

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOLESTEROLLÜ YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE BESLENEN**  
**SIÇANLARIN MİDE DOKUSUNDA SOMATOSTATİN**  
**SALINIMININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK**  
**BELİRLENMESİ**

**Habibe GÜNDOĞDU**  
**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI**

**2019- Kars**

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Habibe GÜNDOĞDU tarafından hazırlanmış olan “**Kolesterollü Yüksek Yağlı Diyet ile Beslenen Sıçanların Mide Dokusunda Somatostatin Salınımının İmmünohistokimyasal Olarak Belirlenmesi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek **OY...BİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/04/2019

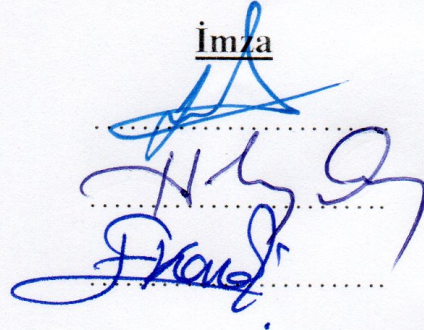
**Adı Soyadı**

**Başkan:** Prof. Dr. Şahin ASLAN

**Üye** : Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

**Üye** : Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

**İmza**



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .... / .... / .... gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç.Dr. Özgür ÇELEBİ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenmenin sıçan mide dokusunda yaptığı değişikliklerin histopatolojik olarak araştırılması ve tıp alanında kullanımı bulunan somatostatin salınımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini aktarıp yol gösteren sabrı ve manevi desteği ile her daim yanımda olan değerli danışmanım Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI'ya, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Şahin ASLAN, katkılarından dolayı Prof. Prof. Dr. Barış SARI, Prof. Dr. Asena Kübra KAPAKİN, Doç.Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ, Doç. Dr. Metin ÖGÜN, Dr. Öğr. Üyesi Sevilay ÖZMEN, Öğr. Üyesi Tuba DEMİRCİ, Dr. Öğr. Üyesi Serpil IŞIK, laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Hasan ASKER, Dr. Öğr. Üyesi Şükran YEDİEL ARAS, Labaratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen YL. Öğr. Gökhan BAYRAKÇI, YL. Öğr Sevda YILMAZ, manevi desteği ve deneyimleriyle her daim yanımda olan arkadaşım Seçil Nazife PARLAK, tüm sıkıntı ve zorluklarımda yanımda olup bugünlere gelmemi sağlayan ailem ve eşim Yıldırım GÜNDOĞDU ve adını yazamadığım emeği geçen herkese çok teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>IV</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>VIII</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. GENEL BİLGİLER</b>	
1. 1. Midenin Histolojik Yapısı.....	2
1. 2. Somatostatin (SST).....	7
1. 3. Kolesterol .....	10
1. 4. Yüksek Yağlı Diyet.....	11
<b>2. MATERYAL ve METOT</b>	
2. 1. Deney Grupları.....	13
2. 2. Canlı Ağırlık Ölçümü.....	14
2. 3. Histolojik İnceleme.....	14
2. 4. İmmünohistokimyasal İnceleme.....	15
2. 5. Biyokimyasal Analiz.....	16
2. 6. İstatiksel Değerlendirmeler.....	16
<b>3. BULGULAR</b>	
3. 1. Canlı Ağırlık Bulguları.....	17
3. 2. Biyokimyasal Bulgular.....	17
3. 3. Histopatolojik Bulgular.....	18
3. 4. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	24
<b>4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>31</b>
<b>5. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>44</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>KISALTMA</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
<b>ABC</b>	Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks
<b>CM</b>	Şilomikronlar
<b>EC hücreleri</b>	Enterokromofrin
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>HCL</b>	Hidroklorik asit
<b>HDL</b>	Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
<b>SST</b>	Somatostatin
<b>LDL</b>	Düşük yoğunluklu lipoproteinler
<b>YYD</b>	Yüksek yağlı diyet
<b>KYYD</b>	Kolesterollü yüksek yağlı diyet
<b>VLDL</b>	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler
<b>WHO</b>	Dünya sağlık örgütü
<b>GH</b>	Büyüme hormonu

