bağlı olabilir (127).

Omeprazol ve montelukastın ülser sürecinde hücre ölümünü önlediği düşünülmektedir. Yüksek ve orta dozlarda montelukastın standart ilaç ile karşılaştırıldığında DNA fragmantasyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (117)

### 6.3.3. MELATONİN



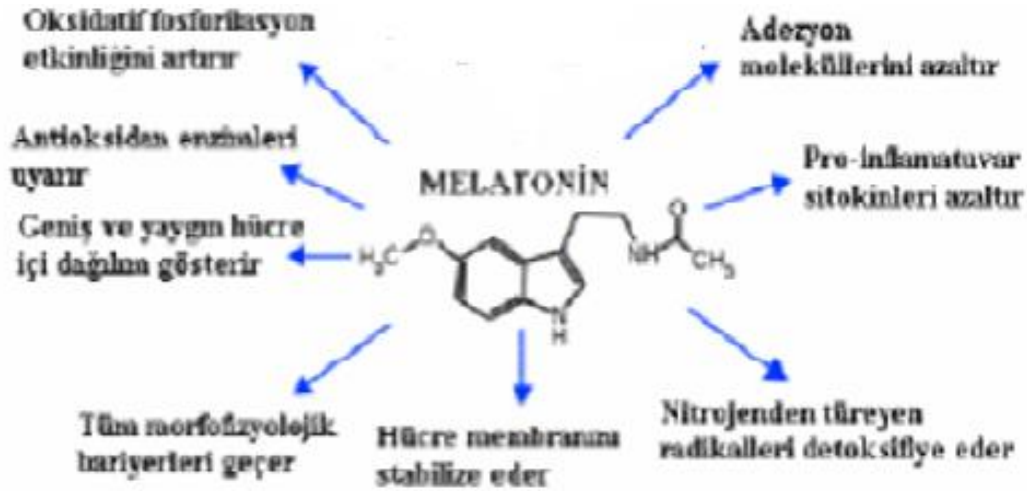
#### Şekil 12: Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) epifiz bezi ve retina başta olmak üzere çeşitli periferik organ ve dokularda sentezlenen bir nörohormondur (128). Melatonin ayrıca over, lens ve kemik iliği hücreleri, safra ve GİS kanalında enterokromafin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salıverilmektedir. Nitekim melatoninin postprandiyal plazma düzeyindeki artışlar öğün sonrası hipnotik etkisiyle ilişkisini doğrulamaktadır (52). Melatonin sekresyonunun endojen ritmi suprakiazmatik nükleus tarafından karanlık aydınlık siklusu ile sürdürülür (129). Geceleri (karanlıkta) salınımı artarken ışıktaki inhibe olur. Melatonin mevsimsel salınma özelliği olan bir hormondur (130). Melatonin ve kortizol düzeyleri ters yönde hareket eder. Kortizol akşam yatma saatlerinde düşük düzeyde iken melatonin kortizol tam olarak düştükten birkaç saat sonra pik yapar.

Normal salgılama düzeninin bozulması sağlığın bozulması ya da kanser riskinde artış açısından önemlidir (131-132).

Melatonin konsantrasyonu yaşa bağlı değişim gösterir. Yeni doğanda kan melatonin konsantrasyonu düşük olup 3. aya kadar artmakta ve bu aydan sonra sirkadiyan melatonin ritmi belirginleşmektedir (133). Kan melatonin konsantrasyonu 8 yaş civarlarında maksimum düzeylere ulaşır. Yirmili yaşlardan sonra melatoninin sentez ve salgılanma hızı azalarak 60'lı yaşlarda en düşük seviyelere ulaşır (134).

Melatoninin lipofilik özelliği ile hücre çekirdeğine girebilmesi ve DNA'yı oksidatif hasardan koruması melatonine diğer antioksidanlara göre bir avantaj sağlamaktadır (135). Sulu ortamda kısmen çözünmesi de intrasellüler etkilerinin oluşmasına katkıda bulunur. Dışarıdan verilen melatoninin yarılanma ömrü kısa olup 12 ile 48 dakika arasındadır (130). Portal dolaşıma geçer. Karaciğerde metabolizma olup safra ile bağırsağa atılır ve entero-hepatik dolaşıma geçer (52). Melatonin yüksek dozlarda alındığında bile toksik etki yaratmaz (136-137). Yan tesirleri uyuşukluk, huzursuzluk ve sinirliliktir (25). 1 mg/kg intraperitoneal melatonin mide mukozası korumak için gerekli minimum dozdur (138).

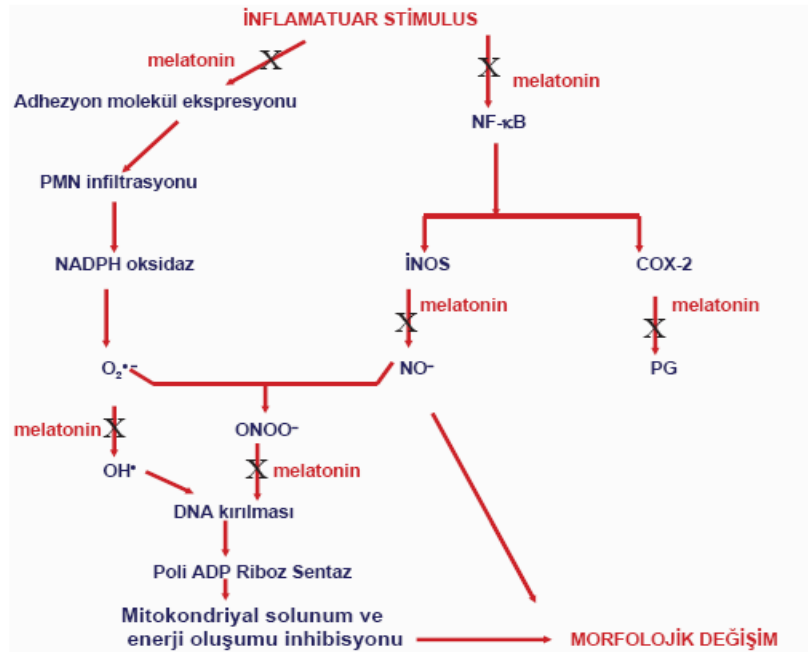


### ŞEKİL 13: Melatonin fonksiyonları (139)

Melatonin organizmada uyku, vücut ısısının düzenlenmesi, iştah, hafıza ve duygudurum gibi bazı nörofizyolojik ve immün fonksiyonlarda rol alır. Melatonin diğer hormonların regülasyonunu ve organizmanın sirkadiyan ritmini düzenler (140-142). Melatonin böbreküstü bezindeki glukokortikoid ve mineralokortikoid sekresyonunu azaltmaktadır (143).

Melatoninin hücre içi önemli bir antioksidan olan glutasyon sentezini uyarıcı etkisi, mitokondriyal elektron transport sisteminden elektron sızıntısını azaltmasındaki etkinliği ve diğer antioksidanlarla olan sinerjistik etkisi antioksidan özelliğinden sorumludur. Güçlü antioksidan özelliği olan bu doğal bileşik in vitro ve in vivo güçlü bir sitostatik ajandır (144).

Çeşitli inflamasyon modellerinde (etonol yanık hasarı, sepsis, iskemi/reperfüzyon gibi) inflamasyon yolağında çeşitli kademelerde melatonin ile blokaj bu ajana antiinflamatuvar ve doku koruyucu etki sağlamaktadır. Antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkili melatoninin yararlı etkileri çeşitli mekanizmalara bağlanmıştır. Bu mekanizmalar NO üretimi, COX-2 ekspresyonu ve NF-kappa aktivasyonunun inhibisyonu, makrofaj, nötrofil aktivasyonunun, bakteriyel translokasyonun ve matriks metalloproteinaz-2 ve matriks metalloproteinaz-9 aktivitesinin azaltılması, sinyal iletim yollarının ve apoptozun modülasyonudur. Melatonin NOS(nitrik oksit sentaz) aktivitesinin baskılanması ile NO oluşumunu ve sitokrom P450 aktivitesini azaltarak hücreleri serbest radikaller sonucu oluşan oksidatif strese karşı koruyucu bir özelliğe sahiptir (Şekil 14). Melatonin bağırsakta bağışıklık sistemini düzenler (123,142, 145-149).



**Şekil 14: Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolakta melatoninin etkileri (150)**

Melatonin klinikte jet lag, gece vardiyası ve diğer uyku bozuklukları, parkinson hastalığı, epilepsi, migren, kalp-damar hastalıkları, yaşlanma ve birçok hastalıkta kullanılmaktadır (151). Melatonin kadınlarda kontraseptif olarak tek başına ya da progestin ile

birlikte ovulasyonu inhibe etmiştir. Bu uygulamaların fertilité için bir alternatif uygulama olduğu ileri sürülmektedir (152).

Sentetik melatonin, 2 mg 12 ay boyunca düşük dozda alınsa bile hiçbir önemli yan etkisi yoktur. PPI'ların, potansiyel olarak ciddi yan etkileri vardır (153).

### 6.3.3.1. MELATONİN VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Özellikle son on yılda melatoninin GİS'deki fonksiyonel önemi yoğun bir inceleme altına alınmıştır (52). Bu araştırmalar, melatoninin oral kaviteden kolona kadar sindirim sisteminde bulunmakta olup her bölümün önemli fonksiyonel bileşeni olduğunu göstermiştir (154-156,157).

Melatonin salınımı geceleri epifiz bezinden olurken, gündüzleri sindirim kanalından olur (52).(Tablo 1) GİS'de melatonin uniform bir dağılım göstermez, farklı bölümler farklı konsantrasyonlarda melatonin içerir. GİS melatoninini tamamen serotonin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bu da GİS'in epifizden bağımsız olarak melatonin ürettiğini desteklemiştir. Nitekim, epifizektomi de GİS melatonin düzeylerini etkilememiştir (158). Ayrıca, epifiz bezi kaynaklı melatonin de sindirim kanalı tarafından kullanılmaktadır. Epifiz bezi ve GİS büyüklük olarak karşılaştırılacak olursa melatoninin GİS'de epifiz bezine göre 400 kat daha fazla bulunduğu ileri sürülmüştür. Kandaki düzeyler karşılaştırıldığında ise yine GİS melatonininin 10-100 kat fazla olduğu belirlenmiştir (52).

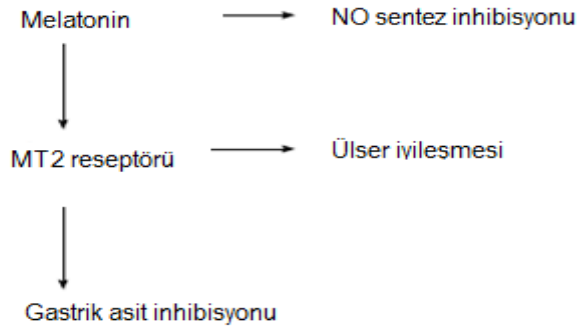
Melatonin	Epifiz bezi	Sindirim kanalı
üretim yeri	pinealositler	enterokromaffin hücreler
sekresyon şekli	sirkadiyen	sabit veya epizodlarla
etki şekli	endokrin	endokrin, parakrin veya lüminal
salınım şekli	doğrudan	dolaylı (örneğin yiyecek alımı)
kronik yetersiz beslenme	azalma	artma
yiyecek alımına yanıt	yanıt yok	artma

**Tablo 1: Sindirim kanalı ve epifiz bezindeki melatonin farkları (159)**

Melatonin enterokromaffin hücrelerinde üretiminin yanı sıra, melatonin bağırsak florası tarafından da oluşturulur. GİS'de luminal boşlukta melatonin tüm yenilebilir bitkilerdeki indolden ve beklenmedik biçimde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu safradan yapılabilir (160). Domuzlarda melatonin konsantrasyonlarının bağırsak dokularında artış

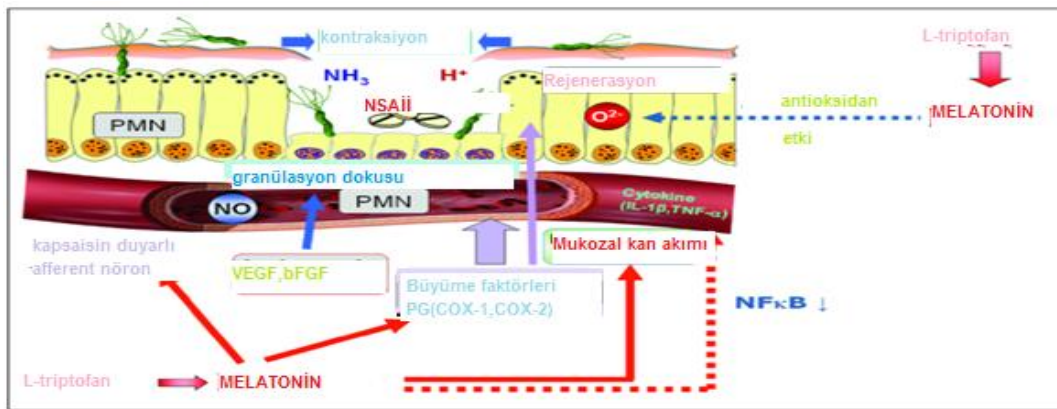
göstermesi GİS'deki patofizyolojik bozukluklara karşı koruma için uygunluğu gösterir (158).

