

40635

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA MİDE MAST HÜCRELERİ ÜZERİNE AKUT ETANOL ALİMINİN ETKİSİ

(DOKTARA TEZİ)

Dr. Mehmet YÜNCÜ
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Danışman:
Prof.Dr. Hasan CÜCE

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KURULU
KONANTASYON MERKEZİ

KONYA-1994

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|--|----|
| 1. GİRİŞ ----- | 1 |
| 2. LİTERATÜR BİLGİ ----- | 2 |
| 2.1. Mast Hücreleri ----- | 2 |
| 2.1.1. Mast Hücrelerinin Tarihçesi ----- | 2 |
| 2.1.2. Mast Hücrelerinin Morfolojisi ----- | 2 |
| 2.1.3. Mast Hücrelerinin Alt Grubları ----- | 4 |
| 2.1.4. Mast Hücrelerinin Orijini ve Farklılaşması ----- | 7 |
| 2.1.5. Mast Hücrelerinin Mediatörleri ve Degranülasyonu ----- | 10 |
| 2.1.6. Mediatörlerinin Bilinen Biyolojik Fonksiyonları ----- | 12 |
| 2.1.7. Mast Hücrelerinin Rol Aldığı Fizyolojik ve Patolojik Olaylar -- | 13 |
| 2.2. Rat Midesinin Özellikleri ----- | 13 |
| 2.3. Peptik Ülser ----- | 14 |
| 2.3.1. Etanola Bağlı Gastrik Lezyonlar ----- | 14 |
| 2.3.2. Histaminin Gastrik Lezyonlardaki Yeri ----- | 16 |
| 2.3.3. Gastrik Lezyonlarda Mast Hücrelerinin Önemi ----- | 17 |
| 3. MATERYAL ve METOD ----- | 19 |
| 4. BULGULAR ----- | 21 |
| 4.1. Makroskobik Gözlem ----- | 21 |
| 4.2. Histopatolojik Değerlendirme ----- | 21 |
| 4.3. Mast Hücrelerinin Değerlendirme ----- | 21 |
| 4.3.1. Mast Hücre Sayım Sonuçları ----- | 23 |
| 4.3.2. Degranüle Mast Hücre Oranları ----- | 24 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ ----- | 38 |
| 6. ÖZET ----- | 41 |
| 7. SUMMARY ----- | 42 |
| 8. LİTERATÜR ----- | 43 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ ----- | 58 |
| 10. TEŞEKKÜR ----- | 59 |

1. GİRİŞ

Mast hücreleri çok incelenmiş olmasına rağmen, halâ histologların ve farmakologların ilgisini çekmektedir. Tam aydınlatılmamış karmaşık fonksiyonlarından dolayı birçok araştırmanın ana konusu olmaya devam etmektedir.

Mast hücrelerinin ülser oluşumunda önemli rolü olduğu 1965'den beri ileri sürülmektedir. Mast hücreli lösemilerde olduğu gibi, mast hücre aktivitesinin arttığı durumlarda peptik ülserler hemen daima klinik tabloya katılmaktadır. Mast hücrelerinden salınan histaminin ise mide asit sekresyonunun en kuvvetli uyarıcılarından biri olduğu öteden beri bilinmektedir (146).

Mide ülserinin ve ülserden koruyucu mekanizmaların araştırılmasında etanol harabiyeti standart bir model oluşturmaktadır (144).

Bu çalışmada etanolün mide duvarı mast hücre dağılımını nasıl etkilediğini araştırarak, ülser etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızın ratlar üzerinde yapılmasının sebebi, ratın temininin kolay olması biyolojik çalışmalarda iyi neticeler vermesi ve bu konudaki araştırmaların çoğunun ratlarda yapılmış olmasıdır.

2.LİTERATÜR BİLGİ

2.1. MAST HÜCRELERİ

2.1.1. MAST HÜCRELERİNİN TARİHÇESİ

Mast hücreleri ilk defa 1863'de von Recklinghausen tarafından kurbağa peritonunda görüldüyse, isim babası Paul Ehrlich'dir (54, 69). Mast hücreleri 1877'de tanımlayan Paul Ehrlich, bu hücrelerin bağ dokusu beslenmesiyle ilişkileri olabileceğini düşünerek, Almanca "Masten" kelimesinden köken alan "Mast Hücresi" adını vermiştir(54, 117). Ehrlich memeli mast hücre granüllerinin bazik boyalara affinitesi olduğunu göstermiştir. Granüllerinin suda erime özelliğine ise 1891 de Westphal ile birlikte değinmişlerdir.

Jorpes ve arkadaşları 1936'da, Holmgren ve Wilander 1937'de mast hücrelerinin heparin içerdiklerini bildirmişlerdir (138). Mast hücrelerinin histamin kaynağı olduğunu ilk defa 1942'de Cazal ileri sürmüştür. Benditt ve arkadaşları 1955'de ilk defa rat mast hücrelerinin serotonin ihtiva ettiklerini tesbit etmişlerdir (138).

Bütün bu gelişmelere rağmen, uzun yıllar mast hücre fonksiyonları hakkında fazla bir şey öğrenilemedi. Hatta 1959'da Riley mast hücresinin bağ dokusu formasyonu ile ilgili olabileceğini söylüyordu (117). Çeşitli hastalıklarla ilgisi ortaya çıktıkça fonksiyonları aydınlanmaya başlamıştır.

2.1.2. MAST HÜCRELERİNİN MORFOLOJİSİ

Mast hücreleri bütün omurgalılarda ve bir çok dokuda bulunursa da bilgilerin ekseriyeti rat ve peritoneal dokudan elde edilen verilere dayanır (9).

Mast hücreleri bağ dokusunun zengin olduğu hemen bütün organlarda bulunur (61). Özellikle deri, lenfoid organlar, kemik iliği, seröz membranlar, gastrointestinal ve solunum sistemlerinde çok miktardadır (9, 61).

Bütün sindirim kanalı boyunca mast hücrelerine rastlanabilir. İnsanda ağız, dil ve özefagusda bulunmaz (12). Ratlarda özefagusda az miktardadır (12). Özellikle özefagusun distalinde submukozada homojen dağılmıştır. Rat ön mide ve glandular mide bağdokusunda morfoloji ve dağılımı özefagusunki gibidir (39). Barsak ortalarına doğru miktarı artar ve sonra anüse gittikçe azalır (12).

Timus ve diğer lenfatik organlarda çok sayıda bulunduğundan, mast hücrelerini retiküloendotelyal sisteminin bir yesi olarak kabul edenler vardır (151). Dalakta prekürsörlerinin varlığı bildirilmişse de (69), mast hücresine rastlanmamıştır (120).

Nasal mukoza ve oküler konjonktivada varlıkları bilinen (124) mast hücrelerinin timpanik membranda da bulunduğu bildirilmiştir (150).

Mast hücreleri ayrıca uterusda (44), idrar kesesinde , sinoviada ve mesenterde de bulunur (90).

Mast hücreleri genellikle gevşek bağ dokusunda, sinir fibrilleri, glandular kanallar ve kan damarları çevresinde bulunur (117). Sayıları doğumdan itibaren geç aşlara doğru artmaktadır (132).

Büyüklük ve şekilleri buldukları yere göre değişirse de genellikle 7-15 mikron çapında, oval veya yuvarlak hücrelerdir (59, 76). Yağ hücrelerinden sonra bağ dokusunun en iri hücreleridir (109). Bazen 20 mikronun üzerinde çapı olanlara rastlanabilir. Nükleus yuvarlak veya oval olabilir, merkezi yerleşmiştir. Matür mast hücrelerinin nükleolusları yoktur (35, 76).

Mast hücrelerinin en karakteristik özelliği stoplazmalarında toluidin mavisi, metilen mavisi ve alsian mavisi gibi bazik boyalarla metakromatik boyanan, suda eriyebilen, bazan bütün stoplazmayı tıkabasa dolduran, düzensiz dağılmış granüllerin bulunmasıdır. Granüller suda eridiğinden, su içermeyen fiksatiflerde tesbit edilir. Fiksasyonları asit mukopolisakkaritlerin veya bunlarla birlikte proteinlerinde presipite edilmeleriyle sağlanır (39, 40).

Metakromazi, toluidin mavisi gibi bazik boyaların heparin gibi polianyonik polimerlere bağlanınca, absorpsiyon spektrumunda değişiklik olması ve bundan dolayı daha düşük dalga boylarını absorbe edebilmesi sonucu boyanın renginden farklı bir renk vermesi, mesela mavi yerine mor-kırmızı boyanmasıdır (149).

Mastosit stoplazmasında golgi kompleksleri, granüler ve agranüler endoplazmik retikulumlar, mitokondriler ve araşidonik asitten meydana gelen lipid cisimcikleri bulunur(35, 90, 120).

Elektron mikroskopik incelemede 1-3 mikron uzunluğunda yaprak biçimli uzantılara sahip olduğu görülür. Çekirdek bazan çentikli ve kromatin içeriği dağınıktır. Nadiren hücre çekirdeği iki lobludur (48).

Granüller yuvarlak, oval veya köşeli olabilir. Membranla çevrili, homojen, 0.4-0.8 mikron çapındadırlar. Granüller; 1) Lamelli yapılar, 2) Elektrodens ince granüler materyal şeklinde olmak üzere iki komponentten yapılıdır. Lameller enine kesitte kalın, eğik, helezonik yapılar şeklinde görülür(82). Bu helezonik yapılar insan için (15), parakristalin yapılar ise mukozal mast hücreleri için spesifiktir (25).

Granüller; toluidin mavisi ile mor-kırmızı, alsian mavisi-safranin ile kırmızı-mavi boyanır. Metakromaziyi veren sülfatlı glikozaminoglikan olan heparindir (40). Nötral kırmızı ile bordo-kahverengi boyanırlar (80). Ruthenium kırmızısı hücre dışındaki granülleri vital olarak kırmızıya boyar (79). Tetrazolium tuzları da mast hücre granüllerini intravital olarak boyar (75).

Floresans boyalardan müsün için olanlar mast hücrelerini de boyar (57). Makrofajların pozitif reaksiyon verdiği peroksidaz α -naphthyl butyrate, PAS ve Sudan Black boyalarına karşı mast hücrelerinin reaksiyonu zayıftır. Bu boyalar makrofajlardan ayırt edilmesini mümkün kılar (40, 151).

2.1.3. MAST HÜCRELERİNİN ALT GRUPLARI

Farklı mast hücre tipleri için değişik sınıflamalar kullanılırsa da, gerçekte bunların herbiri tek başına yetersiz kalmaktadır (124).

Mukozal mast hücresi (MMH) ve bağ dokusu mast hücresi (BDMH) şeklindeki sınıflama en çok bilinenidir ve lokalizasyon temel alınarak yapılmıştır. Bu iki tip her ne kadar farklı histokimyasal ve biyokimyasal özellikler taşırsa da (53), bu sınıflama her zaman lokalizasyonla ilgili gerçeği yansıtmaz (124).

BDMH yerine "tipik", MMH yerine "atipik" terimlerini kullananlar olmuşsa da, bu bir tipin sanki nadirmiş gibi algılanmasına sebep olur. (124).

H (heparin salgılayan) ve E (chondroitin sulphate E salgılayan) mast hücreleri olarak gruplandırma farelerde kullanılabilir; fakat ratlar için kullanılamaz, çünkü ratlarda kondroitin sülfat E den ziyade, kondroitin sülfat Di-B vardır (124).

Proteaz muhtevalarına göre yapılan T (triptaz pozitif, kimaz negatif) ve TC (triptaz pozitif, kimaz pozitif) sınıflaması ise sadece insanlarda kullanılabilir, diğer türlerde geçersizdir (124).

Ratlarda iki ayrı seksde mast hücre farklılığının olmadığı bildirilmiştir (39).

MMH lerinin tipik örneği mide mukozasındakiler, BDMH lerininki ise peritoneal kaviteden elde edilenlerdir (129). BDMH leri özellikle gevşek bağ dokusu, serozal yüzeyler ve deride lokalizedir (148).

MMH leri fiksatiflere çok duyarlıdır. Bu duyarlıktan dolayı daha evvelki çalışmalarda çelişkili MMH sayıları elde edilmiştir (134).

MMH leri proliferasyon için timusa ihtiyaç gösterir (25, 87). Mesela, atimik farelerde MMH mevcut olmasına rağmen helmint infeksiyonlarından sonra ince barsak mukozasında MMH sayısında beklenen artış olmaz (65). Halbuki BDMH leri için böyle bir timik ihtiyaç yoktur (148).

BDMH heparin içerdiğinden floresans bir boya olan Berberin Sülfat'la boyanır, MMH ise boyanmaz (74).

Ratlardaki MMH ve BDMH özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İnsan barsağının hemen bütün tabakalarında hem ratlardaki MMH özelliklerini gösteren hücreler, hem de BDMH özelliklerini gösteren hücreler olduğu bildirilmiştir. MMH özelliklerine sahip grup epitel ve lamina propriada daha boldur (8).

T mast hücreleri daha ziyade akciğerler (özellikle alveoller) ve intestinal submukozada çok sayıdadırlar (124, 125). T mast hücreleri proliferasyon için T lenfositlerine bağımlıdır ve 48/80 maddesine sekretuar cevap vermez. TC mast hücreleri ise T lenfositlerinden bağımsızdır ve 48/80 maddesine sekretuar cevap verir (124). Bu özellikler genel olarak, insan T mast hücrelerinin ratlardaki MMH veya atipik mast hücrelerine insan TC mast hücrelerinin ise ratlardaki BDMH veya tipik mast hücrelerine benzediğini göstermektedir.