**RESİMLER DİZİNİ****Sayfa Numarası**

<b>Resim 1.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Üçlü boyama (Triple).....	19
<b>Resim 2.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu.Fundus bölgesi. H&E.....	19
<b>Resim 3.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. H&E.....	20
<b>Resim 4.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pilorus bölgesi. Üçlü boyama (Triple).....	20
<b>Resim 5.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Üçlü boyama (Triple).....	21
<b>Resim 6.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. H&E.....	21
<b>Resim 7.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pilorus bölgesi. H&E.....	22
<b>Resim 8.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. H&E.....	22
<b>Resim 9.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Üçlü boyama (Triple).....	23
<b>Resim 10.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. H&E.....	23
<b>Resim 11.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.....	25
<b>Resim 12.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.....	25
<b>Resim 13.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.....	26

<b>Resim 14.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	26
<b>Resim 15.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	27
<b>Resim 16.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	27
<b>Resim 17.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	28
<b>Resim 18.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus Bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	28
<b>Resim 19.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu.Kardiya bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	29
<b>Resim 20.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	29
<b>Resim 21.</b> KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus Bölgesi. Somatostatin immünreaktivitesi.....	30
<b>Resim 22.</b> Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Negatif kontrol.....	30

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa Numarası</b>
<b>Tablo 1.</b> SSTR analogları ve lokalizasyon yerleri.....	8
<b>Tablo 2.</b> Hayvanlara verilen yem içeriklerinin (%)'si.....	14
<b>Tablo 3.</b> Gruplar arası canlı ağırlık (g) sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi.....	17
<b>Tablo 4.</b> Gruplar arası biyokimyasal analiz sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi.....	17
<b>Tablo 5.</b> Gruplar arası mide dokusu bölgelerinin SST immünoaktivitesinin yarı kantitatif analizi.....	24



## ÖZET

Bu araştırmada; kolesterollü yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların mide dokusunda somatostatin salınımının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada 16 adet / 40 günlük *Sprague Dawley* cinsi erkek sıçan kullanıldı. Her kafeste dört sıçan olacak şekilde rastgele seçilerek iki gruba ayrıldı. Kontrol Grubu ( $n=8$ ): Bu gruptaki sıçanlara normal beslenme dışında herhangi bir uygulama yapılmadı. Kolesterollü Yüksek Yağlı Diyet Grubu ( $n=8$ ): Bu gruptaki sıçanlara günlük enerji miktarının %65'i tereyağı ve %2 kolesterol karıştırılmış pelet yemi 10 hafta boyunca verildi. Çalışmaya başlamadan önce ve sonra sıçanların canlı ağırlıkları tartılarak biyokimyasal kan değeri için kan örneği alındı. Sıçanlar eter anestezi altında servikal dislokasyon yoluyla ötenazi edilerek mide dokuları %10'luk formaldehit tespit solüsyonuna alındı. Mide dokusunun histolojik yapısını incelemek amacıyla kesitlere H&E boyama, Crossman'ın üçlü boyaması ve somatostatin immünoreaktivitesini belirlemek amacıyla Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleks (ABC) yöntemi uygulandı.

Kolesterollü yüksek yağlı diyetle beslenmenin canlı ağırlığı ve total kolesterol değerini istatistiksel olarak artırdığı gözlemlendi. Somatostatin immünoreaktivitesinin kontrol grubu sıçanların mide dokusu kardiya, fundus ve pilorus bölgelerinde kolesterollü yüksek yağlı diyet grubuna göre daha yoğun olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenmenin mide kanseri tedavisinde ve mide hastalıklarına bağlı komplikasyonların önlenmesi gibi önemli kullanım alanları olan SST salınımı üzerine negatif etkisi olduğu belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Somatostatin, Mide, KYVD.

## SUMMARY

In this study; somatostatin secretion of gastric tissue in rats fed a high fat diet with cholesterol was aimed to determine immunohistochemically.