Melatonin reseptörleri sindirim sisteminde birçok yerde vardır. Melatoninin sindirim kanalı üzerine direkt reseptör aracılı ve indirekt non-reseptör aracılı etkileri vardır.(Şekil 15) Direkt etkileri olarak; serotonin tarafından uyarılan kasılmaları azaltması, mukozal kan akımını arttırması, mukus sekresyonunu arttırması, su ve hidroklorik asit salınımını azaltması, antioksidan etkiyle ülser oluşumunu önlemesi ve epitelyum yenilenmesini desteklemesi sayılabilir. Melatoninin sindirim kanalına indirekt etkisi merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sistemi aracılığı ile olmaktadır (142). Melatonin beslenmeden sonra motilite düzenlemesini ve bağırsak hareketlerini hızlandırmaktadır (161-162).



**Şekil 15: Melatonin etki mekanizması (153)**

Melatonin GİS fonksiyonunun düzenlenmesinde ve korunmasında önemli bir ajandır.(Şekil 16) Melatonin ülser oluşumunu engellemenin yanında, önceden mevcut lezyonların iyileşmesinide hızlandırmaktadır. Melatonin asidite, ülser indeksi, mukozal oksidan hasar parametrelerinde ve histolojik değerlendirmelerde düzelle yapmaktadır (163).

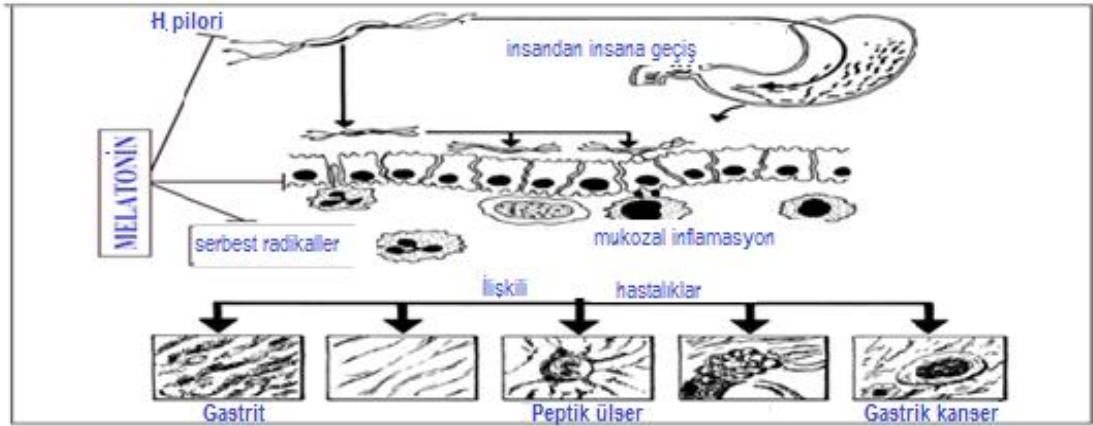


**Şekil 16 : Gastrik mukozal savunmada melatoninin rolü (164)**



Melatoninin GİS’de gastrik hasar oluşumunu azaltıcı etkilerini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Deneysel hayvanlarında stres, indometazin, alendronat, aspirin, pirosikam ve alkol ile oluşturulan gastrik mukozal hasarlarda melatonin uygulaması kısmen veya tamamen hasarı önlemiştir. Bu korumada başlıca mekanizma mukozal hasara yol açan başta hidroksil olmak üzere serbest radikallerin süpürülmesi NO sentezininin inhibe edilmesi ve proinflatuvar sitokinlerin azaltılmasına bağlıdır (165). Melatoninin oksidatif/nitrozatif stresi azaltması kesinlikle GİS normal fizyolojisini korumak için önemlidir (165). Güçlü antioksidan özelliğe sahip olması sayesinde sindirim kanalındaki iskemi reperfüzyon hasarını önlemekte ve beraberinde bakteriyel translokasyona karşı da PG yolu üzerinden PGE<sub>2</sub> seviyelerini artırarak mide mukozasını ve bağırsağı korumaktadır. Melatonin lökosit toplanmasını ve tümör nekroz faktörünü inhibe eder. Gastrik ülserli dokuda serbest radikallerde artmayı ve DNA sentezinde azalmayı melatonin verilmesi tersine çevirmiştir. Melatonin okside lipid düzeyini azaltır (Şekil 17).

Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve Nükleer faktör kapp (NFκB) aktivasyonunu, iNOS transkripsiyonunu, ekspresyonunu ve bağırsak dokusunda nitrit üretimini inhibe etmektedir (145,161,166-175)



**Şekil 17: Melatoninin antioksidan ve antiinflatuvar etkisi ile ülser iyileşmesindeki rolü (52)**

Hareketsizlik ve soğuk stresi, mukozal iskemi ile gastrik mukozal kan akımını düşürürken, serbest radikal üretimini artırarak lipid peroksidasyonunu uyarır. Hücre membranında çoklu doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesi serbest radikallere bağlı akut ülser oluşturur. Epifiz bezi stres yanıtını düzenler ve melatonin merkezi sinir sistemini içeren bir mekanizma aracılığıyla gastrik korunmasına katkıda bulunur. Bu etki gastrik asit ve pepsin sekresyonunu inhibe etmesine bağlı olabilir. Ratlarda stres ile indüklenen gastrik mukozal

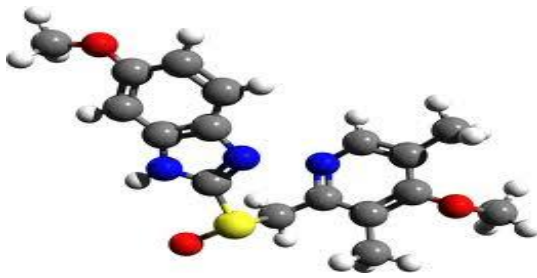
lezyon oluşumunda sirkadiyen ritmin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Stresle ilişkili gastrik hasarların geceleri gündüze göre daha az şiddetli olduğu, sürekli karanlığa maruz kalan ratlarda gastrik inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. Gece melatonin konsantrasyonlarını azaltmak için yapılan çok sayıda araştırma özellikle epifizektomi gastrik hasar şiddetini arttırmıştır. Melatonin, stres ile oluşturulan gastrik lezyonların önlenmesinde E vitaminine yakın derecede etkinlik göstermektedir. Stres ile oluşturulan gastrik lezyonların oluşumunun önlenmesinde en etkili ajanın E vitamini olduğu bulunmuştur (138,170,176-178).

Melatonin, omeprazol ve famotidinin ASA (asetil salisilik asit) ile oluşturulan akut gastrik mukoza hasarına karşı koruyucu etkileri intragastrik ortamda yüksek konsantrasyonlarda sitoprotektif ve antioksidan özelliklerine bağlıdır. Melatonin yüksek doz antiülser ilaçlar gibi antioksidan etkinlik gösterir ama asiditeyi azaltmadığından gastrik hasarı korumada onlar gibi etkin değildir. Melatonin, yüksek dozlarda morfolojik koruma sağlayabilmektedir (178-180). Yeni çalışmalarda  $H_2A$ 'i reseptör antagonistleri ve omeprazolün güçlü antioksidan olabilecekleri gösterilmiştir (181). Düşük doz melatoninin gastroprotektif etkisi ranitinden daha iyiyken omeprazolle birlikte kullanıldığında daha etkilidir (182). Bandyopadhyay ve arkadaşları (182) 2002 yılında yaptıkları çalışmada melatoninin etkinliğinin (%90) lansoprazol ile benzer, ranitidinden daha yüksek olduğu, 2006 yılında yaptıkları çalışmada (183) ise ülser tedavisinde kullanılan ilaçlara ek olarak melatonin uygulamasının ilaçların etkinliğini arttıracakını ve yan etkilerini azaltacağını bildirmişlerdir.

Melatonin doğal takviyelerle (amino asitler ve vitaminler ile) insan bağışıklık yetmezlik virüsü pozitif hastalardaki kombine dev ülserlerde (6 cm) başarılı bir şekilde kullanılmaktadır(153).

Uyku bozuklukları olan çocukların tedavisinde melatonin kullanılması GİS koşullarını iyileştirmiştir (184).

#### 6.3.4. OMEPRAZOL



Şekil 18: Omeprazolün kimyasal yapısı

PPİ, paryetal hücrelerin apikal membranında bulunan H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enzimini güçlü bir şekilde irreversibl olarak inhibe ederler (25). PPİ günümüzde asit salgılanmasının en güçlü inhibitörleridir (153). Omeprazol gastrik asit salgısını en güçlü bloke eden benzimidazol türevi ilaçların ilk bulunanıdır ve bir ön ilaçtır. Bazal ve stimüle edilmiş asit salgısını doza bağımlı olarak inhibe ederek mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak arttırır; plazma gastrin düzeyini yükseltir (25).

Omeprazol plazmada albumine ve α1-asit glikoproteine bağlanmış olarak taşınır. Eliminasyon yarı ömrü kısadır (0,5-1,5 saat). Karaciğerde esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir, safra ve idrar yolu ile atılır (25).

PPİ'ların biyoyararlanımı yiyeceklerle yaklaşık %50 azalır; bundan dolayı ilaçlar mide boşken kullanılmalıdır (185).

Omeprazolün karaciğer yetmezliğinde etki süresi uzarken, böbrek yetmezliği ve yaşlılarda doz ayarlanmasına gerek yoktur (186).

Omeprazol çocuklarda 1mg/kg/gün tek doz kullanılır. İntravenöz kullanımda 40 mg/1.73 m<sup>2</sup> günde bir kez, erişkinlerde 40 mg/1.73 m<sup>2</sup> yükleme dozu verilir. Pediatrik kritik hastalarda 40 mg/1.73 m<sup>2</sup> yüklemenin 12 saat sonra tekrarlanması önerilmektedir (97).

Genellikle hem kısa süreli hem de uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilir (187). Omeprazol'un başlıca yan etkileri diyare, bulantı, baş ağrısı ve astenidir (25).

PPİ'lar Hp ve NSAİİ'lere bağlı ülserler, nonülser dispepsi, stres gastritlerinin profilaksisinde kullanılır (25). PPİ'deki gelişmelerle son iki dekatta PPİ'lerinin asit peptik ilişkili hastalıklarda kullanımları önem kazanmıştır. PPİ'larla ilgili pek çok erişkin çalışma yayınlanmıştır. On beş yaş üzerinde kullanımı güvenilirdir ama infant ve çocuklar için yeterli çalışma yoktur. Uzun dönem kullanımda bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı karsinojenik N-nitrozamin üretimi olabilir. Erişkin ve yenidoğanlarda kısa dönem kullanımda uzamış aklorhidri periyodu midede bakteriyel aşırı üreme yapar ama bu ciddi klinik hastalık yapmaz.