Tablo 1. Rat Gastrointestinal Sistemindeki MMH ve BDMH Özelliklerinin Karşılaştırılması

| MMH | BDMH |
|---|--|
| Daha küçüktürler. (Çap : $9.7 \pm 2.2 \mu\text{m}$) (12) | Daha büyüktürler. (çap $19.6 \pm 2.7 \mu\text{m}$). |
| Gezici hücrelerdir. (38) | Sabit hücrelerdir. |
| Hem hücre şekli hem granül çapı değişiklik gösterir. (9,38). | Şekli ve granülleri üniformdur. |
| Oval veya yuvarlak nükleus, bazen iki parçalı olabilir. Çentikli ve uzantılara sahiptir. (12). | Nükleus tektir. |
| Granülleri daha az, seyrek ve küçüktür, Dens değildir. Toluidin mavisi ile kırmızımsı mor boyanır. (25,40,121,132). | Granüller daha çok, daha yoğun ve toluidin mavisi ile mor boyanır. |
| Hayat süresi kısadır. (40 günün altında) (38). | Uzundur. (40 günün üstünde) |
| Fiksayona daha hassastır. (39,40,134). | Daha dirençlidir. (ör. formaldehid içerenlere). |
| Karakteristik parakristalin yapılar gösterir. (25). | Parakristalin yapı yoktur. |
| Çözünebilir, granüllü proteoklikan matriks vardır. (35). | Az çözünebilir proteoglikan matriks vardır. |
| Alkalen fosfataz reaksiyonu göstermez. (39). | Orta derecede gösterir. |
| Hem stoplazmik IgE, hem yüzeyel IgE vardır. (9,12) | Sadece yüzeyel IgE vardır. |
| Heparin içermez, proteoglikanları düşük sülfatlıdır. (Ör. kontroitin sülfat). (41,53,134). | Heparin içerir. |
| Histamin muhtevası ($< 2 \text{ pg} / \text{ hücre}$) ve serotonin azdır. (12,53). | Monoamin içeriği fazladır. (histamin $< 35 \text{ pg} / \text{ hücre}$) |
| İdentifiye olmamış monoamin içerir. (12). | İdentifiye olmamış monoamin içermez. |
| Ratmas hücresi proteaz (RMHP) II içerir. (94). | RMHP I içerir. |
| Lokotrien C ₄ , Lökotrien B ₄ ve Prostaglandin D ₂ salgılar (53) | Bunlardan yalnızca prostaglandin D ₂ yi salgılar. |
| 48 / 80 ve polimiksin B ye duyarlıdır, sekresyon olmaz, sadece proliferasyon olur. (12,81). | Bu iki madde hücrenin granüllerini neredeyse tamamen boşaltır. |
| Kromoglikata ve teofiline duyarlıdır. (107). | Duyarlıdır. |
| Aldehit fiksasyonu ile metakromazi bloke olabilir. (107) | Aldehid fiksasyonu ile metakromazi korunur. |
| Berberine (-) (107) | Berberine (+) |
| Alsiyan mavisi - safranin ile granülleri mavi boyanır. (53) | Granülleri kırmızı boyanır. |
| Mg ⁺⁺ yetmezliği sayısını artırır. (12). | Azaltır. |
| Proliferasyon timusa bağımlıdır. (12,65,121). | Değildir. |
| Nematod infeksiyonlarına proliferatif cevap vardır. (65). | Yoktur. |

2.1.4. MAST HÜCRELERİNİN ORİJİNİ VE FARKLILAŞMASI

Mast hücrelerinin orijini hakkında çok çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Birçok otör mast hücre prekürsörlerinin kaynağı olarak lenfoid dokunun önemli olduğunu düşünüyorlardı (71, 95). Burnet mast hücrelerinin timus kökenli lenfositlerin postmitotik türevleri olduğu hipotezini ortaya arttı (71). Mast hücrelerinin APUD hücre serisinden olduğunu söyleyenler olmuş ve melanositlere benzeyen bazı özellikleri farkedilince nöral krista kaynaklı olduğunu savunanlar olmuştur. Bunların yanısıra, inandırıcı deliller olmadığı halde, genelde mast hücrelerinin bağ dokusundaki indiferansiye mezenşimal hücrelerden köken aldığına inanmışlardır (69, 130, 151). Nihayet Kitamura ve arkadaşları (73) mast hücrelerinin hematopoetik ana hücre (stem - cell) den köken aldığını gösterdiler. Daha sonra bu çalışmayı teyit eden birçok çalışmalar yayınlandı (25, 65, 69, 70, 72, 74, 130). Bu konudaki bilgilerin çoğu genetik olarak mast hücrelerinden yoksun W/W^v farelerle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Günümüzde, embriyolojik kökenin nöral ristadan ziyade mezodermal olduğu düşünülmektedir (3).

Mast hücresinin orijin ve diferansiyasyonu diğer türlere göre rat ve farelerde daha iyi anlaşılmıştır (65).

Fare embriyosunda morfolojik olarak teşhis edilebilen ilk mast hücreleri gebeliğin 16. gününde deride görülürse de limiting dilüsyon analizleri ile ölçümler mast hücrelerinin daha erken geliştiğini göstermektedir (69). Mast hücre prekürsörleri ilk olarak 9.5 günlük iken vitellus kesesinde gözükür. Bu sırada vitellus kesesindeki mast hücre prekürsörünün konsantrasyonu embriyo vücudundan 30 kez fazladır. Vitellus kesesindeki maksimum seviyeye 11. günde ulaşır ve 13.günde önemli oranda düşer. Fetal Karaciğerdeki konsantrasyonu ise 11. günden 15. güne kadar artar sonra tedricen düşer. Derideki prekürsör konsantrasyonu 11. günden 17. güne kadar artar sonra maksimum seviyede kalır. Derideki 17. gündeki prekürsör konsantrasyonu, 15. gündeki karaciğer konsantrasyonundan 10 defa daha yüksektir. Mast hücre prekürsörlerinin, vitellus kesesinde karaciğerden daha erken geliştiği halde, deriye göç eden prekürsörler karaciğerden gelmektedir (69).

Adult dokulardaki ölçümler, en yüksek prekürsör konsantrasyonunun kemik iliğinde olduğunu göstermiştir. Kemik iliğindeki seviyeyi 10 kabul edersek, dalakta 1.9, kanda 2, timus ve lenf nodunda 0.1 den azdır. Bu oranlar kemik iliğinin prekürsör kaynağı olduğunu düşündüren kuvvetli delillerden biridir (69, 71).

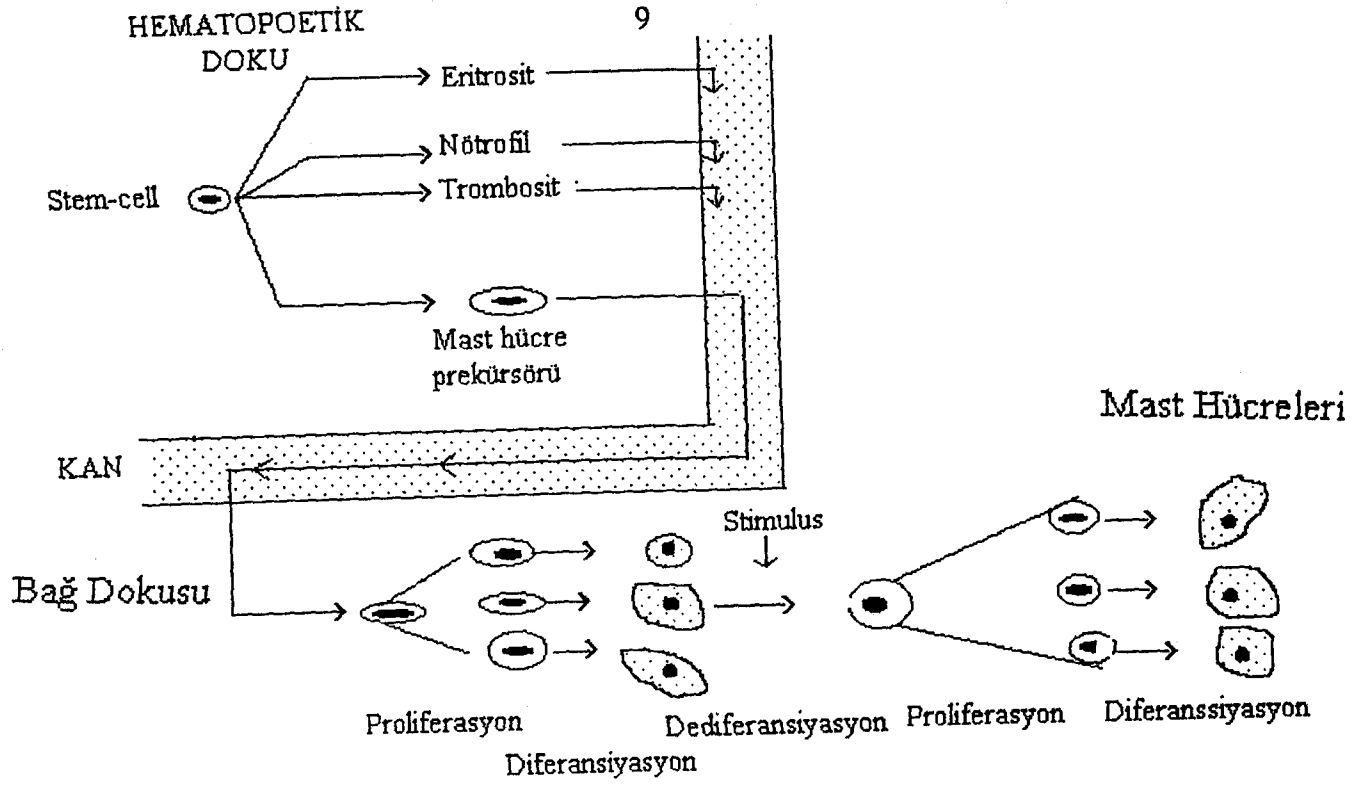
Mast hücrelerinin multipotansiyel hematopoetik ana hücreden köken aldığını gösteren çalışmalarda, prekürsörlerin irradiye farelerin dalağında koloni yapan (CFU-S) seriden olduğuna işaret edilmektedir (69, 130). Bu hücrenin nötrofil, makrofaj ya da eritroid seri prekürsörlerine göre daha azdiferansiye olmuş farklı bir hücre olduğu bildirilmiştir (130). Eritrosit, trombosit, nötrofil gibi CFU-S serilerinin çoğu kemik iliğini olgunlaşınca terkettiği halde mast hücreleri hematopoetik dokudan olgunlaşmasını tamamlamadan erken ayrılır. Onun için kan dolaşımında mast hücresi tesbit edilemez (69, 72).

Mast hücrelerinin diferansiyasyonu nötrofil-makrofaj veya eritroid seriden tamamen bağımsızdır (134).

Mast hücre prekürsörleri dokulara kan yoluyla göç ederek gelirler ve lokalize olurlar (69, 130, 131, 149, 150). Gözlemler mast hücrelerinin değişik tiplerinin tek bir prekürsörden köken aldığına işaret etmektedir (65, 70).

BDMH diferansiyasyonu ile ilgili en çok kabul edilen teoriye göre : Mast hücrelerinin bir kısmı diferansiyasyonunu tamamladıktan sonra da kuvvetli bir proliferatif potansiyeli muhafaza ederler. Yani bir nevi "committed prekürsör" hücreler olarak fonksiyon görürler (69). İhtiyaç olduğunda ilk cevabı veren bu hücreler dediferansiye olup prekürsör haline geçerler, proliferere olurlar ve tekrar diferansiyasyona uğrarlar (69). Bu model makrofaj ve lenfositlerinkine bazı yönleriyle benzerse de halen aydınlatılamamış bazı noktalar vardır. Model Şekil.1'de şematize edilmiştir.

MMH lerinin orijin ve diferansiyasyonu daha az anlaşılmıştır (25). MMH lerinin de prekürsörlerinin hematopoetik dokudan geldiği gösterilmiştir (46, 131). İn vivo çalışmalar MMH diferansiyasyonunun hemen anında başladığını göstermektedir (25, 69). MMH prekürsörleri hedef dokulara vardıldıktan sonra T lenfosit kökenli lenfokin ve interlökin-3 etkisi altında diferansiye olurlar. MMH lerinin diferansiyasyonunun timusa bağımlılığından dolayı, önceleri MMH orijininin timus veya T lenfositleri olduğu ileri sürülmüştür (25).



Şekil 1. BDMH nin orijini ve diferansiyasyonu

Tek bir mast hücre prekürsörünün, mikroçevre etkisiyle hem BDMH sine hemde MMH sine dönüşebilme yeteneğinin olduğu ortaya konmuştur (74). Ancak MMH ve BDMH lerinin, farklı mast hücre silsilelerinin ürünleri mi yoksa mast hücre diferansiyasyonundaki tek bir yolun değişik safhalarına mı ait oldukları açıklık kazanmamıştır (74). Mamafih bulgular ikinci yola işaret etmektedir.

Sonoda ve arkadaşları (129), mast hücre yetmezliği olan mutant W/W^v farelerin mide duvarına, peritondan elde edilmiş tek bir BDMH ni injekte ettiklerinde, mukoza da MMH nin histokimyasal ve elektronmikroskopik özelliklerini, muskularis propria da ise BDMH özelliklerini taşıyan hücreler gözlediler. Bu çalışma BDMH nin hem MMH hem de BDMH sine diferansiye olabileceğini göstermektedir. Bunun yanısıra MMH fenotipli hücrelerin, invivo ve invitro ortamlarda BDMH lerine benzeyen fenotipde hücrelere değişebildiği de bildirilmiştir (46).

Polen allerjilerinde, nasal mast hücrelerinin bağ dokusu stromasından epitel içine göçünü gösteren deliller rapor edilmiştir (42).

Mast hücrelerinde mitotik proliferasyon, granüller belirinceye kadar sürer. Olgun mast hücrelerinde mitozu ender rastlanır. Mast hücrelerinin olgunlaşmasını Alcian Blue-Safra'nın boyasını temel alırsak dört evrede gözleriz (151).

Evre I : Sadece Alcian Blue pozitif granüller bulunan immatür hücrelerdir.

Evre II : Alcian Blue (+) granüller çoğunlukta olmak üzere, safranin (+) granüllerde belirmiştir.

Evre III : Safranin (+) granüller baskın çıkmaya başlar.

Evre IV : Sadece Safranin (+) granüllerin görüldüğü matür hücrelerdir.

Matürasyon sırasında heparini gösteren N-sülfatlı polisakkaritler gittikçe artar (151). Yine matürasyon sürecinde, stoplazmik granül sentezi ve mediatör depolanması başlamadan, IgE bağlayan membran reseptörlerine sahip olurlar (48).

2.1.5. MAST HÜCRELERİNİN MEDIATÖRLERİ VE DEGRANÜLASYONU

Jorpes ve arkadaşları 1936'da suda erime özelliğine sahip granüllerde heparin bulunduğunu tesbit ettiler (60). Daha sonra diğer mediatörlerin keşfi birbirini izledi. Bu mediatörleri üç grupta inceleyebiliriz (60, 61, 89, 90, 125, 132) :

1. Önceden hazırlanıp depolanmış olanlar : Fizyolojik şartlarda hızla salınırlar. Histamin, eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör, prostaglandin üreten faktör, serotonin, süperoksid anyonlar, eksoglikozidazlar, kininogenaz, aril sülfat-A bu gruptandır.

2. Sekonder ya da çok yeni hazırlananlar : İlk grubtakilerin hedef doku ile etkileşmeleri sonucu oluşturulup salınırlar. Anafleksinin yavaş etkileyen maddeleri (SRS-A, lökotrien C, D ve E), tromboksanlar, lökotrien B, trombosit aktive edici faktör bu gruptandır.

3. Granül matriks mediatörleri : Önceden hazırlanmışlardır, ancak granül boşaldıktan sonra matriksden yavaş yavaş ayrılırlar. Proteoglikanlar (heparin ve diğerleri), proteazlar (kimotritsin ve tripsin), süperoksid dismutaz, anafleksinin inflamutar faktörü (IF-A) ve aril sülfataz-B bu gruptandır.

Mast hücre degranülasyonu eksositozun bir örneğini sergiler. (36). Degranülasyon kalsiyumun kullanıldığı enerji gerektiren bir işlemdir. Kalsiyumla birlikte bir miktar su hücre içine girer ve granüller aktive olur. Muhtemelen intragranüler osmotik basınç artışı ile granüler membran genişler. Granül içinde ikinci bir membran teşekkül eder. Bundan sonra granül membranı plazma membranına değer, birleşir ve granül içeriği dışarıya salınır (35,36,123,132).

Mast hücre degranülasyonunun pH, ısı ve enzim inhibitörlerinden kuvvetli etkilendiği bildirilmiştir (40).

Mast hücrelerinin kimyasal mediatörleri şu faktörlerle salgılanır (1,34,86,89).

1. IgE 'nin aracılık ettiği spesifik olaylar
2. Nöronal uyarı
3. Çevresel stimulus
 - a) Nonspesifik harabiyet (travma, sıcak, soğuk)
 - b) Spesifik harabiyet (kimyasal maddeler ve bazı ilaçlar)

Mast hücrelerini degranüle eden sebeplerin başında IgE antikoru ile antijen etkileşiminin geldiği farzedilmektedir (81).

Degranülasyana sebep olan kimyasal ajan ve ilaçların başlıcaları şunlardır : 48/80 maddesi, concanavalin A, dekstran, anaflatoksin C_{3a}, C_{4a} ve C_{5a} , adenosin trifosfat, nötrofil lizozomal granül proteinleri, polimiksin B, stilbomidin, siksinil kolin, D-tubocurare, narkotikler (ör.morfin), amfoterisin-B, antihistaminikler, iyotlu kontrast maddeleri ve çeşitli vazoaaktif peptidler (bradikinin, kolidin, substans P gibi) (11,58,60,81,149).