In this study 16, 40 day old male *Sprague Dawley* rats were used. They were randomly divided into two groups with four rats in each cage. Control Group ( $n=8$ ): The rats in this group only fat with commercial diet. Cholesterol high-fat diet group ( $n=8$ ): In this group, 65% of the daily energy amount of butter and 2% cholesterol mixed pellet feed was given for 10 weeks. Body weights of rats were weighed before and after the study and blood samples were taken for biochemical analyses. Rats were euthanized by sevicel dislocation under ether anesthesia and stomach tissues were taken to 10% formaldehyde fixation solution. In order to investigate the histological structure of gastric tissue, H&E and triple staining was applied. Avidin-Biotin-Peroxidase complex (ABC) method was applied to determine the immunoreactivity of somatostatin.

It was observed that the high fat diet with cholesterol increased the live weight and total cholesterol values statistically. Somatostatin immunoreactivity of the control group of rats in the stomach tissue cardia, fundus and pilorus regions was stronger than cholesterol high-fat diet group. In conclusion, it was determined that fed with cholesterol high-fat diet a negative effect on SST release, which is important in the treatment of gastric cancer and prevention of complications related to gastric diseases.

**Key Words:** Somatostatin, Stomach, Cholesterol, High-Fat Diet.

## 1. GENEL BİLGİLER

Kolesterol, vücut için önemli olan ve mum kıvamındaki yağlı bir maddedir. Vücut kolesterolü kullanarak steroid hormonlar (adrenal korteks hormonu, kortizon) D vitamini ve yağları sindiren safra asidini üretir (Barona 2012). Vücutta kolesterol seviyesinin fazla olması sindirim sisteminde taş oluşmasına neden olur. Arterlerde meydana gelen kolesterol plakları midede kan akışını engeller. Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucu kan lipid değerlerinde artış ve kolesterol seviyesinde anormal değişikliklerin meydana geldiği saptanmıştır (Joo ve ark. 2010).

Sindirim sistemi; vücut tarafından alınan gıdaların sindirimini sağlayan ağızdan başlayıp anüse kadar devam eden ucu açık tüpler sistemidir. Bu sistem gıdaları karbonhidrat, yağ, protein, su, vitamin ve mineraller gibi yapılara ayırarak vücut hücreleri tarafından kullanılabilir hale getirip emilimi sağlar. Gıdaların kullanılmayan kısımlarının vücudun dışına atılmasına yardımcı olur (Bosman ve ark. 2010).

Sindirim sistemi organlarını; ağız, farinks, özefagus, mide, ince bağırsaklar, kalın bağırsaklar ve anüs oluşturur. Ayrıca tükürük bezleri, karaciğer, pankreas ve safra kesesi gibi bu kanalın dışına yerleşik olan ve salgılarını bu kanala akıtarak sindirime yardımcı olan bezler de bu sisteme dahildir (Tortora ve ark. 2008, Zorn ve ark. 2017).

Somatostatinin; pankreasta endokrin sekresyonun (gastrin, sekretin, kolesistokinin, vasoaktif intestinal peptid) ve ekzokrin sekresyonun (gastrik asit ve pepsin) baskılanmasında görev aldığı belirtilmiştir. Gastrointestinal sistemde (GİS) çoğu organda lokalizasyonu bildirilen somatostatin, midenin hemen hemen tüm kısımlarında bulunur ve D hücrelerinden salgılanır (Barnett ve ark. 2003).

Midede parietal hücrelerden hidroklorik asit, prensipal hücrelerden müsin ve G hücrelerinden gastrin salgılanmasını stimüle ederken enterekromoffin (EC) hücrelerden histamin salınımını inhibe eder (Bilen ve ark. 2006).

### 1. 1. Midenin Histolojik Yapısı

Mide, karnın sol üst tarafında J şeklinde bir organ olup karın bölgesinin ilk kısmını oluşturur. Proksimalde özefagusa distalde ise duodenuma bağlıdır (Sheh ve ark. 2013).

Mide, özefagus taslağının kaudalinden köken alır. Sindirim kanalının ön bağırsak kısmından başlayarak tübüler bir yapı şeklinde gelişir ve endoderm kaynaklıdır. Midenin şekli ve pozisyonu, mide duvarının farklı bölümlerinden oluşan farklı büyüme hızına ve komşu organların pozisyonlarından kaynaklanan etkilere bağlı olarak şekillenir (Sümer 2012).