Dört ay boyunca raniditin ve omeprazol alan gastroözafageal reflülü hastalarda gastroenterit ve pnomoni sıklığı artmıştır. Yenidoğan ratlarda yapılan bir çalışmada gastrin seviyesinin arttığı bulunmuştur. Uzun süre yüksek doz omeprazol ve H<sub>2</sub>A kullanımı hayvanlarda karsinoid tümör yapar. Erişkinlerde enterokromafin hücre hiperplazisi olmasına rağmen karsinoid tümör rapor edilmiştir. Altı aydan uzun süre omeprazol alan çocuklarda fundik polip ve nodül rapor edilmiştir. Yüksek doz intravenöz omeprazolla erişkinlerde hepatik toksisite bildirilmesine rağmen çocuklarda hiçbir yan etki bildirilmemiştir. Erişkinlerde akut interstisyel nefrit, akut renal yetmezlik bildirilmiştir. C reaktif protein ve sedimentasyon artışı ile erken dönemde renal yetmezlik fark edilebilir (97).

#### 6.3.4.1. OMEPRAZOL VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Gastrik mukozal hasarlarda omeprazol tedavide sıklıkla kullanılan bir ilaçtır (25). Omeprazolün in vitro nötrofil kemotaksisini, degranülasyonunu, süperoksit anyon üretimini, endotel hücrelerine lökosit transmigasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve hücrelerde intralizozomal pH artması ile aktive nötrofillerde serbest oksijen radikallerinin üretimini azalttığı gösterilmiştir (188). Omeprazol ve lansoprazolün son yıllarda yapılan gastrik iyileşmedeki etkinlikleri serbest oksijen radikallerini süpürmelerine, gastrik mukozal epiteli ve endoteli korumalarına bağlanmıştır (189).

Apoptozis süreci, PÜ gelişiminde önemli bir rol oynar. Omeprazol, antioksidan ve antiapoptotik potansiyeli olan proton pompa inhibitörüdür (190). Omeprazolün bazal ülser iyileşmesinde hücre proliferasyonunu etkilemediği gastrik epitel hücre göçünü desteklediği gösterilmiştir. Nötrofil endotel hücre etkileşimini inhibe ederler. NSAİİ'lerin hücre migasyonunu inhibe etmesini tersine çevirir (8).

Omeprazol, ranitidin, sukralfat, famotidin, amalgate gibi farklı ilaçlar arasında doz veya ana sonuçlar (ölüm, erozyon veya ülser, endoskopik bulgular, üst GİS kanaması veya pnömoni) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (191).

PPİ ve PG'lerin NSAİİ'lerin oluşturduğu mide ülserlerinde koruyucu etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İndometazin ve omeprazol veya indometazin ve misoprostol ile birlikte verilmesi gastrik ülserde reepitelizasyonu belirgin olarak artırır. Omeprazol epitelizasyonu artırmaktadır. Omeprazol tek başına indometazinin granülasyon dokusundaki bozucu etkisini tamamen geri çeviremezken misoprostolle birlikte verildiğinde tamamen düzeltebilmektedir. Misoprostol tip III kollajen kaybolmasını arttırarak indometazinin zararlı etkilerini tamamen ortadan kaldırır ama omeprazol sadece gastrik asiti inhibe ederek reepitelizasyonu korur (9).

Misoprostol sadece sitoprotektif değil aynı zamanda antisekretuar etkilidir. Bu asit inhibisyonunun NSAİİ'lerin geciktirdiği ülser iyileşmesinin önlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak misoprostolün antisekretuar eylemi omeprazolden daha iyi değildir. Bu nedenle, misoprostol ve omeprazolün indometazin kaynaklı mide ülserinin geç iyileşmesi üzerine etkileri arasındaki fark sadece antisekretuar etki ile ilgili PG takviyesi ile (9).

Günlük tek doz 50 mg/kg indometazin verilerek gastrik hasar oluşturulan hayvanlarda omeprazol ve misoprostolün birkaç farklı dozu denenmiş ve omeprazol 5 mg/kg dozda ancak etkili bir koruma sağlayabilmiştir. Kontrol grubuna göre ülserleri önleme yüzdeleri içinde, 100 µg/kg misoprostolün, %71,4'lük oranla en iyi koruma sağlayan ilaç olduğu görülmüştür (10).

## **7. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **7.1. DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI**

#### **7.1.1. DENEKLER**

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yetiştirilen ağırlığı 200–250 g, 8–10 haftalık Wistar cinsi, sağlıklı albino erkek ratlar kullanıldı.

#### **7.1.2. MALZEMELER**

Serum fizyolojik (Eczacıbaşı İlaç San.), formaldehit (Merck), eter sülfürik (Tekkim), etanol (Merck), misoprostol (Cytotec Ali Raif İlaç San.), omeprazol (Losec® flakon, AstraZeneca), montelukast (Notta 4 MG TB, Sanovel), melatonin (Sigma), deksametazon (Dekort® Ampul deva), hematoksilen-eozin boya (Shandon Marka) kullanıldı.

#### **7.1.3. ARAÇLAR**

Hassas terazi (Chyo JK–200), insülin enjektörü 1cc (Ayset), intraket (Bıçakçılar), biyopsi kabı, lam, lamel (Menzel), mikrotom bıçağı (Shandon), kaset renkli kullanıldı.

#### **7.1.4. YÖNTEM**

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 28.02.11 tarih ve 2011-015 sayılı karar ile onaylanmıştır. Ön çalışma için 30/05/2011 tarih ve 2011-065 sayılı karar ile izin alınmıştır. Yapılan ön çalışmamızda ağırlıkları 200-250 g arasında değişen üç tane Wistar cinsi, sağlıklı albino erkek rat kullanıldı. Plasebo grubundaki bir rata %0,9 NaCl intraperitoneal (ip) yolla 2 gün verildi. Deksametazon kontrol grubundaki bir rata 1mg/kg deksametazon 2 gün ip verildi. On sekiz saat açlıktan sonra +4 derecede üç buçuk saat hareketsiz tutulan iki rat anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratların midesi alınarak yüzeysel erozyon alanı ölçümü ve mikroskopik değerlendirme yapıldı. Patolojik değerlendirmede steroid verilen ratın mide mukozasında kontrol grubuna göre fark olmadığı, erozyon oluşmadığı belirlendi. Bunun üzerine literatür tekrar gözden geçirilerek yöntem değiştirilerek bir rata 4 mg/kg/gün her sabah 8.00'da 5 gün subkutan (sc) deksametazon enjeksiyonu yapıldı. Deneysel ratı öldürülmeden 18 saat önce yem verilmesi kesilip sadece su içmesine izin verildi. 5. gün tedavisinden sonra 3 saatlik immobilizasyon stresini takiben eter anestezisi ile hayatı sonlandırıldı (192, 193, 194). Bu pilot çalışma ile patolojik incelemede istenilen mide hasarlanması hedefine ulaşıldı. Pilot çalışma sonunda yapılan değişiklikler için 26.09.12 tarih ve 2011-102 sayılı karar ile onay alınmıştır.

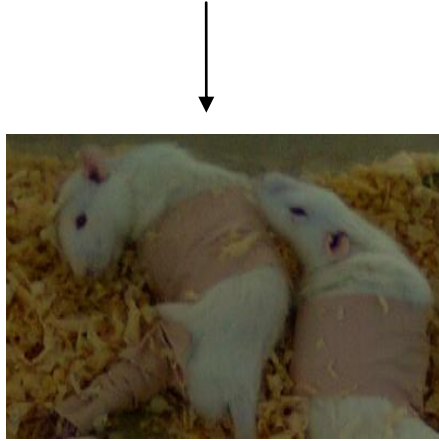
Plasebo (salt stres) grubu, deksametazon kontrol grubu ,melatonin tedavi grubu,omeprazol tedavi grubu,montelukast tedavi grubu ve misoprostol tedavi grubu olmak üzere 6 grup oluşturuldu.Plasebo grubunda 6, diğer 5 grupta ise 11 rat vardı.Bu gruplara, tezin amacına uygun olarak Tablo 2’de belirtildiği şekilde, plasebo grubuna deksametazon verilmeksizin sadece serum fizyolojik verilirken, kontrol grubuna sadece deksametazon enjeksiyonu yapıp profilaktik tedavi verilmedi. Kalan diğer dört gruba ise deksametazon enjeksiyonundan 30 dk önce sırasıyla melatonin, omeprazol, montelukast, ve misoprostol 5 gün süreyle her sabah uygulandı. Hayvanlar, deney süresince yeterli bir havalandırma sistemine sahip olan Deney Hayvanları Laboratuvarı’nda bekletildiler. Ratlar 22-23 derecede 12 saat gece/12 saat gündüz döngüsünde tutuldu. Beslenmeleri için standart pellet yem ve musluk suyu verildi. Hayvanlar öldürülmeden 18 saat önce yem verilmesi kesildi, sadece su içmelerine izin verildi. Beşinci 5.gün tedavisi uygulandıktan sonra 3 saat elleri ve kolları bağlanarak hareketsiz bırakıldı (192-194).

Hayvanların sakrifiye edilmesi derin eter anestezisi ile gerçekleştirilmiştir. Yaşamına son verilen hayvanların orta hattan yapılan kesiyle batinları açılarak, proksimalde özofagus, distalde pilor klempe edilerek mideleri çıkartılmıştır. (Şekil 19,20)

Plasebo (salt stres) grubu	Serum fizyolojik 0,5 ml ip /gün x5
Deksametazon kontrol grubu (D-K)	Deksametazon 4 mg/kg sc /gün x5
Melatonin tedavi grubu (MEL-T)	Deksametazon 4 mg/kg sc + Melatonin 10 mg/ kg ip /gün x5
Omeprazol tedavi grubu (O-T)	Deksametazon 4 mg/kg sc + Omeprazol 5 mg/kg ip /gün x5
Montelukast tedavi grubu (MON-T)	Deksametazon 4 mg/kg sc + Montelukast 10mg/kg po /gün x5
Misoprostol tedavi grubu (MİS-T)	Deksametazon 4 mg/kg sc + Misoprostol 100 µg/kg po /gün x5

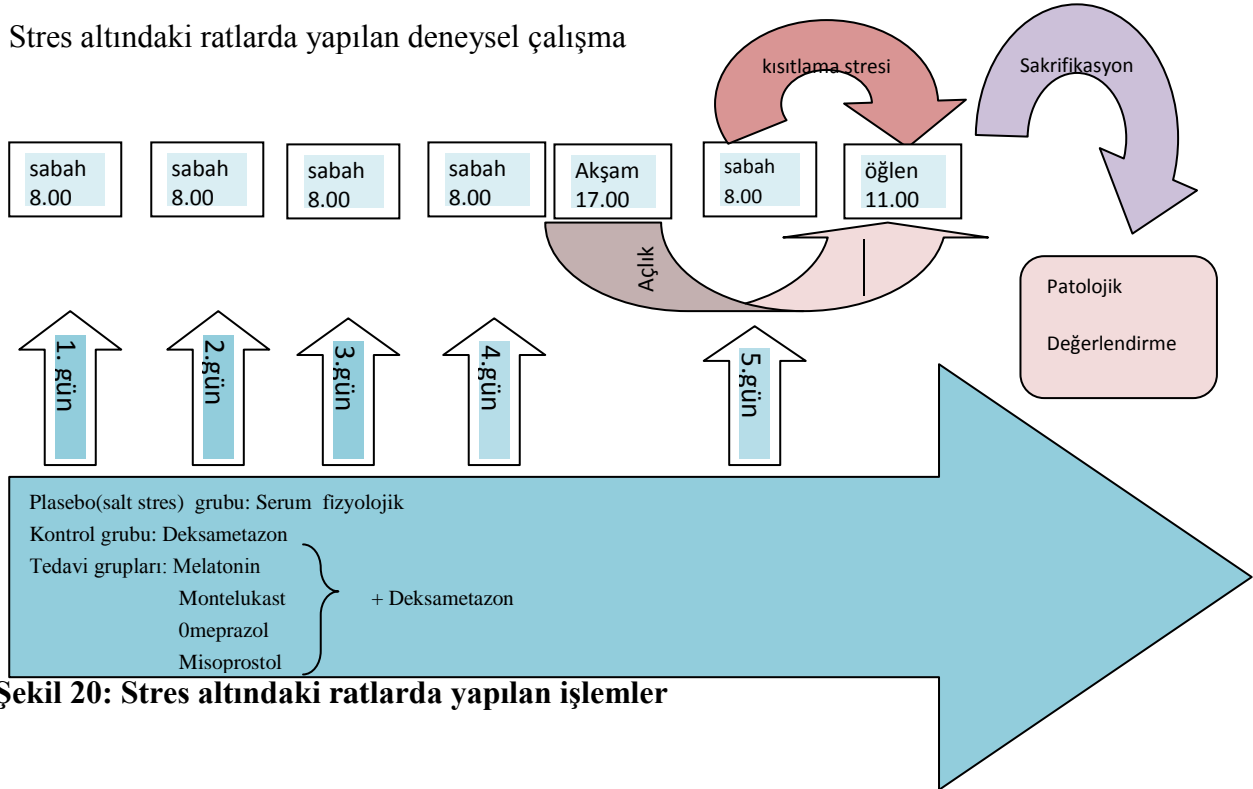
**Tablo 2: Stres Altındaki Deney Hayvanlarına Uygulanan Tedavi Şekilleri**