Dokuda büyük yapısal değişiklik yapmadan histamini mast hücrelerinden serbest hale geçiren bütün maddeler orijin ve kimyasal yapısı ne olursa olsun "histamin liberatörü" olarak bilinir (60). Bunlardan ilk dikkati çeken kürar olmuştur, en kuvvetlisi ise 48/80 maddesidir.

Degranülasyondan sonra mast hücresi haraplanmaz, kısa zamanda tekrar degranüle olabilir (34).

Mast hücre degranülasyonunun proliferasyonu stimüle ettiği bildirilmiştir (89). Bu mast hücresi ile ilgili hastalıklarda uzun zaman devam eden semptomları da izah edebilir.

2.1.6. MEDIATÖRLERİNİN BİLİNEREN BİYOLOJİK FONKSİYONLARI

Mast hücrelerinin fonksiyonları henüz tamamen aydınlatılamamıştır. En iyi bilineni savunma sistemindeki rolleridir. (147). Bu rolün varlığını iltihabi olaylar, tümörler ve parazit enfeksiyonlarındaki artışı ile lokalize oldukları yerlerin özellikleri desteklemektedir.

Bazı mediatörlerinin biyolojik etkileri kısaca şunlardır (68,90,148) :

Histamin : H_1 reseptörlerini etkileyerek düz kaslarda kasılma, vasküler permeabilite ve nasal mukus üretiminde artış yapar. Prostaglandin üretimi ve pulmoner vazokonstriksiyonu başlatır.

H_2 reseptörlerini etkileyerek vasküler permeabiliteyi, gastrik asit sekresyonunu ve bronş mukus üretimini artırır, bronkodilatasyona sebep olur.

Heparin : Antikoagülan ve antikompleman etkisi vardır.

Serotonin : Vazokonstriktör etkisi vardır. Mide salgısını ve barsak peristaltizmini düzenler.

SRS-A (lökotriene C, D ve E) : Düzkaslarda kontraksiyon, vasküler permeabilitede artma, perifer kan akımında azalma, bronş mukus üretiminde artma yapar.

Eozinofil kemotaktik faktör : Eozinofilleri toplar.

Nötrofil kemotaktik faktör : Nötrofilleri toplar.

Lökotriene B : Kemotaksis yapar.

PAF (Platelet Activating Factor) : Trombosit, tromboksan ve nötrofilleri agrege (toplar) ve aktive eder.

Süperoksid anyonlar : Hücre membranına toksik etki eder.

Süperoksid dismutaz : Süperoksidleri inaktive eder.

Arilsülfataz A ve B : Sülfatları hidrolize, lökotrienleri metabolize eder.

PGF (Prostaglandin Generating Factor) : Prostaglandin yapımını stimüle eder.

Proteazlar : Protein yıkımında rol alır.

Anafilaksinin inflamatuvar faktörü : Gecikmiş allerjik reaksiyonda rolü vardır.

2.1.7. MAST HÜCRELERİNİN ROL ALDIĞI FİZYOLOJİK ve PATOLOJİK OLAYLAR

Mast hücrelerinin rolleri oldukça karışıktır ve daha sonra birçokları tam olarak anlayamamıştır.

Mast hücrelerinin allerjik reaksiyonların dışında, konakçı-parazit etkileşimleri, nonspesifik inflamatuvar reaksiyonlar, fibrosis, anjiyogenesis, doku rekonstrüksiyonu, yara iyileşmesi, kallus oluşumu, koroner spazmlar, nidasyon(implantasyon), gebelik ve doğum gibi birçok olayda rolleri vardır (12,44,62,63,87,93,132).

Parazit infeksiyonlarında barsakta MMH sayısı hızla yükselir. (9,95). Yiyecek allerjisi, eozinofilik gastroenterit, peptik ülser, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, proktit gibi çeşitli hastalıkların patogeneze karışır (9,12,34,54,81).

Çölyak hastalığında glutenli temas mast hücre degranülasyonu yapar (34,89).

Behçet lezyonlarında mast hücre sayısını önemli derecede arttığı gözlenmiştir. (83). Mast hücrelerini ayrıca ürtikerya pigmentosa ve skleroderma gibi deri hastalıkları ile hipertansiyon, hipoksi ve interstisyel akciğer hastalıklarında rolü vardır.

Birçok tümör çevresinde mast hücre sayısının arttığı görülmüş(116), ayrıca mediatörlerinin eozinofil peroksidaz ile işbirliği yaparak fibrosarkom hücrelerini öldürdüğü gözlenmiştir (12).

2.2. RAT MİDESİNİN ÖZELLİKLERİ

Rat midesinin insan midesinden en önemli farkı ön mide (forestomach) bulunmasıdır. Bu anatomik bölge rattan başka fare ve hamsterlerde de bulunur (128). Ön mide, ratlar gibi tek kompartımanlı mide taşıyan at ve domuzlardaki pars özefagikaya benzemektedir (52,77).

Ön mide gerçekten özefagusun modifiye kısmı gibidir. Kornifiye çok katlı yassı epitelle döşelidir. Bez yoktur. Kas tabakasında çizgili kas bulunmaz (16). Makroskopik olarak ince duvarlı gri-beyaz renkli kör bir keseye benzer. Yaklaşık midenin yarısını,

hatta biraz fazlasını oluşturur.(27). Geri kalan bölüm, kalın duvarlı ve sarımsı-kırmızı glandular kısımdır. Burada başlıca esas hücreler, pariyetal hücreler ve müküs hücreleri bulunur. Mitotik aktiviteye sahip olan müküs hücreleri rejenerasyonda önemlidir.(24,98).

2.3. PEPTİK ÜLSER

Mukoza erozyonlarının olduğu gastroduodenal lezyonlardır. Akut hemorajik gastrit, eroziv gastrit gibi çok çeşitli terimlerde kullanılır. Sınıflama genellikle etyolojiye göre yapılır.(26,31,56).

Akut peptik ülserin başlıca sebepleri : Alkol, asetil salisilat, histamin, antienflamatuar ilaçlar, bazı kimyasal maddeler, büyük ameliyatlar, yanıklar, kırıklar, sepsis, stres, büyük fiziksel veya termal travmalar, sinir sistemi travmaları, miyokard infarktüsü, akut renal yetmezlik, hemorajik şokvb.leridir.(5,10,26,37,44,91,105).

Deneysel çalışmalarda akut peptik ülser oluşturmak için en sık etanol, stres, aspirin ve diğer nekrotizan maddeler kullanılır.

Farklı etkenlerle oluşturulan ülserlerde bir kısım morfolojik değişiklikler görülmekle beraber patogeneze hemen hepsinde aynıdır.

Ülser oluşumunda en önemli faktörler lümen asiditesinin fazlalığı, mukozal kan akımının azalması (iskemi) ve gastrik mukoza bariyerinin hasarıdır.(92,105). Ayrıca gastrik motor aktivitede önemlidir.

2.3.1.ETANOLA BAĞLI GASTRİK LEZYONLAR

Oral verilen etanol gastrik mukozada makroskopik lezyonlar ve şiddetli doku hasarı oluşturur.(55,101). Lezyonlar özellikle rugae tepelerindedir.(138,140).

Etanolün %14'ün üstündeki konsantrasyonlarının gastrik bariyeri bozduğu bildirilmiştir.(29,142). Ancak hasar oluşturabilmesi için %20-25'lik bir konsantrasyona ihtiyaç vardır. Bununla beraber bariz lezyonlar ancak %40 veya daha yüksek konsantrasyonlardaki etanolla oluşabilir.(96). Bu gastrik mukozanın etanola direncinde eşik bir değerin olduğunu gösterir.

Etanolun yaptığı harabiyetin derecesi, absorbe olan miktardan çok, mukoza ile temas eden etanolun konsantrasyonuna bağlıdır (29).

Etanola bağlı en ciddi lezyonlar bir saat içinde maksimal genişliğe ulaşır (46). Üç saat yüzeysel hücre tabakasında tamirin başladığı bildirilmiştir (142). Etanol alımından 12-48 saat sonra koagülasyon nekrozu oluşur ve 2-4. günlerde granülasyon dokusu gelişir. Tam iyileşme 28. güne (2-4 hafta) kadar sürebilir (118). Tamir olayında etanol alımından bir süre sonra oluşan lümendeki pH yükselmesinin önemli olduğu iddia edilmektedir (142,143).

Hem oral hem paranteral verilen etanolun gastrik sekresyonu stimüle ettiği gösterilmiştir (29). Mide asit salgısını güçlü şekilde inhibe ettiği bilinen prostaglandin E₂'nin etanolun sebep olduğu lezyonların derinliğini büyük ölçüde önlediği rapor edilmiştir (17,68,78,99,118).

Patogeneizde önemli bir faktörde vasküler lezyonlar ve vasküler permeabilite artışıdır (46,136). Vasküler değişiklikler oldukça erken safhada (Absolü etanoldan bir, %75 etanoldan üç dakika sonra) oluşur. Vasküler değişikliklerden etanolun bizzat kendisi veya etanolun stimülüsüyle salınan endojen mediatörler sorumlu tutulmaktadır. (136).

Etanolun yaptığı gastrik harabiyette diğer bir mekanizmada kolinerjik sistemdir. Atropinin antiülser etkisi bilinir (45). Etanolun mide duvarındaki ganglionik nikotonik reseptörleri stimüle ettiği böylece postganglionik nikotonik reseptörlerin aktive olduğu farzediliyor. Muskarinik reseptör aktivasyonunun MMH lerini degranüle edebileceği gösterilmiştir.(17). Ayrıca isoproterenol, efedrin ve feniletilamin gibi sempatomimetik aminlerin etanola karşı mukozayı koruyucu etkileri vardır.(30).

Etanol harabiyeti patogenezinde substans P ve lökotrien C₄'ün de rol aldıkları iddia edilir (67). İntragastrik etanol lökotrien C₄ oluşumunu stimüle eder. Lökotrien C₄'ün rat gastrik submukozasında venüler konstriksiyon, vasküler staz ve mikrovasküler permeabilite artışı yaptığı gösterilmiştir (108). Genel olarak ülserojenik olmadıkları halde noksiuous (hasar verici) ajanların yaptığı mukozal lezyonları artırdıkları kabul edilir. Substans P nin mast hücrelerinden histamin, lökotrien B₄, lökotrien C₄ ve prostaglandin D₂ salınımını stimüle ettiği bildirilmiştir (67). Eğer etanol, substans P ile verilirse gastrik lezyonların büyüklüğü ve şiddeti artar (67).

Son zamanlarda lizozomal enzimlerin hücre içine sızmasının üzerinde de durulmaktadır (21).

2.3.2 HİSTAMİNİN GASTRİK LEZYONLARINDAKİ YERİ

Histamin uzun yıllardan beri mide asit sekresyonunu regüle eden en önemli faktör olarak tanınır. Hatta histamini pariyetal hücreyi uyaran son genel mediatör olarak kabul eden otörler olmuştur (100).

Histaminin gastrik asit sekresyonunu, vasküler permeability ve miyoelektrik aktiviteyi (motiliteyi) artırdığı, dokuda ödem, konjesyon ve ülserasyona yol açtığı bilinir (21,28,89,106,113).

Histamin mukozal bariyerin iyonik permeabilitesini de değiştirmektedir (112).

Hemen hemen bütün omurgalıların sindirim yolunda 1 gr. dokuda 1-100 mikrogram arasında değişen oranlarda histamin bulunur (100). En yüksek konsantrasyona asit sekresyonu yapan bölgeler olan mide fundusu ve korpusunda ulaşır (97).

Ratlarda mide histaminin yaklaşık yarısının mast hücresi dışında (enterochromaffin-benzeri hücrelerde) olduğu bildirilmiştir. Nitekimmutant W/W^v ratların midesinde normalin yarısı kadar histamin bulunur (46,127). İnsan ve diğer birçok türlerde ise histaminin hemen hepsi mast hücrelerindedir (97,100,106).

Histamin salınması ile asit salgısının stimülasyonunda kolinerjik sistemin önemli bir yeri vardır (110,122).

Pentagastrinin gastrik asit sekresyonunu stimüle etmesi histamin üzerinden olmaktadır (2,114).

Histaminin mide ülseri patogenezindeki rolü genel olarak kabul edilir (20,46,115,127). Histaminin duodenal ülserdeki rolü de gösterilmiştir (97). Her ne kadar mast hücresi dışı histamin de pariyetal hücreleri aktive ederse de, özellikle etanolun oluşturduğu gastrik lezyonlarda MMH histamininin önemli rolü olduğu bildirilmiştir (2,133). Histidin dekarboksilazın spesifik bir inhibitörü olan catechin ratlarda stres ülserlerini %80 oranında korumuştur (78).

Histaminden başka rat mast hücresinde bulunan serotonin de, salınınca vazokonstriksiyon ile mukozal iskemiye neden olur ve ülser oluşumuna katkıda bulunur (105,136).

2.3.3. GASTRİK LEZYONLARDA MAST HÜCRESİNİN ÖNEMİ

Peptik ülser patogenezinde mast hücrelerinin katıldığına dair birçok morfolojik delil vardır. Mutant W/W^v farelerde etanol gibi toksik ajanlarla ülser daha az gelişmektedir (46,47). Bu farelere kemik iliği veya mast hücresi transplantasyonlarıyla mast hücre kompartmanı tekrar tesis edilirse oluşan lezyonların miktarı ve şiddeti normal farelerle aynı seviyeye çıkmaktadır (47).

Midede benzer hasarlar yaptıkları bilinen etanol (32,33,46,55,101,113,122), parasetamol (18), aspirin (45), soğuk stresi (14,88,102,111), reserpin (20,104) ve 48/80 maddesi (14,126,140,141) gibi etkenlerin ülserin yanısıra mast hücre degranülasyonunda artışa ve mast hücre sayısında azalmaya neden oldukları bildirilmiştir

FPL (13,102,114,139,140), disodyum kromoglikat (DSCG) (104), BMY-26517 (23,50) ve ketotifen (67) gibi mast hücre stabilizatörlerinin çeşitli ajanlarca oluşturulan gastrik lezyonları önledikleri rapor edilmiştir. Mast hücre stabilizatörleri aynı zamanda lökotrien C₄ oluşumunu da önlerler (67,102). FPL ve DSCG'nin toksik ajanlara karşı mukoza koruyuculuğunda mast hücrelerini stabilize etmelerinin yanısıra, endojen prostaglandinlerin ve kısmen de gastrik motor aktiviteyi inhibe etmelerinin de önemli olduğu söylenmektedir (140).

Peptik ülserlilerde cerrahi tedavi ile birlikte mide asit sekresyonunu azaltmak için uygulanan vagotominin, ratlarda mast hücrelerinde degranülasyona yol açtığı ve mukoza-submukoza mast hücre sayısını tedricen azalttığı gözlenmiştir.(1,86).

Nifedipin (88), verapamil (103), çinko sülfat (19,21,43), reserpin (20), misoprostol (113) gibi ülserojenlere karşı mukozayı koruduğu bildirilen maddeler aynı zamanda mast hücre degranülasyonunu ve sayısındaki azalmayı da önlerler.

Mamafih, omeprazol (84), isoproteronol (55) ve simetidin (88) gibi bazı ilaçlarda antiülser etkilerine rağmen mast hücre degranülasyonunu veya mast hücre sayısının azalmasını etkilemezler.

Hallaç ve arkadaşları (51), hergün iki defa 0.3 mg prednisolon verdikleri farelerde, ülser oluşumunun yanısıra mast hücrelerinde artış saptamışlar ve mukoza bariyeninin kırılmasını da mukoza histamininin artışına bağlamışlardır.

Mastositomalar daima peptik ülserlerle birlikte seyretmektedirler (46,127,145).

Dispepsili hastalarda antral mast hücre sayısının arttığı bildirilmiştir(89).