Mide önden mezogastrium ventrale, arkada mezogastrium dorsaleye tutunur. Gelişim ilerledikçe mide uzunlamasına kendi etrafında 90° lik açı ile sağa doğru bir dönüş yapar. Daha sonra sol yüzeyin ventral ve sağ yüzeyin dorsal tarafına doğru ilerler. İkinci dönüş ise dorso-ventral eksen etrafında olur. Midenin yapmış olduğu dönme hareketinin çevresinde bulunan komşu organların yani duodenum, karaciğer ve dalak gibi organların hızlı gelişip devamlı yer değiştirmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Kasıçanaş 2006).

Mide, salgıladığı proteolitik enzimler ve gastrik asit aracılığıyla proteinlerin parçalanmasını sağlayarak ince ve kalın bağırsak tarafından besin maddelerinin kolay emilimini sağlar. Ayrıca midenin salgıladığı gastrik asit, besinlerin mikroorganizma yoğunluğunu azaltarak enfeksiyon gelişmesini önler. Mide mukozası dış etkenlerden pepsin ve HCl salgıları ile korunur. Ayrıca midedeki müsin ve bikarbonat salgısı, hidrofilik

fosfolipidler, hücreler arası sıkı bağlantılar, prostaglandinler gibi yapılar mide mukozasının bütünlüğünün korunmasını sağlar (Brunicardi ve ark. 2005).

Mide anatomik olarak kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilorus olarak 5 kısımda sınıflandırılırken (Joseph ve ark. 2003, Topal 2011, Yeni, 2018) mide bezlerinin yapısal ve işlevsel özellikleri açısından kardiya, fundus ve pilorus olarak 3 şekilde isimlendirilmiştir (Mills 2010).

**Kardiya Bölümü:** Özefagustan mideye giriş kısmı yani özofagusdan hemen sonraki midenin 1/3' lük bölgesidir (Sayek 1996, Mills. 2012).

**Fundus Bölümü:** Kardiyadan sonra gelen kubbe şeklindeki kısımdır. Midede kasılma hareketlerini yavaşça yayarak yiyeceklerin gastrik asit sekresyonları ile karışmasını sağlar. Ayrıca önemli vitaminlerin emilmesine yardımcı olur (Ross ve ark. 1998, Eroschenko ve ark. 2012).

**Pilorus Bölgesi:** Mideden duodenuma besin geçişini kontrol eden sfinkterlerin bulunduğu kısımdır (Eroschenko ve ark. 2012).

Mide tüp şeklinde, içi boşluklu bir organdır. Mide duvarı dıştan içe doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis, tunika seroza ve ya adventisya şeklinde 4 katmandan oluşur (Schoenwolf ve ark. 2014).

**Tunika mukoza**, midede uzunlukları midenin bölgelerine göre değişen plika gastrika (gastrik çukurcuklar) adı verilen kıvrımlar yapar. Mide yiyeceklerle dolu olduğunda ise bu kıvrımlar yassılaştır. Tunika mukoza 3 alt katmandan oluşur. Bunlar; lamina epitelyalis, lamina propriya ve lamina muskularisdir (Junquera ve ark. 1993, Ross ve ark. 1998).

**a) Lamina epitelyalis**

Lamina epitelyalis; özafagusta koruma özelliği gösteren çok katlı non keratinize yassı epitel iken mide de salgı yapma özelliğine sahip yüzeyi ve gastrik çukurcukları örten tek katlı prizmatik epitelden oluşur. Salgılanan mukus, mideyi salgılanan asidin etkisinden korur (Junquera ve ark. 1993).

Epitel hücrelerinin çekirdekleri oval şekilli ve bazale yakın bulunur. Mukus salgı hücrelerinin apikal sitoplazmalarını doldurur (Ekinci 1988, Kierszenbaum. 2006).