Hareketsizlik stresi ,açlık



Serum fizyolojik  
Melatonin  
Montelukast + Deksametazon  
Omeprazol  
Misoprostol

Şekil 19: Stres altındaki ratlarda yapılan deneysel çalışma



Şekil 20: Stres altındaki ratlarda yapılan işlemler

#### **7.1.4.1. DEKSAMETAZON VE DENEYSEL GASTRİK MUKOZAL HASAR OLUŞTURMA**

Deneysel gastrik mukozal hasar oluşturmak amacıyla, glukokortikoidler arasında gastrik mukozal hasar yapıcı potansiyeli daha fazla olduğu için deksametazon tercih edildi (75). Metodolojik olarak bizim de pilot çalışmamızda etkinliğini tespit ettiğimiz Filep ve arkadaşlarının (81) hayvan modeli kullanılarak deksametazon 5 gün süreyle sabah saat 8.00'de plasebo/ilaç tedavilerini yarım saat müteakiben sırt bölgesinden 4 mg/kg derialtı enjekte edildi. Ayrıca deneklerin hayatlarının sonlandırılmasından 18 saat önce açlık ve 3 saat öncesinden kısıtlama stresi uygulandı.

#### **7.1.4.2. KORUNMA TEDAVİ GRUBUNDA İLAÇ UYGULAMALARI**

Çalışmamızda, deksametazon uygulanmasından yarım saat önce misoprostol 100 µcg/kg orogastrik yolla (10), montelukast 10 mg/kg orogastrik yolla (46,110,125). Melatonin 10 mg/kg (181,195), omeprazol 5 mg/kg periton içi (10) verildi.

#### **7.1.4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Histopatolojik değerlendirmelerin tamamı aynı patoloji uzmanı tarafından körleme (numaralandırılmış gruplar halinde) olarak yapıldı. Tüm dokular tespit solusyonu içerisine alınmadan önce içerikleri boşaltıldı, daha sonra dokular %10' luk formaldehit solusyonu içerisine tespit edildi. Mide 6 parçaya bölündü ve her parçadan altışar kesit alındı. Tespit işlemi sonrası dokular 5 mm aralıklarla transvers olarak dilimlendi. Dilimle işlemi sonrasında dokular kasetlenerek ototeknikon (Leica ASP 300) cihazında doku takip işlemine alındı. Takip işlemi tamamlanan dokular; parafin bloklara gömüldükten sonra mikrotom cihazında kesit alma işlemine alındı. Tüm bloklardan 5 mikron kalınlığında lizinli lamlara kesit alındı. Kesitler hematoksilin & eozin ile boyandı. Hematoksilin eozin boyalı preparatlar Olympus BX51 model ışık mikroskopu yardımıyla değerlendirildi.

Her dokunun uzunluğu cetvel ile ölçüldü. Mikroskopta incelenen dokularda, erozyone alanlar işaret kalemi (renkli, fosforlu) ile işaretlendi. Bu işaretli alanlar yine cetvel yardımıyla ölçüldü. Tüm dokular ve preparatlara bu işlem uygulandı. Her rat için toplam doku uzunluğu (altı dokunun) ve her dokudaki erozyone alan ölçüldü. Toplam doku uzunluğu ve toplam erozyone alan değerleri mm olarak tespit edildi. Bu değerler yardımı ile erozyone alan uzunluğu/toplam doku uzunluğu formülü ile % olarak erozyon alanı hesaplandı.



Değişen mide erozyon yüzdelerinin deneklerde dağılımı tetkik edildiğinde %0 (erozyon yok), %1-4, %5-10, %11-20, %20-40 dilimleri arasında dengeli bir dağılım tespit edildi (Tablo 3). Bu nedenle beş yüzey tutulum dilimi üzerinden tedavi, plasebo, kontrol gruplarının erozyon yüzdelerinin modifiye gastrik hasar skorlamasının yapılmasına karar verildi (196,197,198).

Gastrik hasar skoru	Tanım
0	Lezyonsuz
1	Tüm yüzeyin %5'inden azında erozyon
2	Tüm yüzeyin %5-10' unda erozyon
3	Tüm yüzeyin %11-20 sinde erozyon
4	Tüm yüzeyin %20'sinden daha fazlası erozyon
5	Çapı 2 mm'den küçük olan ülserler
6	2-4 mm çaplı ülserler
7	Çapı 4 mm'den büyük olan ülserler

**Tablo3: Modifiye Gastrik Hasar Skor Sistemi**

#### 7.1.4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

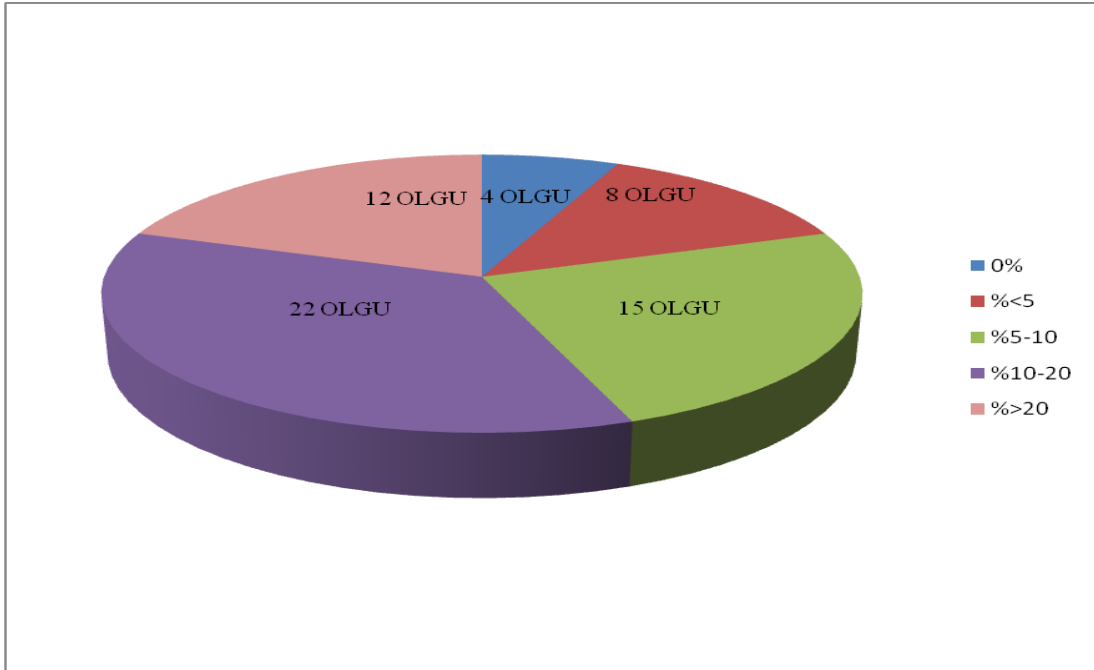
Profilaktik tedavi gruplarındaki ülser skorlarının, deksametazon grubundaki ülser skorlarından farklılığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yöntemlerinden biri olan 'Dunnett Çoklu Karşılaştırma Testi' ile analiz edildi.

## 8. BULGULAR

Çalışmamızda hiçbir grupta gastrik ülser tespit edilmezken, değişik yaygınlıklarda erozyon alanları izlendi. Çalışmamızdaki ratlarda erozyonlar çoğunlukla yüzey epitelini ya da bir gland tabakasını içine alacak derinlikte iken sadece misoprostol, PPI ve montelukast tedavi gruplarında birer ratta bu derinlik 3-4 gland tabakasını içine alacak kadar derindi. Derin tutulumlu vakaların sayısının az olması ve çalışma gruplarına heterojen dağılmış olması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmada değerlendirmeye alınmazken gastrik erozyonun yüzey oranı temel kıstas olarak alındı.

Ratlardan alınan tüm mide kesitleri incelendiğinde rakamsal olarak erozyon alanları grafik 1’de görüldüğü üzere en az %2 en fazla 40 arasında değişmekteydi (tablo 4-9).

1. Hiç erozyon görülmeyen grup (4 rat)
2. Tüm yüzeyin %5’inden azında ( $\%<5$ ) erozyon görülen grup (8 rat)
3. Tüm yüzeyin %5-10’unda erozyon görülen grup (15 rat)
4. Tüm yüzeyin %11-20’sinde erozyon görülen grup (22 rat)
5. Tüm yüzeyin 20’sinden fazlasında ( $\%>20$ ) erozyon görülen grup (12 rat)



**Grafik 1: Grupların gastrik erozyon yüzdeleri dağılımı**

PLASEBO GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	0	0
2.RAT	0	0
3.RAT	<5	1
4.RAT	<5	1
5.RAT	0	0
6.RAT	0	0

**Tablo 4: Plasebo (sf) grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

DEKSAMETAZON KONTROL GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	11-20	3
2.RAT	11-20	3
3.RAT	>20	4
4.RAT	5-10	2
5.RAT	>20	4
6.RAT	5-10	2
7.RAT	>20	4
8.RAT	11-20	3
9.RAT	11-20	3
10.RAT	11-20	3
11.RAT	>20	4

**Tablo 5: Dekametazon kontrol grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

MELATONİN TEDAVİ GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	5-10	2
2.RAT	<5	1
3.RAT	5-10	2
4.RAT	>20	4
5.RAT	11-20	3
6.RAT	<5	1
7.RAT	5-10	2
8.RAT	11-20	3
9.RAT	5-10	2
10.RAT	11-20	3
11.RAT	5-10	2

**Tablo 6: Melatonin tedavi grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

MİSOPROSTOL TEDAVİ GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	<5	1
2.RAT	5-10	2
3.RAT	5-10	2
4.RAT	11-20	3
5.RAT	11-20	3
6.RAT	5-10	2
7.RAT	11-20	3
8.RAT	<5	1
9.RAT	5-10	2
10.RAT	<5	1
11.RAT	5-10	2

**Tablo 7: Misoprostol tedavi grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

MONTELUKAST TEDAVİ GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	11-20	3
2.RAT	5-10	2
3.RAT	<5	1
4.RAT	11-20	3
5.RAT	>20	4
6.RAT	11-20	3
7.RAT	5-10	2
8.RAT	11-20	3
9.RAT	5-10	2
10.RAT	>20	4
11.RAT	11-20	3