Gastritlerde (özellikle reflü gastritlerde) MMH sayısının azaldığı rapor edilmiştir (85).

İnsan gastroduodenal ülserlerinde ülser kriterinin içinde ve fibrotik temelinde mast hücresine rastlanmamakla beraber (54), ülser çevresinde mast hücre sayısının arttığı rapor edilmiştir (127)

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından elde edilen 40 adet erkek albino rat kullanıldı. Ratların ağırlığı 177.6 gr ile 210.2 gr arasında değişiyordu. Ortalama ağırlık 187.9 gr olarak hesaplandı.

Onar adetlik 4 gruba ayrılan ratlar, 20 saat aç (su serbest) bırakıldıktan sonra, eter anestezisi altında nasogastrik sonda yardımıyla,

- I . gruba 1 ml %50 etanol,
- II . gruba 1 ml %75 etanol,
- III . gruba 1 ml %96 etanol,
- IV . gruba 1 ml distile su verildi.

Dördüncü grub kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Bir saat sonra hayvan eterle uyutuldu ve abdomen açıldı. Pilor ve distal özefagusdan pensle sıkıştırıldıktan sonra mide çıkarıldı, mide lümenine alkol-formalin-asetik asit karışımından oluşan solüsyondan bir miktar injekte edildi ve bu solüsyonda 10 dakika bırakıldı. Büyük kurvaturadan açılan mide gözle muayene edildi, %96 alkolle yıkandı, keskin bir bistüri ile ön mide, glandular fundus ve glandular antrum kısımlarına ayrıldı. Bu parçalar taze hazırlanmış Carnoy (6) fiksatifine bırakılarak oda sıcaklığında 6-8 saat bekletildi.(22). Fiksasyondan sonra alkol takibi yapılan dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 5 mikronmetre kalınlığında alınan doku kesitleri deparafinize edildikten sonra HE (Hematoxylin-Eosin) ve TB (Toluidin Blue) boyaları ile boyandılar.

HE boyası histopatolojik inceleme için, TB boyası ise mast hücresi sayım ve değerlendirilmesi için kullanıldı.

TB boyası için her bloktan üç preprat hazırlandı. Her prepratta seri olarak alınmış üç doku kesiti bulunuyordu. Önce her doku kesitindeki mast hücre sayısı ve degranülasyon oranları hesaplandı ve önce üç kesitin, sonrada üç ayrı prepratın ortalaması alındı. Böylece belli bir grubtaki ratlardan birine ait değerler elde edildi. Bu işlem tunika mukoza, tunika submukoza ve tunika muskularise ayrı ayrı uygulandı.

Submukoza ve muskular tabakadaki sayımlar 400X büyültmede yapıldı. Bu büyültmede bir kısım mukozal mast hücrelerinin farkedilemeyeceği ihtimaline karşı, mukozadaki sayımlarda immersiyon objektifi (1000X) kullanıldı. Sayım sırasında birim olarak biobjektif sahası alındı. Her prepratta mümkün olduğunca bütün sahalar sayıldı.

Etrafında saçılmış granüller bulunan mast hücreleri degranüle olarak değerlendirildi.

Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde "F Testi" kullanıldı (136).



4. BULGULAR

4.1. MAKROSKOPİK GÖZLEM

Kontrol grubunda, mide mukozası pembe-gri renkli normal görünümdeydi.

Deney gruplarının hemen hepsinde (III.grubta daha belirgin olmak üzere) daha kırmızı bir mukoza ve glandular midede yer yer hemorajiler görüldü (Resim 1).

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

HE ile boyanmış prepratlar incelendiğinde, kontrol grubu normal rat midesi histolojisini sergiliyordu.

Deney gruplarında değişik derecelerde hasar vardı. Glandular midede yer yer epitel döküntüleri ve mukozal erozyonlar (Resim 2), submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu (Resim3), submukoza ve seroza damarlarında hiperemi (Resim 4) mevcuttu. Bu bulgular özellikle III. grubta belirgindi.

Ön midede çok katlı yassı epitelde yer yer erozyonlar (Resim5) ve yukardaki diğer bulguların hemen hepsi mevcutsa da şiddeti daha azdı.

4.3. MAST HÜCRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mast hücreleri TB ile boyanmış prepratlarda incelendi.

Tıka basa granül ile dolu mast hücreleri koyu menekşe-mor rengindeydi ve çekirdekleri çoğu kez seçilemiyordu (Resim 6,7,9). Daha seyrek granül içerenlerde granüller kırmızımsı-mor çekirdek ise mavi olarak görüldü (Resim 11,13).

MMH leri daha küçük ve granülleri daha seyrekdi (Resim12,13).

BDMH leri özellikle damarlar etrafında ve iki kas tabakası arasında daha çok sayıda görüldü (Resim 7,9)

Bütün gruplarda hücrelerin bir kısmı degranüleydi (Resim 8).

TABLO 2 : Birim Alana Düşen Ortalama Mast Hücre Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı

| Deneysel Grupları | Mukoza | | Submukoza | | | Muskular Tabaka | |
|----------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| | Antrum | Fundus | Antrum | Fundus | Ön mide | Glandüller mide | Ön mide |
| IV. Grup (Kontrol) | 1.595 ± 0.22 | 1.413 ± 0.155 | 4.052 ± 0.179 | 4.124 ± 0.346 | 4.069 ± 0.226 | 1.057 ± 0.092 | 0.832 ± 0.106 |
| I. Grup %50 etanol | 0.776 ± 0.078 | 0.816 ± 0.027 | 3.684 ± 0.285 | 2.148 ± 0.086 | 2.276 ± 0.14 | 0.655 ± 0.089 | 0.802 ± 0.043 |
| II. Grup %75 etanol | 0.518 ± 0.041 | 0.548 ± 0.062 | 2.265 ± 0.229 | 1.766 ± 0.104 | 1.907 ± 0.17 | 0.730 ± 0.107 | 0.743 ± 0.099 |
| III. Grup %96 etanol | 0.3633 ± 0.025 | 0.395 ± 0.021 | 1.345 ± 0.138 | 1.343 ± 0.111 | 1.409 ± 0.043 | 0.527 ± 0.063 | 0.737 ± 0.087 |

* Birim alan, mukozaya için 1000X büyütme, diğerleri için 400X büyütme kullanılmış bir mikroskop sahasıdır.

4.3.1. MAST HÜCRE SAYIM SONUÇLARI

Bütün bölgelerdeki mast hücre sayıları, III. gruba doğru gittikçe tedrici bir azalma gösterdi. Mast hücrelerinin bölgelere ve gruplara göre ortalama değerleri Tablo2'de gösterilmiştir.

MUKOZA MAST HÜCRE SAYILARI :

Bütün gruplarda, antrum ve fundus mukozasındaki mast hücre sayısında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.

Kontrol grubu her üç deney grubundanda farklılık gösteriyordu ($p<0.01$).

I . grubtaki ortalama sayı, II . grubtan ($p<0.01$) ve III . grubtan ($p<0.01$) farklıydı. II. ve II. gruplar arasındaki fark anlamlı değildi.

Gruplar arasındaki ilişki Grafik 1'de gösterilmiştir.

SUBMUKOZADA MAST HÜCRE SAYILARI :

Fundus submukozası : Kontrol grubu deney gruplarından anlamlı fark gösteriyordu ($p<0.01$). Deney grupları kendi arasında karşılaştırıldığında sadece I. ve III. gruplar arasında fark vardı ($p<0.01$).

Antrum submukozası : Kontrol grubu II. ve III. gruplardan anlamlı olarak farklıydı ($p<0.01$). Ancak I. gruptan olan farkı anlamlı değildi ($p>0.05$). Her üç deney grubuda birbirlerinden anlamlı olarak farklıydılar ($p<0.01$).

Glandular mide bir bütün olarak (fundus + antrum) alındığında bütün grupların birbirinden farklı olduğu görüldü ($p<0.01$).

Bütün grupların toplamını gözönüne alarak fundus ve antrum submukozasını karşılaştırdığımızda antrum lehine fark bulduk ($p<0.05$).

Glandular mide submukozasındaki gruplar arası ilişki Grafik 2'de gösterilmiştir.

Ön mide submukoza : Kontrol grubu deney gruplarından farklıydı ($p<0.01$). Deney grupları kendi arasında karşılaştırıldığında, I. ve II. grub arasında anlamlı fark yokken, III. grubun her ikisinde farklı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Glandular mide submukoza ve ön mide submukoza karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

Bütün mide submukoza değerlendirildiğinde dört grupta birbirlerinden farklıydı. ($p<0.01$). İlişki Grafik 3'de gösterilmiştir.

MUSKULAR TABAKA MAST HÜCRE SAYILARI :

Glandular mide : Kontrol grubu deney gruplarından farklıydı ($p<0.05$). Deney grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Ön mide : Dört grub arasında da anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Midenin muskular tabakası bütün olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubu II. grub ($p<0.05$) ve III. grubdan ($p<0.01$) anlamlı fark gösteriyordu. I. grub ile arasındaki fark önemsizdi.

4.3.2. DEGRANÜLE MAST HÜCRE ORANLARI

Genel olarak, deney gruplarındaki etanol konsantrasyonları arttıkça degranülasyon gösteren mast hücrelerinin oranında artmaktaydı. Bölgelerin degranüle mast hücre oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

MUKOZA DEGRANÜLE MAST HÜCRE ORANLARI

Deney grupları kontrolden farklıydı ($p<0.05$). Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, I. ve II. gruplar arasındaki fark önemsiz iken III. grub her ikisinde farklıydı ($p<0.05$). İlişkileri Grafik 4'de gösterilmiştir.

Antrum ve fundus mukozaları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

SUBMUKOZA DEGRANÜLE MAST HÜCRE ORANLARI

Glandular submukoza : Bütün gruplar birbirinden farklıydı ($p<0.01$ Grafik 5). Antrum ve fundus karşılaştırıldığında farkın anlamlı olmadığı görüldü.

TABLO 3. Degranüle Mast Hücreleri Oranlarının Gruplara Dağılımı

| Deney Grupları | Mukoza | | Submukoza | | | Muskular Tabaka | |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|
| | Antrum | Fundus | Antrum | Fundus | Ön mide | Glandular mide | Ön mide |
| IV. Grup (Kontrol) | 5.910 ±1.92 | 4.880 ±1.01 | 2.093 ±0.409 | 1.700 ±0.724 | 1.459 ±0.454 | 3.78 ±1.33 | 3.07 ±1.141 |
| I. Grup %50 etanol | 15.060 ±1.51 | 12.670 ±1.48 | 10.29 ±3.29 | 6.270 ±1.26 | 8.121 ±0.767 | 15.560 ±3.02 | 4.500 ±1.33 |
| II. Grup %75 etanol | 25.990 ±2.71 | 32.820 ±4.29 | 33.790 ±1.98 | 31.350 ±2.51 | 17.020 ±2.14 | 12.740 ±2.61 | 4.990 ±1.51 |
| III. Grup %96 etanol | 30.260 ±2.82 | 38.490 ±4.07 | 50.680 ±3.24 | 51.350 ±2.18 | 48.87 ±2.60 | 18.310 ±2.34 | 11.710 ±1.83 |

* Oranlar, birim alana düşen mast hücre sayısının % si olarak hesaplanmıştır.

Ön mide submukozası : Dört grub arasında da anlamlı fark vardı ($p<0.01$ Grafik 6).

Glandular ve ön mide karşılaştırıldığında, glandular mide mast hücrelerinin degranülasyon oranının daha fazla olduğu görüldü ($p<0.01$).

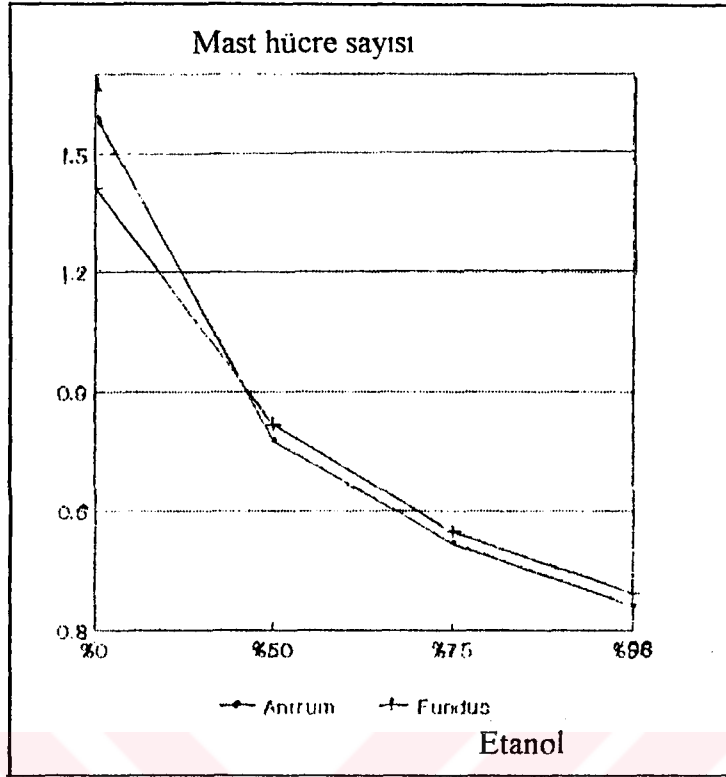
MUSKULAR TABAKA DEGRANÜLE MAST HÜCRE ORANLARI

Glandular mide: Kontrol grubunun deney gruplarından farkı anlamlıydı ($p<0.01$). Ancak deney grupları arasında anlamlı fark yoktu.

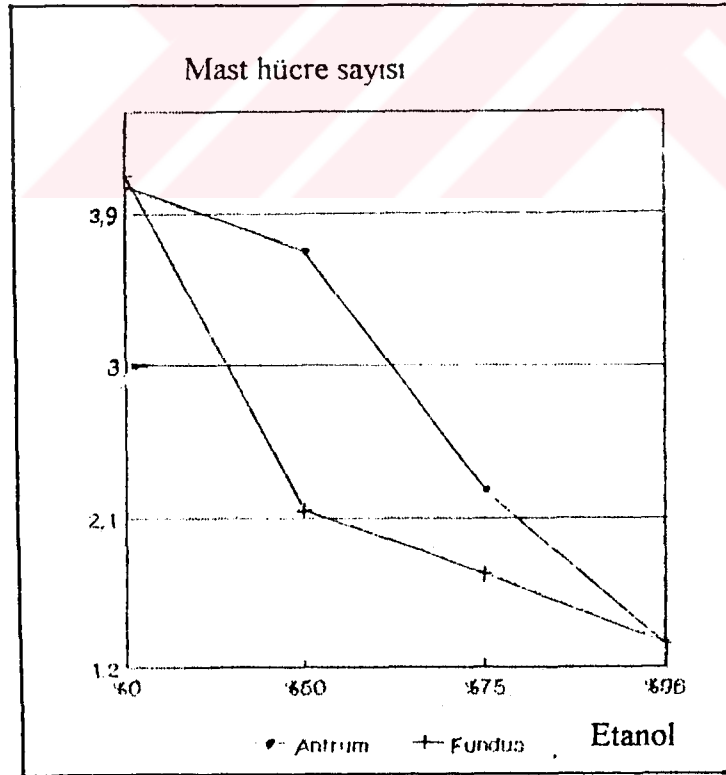
Ön mide: Kontrol grubu sadece III. gruptan farklıydı ($p<0.01$). I.,II. ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Bütün mide gözönüne alındığında, kontrol grubu deney gruplarının üçü ile de fark gösteriyordu ($p<0.01$). Deney grupları kendi arasında karşılaştırıldığında, III. grubun diğer ikisinden farkının anlamlı ($p<0.05$) olduğu, I. ve II. gruplar arasındaki farkın ise önemsiz olduğu görüldü.