**b) Lamina propriya**

Lamina propriya; mide mukozasının en kalın kısmı olup, gevşek bağ dokusundan oluşur. Fibroblast, histiyosit, lenfosit, eozinofil, granulosit, mast hücreleri gibi bağ doku hücreleri ile kollagen, elastik ve retikulum iplikleri içerir. Destek görevi yapan lamina propriya içerisinde gastrik bezler, kapillerler, arteriyoller ve venüller de bulunur (Fawcett ve ark. 1994, Brunicardi ve ark. 2005).

Bulunduğu bölgeye göre bezler;

**Kardiya Bezleri;** kardiya bölgesinde yer alan bezlerdir. Kardiya bezleri boydan boya tek bir hücre tipi içerir fakat fundusa yakın kısımlarda parietal hücreler ve esas hücrelere de rastlanmaktadır (Sayek 1996, Milles 2012).

**Fundus Bezleri;** 5 hücre tipinden oluşur. Bunlar; müköz boyun hücreleri (kollum hücreleri), kök hücreleri, esas hücreler (zimogen, prensipal), parietal hücreler ve endokrin hücrelerdir (Brunicardi ve ark. 2005).

- *Müköz boyun hücreler (Kollum Hücreleri)*, bezin boyun kısmında esas hücreler ve parietal hücreler arasında bulunur. Şekilleri yassı düzensiz ve nükleusları hücrelerin bazaline yakın olarak yerleşmiştir. Kuvvetli PAS pozitif reaksiyon verirler. Ayrıca asit mukusu sentezler ve glikozaminoglikan yönünden zengindirler. Boyun bölgesinde kollum hücreleri arasında az sayıda kök hücelere rastlanır ve bunlar bölünerek yüzey epitelinin yenilenmesi için rezerv oluşturur (Brunicardi ve ark. 2005, Eroschenko ve ark. 2012).
- *Kök hücreler*, bezin boyun kısmında yer alır. Sayıca az ve prizmatik şekilli hücrelerdir. Nükleusları oval ve bazale yakın yerleşmiştir (Ramsey ve ark. 2007). Azda olsa sitoplazmalarında müköz granüller bulunur. Bu hücrelerin müköz boyun hücreleri, parietal, esas ve enteroendokrin hücelere farklılaştıkları bildirilmiştir (Junquera ve ark. 1993)
- *Esas hücreler (zimogen, chief ya da prensipal hücreler)*, fundus bölgesinde bolca bulunan ve müköz boyun hücrelerinden aşağıya doğru gastrik bezin alt kısımlarında yer alan koyu renkli ve düzensiz sıralanan hücrelerdir. Piramidal ve ya kübik şekilli olan esas hücrelerin nükleusu yuvarlak ve bazale yakındır (Saunders 1988). Sitoplazmasında endoplazmik retikulum ve ribozomların fazla olmasından dolayı, histolojik kesitlerde bazofilik boyanırlar. Bu hücrelerden lipaz ve pepsinojen enzimi salgılanır (Greep 1973). Pepsinojen, parietal hücreler tarafından salınan HCl ile birleşerek (pH<5) pepsine dönüşür (Kageyama ve ark. 2000).
- *Parietal hücreler*, kuvvetli asidofilik boyanan iri hücrelerdir. Parietal hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunur. Yuvarlak veya primadal şekilli çekirdeğe sahip bu hücreler günde iki litreye yakın HCL salgılar. Asetilkolin, histamin ve gastrin; HCL sekresyonunu uyaran üç düzenleyici moleküldür (Abraham ve ark. 2005). Parietal hücreler ayrıca intrinsik faktör de salgılar. İntrinsik faktör bir glikoprotein

yapısında olup B12 vitamini ile kompleks yaparak bu vitaminin ileum tarafından emilmesini sağlar (Eroschenko ve ark. 2012).