**Tablo 8: Montelukast tedavi grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

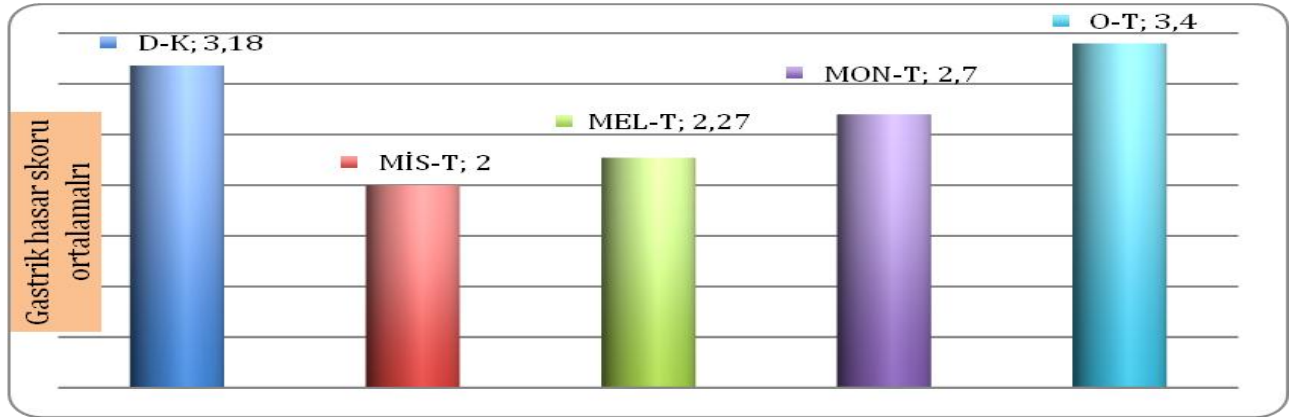
OMEPRAZOL TEDAVİ GRUBU	EROZYON YÜZDESİ	GASTRİK HASAR SKORU
1.RAT	11-20	3
2.RAT	11-20	3
3.RAT	>20	4
4.RAT	11-20	3
5.RAT	11-20	3
6.RAT	>20	4
7.RAT	>20	4
8.RAT	>20	4
9.RAT	11-20	3
10.RAT	11-20	3
11.RAT	>20	4

**Tablo 9: Omeprazol tedavi grubundaki ratlarda erozyon yüzdesi ve gastrik hasar skoru**

Plasebo (salt stres grubunda) iki vaka haricinde gastrik erozyon gelişmezken, strese ilaveten deksametazon verilen kontrol grubunun tüm deneklerinde orta-ağır seviyede gastrik hasar geliştiği tespit edildi (  $p<0.05$ ). Bu bulgular strese ilaveten deksametazon uygulamasının gastrik hasarı ne derece şiddetlendirdiğini gösteriyordu.

Koruyucu tedavi verilen gruplar deksametazon kontrol grubu ile ANOVA analizi yapılarak gastrik hasar skorları karşılaştırıldığında melatonin tedavi grubunda ( $p=0.031$ ) ve misoprostol tedavi grubunda ( $p=0.03$ ) istatistiksel anlamlılık saptanırken montelukast ve omeprazol grubunda bir fark saptanmadı.

Tedavi gruplarının gastrik hasarlanma skor ortalamaları grafik 2’de gösterilmiştir. Tedavi ve plasebo (sf) gruplarının deksametazon kontrol grubu ile Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yöntemlerinden biri olan ‘Dunnett Çoklu Karşılaştırma Test’ neticeleri Tablo 10’ da gösterilmiştir.



**Grafik 2: Tedavi gruplarının gastrik hasar skoru ortalamaları**

GRUPLAR	RAT SAYISI (n)	GASTRİK HASAR SKORU ORTALAMA ± SD	GASTRİK HASAR (MEDIAN)	P DEĞERİ
PLASEBO (SALT STRES) GRUBU	6	0.33± 0,51	-	-
DEKSAMETAZON KONTROL GRUBU (D-K)	11	3.18± 0,75	3.00	-
MELATONİN TEDAVİ GRUBU (MEL-T)	11	2.27± 0,90	2.00	0.031
MONTELUKAST TEDAVİ GRUBU (MON-T)	11	2.72± 0,90	3.00	>0.05
OMEPRAZOL TEDAVİ GRUBU (O-T)	11	3.45± 0,52	3.00	0.05
MİSOPROSTOL TEDAVİ GRUBU (MİS-T)	11	2.00± 0,77	2.00	0.03

**Tablo 10: Tedavi gruplarının deksametazon kontrol grubu ile gastrik hasar skoru karşılaştırmaları**

## 9.TARTIŞMA

Deney modelimizde uyguladığımız deksametazon doz, yol ve sıklığı daha önce yapılmış çalışmalardaki modeller örnek alınarak belirlendi. Daha önceki çalışmalarda daha düşük doz deksametazon (1 mg/kg) ve bir günlük tedavi ile ülserler gösterilmekle birlikte (22, 199) bizim pilot çalışmamızda 1 mg/kg 2 gün verildiği halde gastrik hasar elde edilemedi. Literatürü tekrar gözden geçirdiğimizde deksametazon dozu arttırılarak (4 mg/kg subkutan) 5 ardışık günde verildi. Gastrik hasar şiddeti gastrit düzeyinde sınırlı kalıp, ülser gelişmedi. Bu neticeler, daha sonra kullandığımız çalışma modellerinde bildirilen gastrik erozyon ile sınırlı hasarlanma ile uyumluydu (192,193).

Çalışmamızda gastrik hasar skorları, daha önce NSAİİ çalışmalarında daha önce kullanılmış gastrik erozyon yüzde alan genişlikleri ve lezyon derinlikleri modifiye edilerek sınıflandırıldı (196-198). Daha önceki çalışmalarda gastrik ülser derinliği sınıflamada esas alınmakla birlikte bizim çalışmamızda 3 denek dışında derin lezyon (ülser) izlenemediği için yüzey alan genişliklerine göre ölçütleme revize edilmişti.

Ratlara uygulanan kısa ve uzun süreli açlık mide mukozasında hasar oluşturmaktadır. Stresi takip eden 60 dakikanın sonunda hasar kendini göstermeye başlamakta ve yüzey epiteli dökülmektedir. İki saat strese maruz kalmanın makroskobik olarak da saptanan değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir (200). Pek çok çalışmada değişik stres ülseri modellerinde yüzey epitelinde dökülme, nekroz, lamina propriyada hasar, hemoraji, hiperemi, konjesyon, lökosit infiltrasyonu, submukozada ödem ve konjesyon saptanmıştır (201-206). Çalışmamızda strese bağlı ülser oluşturma amacı ile hareketsizlik ve açlık yöntemleri kullanıldı. Serum fizyolojik grubundaki hayvanların preparatlarında iki denek haricinde mukoza, submukoza, muskularis ve seroza normal histolojik görünümdeydi. Strese bağlı fazla bir gastrik hasar gelişmemesi uyguladığımız streslerin süreleri ile ilişkili olabilir. Yine de çalışmamızın amacının stres zemininde deksametazon ilintili mide hasarını önlemek olduğu düşünüldüğünde, stres birlikteliğinde deksametazon verilerek deneklerde yaygın mide erozyonları oluşturulabilmesi deney modelimizin hedefine ulaştığını düşündürmektedir.

Literatürde birçok deneysel ve klinik çalışmada misoprostol ve melatoninin ittifakla ve mükerreren NSAİİ (örneğin ASA) (6,10,24,91,180-181,207-210), etanol (169,179), alendronat (207), prednizolon (24), metotreksat (211), osteoporoz ilaçları (165), stres (176) ve iskemi reperfüzyon hasarında (169) oluşan gastrik hasarları önlediği gösterilmiştir. Çalışmamızda, melatoninin koruyucu etkinliğini göstermiş olmamız, mide hasarı yapan glukokortikoid harici ilaçlara karşı melatoninin koruyuculuğunu gösteren çalışmalar ile paralellik göstermektedir ve bu tıbbi literatür için özgül bir nitelik arz etmektedir. Çalışmamız

literatürdeki steroid ilişkili gastrik mukozal hasardan korunmada misoprostolün etkinliğini gösteren önceki iki çalışma ile paralellik göstermektedir (23-24). Ancak bahsi geçen bu yayınların tercih edilen hayvan çalışma modellerinde mide hasarı oluşturulmasında pilor ligasyonu tekniğinin kullanılmış olması, klinik olgularda stres modellemesi için pek uygun gözükmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda stres faktörü olarak, klinik pratikte de olduğu gibi açlık ve hareketsizlik stresi tercih edildi.

Klinik ve deneysel çalışmalar egzersiz, açlık, kimyasal maddeler, soğuk ve hareketsizlik gibi birçok stres modelinde serbest radikal oluşumunun arttığını ve bu radikallerin de lipit peroksidasyonunu uyardığını göstermiştir (61,212). Strese bağlı lipit peroksidasyonu hasarını önlemek için; süperoksit dismutaz, katalaz ve GPx gibi etkinlikleri kanıtlanmış endojen enzimler yanı sıra eksojen olarak verilen antioksidan etkinliğe sahip maddelerin de faydalı olduğu kanıtlanmıştır (213). Pek çok ülser modelinde melatoninin serbest radikal süpürücü, sitoprotektif ve antiinflamatuvar özellikleri bildirilmiştir (161,169-170,214). Gastrik iyileşmedeki etkinlikleri serbest oksijen radikallerini süpürmelerine, gastrik mukozal epiteli ve endoteli korumalarına bağlanmıştır (189). Melatonin ülser alanını azaltmada omeprazolden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (207,215). Çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalara uygun olarak gastrik mukozal hasarların önlenmesinde melatoninin omeprazolden daha etkin olduğunu göstermiştir.

Ratlarda melatoninin siklooksijenaz (COX-2) PG sistemini etkileyerek aşırı koruyucu PG'lerin üretimini arttırma ve gastrik ghrelin sekresyonunu değiştirme ile muhtemelen ülser iyileşmesini hızlandırır. Muhtemelen, melatoninin yararı kendi idaresi tarafından tetiklenen zincirleme olaylardır (165).

Kronik olarak NSAİİ ilaç almak zorunda olan 935 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada 20 mg omeprazol, 40 mg omeprazol ve 800 µg misoprostolün, ülserleri iyileştirme ve koruyucu etkinlikleri karşılaştırılmışdır. Ülser, erozyon ve NSAİİ ilişkili semptomlarda omeprazol ve misoprostol tedavi dozlarının benzer olduğu bulunmuştur. İlaçlar arasında, ülserlerin iyileştirilmesi bakımından fark görülmediği, idame tedavisinde 20 mg omeprazolün misoprostolden daha etkili bir koruma sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, omeprazolün hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gözlemlemiştirlerdir. Misoprostolün NSAİİ ilişkili GİS komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir. Omeprazol gastrik ve duodenal NSAİİ ilişkili ülserlerinin korunmasında misoprostolle benzer etkililikten yüksek dozlarda misoprostolün daha etkili olduğu görülmüştür. Önceki çalışmalar omeprazolün asit supresyonu ile ülser kanamasını azalttığını göstermiştir. Omeprazol gastrik ve duodenal ülserlerinin iyileşmesinde misoprostolden daha etkililikten misoprostol yalnız erozyonları olan hastalarda daha etkilidir.



Omeprazol tedavisi ile relaps misoprostolden daha düşük orandadır. Bununla birlikte, omeprazolün ülser profilaksisinde misoprostolden daha az etkili olduğunu gösteren çalışma yoktur. Misoprostolden daha iyi tolere edilebilmesi omeprazolün profilaktik tedavide misoprostole göre kullanımını artırabilir (6).

Montelukast ile ilgili literatürde az sayıda veri bulunmakta olup değişik şekillerde oluşturulan gastrik mukozal hasarlarda montelukastın etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (46,110,118). Su kısıtlama stresi yapılan ratlarda montelukastın 10 mg/kg ip gastrik mukoza hasarını geri çevirip önemli ölçüde azalttığı (46) ve 10 mg/kg po oral montelukastın alendronat ve indometazin tarafından indüklenen gastrik lezyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (110). Çalışmamızda montelukast gastrik mukozal hasarlarda deksametazon kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı fayda sağlamamıştır.