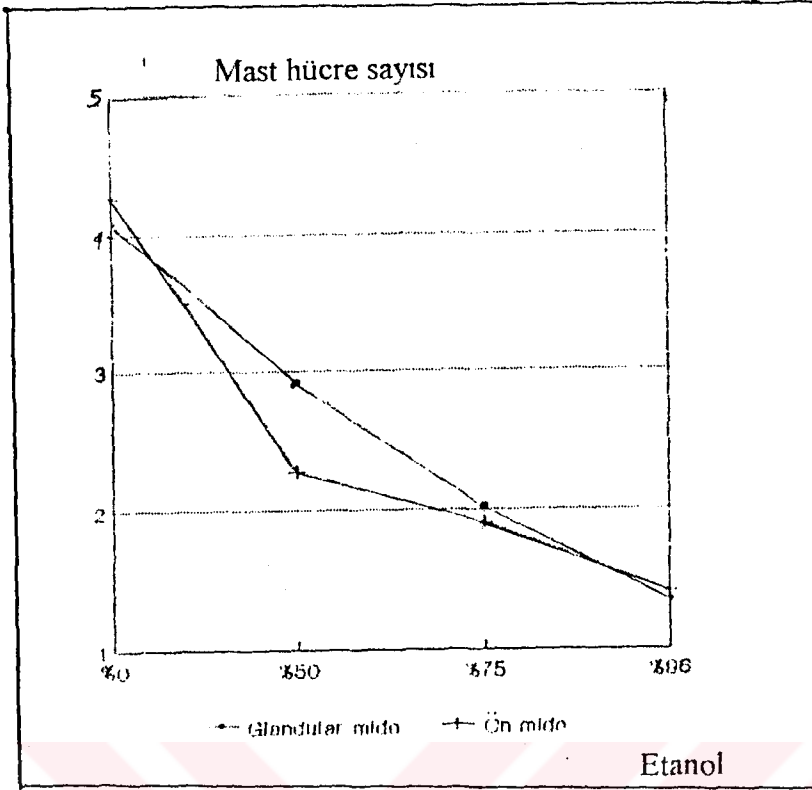
Glandular mide ve ön mide muskular tabakaları karşılaştırıldığında, glandular mide kısmındaki degranüle mast hücre oranının daha fazla olduğu görüldü ($p<0.01$).



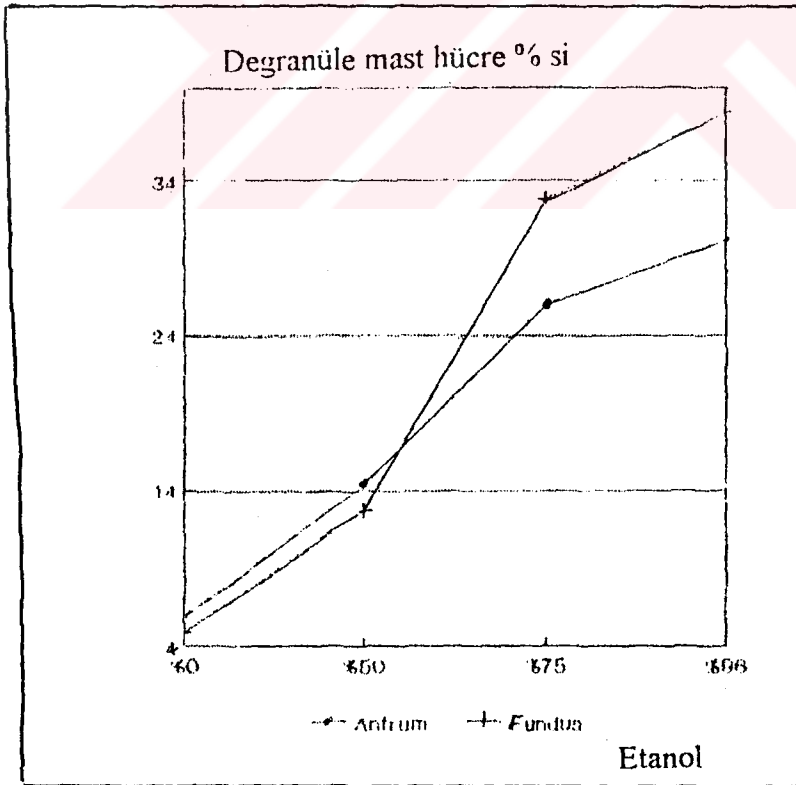
Grafik 1. Mukoza mast hücre sayısının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi



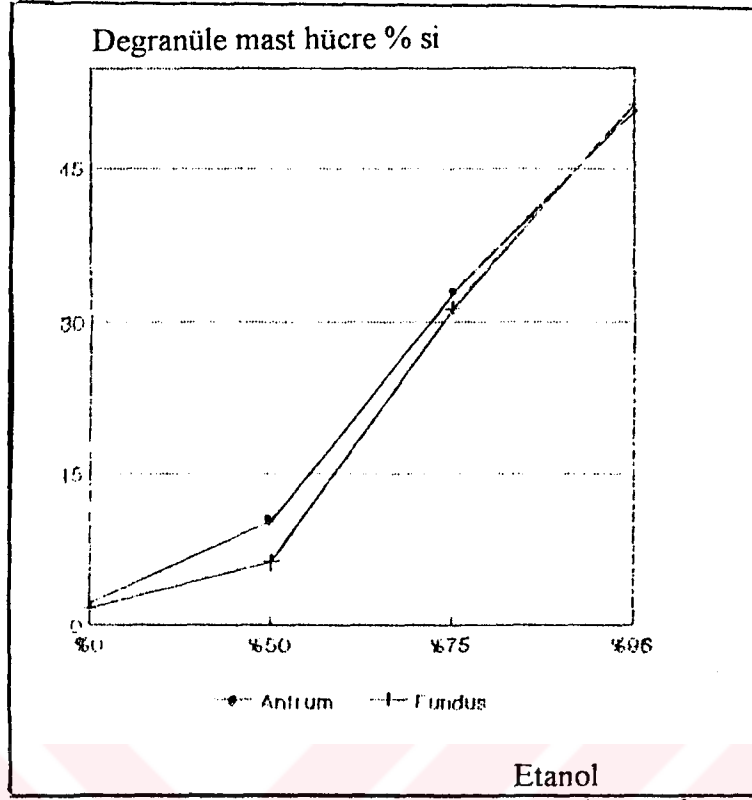
Grafik 2. Glandular mide submukozası mast hücre sayısının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi.



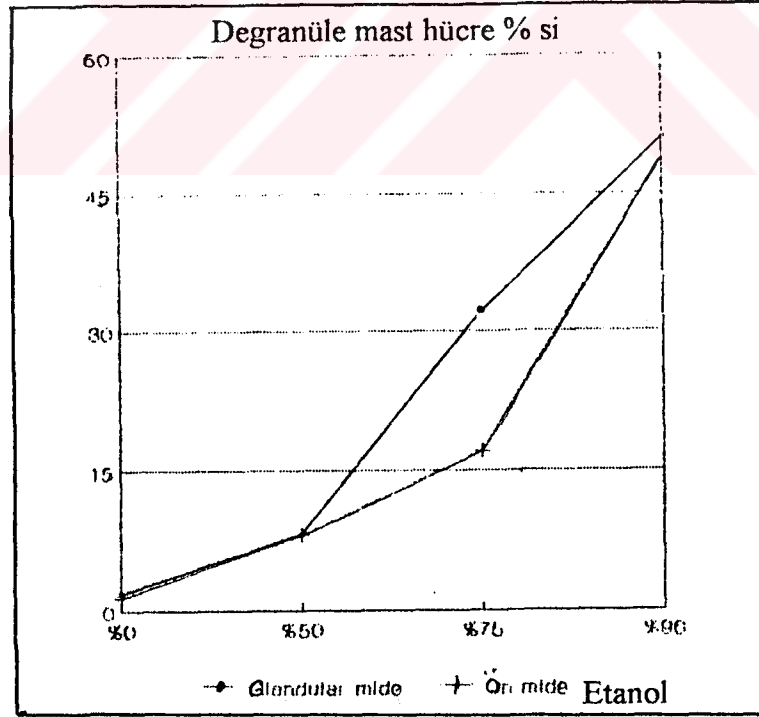
Grafik 3. Submukoza mast hücre sayısının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi



Grafik 4. Mukoza degranüle mast hücre oranının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi



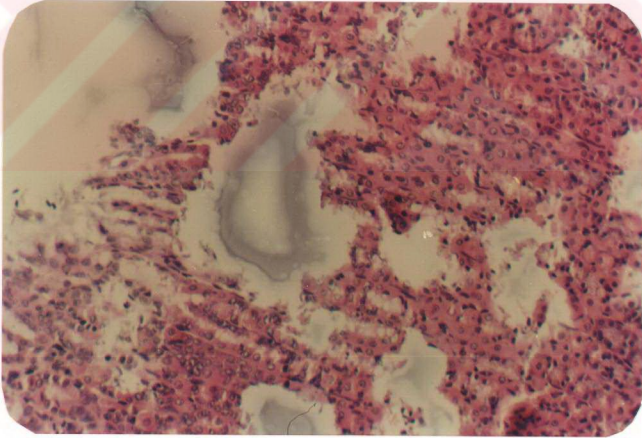
Grafik 5. Glandular mide submukoza degranüle mast hücre oranının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi



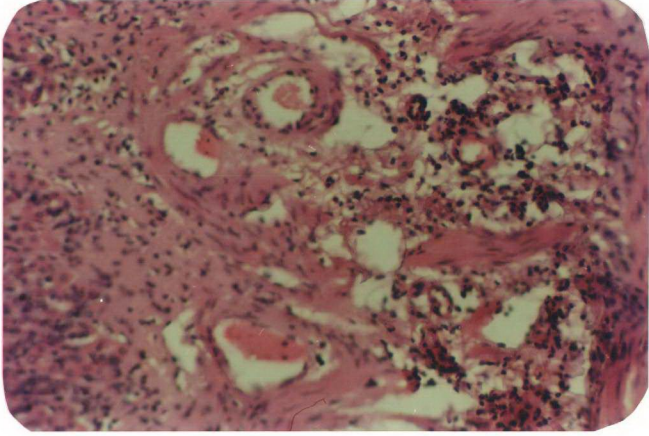
Grafik 6. Submukoza degranüle mast hücre oranının etanol konsantrasyonu ile ilişkisi



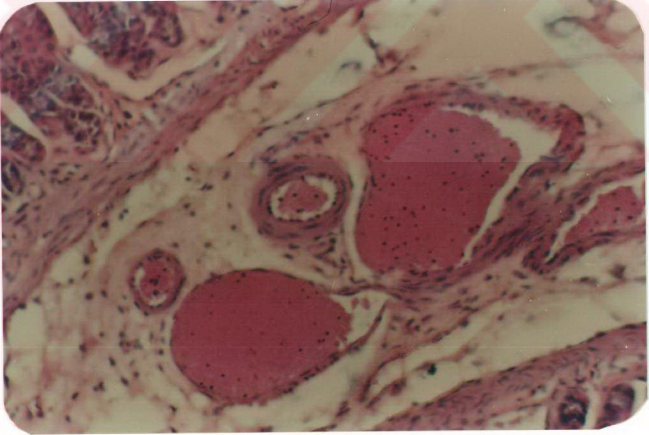
Resim 1. Büyük kurvaturadan açılmış, III. gruba ait rat midesi. Glandular kısımda hemorajiler görülmekte.



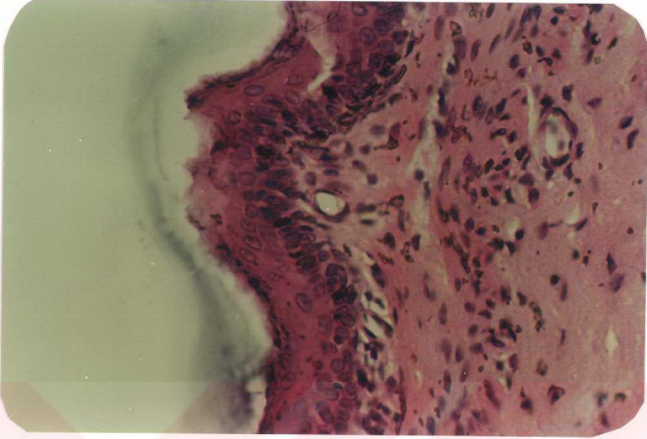
Resim 2. III. gruba ait ratın mide fundusu. Mukozal erozyonlar görülmekte.
.Hematoksilen-Eosin, mikroskopik büyütme (MB) : X200



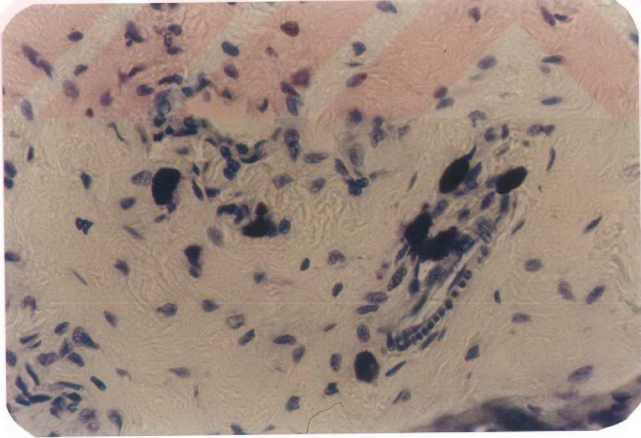
Resim 3. II. gruba ait rat midesi antrumu. İltihabi hücre infiltrasyonu, submukozasında ödem ve damarlarda hafif hiperemi. Hemotoksilen-Eosin, MB : X200



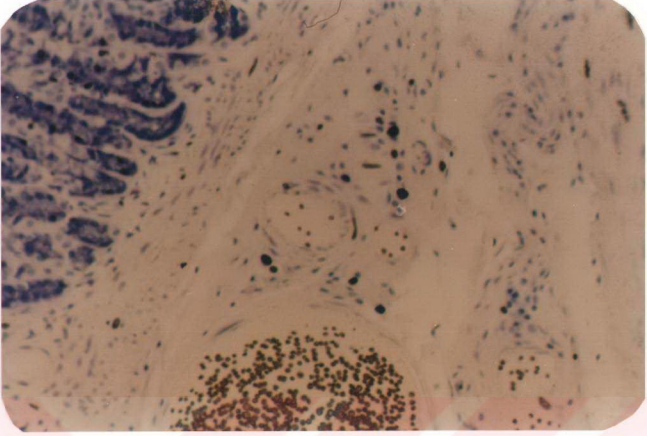
Resim 4. III. gruba ait rat mide fundusu. Damarlarda ileri derecede hiperemi ve submukozada ödem görülmekte. Hematoksilen-Eosin, MB: X200



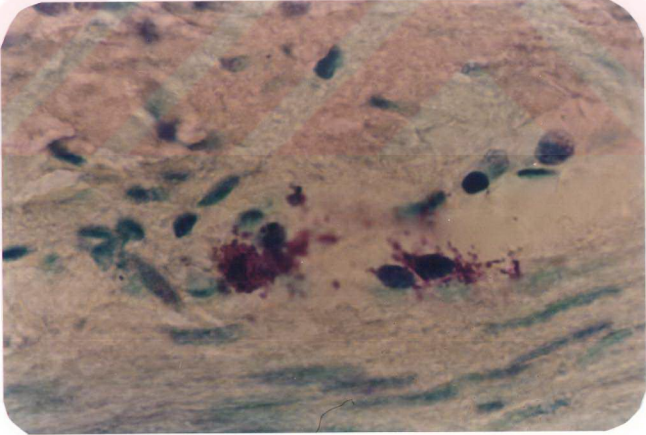
Resim 5. Ön mide çok katlı epitelinde erozyon(II.grup). Hematoksilen-Eosin, MB: X400