Oluşturduğumuz rat modelinde omeprazolün kısıtlama stresi ve deksametazonun gastrik erozyon hasarını engellemediği görülmektedir. Seçmiş olduğumuz doz ve veriliş yöntemi her ne kadar daha önceki NSAİİ çalışmalarında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da (10) bazı intraperitoneal omeprazol çalışmalarında daha yüksek dozlar (188,216) kullanılmıştır. Literatürde saptadığımız deksametazona bağlı mide hasarından korunma ile ilgili üç hayvan çalışmasından birinde omeprazol diğer PPI'i ile birlikte etkili bulunmuştur (22). Bu çalışmada omeprazol farklı bir yoldan (nazogastrik yol ile) ve daha yüksek dozdan (20 mg/kg) uygulanmıştır. Daha önce de değindiğimiz gibi çalışma modelinde (22) deksametazon tedavisine ek olarak cerrahi bir işlem (pilor ligasyonu) uygulanmış olması bu yöntemin kendi çalışmamız ile karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. PPI'nin deksametazon bağımlı gastrik hasarda etkinliği için farklı doz ve veriliş yolları ile tekrar çalışılmasının ve bunun klinik çalışmalar ile gösterilmesinin yararı olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; deksametazon verilen stres altındaki genç ratlarda gastrik mukozal hasar profilaksisinde melatonin ve misoprostolün etkili bir koruma sağladığı; montelukast ve PPI'lerin uygulanan dozlarda koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak, yoğun stres altında olan ve glukokortikoid tedavisi verilen yoğun bakım hastalarında, melatonin ve misoprostolün profilaktik amaçlı kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## 10. ÖZET

### STRES ALTINDAKİ RATLARDA GLUKOKORTİKOİD KULLANIMINA İKİNCİL GASTRİK MUKOZAL HASARDAN KORUNMA TEDAVİSİ

**Amaç:** Kısıtlama ve açlık stresi altındaki ratlarda glukokortikoidlerin indüklediği gastrik mukozal hasardan korunmada misoprostol, melatonin, montelukast ve omeprazolün proflaktik etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Ağırlığı 200–250 g olan 8–10 haftalık Wistar cinsi, sağlıklı albino erkek ratlar kullanıldı. Hayvanlara ardışık 5 gün 4 mg/kg sc deksametazon verildi. Her gruba deksametazon enjeksiyonundan 30 dk önce proflaktik tedavi protokolü uygulandı. Anesteziye başlanmadan 18 saat önce ratlara yem verilmesi (su hariç) kesilirken, 3 saat öncede hareketsizlik uygulanarak kısıtlama stresi yapıldı. 3 saatlik kısıtlama stresinin sonunda hayvanlar öldürülerek erozyon alanı hesaplanması için mideleri alındı. Gastrik hasarı skorlaması, aynı patolog tarafından körleme değerlendirilerek, ölçütlendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hiçbir grupta gastrik ülser tespit edilmezken, değişik yaygınlıklarda erozyon alanları izlendi. Ratların midelerinden alınan tüm kesitler incelendiğinde erozyon yüzdeleri %0 ile %40 arasında bulundu.

Deksametazon verilen ratlarda plasebo (salt stres) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek oranda gastrik erozyonlar izlenmiştir. Proflaktik tedavi gruplarından sadece melatonin ve misoprostol tedavi grubunda deksametazon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Deksametazon verilen stres altındaki genç ratlarda gastik mukozal hasar proflaksisinde melatonin ve misoprostolün etkili bir koruma sağladığı; montelukast ve omeprazolün uygulanan dozlarda koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak, yoğun stres altında olan ve glukokortikoid tedavisi verilen yoğun bakım hastalarında, melatonin ve misoprostolün profilaktik amaçlı kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler** Gastrik mukozal hasar, deksametazon, omeprazol, montelukast, misoprostol, melatonin

## 11. ABSTRACT

### POSSIBLE PROPHYLAXIS FOR GLUCOCORTICOID INDUCED GASTRIC MUCOSAL DAMAGE IN DISTRESSED RATS

**Aim:** To investigate the prophylactic effectiveness of misoprostol, montelukast, melatonin and omeprazole on glucocorticoid induced gastric mucosal damage in rats under restraint and fasting stress.

**Material and Method:** Sixty-one healthy young (8-10 weeks) male, Wistar albino rats weighing 200-250 g were given 4 mg/kg of dexamethasone each day for 5 consecutive days. Study groups were composed of scheme, dexamethasone control, melatonin, omeprazole, misoprostol, montelukast groups. Prophylactic treatment protocols for each group were administered half an hour before dexamethasone administration. The rats were deprived of food, but not water, for 18 h and were restrained individually in immobilization for three hour before being anaesthetized. At the end of the 3 h stress exposure, the animals were killed and stomachs were removed for measuring the areas of erosion. The extent of gastric mucosal damage was scored by one pathologist in a blind manner.

**Results:** In our study, gastric ulcer was not detected in any of the groups, while erosion areas in various distributions were found. The erosion ratios were found between 0% and 40% when the sections of stomachs of rats were examined.

In our animal experimental model, the aim of gastric damage was achieved in dexamethasone administered groups as compare to scheme group. Prophylactic melatonin and misoprostol treatment groups have only been found statistically significant different groups when compared with dexamethasone control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Prophylaxis melatonin and misoprostol were found to be effective against gastric mucosal damage, while montelukast and PPIs shown no protective effect in dexamethasone given young rats under stress. As a conclusion; melatonin and misoprostol might be used for gastric mucosal damage prophylaxis in intensive care patients which is under intense stress and glucocorticoid therapy.

**Key words:** Gastric mucosal damage, dexamethasone, omeprazole, montelukast, misoprostol, melatonin

## 12.KAYNAKLAR

1. Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. *Digestion* 2000;62:73-81.
2. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002 ;30:351-5.
3. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-12.
4. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ülser disease: role of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Int Med* 1991;114:735-40.
5. May T. Do Corticosteroids Cause Peptic Ulcers?  
<http://sfgkdean.ucsf.edu/barnett/FCM/FOOM/0403MayCorticosteroids.pdf>
6. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
7. Nalbant S, Serdar Muhittin A, Koçar İsmail Hakkı. İndometazin, Aspirin Ve Steroid Tedavisinin İntestinal Permeabilite Üzerine Etkileri. *Endoskopi* 2001;12:15-23.
8. Ng KM, Cho CH, Chang FY, Luo JC, Lin HC, Lin HY, et al. Omeprazole promotes gastric epithelial cell migration. *J Pharm Pharmacol* 2008;60:655-60.
9. Arisawa T, Harata M, Kamiya Y, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, et al. Is omeprazole or misoprostol superior for improving indomethacin-induced delayed maturation of granulation tissue in rat gastric ulcers? *Digestion* 2006;73:32-9.
10. Izzettin FV, Sancar M, Okuyan B, Apikoglu-Rabus S, Cevikbas U. Comparison of the protective effects of various antiulcer agents alone or in combination on indomethacin-uced gastric ulcers in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64:339-43.
11. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity. *Cochrane Database Syst. Rev* 2000;3:CD002296.
12. Cavallini ME, Andreollo NA, Metze K, Araújo MR. Omeprazole and misoprostol for preventing gastric mucosa effects caused by indomethacin and celecoxib in rats. *Acta Cir Bras* 2006;21:168-76.
13. Lee M, Kallal SM, Feldman M. Omeprazole prevents indomethacin-induced gastric ulcers in rabbits. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:571-6.
14. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189-92.
15. Brown GJ, Yeomans ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the role of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 1999 ;21:503-12.

16. Steen KS, Lems WF, Dijkmans BA. Effectiveness, safety, and costs of measures for prevention of gastropathy due to the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs 1999; 143:1649-52.
17. Yeomans ND. A clinical approach to management of patients with non-steroidal anti-inflammatory gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:89-92.
18. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993;119:257-62.
19. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
20. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002;66:273-80.
21. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001;153:1089-93.
22. Thippeswamy AH, Sajjan M, Palkar MB, Koti BC, Viswanathaswamy AH. Comparative study of proton pump inhibitors on dexamethasone plus pylorus ligation induced ulcer model in rats. *Indian J Pharm Sci* 2010;72:367-71.
23. Robert A, Nezamis JE, Phillips JP. Effect of prostaglandin E1 on gastric secretion and ulcer formation in the rat. *Gastroenterology* 1968;55:481-7.
24. Okabe S, Takeuchi K, Ueki S, Inoue Y, Sunamoto M. Effects of misoprostol, (+/-)-methyl (11 alpha, 13E)-11, 16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oate, on various gastric and duodenal lesions in rats 1986;87:339-50.
25. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2009.
26. Erkan T. Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 2001:179-189.
27. Tutar E, Thomas G, Tokuç G, Boran P, Öktem S. Çocuklardaki Üst Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Endoskopi Nedenleri Ve Bulguları Nelerdir? <http://www.millipediatri.org.tr/UserFiles/pdfs/21.pdf>
28. Tam YH, Lee KH, To KF, Chan KW, Cheung ST. Helicobacter pylori-positive versus Helicobacter pylori-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Mar;48(3):299-305.
29. Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Mitchell RN. Çeviri editörü: Çevikbaş U. Robbins Temel Patoloji. 8. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 2007.
30. Oderda G, Mura S, Valori A, Brustia R. Idiopathic peptic ulcers in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:268-70.

31. Boyd EJS, Wormsley KG. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *Gastroenterology* 1985; 1013-59.
32. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008;135:41-60.
33. Konturek S.J, Konturek P.C, Brzozowska I, Bielanski W, Celiński K, Brzozowski T. Mediators of gastric protection and ulcer healing; their pathophysiological role and measurements. *Gastroenterol Pol* 2010;17: 244-251.
34. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999 ;158:541-6.
35. Levi S, Goodlad RA, Lee CY, Walport MJ, Wright NA, Hodgson HJ. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and misoprostol on gastroduodenal epithelial proliferation in arthritis. *Gastroenterology* 1992;102:1605-11.
36. Uzunismail H. Peptik Ülser Hastalığı: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 2001: 105-112.
37. Erkin B. Deneysel ülser modellerinde l-karnitinin gastrik mukozayı koruyucu etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Edirne: T. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
38. Wallace JL, Hogaboam CM, McKnight GW. Platelet-activating factor mediates gastric damage induced by hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1990;259:140-6.
39. Binnaka T, Yamaguchi T, Hirohara J, Hiramatsu A, Mizuno T, Sameshima Y. Gastric mucosal damage induced in rats by intravenous administration of platelet-activating factor. *Scand J Gastroenterol* 1989;162: 67-70.
40. Thomson ABR, Mahachai V. Medical management of uncomplicated peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1985:1116-54.
41. Roy S. Pathology and pathogenesis of peptic ulcer.  
<http://www.histopathology-india.net/PepUlc.htm>
42. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Peptik ülserli olgularımızın retrospektif dökümü. *Cerrahpaşa J Med* 1998;29:84-8.
43. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
44. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. 21st ed. Philadelphia:Saunders, 2000:671-5.
45. Dalgıç B. Çocukluk çağında gastrit ve peptik ülser. *Klinik pediatri* 2003; 26-32.
46. Ersoy Y, Cikler E, Cetinel S, Sener G, Ercan F. Leukotriene D4 receptor antagonist montelukast alleviates water avoidance stress-induced degeneration of the gastrointestinal mucosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;78:189-97.

47. Büyükçoşkun N. Stres ülseri ve nöropeptidler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;28:109-113.
48. Ishii M, Shimizu S, Nawata S, Kiuchi Y, Yamamoto T. Involvement of reactive oxygen species and nitric oxide in gastric ischemia-reperfusion injury in rats: protective effect of tetrahydrobiopterin. *Dig Dis Sci* 2000;45:93-8.
49. Akbulut KG, Gönül B, Türkyılmaz A, Celebi N. The Role of Epidermal Growth Factor Formulation on Stress Ulcer Healing of the Gastric Mucosa. *Surg Today* 2002;32:880-3.
50. Spirt MJ. Stress-Related Mucosal Disease: Risk Factors and Prophylactic Therapy. *Clinical Therapeutics* 2004;26:197-213.
51. Goldin GF, Peura DA. Stres Ulceration. *Clinical Practice of Gastroenterology, Volume One*. 1st ed. New York: Current Medicine,1999:281-88.
52. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:23-52.
53. MacLaren Robert A. Review of Stress Ulcer Prophylaxis. *Journal of Pharmacy Practice* 2002;15:147–157.
54. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:128-34.
55. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30 :362-4.
56. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *JAMA* 1996;275:308-14.
57. Vorder Bruegge WF, Peura DA. Stress- related mucosal damage: review of drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990;2:35-40.
58. Karasu Z. Stres Ülseri ve Profilaksisi. *Ege Tıp Dergisi* 2001;40: 127-130.
59. Gastrointestinal profilaksi guideline  
[http://www.cocukyogunbakim.org/dosyalar/protokoller/12\\_gis.pdf](http://www.cocukyogunbakim.org/dosyalar/protokoller/12_gis.pdf).
60. Schirmer CM, Kornbluth J, Heilman CB, Bhardwaj A. Gastrointestinal prophylaxis in neurocritical care. *Neurocrit Care* 2012;1:184-93.
61. Sahin E, Gümüşlü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models. (immobilization, cold and immobilization-cold). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:425-31.
62. Yetgin S. Stres ülser profilaksisinde kullanılan ajanların gastrik pH ve bakteri kolonizasyonuna etkileri (Uzmanlık Tezi) İzmir: E.Ü. Tıp Fakültesi, 1999.

63. Gümüştekin Kenan, Aydınlı Bülent, Yıldırğan M. İlhan, Yılmaz İsmail, Süleyman Halis. Stres ülser profilaksisinde sıcak saline ile yapılan mide lavajı ve omeprazol etkilerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 2003;34:81-84.
64. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new Millennium: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2010;38:2222-8.
65. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları. T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21: 131-140.
66. Yeğın A. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel 2004; 2: 46-51.
67. Tuncelli T. Steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların mide mukoza etkilerinin deneysel olarak incelenmesi (Uzmanlık Tezi) Edirne: T. Ü. Tıp Fakültesi, 2004.
68. Di Palma JR. Temel Tıp Farmakolojisi. Çevirenler :Akçasu A,Özüner Z, Eşkazan E. 2. Baskı.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 1989.
69. Yokota A, Taniguchi M, Takahira Y, Tanaka A, Takeuchi K. Dexamethasone damages the rat stomach but not small intestine during inhibition of COX-1. Dig Dis Sci 2007 ;52:1452-61.
70. Luo JC, Chi CW, Lin HY, Chang FY, Lu CL, Chen CY, et al. Dexamethasone inhibits epidermal growth factor-stimulated gastric epithelial cell proliferation. J Pharmacol Exp Ther 2007;320:687-94.
71. Luo JC, Lin HY, Lu CL, Wang LY, Chang FY, Lin HC, et al. Dexamethasone inhibits basic fibroblast growth factor-stimulated gastric epithelial cell proliferation. Biochem Pharmacol 2008;76:841-9.
72. Luo JC, Shin VY, Liu ES, Ye YN, Wu WK, So WH, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. Eur J Pharmacol 2004;485:275-81.
73. Chi CW. Inhibition of the healing of gastric ulcer by glucocorticoid and its relation to proinflammatory cytokines. J Chin Med Assoc 2009;72:559-60.
74. Wallace JL. Glucocorticoid-induced gastric mucosal damage: inhibition of leukotriene, but not prostaglandin biosynthesis. Prostaglandins 1987;34:311-23.
75. Guslandi M,Tittobello A. Steroid ulcers: a myth revisited. BMJ 1992;304:655-6.
76. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2009;68:1833-8.
77. Kalaycı G. Genel Cerrahi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
78. Pecora PG, Kaplan B. Corticosteroids and ulcers: is there an association? Ann Pharmacother 1996;30:870-2.
79. Trikudanathan S, McMahan GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:262-71.



80. Cherniavskaia GM, Belodorobova EI, Plekhanova EV, Pozdniakov RA, Pleshko RI. Impact of long-term systemic glucocorticoid therapy for bronchial asthma on the occurrence and course of peptic ulcer. *Klin Med (Mosk)* 2003;81:41-4.
81. Filep JG, Hermán F, Földes-Filep E, Schneider F, Braquet P. Dexamethasone-induced gastric mucosal damage in the rat: possible role of platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1992;105:912-8.
82. Carpani de Kaski M, Rentsch R, Levi S, Hodgson HJ. Corticosteroids reduce regenerative repair of epithelium in experimental gastric ulcers. *Gut* 1995;37:613-6.
83. Bandyopadhyay U, Biswas K, Bandyopadhyay D, Ganguly CK, Banerjee RK. Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase--two important gastroprotective enzymes. *Mol Cell Biochem* 1999;202:31-6.
84. Spiro HM, Milles SS. Clinical And Physiologic Implications Of The Steroid-Induced Peptic Ulcer. *N Engl J Med* 1960;263:286-94.
85. Talar-Williams C, Sneller MC. Complications of corticosteroid therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:131-6.
86. Keser G. Birinci Basamakta Kortikosteroid Kullanımı Reçete Günleri  
[http://egitim.med.ege.edu.tr/recetegunleri08/Birinci Basamakta Kortikosteroid Kullanımı.ppt](http://egitim.med.ege.edu.tr/recetegunleri08/Birinci%20Basamakta%20Kortikosteroid%20Kullanımı.ppt)
87. Balcı AG, Kapucu S. Steroidlerin Kullanımında Hemşirenin Sorumlulukları. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* 2008: 77–84.
88. Tuncer M. Peptik Ülserin Tıbbi Tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu* 2001:113-117.
89. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA, editors. *Goodman and Gilman the pharmacological basis of therapeutics*. 10 th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001:1005-1019.
90. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968–74.
91. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
92. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol A prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharmacokinet* 1989;8: 627-44.
93. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:384-9.
94. ACOG committee opinion. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy 2003;82:137-8.

95. Fich A, Arber N, Okon E, Zajicek G, Rachmilewitz D. Effect of chronic misoprostol ingestion on rat gastric morphology and cell turnover. *Arch Toxicol* 1988;61:314-7.
96. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
97. Gottrand F. Acid-Peptic Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Canada: BC Decker Inc Hamilton, 2008:153-163.
98. Håkanson R, Liedberg G, Oscarson J. Effects of prostaglandin E1 on acid secretion, mucosal histamine content and histidine decarboxylase activity in rat stomach. *Br J Pharmacol* 1973;47:498-503.
99. Widomski D, Fretland DJ, Gasiiecki AF, Collins PW. The prostaglandin analogs, misoprostol and SC-46275, potentially inhibit cytokine release from activated human monocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997;19:165-74.
100. Spasov AA, Chernikov MV, Speranskaya AS, Zaichenko SI. Effects of misoprostol and taurine on monochloramine ulcerogenesis in rats. *Bull Exp Biol Med* 2006;141:334-6.
101. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992;327:1575-80.
102. Zinner MJ, Rypins EB, Martin LR, Jonasson O, Hoover EL, Swab EA, et al. Misoprostol versus antacid titration for preventing stress ulcers in postoperative surgical ICU patients. *Ann Surg* 1989;210:590-5.
103. Mülayım HM. %0.9 NaCl, Misoprostol, sukralfat, UWS ve verapamil'in stres ülser profilaksisindeki yeri. (Uzmanlık Tezi). Konya: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1996.
104. Bouchelouche K, Andersen L, Nordling J, Horn T, Bouchelouche P. The cysteinyl-leukotriene D4 induces cytosolic Ca<sup>2+</sup> elevation and contraction of the human detrusor muscle. *J Urol* 2003;170:638-44.
105. Holma R, Salmenperä P, Riutta A, Virtanen I, Korpela R, Vapaatalo H. Acute effects of the cys-leukotriene-1 receptor antagonist, montelukast, on experimental colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;429:309-18.
106. Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J Immunol* 2004 ;173:1503-10.
107. Wallace JL, McKnight GW. Comparison of the damage promoting effects of leukotrienes derived from eicosapentaenoic acid and arachidonic acid on the rat stomach. *J Exp Med* 1990;171:1827-32.
108. Wallace JL, Keenan CM. An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in a rat model of colitis. *Am J Physiol* 1990;258:G527-34.
109. Gyömber E, Vattay P, Szabo S, Rainsford KD. Effect of lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on acute and chronic gastric haemorrhagic mucosal lesions in ulcer models in the rat. *J Gas troenterol Hepatol* 1996;11:922-7.

110. Sener G, Kapucu C, Cetinel S, Cikler E, Ayanoğlu-Dülger G. Gastroprotective effect of leukotriene receptor blocker montelukast in alendronat-induced lesions of the rat gastric mucosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:1-11.
111. Sener G, Sehirli O, Cetinel S, Ercan F, Yüksel M, Gedik N, et al. Amelioration of sepsis-induced hepatic and ileal injury in rats by the leukotriene receptor blocker montelukast. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:453-62.
112. Storms WW. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:131-40.
113. Gelfand EW. Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J* 2005;84:163-8.
114. Rodger IW. Leukotrienes, asthma and the preclinical science of montelukast. *Eur Respir Rev* 1998;59: 358-60.
115. Freiberg JJ, Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Nordestgaard BG. Leukotriene C4 synthase and ischemic cardiovascular disease and obstructive pulmonary disease in 13,000 individuals. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:579-86.
116. Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Khajuria RK, Singh J, Johri RK et al. The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from *Boswellia serrata*, in rats. *Phytomedicine* 2008;15:408-15.
117. Muthuraman A, Sood S. Antisecretory, antioxidative and antiapoptotic effects of montelukast on pyloric ligation and water immersion stress induced peptic ulcer in rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;83:55-60.
118. Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2007;105:94-102.
119. Tabuchi Y, Kurebayashi Y. Effect of DS-4574, a novel peptidoleukotriene antagonist with mast cell stabilizing action, on acute gastric lesions and gastric secretion in rats. *Jpn J Pharmacol* 1992;60:335-40.
120. Hattori Y, Ohno T, Ae T, Saeki T, Arai K, Mizuguchi S, et al. Gastric mucosal protection against ethanol by EP2 and EP4 signaling through the inhibition of leukotriene C4 production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G80-7.
121. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
122. Bayir Y, Odabasoglu F, Cakir A, Aslan A, Suleyman H, Halici M, et al. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine* 2006;13:584-90.

123. Tariq M, Khan HA, Elfaki I, Arshaduddin M, Al Moutaery M, Al Rayes H, et al. Gastric antisecretory and antiulcer effects of simvastatin in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2316-23.
124. Haeggström JZ, Wetterholm A. Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:742-53.
125. Viradia UM, Shenoy AM, Rajan MS, Shabaraya AR, Kothadia AD, PateNH. Effect of Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast Along with Curcumin against Gastric Ulceration. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2011;3: 184-187.
126. Bouchelouche K, Kristensen B, Nordling J, Horn T, Bouchelouche P. Increased urinary leukotriene E4 and eosinophil protein X excretion in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2001;166:2121-5.
127. Ito Y, Hirano M, Umemoto N, Zang L, Wang Z, Oka T, et al. Guinea pig cysteinyl leukotriene receptor 2 (gpCysLT2) mediates cell proliferation and intracellular calcium mobilization by LTC4 and LTD4. *BMB Rep* 2008;41:139-45.
128. Hara M, Yoshida M, Nishijima H, Yokosuka M, Iigo M, Ohtani-Kaneko R, et al. Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res* 2001;30:129-38.
129. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006;273:2813-38.
130. Sener G, Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Ecza Derg* 2010,14: 112-120.
131. Guardiola-Lemaitre B. Melatonergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2007;201:105-13.
132. Campino C, Valenzuela F, Arteaga E, Torres-Farfán C, Trucco C, Velasco A, et al. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans. *Rev Med Chil* 2008;136:1390-7.
133. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 2009;8:354-60.
134. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp M.Derg* 2000;7:177-87.
135. Hardelant R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrin* 2005; 27: 119-130.
136. Özcelik B, Serin S, Başbug M, Uludag S, Narin F, Tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Human Reprod* 2003;18: 1703-6.
137. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals. *Brazilian J Med Biol Res* 1993; 26: 1141-55.