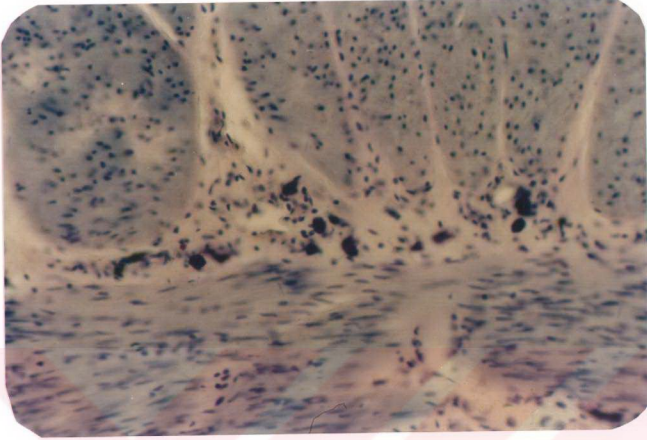
Resim 6. Granülle dolu BDMH leri. Toluidin mavisi, MB: X200



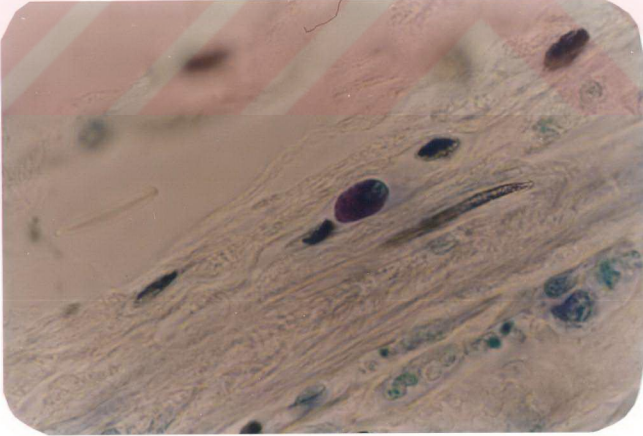
Resim 7. Kan damarları etrafındaki mast hücreleri. Toluidin mavisi, MB : X200



Resim 8. Degranüle BDMH leri. Toluidin mavisi, X1000



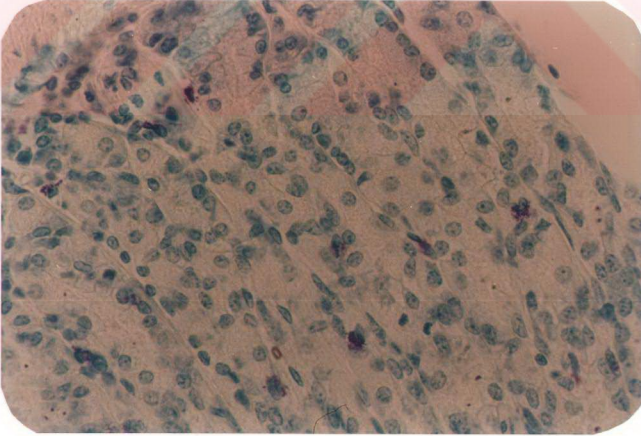
Resim 9. İki kas tabakası arasındaki BDMH leri. Toluidin mavisi, MB : X1000



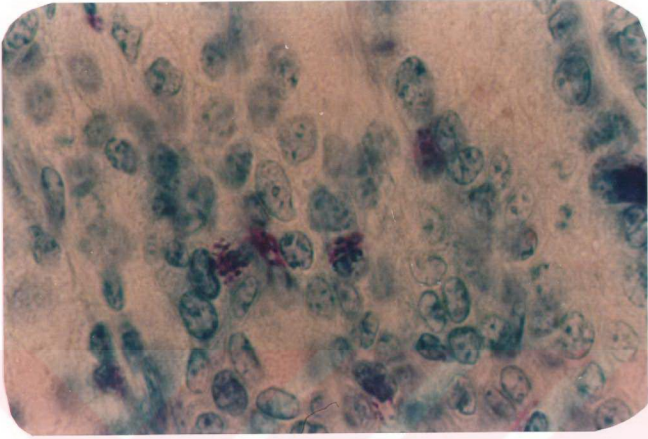
Resim 10. Bağ dokusu mast hüresi. Toluidin mavisi, MB : X1000



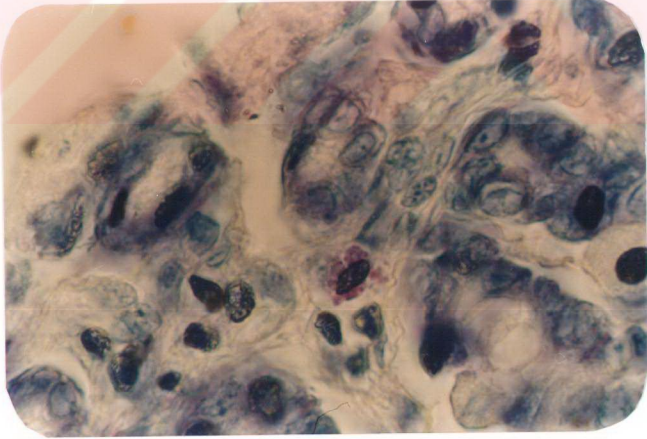
Resim 11. Bağ dokusu mast hücreleri. Toluidin mavisi, MB : X1000



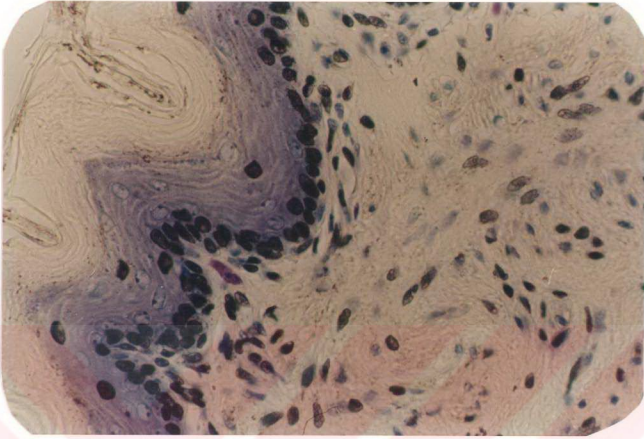
Resim 12. Mukozal mast hücreleri. Toluidin mavisi, MB : 400



Resim 13. Mukozal mast hücreleri. Toluidin mavisi, MB : X400



Resim 14. Mukozal mast hücresi. Toluidin mavisi, MB : X1000



Resim 15. Rat ön midesinde BDMH si. Toluidin mavisi, MB : X400

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gastrointestinal sistem mast hücrelerinin yoğun olarak buldukları yerlerden biridir. Buradaki mast hücrelerinin fizyolojik veya patolojik birçok olaya karıştıkları ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol aldıkları bilinir.

Günümüzde araştırmacıların deneysel ülser oluşturmak için sıklıkla başvurdukları modellerden birisi oral veya intragastrik etanol verilmesidir. Bu çalışmada etanolün mide mast hücrelerini nasıl etkilediği araştırıldı.

Etanolün %25 in üzerindeki konsantrasyonlarda mide mukozasında hasar oluşturmaya başladığı bildirilmişse de(142), Mizui ve Dateuchi(96) tipik lezyonların ancak %40 ın üstündeki konsantrasyonlarda oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Özellikle vasküler lezyonların oldukça erken dönemde oluşmaya başladığı(108) bilinirse de Galli ve arkadaşları(46) lezyonların maksimal genişliğe ancak bir saatte eriştiğini rapor etmişlerdir. Belli bir standart oluşturabilmek için diğer araştırmacıların metodlarına bağlı kaldık(17,96,99,140) ve mideyi etanolün verilmesinden bir saat sonra çıkardık.

Bütün deney gruplarında mukozal erozyonlar ve submukozada ödem, hiperemi, iltihabi hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik bulgular elde ettik. Bu bulgular birçok araştırmacının bildirdiği lezyonlara uyuyordu(67,96,99,101,118).

Oluşan hasarın şiddeti ile etanol konsantrasyonu arasında paralellik gözledik. Bu gözlemimiz Cho ve Ogle(17) gibi etanol konsantrasyonu arasında paralellik olduğunu söyleyen araştırmacıları(46) destekliyordu.

Etanol genel olarak mide mast hücrelerinin degranülasyonuna ve sayıca azalmalarına sebep oldu.

Beck ve arkadaşları(7) oral verilen %40 lık etanolün hem MMH hemde BDMH sayısını önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir. Howard ve arkadaşları(55) absolu etanolün midenin mukoza ve submukozasındaki mast hücrelerini degranüle ederek sayılarını eşit şekilde azalttığını rapor etmişlerdir.

Diel ve arkadaşları(33) etanolun yaptığı MMH degranülasyonunun hemorajik lezyon sahalarıyla ilişkili olduğunu bildirmektedirler.

Bu çalışmada fundus submukozasındaki mast hücre azalması, antrum submukozasındakinden daha fazlaydı($p<0.05$). Halbuki fundus ve antrum mukozaları arasında böyle bir fark yoktu.

Antrum submukozasının %50 lik etanola verdiği cevap istatistiki olarak anlamlı değildi(Tablo 2., Grafik 2.).

Taranan literatürlerde etanolun midenin muskular tabakası mast hücrelerini nasıl etkilediği ile ilgili bilgiye rastlanamadı. Genel olarak peptik ülser patogenezinde, özellikle mukozal mast hücrelerinin önemli olduğuna inanılır. Çalışmalarda muskular tabaka mast hücreleri üzerinde çoğu kez durulmaz. Bununla beraber Mashhadani ve arkadaşları(88) soğuk stresi ile mide ülseri oluşturdukları ratlarda, glandular mide duvarının mukoza ve submukoza mast hücreleri yanında muskular tabaka mast hücrelerinde azalmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada glandular midede muskular tabaka mast hücreleri azalmıştı($p<0.05$). Ancak bu azalma mukoza veya submukozadaki kadar belirgin değildi. Ön mide muskular tabakasındaki azalma ise istatistiki olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Bu farklılık ön midenin çok katlı epitelinden dolayı etanola karşı kendini daha iyi koruyabilmesiyle ilişkili olabilir. Nitekim ön midede hasarın şiddeti de daha azdı(Resim 5).

Mukozadaki mast hücre degranülasyonu özellikle III.grupta belirgindi.

Glandular mide submukozasındaki degranülasyon, ön midenin submukozasına göre daha fazlaydı. Bu netice bize glandular midenin etanola karşı daha duyarlı olduğunu ima eder.

Etanola bağlı mide hasarlarının gelişmesindeki mekanizma halen tartışmalıdır(108). Olayın vasküler permeabilite artışı ile başladığı farzedilir. Vasküler değişiklikler ödem, infiltrasyon ve hemorajik lezyonlardan önce, oldukça erken safhada

görülür(136). Vasküler zedelenmeye etanol direk sebep olabileceği gibi, etanolun stimülasyonu ile salgılanan endojen mediatörlerde (histamin, serotonin, kateşolaminler gibi) sebep olabilirler.

Anderson ve arkadaşları(2) etanolun oluşturduğu lezyonlarda daha çok MMH lerinden salınan histamini suçlarlar. Takeuchi ve arkadaşları(140) etanolla hasara uğrayan glandular mukozada önemli miktarda histamin salındığını gösteren bulgular ortaya koymuşlardır.

Cho ve arkadaşları(21) etanolun nekrotizan etkisinin, glandular mukoza proteinlerini denatüre etmesiyle ve çinko sülfatın koruyuculuğunu, lizozomal enzimlerin sızmasını inhibe etmesiyle açıklarlar.

Patogenezde kolinerjik sisteminde önemli rolü var gibi gözükmektedir. Vagotominin mide mast hücre sayısını azalttığı bildirilmiştir(86). Cho ve Ogle(20) reserpin verdikleri ratlarda kolinerjik aktivasyonla mast hücre degranülasyonu ve mide ülserleri oluştuğunu rapor ettiler. Yine aynı araştırmacılar(17) etanolun mide mast hücrelerine direk granülasyon yapıtıcı etkisini, mide duvarındaki ganglionik nikotonik reseptörleri stimüle ederek oluşturabileceğini söylemişlerdir.

Matter ve arkadaşları(89) mast hücre degranülasyonunun, mast hücre poliferasyonunu stimüle edebileceğine dikkatleri çekerler.

Mutant W/W^v farelerde nekrotizan ajanlarla, normal farelerden daha az olmakla birlikte, gastrik lezyonlar oluşturabilmesi ve hatta bu mast hücrelerinden yoksun farelerde spontan ülserlere rastlanabilmesinden dolayı "peptik ülser oluşumu için mast hücre mevcudiyetine gerek vardır" denememektedir. Bununla beraber yukarıda zikrettiğimiz birçok otör, etanola bağlı mide hasarlarında mast hücrelerinin rolü olduğunu çeşitli delillerle öne sürerler. Bizim çalışmamızda bu görüşleri desteklemektedir.

Etanolun çeşitli konsantrasyonlarının uygulandığı, mukoza histamin seviyeleri ve mide lümeni pH ölçümlerininide kapsayan daha ileri çalışmalar konuya daha fazla ışık tutacaktır.

6.ÖZET

Bu çalışmada etanolun mide duvarı mast hücrelerini nasıl etkilediği araştırıldı. Bu gaye için kırk adet erkek albinorat kullanıldı.

Ratlar dört gruba ayrıldı. Yirmi saat aç bırakılan ratlar, eter anestezisi altında kontrol grubuna 1 ml distile su, deney gruplarına %50, %75 ve %96 lık konsantrasyonlarda 1 ml etanol nasogastrik sondayla verildi. Bir saat sonra, mide çıkarıldı. Ön mide, glandular mide antrumu ve glandular mide fundusu olmak üzere üç kısma ayrıldı. Carnoy solüsyonu ile tesbit edildi. Beş mikrometre kalınlığında alınan doku kesitleri hematoksilin-eosin ve toluidin mavisi ile boyanarak incelendi.

Bütün deney gruplarında mukoza erozyonları, submukozada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu, submukoza ve seroza damarlarında hiperemi görüldü. Hasarın şiddeti etanol konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artıyordu.

Toluidin mavisi ile mast hücreleri koyu menekşe-mor renge görüldü. Daha seyrek granül içerenlerde granüller kırmızımsı-mor, çekirdek mavi olarak seçiliyordu.

Her üç anatomik bölgeninde mukoza, submukoza ve muskular tabakalarındaki mast hücreleri sayısal olarak değerlendirildi. Ön mide muskular tabakası dışındaki bütün bölgelerde etanol konsantrasyonu arttıkça toplam mast hücre sayısının azaldığı gözlemlendi. Bütün bölgelerde etanol konsantrasyonu arttıkça degranüle mast hücre oranı ise artıyordu.

Bu çalışmada; etanola bağlı mide hasarlarında mast hücrelerinin rol oynadığını morfolojik delillerini ortaya koymaya çalıştık.

7. SUMMARY

THE EFFECTS OF ACUTE ETHANOL INTAKE ON GASTRIC MAST CELLS OF RATS

In this thesis, it was investigated that how ethanol affects on mast cells of stomach wall. For this purpose, 40 male Albino rat were used.

The rats were divided into four groups. After 20 hours of fasting, control group was given 1 ml of distilled water, and study group 1 ml of ethanol in the percentage of 50,75 and 96 by nasogastric tubes. One hour later, the stomachs of rats were excised and separated into three parts as forestomach, glandular antrum and glandular fundus. They all were fixed with Carnoy solution. Five micrometer sections were taken and stained with hematoxylin-eosin and toluidin blue solutions, and investigated.

Mucosal erosions, submucosal edema, polymorphonuclear infiltration and hyperemia in the vessels of submucosa and serosa were seen in all study groups. The severity of damage were parallel to the concentration of ethanol used.

The mast cells were stained dark violet with toluidin blue. In the mast cells including few granules, the granules were seen as reddish-violet and nuclei were blue.

In mucosa, submucosa and muscular layer belonging to three anatomical regions of stomach, the mast cells were evaluated. All layers except for forestomach muscular layer showed a decreasing number of mast cells, the rate of degranulated mast cells increased parallel to the increased concentrations of ethanol in all regions.

In the study, we tried to reveal the morphological evidences of mast cells in ethanol-induced stomach injuries.

8. LİTERATÜR

1. Alcalde, E., Marcos, R., Bra, H., Martin, A., Serrano, S. y Garcia, P. (1991) Modificaciones de la degranulación mastocitaria en la submucosa gástrica de la rata tras vagotomía truncular a corto, medio y largo plazo, *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 80, 295-299.
2. Anderson, K., Mattsson, H. and Larsson, H. (1990) The role of gastric mucosal histamine in acid secretion and experimentally induced lesions in the rat, *Digestion*, 46, 1-9.
3. Andrew, A. and Rawdon, B. B. (1987) The embryonic origin of connective tissue mast cells. *J Anat.*, 150, 219, 227.
4. Arisawa, T., Nakazawa, S., Asai, J., and Tsukamoto, Y. (1989) Histological evaluation of mast cells in rat gastric mucosal lesions induced by compound 48 / 80., *Digestion*, 43, 87 - 97.
5. Atalay, F. (1986) Sıçanlarda stres ülserlerine verapamilin etkisi, *Uzmanlık Tezi*, H.Ü. G. Cerrahi ABD. Ankara.
6. Aykaç, İ. (1977) "Histolojik ve Histoşimik Boya Teknikleri", Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum.
7. Beck, P. L., Morris, G. P. and Wallace, J. L. (1989). Reduction of ethanol-induced gastric damage by sodium cromoglycate and FPL - 52694. Role of Leukotrienes, prostaglandins and mast cells in the protective mechanism, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67, 287-293.
8. Befus, D., Goodacre, R., Dyck, N., and Bienenstock, J. (1985) Mast cell heterogeneity in man, *Innt. Archs. Allergy. Appl. Immun.*, 75, 232 - 236.
9. Befus, A. D., Pearce, F. L., Gauldie, J., Horsewood, P. and Bienenstock, J. (1982) Mucosal mast cells. I. Isolation and functional characteristics of rat intestinal mast cells, *J. Immunology*, 128, 6, 2475 - 2480.

10. Beil, A.R., Mannix, H. and Beal, J.M. (1964) Massive upper gastrointestinal hemorrhage after operation, *Am. J. Surg.*, 108, 324-331
11. Bienenstock, J., Befus, D., Denburg, J., Goto, T., Lee, T., Otsuka, H. and Shanahan, F. (1985) Comparative aspects of mast cell heterogeneity in different species and sites. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immun.*, 77, 126-129
12. Bienenstock, J., Befus, A.D., Pearce, F., Denburg, J. and Goodacre, R. (1982) Mast cell heterogeneity: derivation and function, with emphasis on the intestine, *J. Allergy Clin. Immun.*, 70, 6, 407-412.
13. Boyd, E.J., Wilson, J.A., Wormsley, K.G., Richards, M.H. and Langman, M.J. (1985). Effects of a mast cell stabiliser on human gastric secretion, *Agents Actions*, 16, 462-467.
14. Bulbena, O., Masana, N., Ramis, S., Abdalla, S., Peres, R. and Piques, J.M. (1991) Mast cells in the rat gastric mucosa are not primarily responsible for PGD₂ generation, *Prostaglandins*, 41, 4, 383-393.
15. Carr, K.E. and Toner, P.G. (1982) "Cell Structure", Third ed., Churchill Livingstone Edinburg, London.
16. Chiasson, R.B. (1984) "Laboratory anatomy of the white rat" Third ed., W.M.C. Brown Company Publishes, Dubuque, Iowa.
17. Cho, C.H. and Ogle, C.W. (1991) Cholinceptor blockers protect against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats, *Pharmacology*, 43, 304-309.
18. Cho, C.H. and Ogle, C.W. (1990) Paracetamol potentiates stress-induced gastric ulceration in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, 42, 505-507.
19. Cho, C.H., Fong, L.Y., Ma, P.C. and Ogle, C.W. (1987) Zinc deficiency: Its role in gastric secretion and stress-induced gastric ulceration in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 26, 293-297.

20. Cho, C.H., Ogle, C.W. and Dai,S.(1985) A study on the aetiology of reserpine ulceration and the antiulver action of solcoseryl in rat stomach , J.Pharm. Pharmacol., 37,823-825.
21. Cho. C.H., Ogle.C.W. Wong. S.H. and Koo, M.W.L. (1985). Effect of zinc sulphate on ethanol-and indomethacin-induced ulceration and changes in prostaglandin E₂ and stamine levels in the rat gastric glandular mucosa,, digestion,32,288-295.
22. Clarck. G.(1981) "Staining Procedurs" Williams and Wilkins, Baltimore.
23. Colton, D.G.; Reiffenstein, J.C.and Buynis .,J.P.(1985). BMY-26517-31, a mast stabilizer with cytoprotective properties(Abstrrtact) Gastroenterology, 88,5,1354.
24. Corpron,R.E. (1967) The ultrastructure of the gastric mucosa in normal and hypophysectomized rats, Am.J.Anat.,118,53-90.
- 25.Crowle, P.K.and Reed,N.D.(1984)Bone marrow origin of mucosal mast cells, Int. Archs.Allergy Appl.Immun.,73,242-247.
26. Çakır,C.(1988) Sıçanlarda stres ülserlerine ranitidin ve diazepamın etkileri, Uzmanlık tezi, H.Ü.Genel Cerrahi ABD., Ankara.
27. Çalışlar, T.(1978) "Labarotuvur Hayvanları Anatomisi" Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara .
28. Davenport, H.W. (1975). The gastric mucosal barrier, Mayo. Clin. Proc., 50,550-511.
29. Davenport. H.W. (1967) Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa, Proc. Soc. Exp.Biol. Med., 126,657-662.
30. Derelanko,M.J. (1990) Gastric mucosal protection with B-phenylethylamine and other sympathomimetic amines against absolute ethanol in the rat, Dig.Dis.Sci.,35,769-773.

31. Desmond,A.M.and Reynolds.K.W.(1972)Erosive gastritis : Its diagnosis, management and surgical treatment, Br.J.Surg., 59,5-13.
32. Diel, F and Szabo,S.(1986) Dose - dependent effects of linear and cyclic somatostatin on ethanol-induced gastric erosions : The role of mast cells and increased vascular permeability in the rat, Regul.Pept.,13,235-243.
33. Diel,F.,Borck,H. and Hosenfeld,S.(1986) Effects of somatostatin on ethanol-induced gastric erosions in the rat : role of mast cells, Agents. Actions., 18,273-275.
34. Dollberg,L.,Gurevitz,M.and Freier,S.(1980).Gastrointestinal mast cells in health and in coeliac disease and other conditions, Archives Disease Childhood, 55,702-705.
35. Dvorak,A.M., Schleimer,R.P.and Linchtenstein,L.M.(1987) Morphologic mast cell cycles, Cellular Immunology, 105,199-204.
- 36.Dvorak,A.M.,Galli,S.J.,Schulman,E.S.,Linchtenstein,L.M.and Dvorak, H.F. (1983) Basophil and mast cell degranulation : Ultrastructural analysis of mechanisms of mediator release, Federation Proceedings,42,8,2510-2514.
37. Elsmann,B.and Heyman,M.R. (1970) Stress ulcers - a continuing challenge, N.Engl.J.Med. , 282,372-374.
38. Enerback.L (1987) Mucosal mast cells in the rat and in man, Int.Archs.Allergy Appl. Immun.,82,249-255.
39. Enerback,L.(1966) Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 1.Effects of fixation, Acta path et. microbiol. Scandinav.,66,289-302.
40. Enerback,L.(1966) Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 3.Reactivity towards compound 48 / 80, acta Path. et. Microbiol.Scandinav.,66,313-322.
- 41.Enerback, L., Pipkorn,U.,Aldenborg.F. and Wingren,U.(1989)Mast cell heterogeneity in man : Properties and function of human mucosal mast cells, In "mast cell and basophil differentiation and function in health and disease", ed.S.J. Galli and K.FAusten, 27 Raven Press Ltd.,New York.

42. Enerback,L.,Pipkorn, U.and Olofsson,A.(1986) Intraepithelial migration of mucosal mast cells in hay fever. Ultrastructural observations, *Int. Archs.Allergy Appl.Immun.*,81,289-297.
43. Escolar, G. and Bulbena,O.(1989) Zinc compounds, a new treatment in peptic ulcer, *Drugs Exp.Clin.Res.*,15,83-89.
44. Flowers,R.S., Kyle, K.and Hoerr,S.D.(1970) Postoperative hemorrhage from stress ulceration of the stomach and duodenum, *Am.J.Surg.*,119,632-636.
45. Foschi,D.,Murandi,E.,Costoldi, L.and Del Soldato,P.(1985) Comparison of the gastric cytoprotective properties of vagotomy, atropine, ranitidine and PGE₂ in rats (Abstract), *Dig.Dis.Sci.*,30,4,375.
46. Galli,S.J.,Wershil,B.K.,Bose,R.,Walker, P.A.and Szabo,S.(1987)Ethanol-induced acute gastrich injury in mast cell-deficent and congenic normal mice,*Am.J.Pathol.*,128,1,131-140.
47. Galli,S.J.,Bose,R.and Szabo,S.(1985) Mast cell-dependent augmentation of ethanol-induced acute gastric damage in mice(Abstract)*Dig.Dis.Sci.*,30,4,375.
48. Galli,S.J.,Dvorak,A.M.,Marcum,J.A.,Ishizaka,T.,Nabel,G.,Simonion,H.B.Pyne,K.,Goldin,J.N.,Rosenberg,R.B.,Cantor,H.and Dvorak,H.F.(1982) Mast cell clones: A model for the analysis of cellular maturation,*J.Cell Biology*,95,435-444.
49. Gleich,G.J.(1989) Eozinophils and mast cells,*J.Allergy and Clinical Immunology*,84,6,1024-1027.
50. Gyries,K,Hermeecz,I. and Knoll,J.(1989) The effect of some anti-ulcer agents onthe early vascular injury of gastric mucosa induced by ethanol in rats,*Acta Physiol. Hung.*73,149-154.
51. Hallaç,P.,Dizdaroglu,F.,Aytekin,Y.,Erbengi,T. ve Özkal,E.(1985) Prednisolone ve hyrocortisonun mide mukoza barajı üzerine etkileri,*Haseki Tıp Bülteni*,23,2,135-144

- 52.Hassa,O.81963)"Özel Histoloji Tatbikat Kılavuzu",Ankara Üniversitesi Basımevi,Ankara.
- 53.Heavey, D.J., Ernst, P.B., Stevens, R.L., Befus, A.B., Bienenstock, J.and Austen, K.F.(1988) Generation of leukotriene C₄, Leukotriene B₄ and Prostaglandin D₂ by immunologically activated rat intestinal mucosa mast cells, J.Immunology, 140, 1953-1957.
- 54.Hiatt,R.B. and Katz,L.D.(1962) Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract,Am.J.Gastroenterol.,37,541-545.
- 55.Howard,T.J.,Paasaro,E.and Guth,P.H.(1989) Topical isoproterenol protects the rat gastric mucosa from ethanol-induced injury,J.Surg.Res.,46,640-645.
- 56.Ivey,K.J.(1971) Acute hemorrhagic gastritis: Modern concepts based on pathogenesis,Gut,12,750-757.
- 57.Jagatic,J.,Weiskop,R. and III,H.(1966) A fluorescent method for staining mast cells,Arch.Path.,82,430-432.
- 58.Johnson,A.R.and Erdös,E.G.(1973) Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides, Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,142,1255-1256.
- 59.Junqueira,L.C.,Carneiro,J.and Kelley,R.O.(1992)"Basic Histology",7th.ed.,Prentice-Hall International Inc.,New jersey.
- 60.Kalaycı,Ş.(1970) Dolantının mast hücrelerine etkisinin histokimyasal olarak araştırılması, Doçentlik Tezi, Atatürk Üniversitesi,Erzurum.
- 61.Kaliner,M.A.(1980) Is a mast cell a mast cell? J.Allergy Clin.Immunol.,66,1,1-4.
- 62.Kalkan,S:S.,Çapar,M.,Soylu,R.,Cüce,H. ve Güngör,S.(1991) Mast hücreleri ve rahim içi araç,S:Ü:Tıp Fak.Dergisi,7,2,197-202.
- 63.Kalkan,S.S.,Soylu,R.,Cüce,H.ve Vural,Ö.(1991) Fertilizasyondan sonra erken dönemde uterus mast hücre sayısı,S.Ü.Tıp Fak.Dergisi,7,3,303-305.

64. Kalkan, S.S., Soylu, R., Güngör, S., Cüce, H. ve Büyükmumcu, M.(1991) Gebe postpartum rat uterusunda mast hücre sayısı, S.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 7,3,317-320.
65. Kanakura, Y., Sonoda, S., Nakano, T., Fujita, J., Kurro, A., Asai, H. ve Kitamura, Y.(1987) Formation of mast-cell colonies in methylcellulose by mouse skin cells and development of mucosal-like mast cells from the cloned cells in the gastric mucosa of W/W^v mice, Am.J.Pathol., 129,1,168-176.
66. Kanturek, S.J., Brzozowski, T. and Radecki, T.(1983) Protective action of omeprazole, a benzimidazole derivative, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. Digestion, 27,159-164.
67. Karmeli, F., Eliakim, R., Okan, E. and Rachmilewitz, D.(1991) Gastric mucosal damage by ethanol is mediated by substance P and prevented by ketotifen, a mast cell stabilizer, Gastroenterology, 100,1206-1216.
68. Kayaalp, O.(1981) "Tıbbi Farmakoloji", ikinci baskı, Nüve matbaası, Ankara.
69. Kitamura, Y., Sonoda, T., Nakano, T., Hayashi, C. and Asain, H.(1985) Differentiation processes of connective tissue mast cells in living mice, Int. Arch. Allergy appl. Immun, 77,144-150.
70. Kitamura, Y., Matsuda, H. and Hatanaka, K.(1979) Clonal mature of mast-cell clusters formed in W/W mice after bone marrow transplantation, Nature, 281,154-155.
71. Kitamura, Y., Shimada, M., Go, S., Matsuda, H., Hatanaka, K. and Seki, M.(1979) Distribution of mast-cell precursors in hematopoietic and lymphopoietic tissues of mice, J. Exp. Med., 150,482-490.
72. Kitamura, Y., Hatanaka, K., Murakami, M. and Shibata, H.(1979) Presence of mast cell precursors in peripheral blood of mice demonstrated by parabiosis, Blood, 53,6,1085-1088.
73. Kitamura, Y., Go, S. and Hatanaka, K.(1978) Decrease of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation, Blood, 52,2,447-452.