138. Otsuka M, Kato K, Murai I, Asai S, Iwasaki A, Arakawa Y. Roles of nocturnal melatonin and the pineal gland in modulation of water-immersion restraint stress-induced gastric mucosal lesions in rats. *J Pineal Res* 2001;30:82-6.
139. Yazıcı C, Köse K; Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004; 13:56-65
140. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* 2009;23: 3-13.
141. Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res* 1998;25:177-83.
142. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:313-6.
143. Kuş İ, Öner H, Ögetürk M, Kavaklı A, Zararsız İ, Sarsılmaz M. Pinealektomili ratlarda tiroid parafoliküler hücrelerinin ışık ve elektronmikroskop düzeyde incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2003;8:197-200.
144. León J, Escames G, Rodríguez MI, López LC, Tapias V, Entrena A, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase activity by N1-acetyl-5-methoxykynuramine, a brain metabolite of melatonin. *J Neurochem* 2006;98:2023-33.
145. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009;44:175-200.
146. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:376-86.
147. Kaçmaz A, User EY, Sehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today* 2005;35:744-50.
148. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27:189-200.
149. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000;7:444-58.
150. Wichmann MW, Zellweger R, De Maso, Ayala A, Chaudry IH. Melatonin administration attenuates depressed immune functions trauma-hemorrhage. *J Surg Res* 1996 ;63:256-62.
151. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002;47:2336-48.
152. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept* 1998;7:195-219.
153. de Oliveira Torres JD, de Souza Pereira R. Which is the best choice for gastroesophageal disorders: Melatonin or proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010 ; 1: 102-106.

154. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Muñoz F, Lopez-Peña M, Stephenson J, et al. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *J Pineal Res* 2008;45:174-9.
155. Esposito E, Mazzon E, Riccardi L, Caminiti R, Meli R, Cuzzocrea S. Matrix metalloproteinase-9 and metalloproteinase-2 activity and expression is reduced by melatonin during experimental colitis. *J Pineal Res* 2008 ;45:166-73.
156. Kim SH, Lee SM. Cytoprotective effects of melatonin against necrosis and apoptosis induced by ischemia/reperfusion injury in rat liver. *J Pineal Res* 2008;44:165-71.
157. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008;44:273-9.
158. Bubenik GA. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol Signals Recept* 2001;10:350-66.
159. Penev PD, Zee PC. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 1997;42:545-53.
160. Paredes S.D, Korkmaz A, Manchester L.C, Tan D.X, Reiter R.J. Phytomelatonin: a review. *J Exp Bot* 2009;60:57-69.
161. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:51-66.
162. Mohamadin AM, Ashour OM, El-Sherbeny NA, Alahdal AM, Morsy GM, Abdel-Naim AB. Melatonin protects against hydrogen peroxide-induced gastric injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:367-72.
163. Sener G, Paskaloğlu K, Ayanoğlu-Dülger G. Protective Effect Of Increasing Doses Of Famotidine, Omeprazole, Lansoprazole, and Melatonin Against Ethanol-Induced Gastric Damage In Rats. *Indian J Pharmacol* 2004,36 171-174.
164. Brzozowska I, Ptak-Belowska A, Pawlik M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:47-56.
165. Reiter Russel J, Tan Dun-Xian, Manchester Lucien C, Gitto Eloisa, Fuentes-Broto Lorena. Gastrointestinal tract and melatonin: reducing pathophysiology. *Gastroenterol Pol* 2010;17:213-218.
166. Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, Venza M, Benavoli D, Jarzembowski T, et al. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2004;36:2944-6.
167. Konturek PC, Konturek SJ, Burnat G, Brzozowski T, Brzozowska I, Reiter RJ. Dynamic physiological and molecular changes in gastric ulcer healing achieved by melatonin and its precursor L-tryptophan in rats. *J Pineal Res* 2008;45:180-90.
168. Bulucu D. Mide ülserinde melatonin antioksidan etkileri (Uzmanlık Tezi). Erzurum: A.Ü. Tıp Fakültesi, 1998.

169. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, 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;23:79-89.
170. Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik M, et al. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:53-64.
171. Sener G, Goren FO, Ulusoy NB, Ersoy Y, Arbak S, Dülger GA. Protective effect of melatonin and omeprazole against alendronat-induced gastric damage. *Dig Dis Sci* 2005 ;50:1506-12.
172. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bandyopadhyay U, Reiter RJ, Banerjee RK. Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J Pineal Res* 2000;29:143-51.
173. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Cześnikiewicz-Guzik M, et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* 2007;58:381-405.
174. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004;36:1-9.
175. De Filippis D, Iuvone T, Esposito G, Steardo L, Arnold GH, Paul AP, et al. Melatonin reverses lipopolysaccharide-induced gastro-intestinal motility disturbances through the inhibition of oxidative stress. *J Pineal Res* 2008;44:45-51.
176. Konturek P.C, Konturek S.J, Burnat G, Brzozowski T, Brzozowska I, Reiter R.J. Day/night differences in stress-induced lesions in rats with an intact pineal gland or after pinealectomy. *J Pineal Res* 2008;44:408-15.
177. Cevik H, Erkanli G, Ercan F, İşman CA, Yeğen BC. Exposure to continuous darkness ameliorates gastric and colonic inflammation in the rat: both receptor and non-receptor-mediated processes. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:294-303.
178. Kaplanoğlu İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan mide ülserinde farklı farmakolojik ajanların koruyucu etkisinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Diyarbakır: D.Ü. Tıp Fakültesi, 2010.
179. Bilici D, Süleyman H, Banoğlu ZN, Kiziltunç A, Avcı B, Ciftçioğlu A, et al. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect. *Dig Dis Sci* 2002;47:856-61.
180. Konturek PC, Konturek SJ, Celinski K, Slomka M, Cichoz-Lach H, Bielanski W, et al. Role of melatonin in mucosal gastroprotection against aspirin-induced gastric lesions in humans. *J Pineal Res* 2010;48:318-23.
181. Sener-Muratoğlu G, Paskaloğlu K, Arbak S, Hürdağ C, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats. *Dig Dis Sci* 2001;46:318-30.
182. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay A, Das PK, Reiter RJ. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res* 2002;33:1-7.

183. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A. Reactive oxygen species induced gastric ulceration: protection by melatonin. *Curr Med Chem* 2006;13:1187-202.
184. Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Jaworek J, Chojnacki J. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:327-34.
185. Katsung BG, Masters SB, Trevor AS. *Basic&Clinical Pharmacology*. 11th ed. Columbus:Mc Grow-Hill Medikal,2009.
186. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.
187. Colin-Jones DG. Safety of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:56-60.
188. Kobayashi T, Ohta Y, Inui K, Yoshino J, Nakazawa S. Protective effect of omeprazole against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats. *Pharmacol Res* 2002;46:75-84.
189. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:1014-21.
190. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, Varadaraj A, Ali E, Banerjee RK. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem* 2003;278:10993-1001.
191. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:124-32.
192. Hermán F, Földes-Filep E, Schneider F, Braquet P. Dexamethasone-induced gastric mucosal damage in the rat: possible role of platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1992;105:912-8.
193. Nobuhara Y, Ueki S, Takeuchi K. Influence of prednisolone on gastric alkaline response in rat stomach. A possible explanation for steroid-induced gastric lesion. *Dig Dis Sci* 1985;30:1166-73.
194. Weiner H. *Psychosom Med*. Use of animal models in peptic ulcer disease 1996;58:524-45.
195. Cabeza J, Alarcón-de-la-Lastra C, Jiménez D, Martín MJ, Motilva V. Melatonin modulates the effects of gastric injury in rats: role of prostaglandins and nitric oxide. *Neurosignals* 2003;12:71-7.
196. Lehmann DF, Medicis JJ. A pharmacoeconomic model to aid in the allocation of ambulatory clinical pharmacy services. *J Clin Pharmacol* 1998;38:783-91.
197. Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C, Netzer P, Stroff T, Flogerzi B, et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol* 1998;123:795-804.



198. Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Silverstein FE. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology* 1989;96:656-61.
199. Filaretova L, Morozova O, Bagaeva T, Podvigina T. From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:79-86.
200. Uçar M, Eşrefoğlu M, Gül M. Kısa ve uzun süreli açlığın rat mide mukozasında oluşturduğu histolojik ve histokimyasal değişiklikler. Histological and histochemical alterations in the mucosa of rat stomach induced by short and long term starvation. *T Klin Gastroenterohepatoloji Der* 2004;15:23-31.
201. Zengin Ulakoglu E, Gumustas MK, Belce A, Altug T, Kokoglu E. The relationship between endogenous glutathione depletion and energy metabolism in stress-induced gastric mucosal injury. *Cerrahpaşa J Med* 1998;29:127-131.
202. Demirbilek S, Gürses I, Sezgin N, Karaman A, Gürbüz N. Protective effect of polyunsaturated phosphatidylcholine pretreatment on stress ulcer formation in rats. *J Pediatr Surg* 2004;39:57-62.
203. Nie SN, Qian XM, Wu XH, Yang SY, Tang WJ, Xu BH, et al. Role of TFF in healing of stress-induced gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2003;9:1772-6.
204. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Kase Y, Torimaru Y, Ishige A, Maruyama Y. Effect of Saiboku-to, an Oriental Herbal Medicine, on gastric lesion induced by restraint water-immersion stress or by ethanol treatment. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:483-90.
205. Tóth, T. An unusual stress-induced gastric lesion. *Acta PhysiolHung* 1989;73:203-6
206. Bülbüller N, Akkuş MA, İlhan YS, Baysal F, Ozercan I, Aygen E, et al. The effects of L-tryptophan and pentoxiphylline on stress ulcer. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2003 ;9:90-5.
207. Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Reiter RJ, Swarnakar S. Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2006;41:911-25.
208. Ganguly K, Maity P, Reiter RJ, Swarnakar S. Effect of melatonin on secreted and induced matrix metalloproteinase-9 and -2 activity during prevention of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Pineal Res* 2005;39:307-15.
209. Ganguly K, Swarnakar S. Induction of matrix metalloproteinase-9 and -3 in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute gastric ulcers in mice: regulation by melatonin. *J Pineal Res* 2009;47:43-55.
210. Nosál'ová V, Zeman M, Cerná S, Navarová J, Zakálová M. Protective effect of melatonin in acetic acid induced colitis in rats. *J Pineal Res* 2007;42:364-70.
211. Jahovic N, Sener G, Cevik H, Ersoy Y, Arbak S, Yeğen BC. Amelioration of methotrexate-induced enteritis by melatonin in rats. *Cell Biochem Funct* 2004;22:169-78.

212. Kwiecień S, Pawlik MW, Sliwowski Z, Kwiecień N, Brzozowski T, Pawlik WW, et al. Involvement of sensory afferent fibers and lipid peroxidation in the pathogenesis of stress-induced gastric mucosa damage. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:49-62.
213. Güneli E, Çiçek R, Canoruç N, Kelle İ, Akkoç H, Dursun M. İmmobilizasyon+Soğuk stresine maruz kalan ratlarda karaciğer lipit peroksidasyon düzeyine vitamin E, selenyum ve allopurinolün etkileri. *T Klin J Gastroenterohepatol* 2003;14,167-172.
214. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008;59: 33-51.
215. Süleyman H, Büyükokuroglu ME, Koruk M, Akçay F, Kiziltunç A, Gepdiremen A. The effects of Hippophae Rhamnoides L. extract on ethanol-induced gastric lesion and gastric tissue glutathione level in rats: A comparative study with melatonin and omeprazole. *Indian Journal of Pharmacology* 2001;33:77-81.
216. Laudanno OM, Bedini OA, Cesolari JA, San Miguel P. Evaluation of treatment for the prevention of acute gastric lesions in stress, in rats. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995;25:145-52.

### 13.TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. N. Onur Kutlu'ya çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emekleri olan Doç Dr. Hasan Ali Yüksekkaya'ya, Yard. Doç. Dr. Hasan Esen'e, Yard. Doç. Dr. Hüseyin Altunhan'a; Uz Dr. Ali Annagür'e, Uz. Dr Bahar Göktürk'e, Uz Dr. Meltem Gümüş'e ,Uz Dr Berey Selver'e ve uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Rahmi Örs'e ve diğer değerli hocalarıma, çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım, yan dal uzmanları, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri hep yanımda olup bana güç veren annem, babam ve kardeşlerime, desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocam Yasemin Şimşek'e, canım arkadaşım Dr. Serap Genç Yüzüak'a ve Dr. Gülsel Yalçın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.