74. Kobayashi, T., Nakano, T., Asai, H., Yagi, Y., Kojima, S. and Kitamura, Y. (1986) Formation of mast cell colonies in methylcellulose by mouse peritoneal cells and differentiation of these cloned cells in both the skin and the gastric mucosa of W/W^v mice, *J. Immunology*, 136, 4, 1378-1384.
75. Koenig, H. (1965) Intravital staining of lysosomes and mast cell granules by tetrazolium salts, *Letters to the Editor*, 15, 411-413.
76. Krüger, P. G. (1984) Morphology of normal and secreting mast cells, *Acta Otolaryngol.* (Stockh) Suppl, 414, 118-123.
77. Kural, Ş. ve Doğuer, S. (1951) "Evcil hayvanların comparativ myologie'si", Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
78. Lacy, E. R. and Ito, S. (1982) Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin, *Gastroenterology*, 83, 619-625.
79. Lagunoff, D. (1972) Vital staining of mast cells with ruthenium red, *J. Histochemistry and cytochemistry*, 20, 11, 938-944.
80. Leeson, T. S., Leeson, C. R. and Paparo, A. A. (1988) "Text Atlas of Histology", W. B. Saunders, Philadelphia.
81. Lemanske, R. F., Atkins, F. M. and Metcalfe, D. D. (1983) Gastrointestinal mast cells in health and disease, Part II., *J. Pediatrics*, 103, 343-350.
82. Lewer, W. F. and Schaumburg-Lever, G. (1990) "Histopathology of the skin", 7th ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia.
83. Lichtig, C., Haim, S., Hammel, I. and Friedman-Birnbaum, R. (1980) The quantification and significance of mast cells in lesions of Behçet's disease, *British J. Dermatology*, 102, 255-258.

84. Lundell, L., Rosengren, E., Sundell, G. and Wingren, U. (1987) Effect of high-dose omeprazole administration on histamine storage and formation in canine gastric mucosa, *Digestion*, 37, 129-134.
85. Mangham, D.C. and Newbold, K.M. (1989) Mucosal mast cells in reflux gastritis and chronic (type B) gastritis, *Histopathology*, 15, 531-535.
86. Marcos, R., Alcalde, E. and Brea, H. (1992) Post-vagotomy variations of gastric mucosal mast cells in the rat, *J. Exp. Pathol.*, 6, 107-114.
87. Marshall, J.S., and Bienestock, J. (1990) Mast cells, *Spring Semin. Immunopathol.*, 12, 191-202.
88. Mashhadani, W.M., Karim, K.H., Taie, R.I. and Zahawi, H.M. (1991) Nifedipine versus cimetidine in prevention of stress-induced gastric ulcers in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 192, 117-121.
89. Matter, S.E., Bhatia, P.S. and Miner, P.B. (1990) Evaluation of antral mast cells in nonulcer dyspepsia, *Dig. Dis. Sci.*, 35, 11, 1358-1363.
90. Melman, S.A. (1987) Mast cells and their mediators, *Int. J. Dermatol.*, 26, 6, 335-343.
91. Menguy, R.B. (1966) Gastric mucosal injury by aspirin, *Gastroenterology*, 51, 430-432.
92. Menguy, R., Desbaillets, L. and Masters, F.Y. (1974) Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa, *Gastroenterology*, 66, 46-56.
93. Michel, L., Arock, M., et Dubortret, L. (1992) Le mastocyte et son exploration. Données recentes, *Pathol. Biol. Paris*, 40, 147-159.
94. Miller, H.R., Huntley, J.F., Newlands, G.F., Mackellar, A., Lammas, D.A. and Wakelin, D. (1988) Granule proteinases define mast cell heterogeneity in the serosa and the gastrointestinal mucosa of the mouse. *Immunology*, 65, 559-566.

95. Miller, H.R.P. and Jarret, W.F.H. (1971) Immune reactions in mucosa membranes, I. Intestinal mast cell response during helminth expulsion in the rat, *Immunology*, 20, 277-288.
96. Mizui, T. and Doteuchi, M. (1983) Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats, *Japan J. Pharmacol.*, 33, 939-945.
97. Mohri, K., Reimann, H.J., Lorenz, W., Troidl, H. and Weber, D. (1978) Histamine content and mast cells in human gastric and duodenal mucosa, *Agents and Actions*, 8, 4, 372-375.
98. Myhre, E. and Norway, O. (1960) Regeneration of the fundic mucosa in rats, *Arch. Pathol.*, 70, 476-485.
99. Nakagawa, M. and Okabe, S. (1987) Lack of cytoprotection by acetaminophen against ethanol, HCl-ethanol and HCl-aspirin induced gastric mucosal lesions in rats, *Japan J. Pharmacol.*, 43, 469-472.
100. Nicol, A.K., Thomas, M. and Wilson, J. (1981) Inhibition of gastric acid secretion by sodium cromoglycate and FPL52694, *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 554-556.
101. Nosalova, V., Zaviacic, M., Jakubovsky, J., Babulova, A. and Polak, S. (1988) Gastroprotective effect of pentacaine: role of mast cells, *Agents Actions*, 23, 283-285.
102. Ogle, C.W. and Cho, C.H. (1989) The protective mechanism of FPL-55712 against stress-induced gastric ulceration in rats, *Agents Actions*, 26, 350-354.
103. Ogle, C.W., Cho, C.H., Tong, M.C. and Koo, M.W. (1985) The influence of verapamil on the gastric effect of stress in rats, *Eur. J. Pharmacol.* 112, 399-404.
104. Ogle, C.W. and Lau, H.K. (1979) Disodium cromoglycate : A gastric antiulcer agent? *European J. Pharmacology*, 55, 411-415.
105. Öner, N.Z. (1979) Stres ülseri oluşumunda preferik mast hücrelerinin katkısı, *Doktora Tezi*, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fak., Ankara.

106. Parsons, M.E. (1985) Histamine and the pathogenesis of duodenal ulcer disease, *Gut*, 26, 1159-1164.
107. Pearce, F.L. (1988) Mast cell heterogeneity : The problem of nomenclature. *Agents Actions*, 23, 125-128.
108. Peskar, B.M. (1991) Role of leukotriene C4 in damage caused by necrotizing agents and indomethacin in the rat stomach, *Gastroenterology*, 100, 619-626.
109. Rağbetli, M.Ç., Özyazıcı, A., Bilgiç, S., Kaplan, S. ve Çiftçi, N. (1990) Mast hücrelerinin ışık mikroskopik düzeyinde incelenmesi, *Ondokuz Mayıs Ü. Tıp Fak.Derg.*, 7, 2, 159-170.
110. Rangachari, P.K. (1975) Histamine release by gastric stimulants, *Nature*, 253, 53-55.
111. Ray, A., Puri, S., Chakravarty, A.k. and Sen, P. (1992) Central histaminergic involvement during stress in rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 30, 8, 724-728.
112. Rees, W.D.W., Rhodes, J., Wheeler, M.h., Meek, E.M. and Newcombe, R.G. (1977) The role of histamine receptors in the pathophysiology of gastric mucosal damage, *Gastroenterology*, 72, 67-71.
113. Reimann, H.J., Lewin, J., Schmidt, U., Wendt, P., Bluemel, G. and Dajani, E.Z. (1987) Misoprostol prevents damage to the gastric mucosa by stabilizing the mast cells, *Prostaglandins*, 33, 105-116.
114. Reimann, H.J., Schmidt, U., Ultsch, B., Sullivan, T.J. and Wendt, P. (1984) Action of FPL 52694 on gastric acid secretion in the healthy human stomach, *Gut*, 25, 1221-1224.
115. Reimann, H.J., Lorenz, W., Fischer, M., Frölich, R. and Meyer, H.J. (1977) Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric mucosa : Prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro. *Agents Actions*, 7, 1, 69-73.

116. Riccardi, V.M. (1987) Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth, *Arch. Dermatol.*, 123, 1011-1016.
117. Riley, J.F. (1959) "The Mast Cells", E and S. Livingstone LTD., Edinburgh.
118. Robert, A., Leung, F.W. and Guth, P.H. (1992) Morphological and functional gastric cytoprotection by prostaglandin in rats receiving absolute ethanol orally, *Gut*, 33, 444-451.
119. Roberts, L.J., Sweetman, B.J., Lewis, R.A., Austen, K.F. and Oates, J.A. (1980) Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis, *N. Eng. J. Med.*, Dec. 11, 1400-1404.
120. Ross, M.H. and Reith, E.J. (1985) "Histology : a text and atlas", Ith. ed. JB. Lippincott Company, New York.
121. Ruitenbergh, E.J., Gustowska, L., Elgersma, A. and Ruitenbergh, H.M. (1982) Effect of fixation on the light microscopical visualization of mast cells in the mucosa and connective tissue of the human duodenum, *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 67, 233-238.
122. Sathiamoorthy, S.S. and Sathiamoorthy, A. (1985) Effect of alcohol-feeding on gastric mucosal mast cell population and gastric tissue histamine concentration in albino rats, *Indian. J. Physiol. Pharmacol.*, 29, 115-118
123. Schmauder-Chack, E.A. and Chock, S.P. (1987) Mechanism of secretory granule exocytosis, *Histochemical J.*, 19, 413-418.
124. Schwartz, L.B. (1989) Heterogeneity of mast cells in humans, in "Mast Cell and Basophil Differentiation and Function in Health and Disease", ed. Galli, S.J. and Austen, K.F., 93-100, Raven Press Ltd., New York.
125. Schwartz, L.B., Metcalfe, D.D., Miller, J.S., Earl, H. and Sullivan, T. (1987) Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis, *N. Eng. J. Med.*, 316, 1622-1626.

126. Selye, H. Jean P. and Cantin, M. (1960) Prevention by stress and cortisol of gastric ulcers normally produced by 48/80, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103, 444-446.
127. Shimada, M., Kitamura, Y., Yokohama, M., Miyano, K., Maeyama, A., Yamatodani, A. and Takahashi, Y. (1980) Spontaneous stomach ulcer in genetically mast-cell depleted W/W^v mice, *Nature*, 283, 662-664.
128. Siheahan, D. G. and Jervis, H. R. (1976) Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances, *Am. J. Anat.*, 146, 103-132.
129. Sonoda, S., Sonoda, T., Nakano, T., Kanayama, Y., Kanakura, Y., Asai, H. and Yanezawa, T. (1986) Development of mucosal mast cells after injection of a single connective tissue-type mast cell in the stomach mucosa of genetically mast cell-deficient W/W^v mice, *J. Immunol.*, 137, 1319-1322.
130. Sonoda, T., Kitamura, Y., Haku, Y., Hara, H. and Mori, K. J. (1983) Mast-cell precursors in various haematopoietic colonies of mice produced in vivo and in vitro, *British J. Haematology*, 53, 611-620.
131. Sonoda, T., Ohno, T. and Kitamura, Y. (1982) Concentration of mast-cell progenitors in bone marrow, spleen, and blood of mice determined by limiting dilution analysis, *J. Cellular Physiology*, 112, 136-140.
132. Soylu, R., Kalkan, S. S., Duman, S. ve Arslan A. (1990) Mast hücreleri, *Optimal Tıp Dergisi*, 3, 1, 35-39.
133. Stechschulte, D. J., Morris, D. C., Jilko, R. L., Stechschulte, D. I. and Dileepan, K. N. (1990) Impaired gastric acid secretion in mast cell-deficient mice, *Am. J. Physiol.*, G41-G47.
134. Strobel, S., Miller, H. R. P. and Ferguson, A. (1981) Human intestinal mucosal mast cells : evaluation of fixation and staining techniques, *J. Clin. Pathol.*, 34, 851-858.
135. Sünbuloğlu, K. ve Sünbuloğlu, V. (1989) "Biyostatistik", 2. bası, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.

136. Szabo, S., Trier, J. S., Brown, A. and Schnoor, J. (1985) Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat, *Gastroenterology*, 88, 228-236.
137. Şeftalioğlu, A. (1966) 48/80 ile stimüle olmuş sıçan inguinal lenf düğümü mast hücrelerinin histokimyasal ve morfolojik değişiklikleri, *Deniz Tıp Bülteni*, 12, 1-20.
138. Takeuchi, K., Nishiwaki, H., Nijda, H. and Okabe, S. (1990) Different effects of cytoprotective drugs on ethanol- and aspirin-induced gastric mucosal injury in pylorus-ligated rats, *Dig. Dis. Sci.*, 35, 2, 178-185.
139. Takeuchi, K., Ueki, S. and Okabe, S. (1986) Mechanisms of antisecretory action of intragastric FBL-52694 : A mast cell stabilizer in anesthetized rats, *Digestion*, 34, 259-267.
140. Takeuchi, K., Nishiwaki, H. and Okabe, S. (1986) Cytoprotective action of mast cell stabilizers against ethanol-induced gastric lesions in rats, *Japan J. Pharmacol.*, 42, 297-307.
141. Takeuchi, K., Ohtsuki, H. and Okabe, S. (1986) Pathogenesis of compound 48/80-induced gastric lesions in rats, *Dig. Dis. Sci.*, 31, 392-400.
142. Takeuchi, K., Nobuhara, Y. and Okabe, S. (1983) Changes in transmucosal potential difference and luminal pH in anesthetized rat stomach after exposure to ethanol, *Japan J. Pharmacol.*, 33, 910-914.
143. Takeuchi, K. and Okabe, S. (1983) Role of luminal alkalinization in repair process of ethanol-induced mucosal damage in rat stomach, *Dig. Dis. Sci.*, 28, 11, 993-1000.
144. Trautmann, M., Peskar, B. M. and Peskar, B. A. (1991) Aspirin-like drugs, ethanol-induced rat gastric injury and mucosal eicosanoid release, *Eur. J. Pharmacol.*, 201, 1, 53-58.
145. Travis, W. D., Li, C. Y., Hoagland, H. C., Travis, L. B. and Bonks, P. M. (1986) Mast cell leukemia : report of a case and review of the literature, *Mayo. Clin. Proc.*, 61, 957-966.

146. Tufan, T., Çetiner, S., Akdeniz, A., Akkuş, M.A. ve Küçükali, İ. (1990) Akut peptik ülser perforasyonlarında mast hücre ve kortisol düzeylerinin etkileri, *Optimal Tıp Dergisi*, 3, 3-7.
147. Wasserman, S.I. (1990) Mast cell biology, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86, 4, 590-593.
148. Wasserman, S.I. (1988) Chemical mediators of inflammation, In "Allergic Diseases from Infancy to Adulthood" Ed. Bierman, C.W. and Pearman, D.S., 2 th ed. 64-74, W.B. Saunders, London.
149. Weiss, L. and Greep, R.O. (1977) "Histology", Mc Graw-Hill Book Company, New York
150. Widemar, L., Hellstrom, S., Stenfors, L.E. and Bloom, G.D. (1986) An overlooked site of tissue mast cells the human tympanic membrane, *Acta Otolaryngol.*, 102, 391-395.
151. Zucker-Franklin, D., Grusky, G., Hiroyama, N. and Schnipper, E. (1981) The presence of mast cell precursors in rat peripheral blood, *Blood*, 58, 3, 544-551.

9. ÖZGEÇMİŞ

1960 yılında Gaziantep'de doğdum. İlk ve orta tahsilimim Gaziantep'de tamamladım. 1978 yılında Adana Erkek Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl tahsile başladığım Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1985 yılında mezun olduktan sonra değişik kurum ve yerlerde hekimlik yaptım. Bu arada Keşan'da yaptığım askerlik görevimi 31.3.1989 tarihinde tamamladım. 1990 güz döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde doktora eğitimine başladım. Halen Konya Huzurevi Tabibliği görevini yürütmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.

Mehmet YÜNCÜ



10. TEŞEKKÜR

Bu alıŐma sűresince, yardım ve ilgilerini esirgemeyip, daimi desteklerini sűrdüren danıŐman hocam sayın Prof.Dr.Hasan CŪCE'ye, hocalarım Prof.Dr.Refik SOYLU, Doç.Dr.Serpil KALKAN ve Doç.Dr.Selçuk DUMAN'a teŐekkűrű bir borç bilirim.

Bulguların istatistiki deėerlendirilmesinde, kıymetli vakitlerini ayırıp yardımcı olan S.Ū. Ziraat Fakűltesi űėretim űyesi sayın Yrd.Doç.Dr.Kazım KARA'ya teŐekkűr ederim.