- *Entero-endokrin hücreler*, sindirim sisteminde mideden kolona kadar epitel içerisinde yoğun olarak bulunan küçük piramidal hücrelerdir. Glanduler mide ve bağırsak kanalın diğer kısımlarında da yer alan entero-endokrin hücrelerle birlikte APUD hücrelerinin bir bölümünü oluşturduğu bildirilmiştir. Gümüş boyaları ve krom tuzları ile gösterildiği belirtilmiştir (Kierszenbaum 2006). Bu hücreler fundus bezlerinde irili ufaklı şekilde bulunurlar ve çoğunlukla da lamina epitelyalinin bazaline yakın kısımlarda yer alırlar. Enteroendokrin hücreler parakrin etkili hücrelerdir. Bu hücreler D hücrelerinden somatostatin, G hücrelerinden gastrin, enterokromaffin (ECL hücreleri) hücrelerinden histamin salgılanmasını uyarır (Catia ve ark. 2008).

**Pilorus bezleri;** yapı olarak kardiya bezlerine benzerler. Pilorus bezleri müköz yapıdadır ve çoğunlukla kuvvetli alkali özellik gösterirler. Pilorusda gastrin salgılayan G hücreleri, serotonin salgılayan enterokromaffin (ECL hücreleri) hücreleri ve az sayıda parietal hücreler ile çok nadir olarak esas hücre bulunur (Schmitz ve ark. 2001, Stacay 2007, William ve ark 2009). Gastrin, parietal hücrelerden asit salgılanmasını uyarır (Sundler ve ark. 1991, Li ve ark. 2000).

### c) Lamina muskularis

Lamina muskularis; lamina propriya ile tunika submukoza arasında yer alan bölgedir (Kierszenbaum 2006). İçte sirküler, dışta longitudinal şekilde yerleşmiş ince düz kas tabakasından oluşur (Çetin 1997). Burada yer alan kas tabakasının, sindirim işlemi sırasında kimusun karıştırılmasında ve sindirilmiş besinlerin ince barsağa doğru itilmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Fawcett ve ark 1994).



**Tunika submukoza**, gevşek bağ dokusu yapısındadır. Kollagen ve az miktarda elastik lifler içerir. Yapısında lenfoid hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerinin yanısıra arterioller, venüller ve venöz pleksuslar bulunur (Junquera ve ark. 1993).

**Tunika muskularis**, içten dışa doğru oblik, sirküler ve longitudinal olmak üzere üç düz kas katmanından oluşur. Sirküler tabaka pilorus bölgesinde kalınlaşır ve pilorus sfinkterini oluşturur (Demirci 2016, Eroschenko ve ark. 2012).

**Tunika seroza**, tunika muskularisden sonra gelen ve peritonun visseral yaprağı ile mideyi en dıştan saran katmandır. Gevşek bağ doku yapısında olan bu katmanı dıştan mezotel hücreleri sarar (Eroschenko ve ark. 2012).

## 1. 2. Somatostatin (SST)

Somatostatin, 1973 yılında ilk kez koyun hipotalamusundan tespit edilmiştir. Pankreas Langerhans adacıklarındaki D hücrelerinden, hipotalamusdan ve enteroendokrin D-hücrelerinden salgılanan bir hormondur (Brazeau ve ark 1973, Raggi ve ark. 2005, Bilen ve ark. 2006, Vockel ve ark. 2011).

Somatostatin molekül ağırlığı 11500 KD ve yapısında 116 aminoasit bulunduran bir prohormondan gelişmiştir. Somatostatin reseptörleri (SSTR); SSTR 1, SSTR 2, SSTR 3, SSTR 4 ve SSTR 5 şeklinde bes analog yoluyla endokrin ve ekzokrin salgılanmasını inhibe eder (Yamasaki ve ark. 2017). Bu reseptörler fonksiyonel olarak guanin nükleotit bağlayıcı (G) proteinle eşleşen Adenilat siklaz, Fosfolipaz C, tirozin fosfataz, Fosfolipaz A2, protein kinaz aracılığı ile her biri farklı bir sinyal sistemi yardımıyla etki gösterir (Vainas 2001, Scarpignato ve ark. 2001).

Somatostatinin 14 ve 28 amino asit içeren iki formu bulunur. SST-14 ve SST- 28 formlarının etki mekanizması aynı olup bazı dokularda baskın olma gücü farklıdır. Hipotalamus, korteks reseptörleri, mide, pankreas adacık hücreleri ve enterik nöronlarda somatostatin 14; ince barsaklar, büyüme hormonu (GH) ve insülin sekresyonu üzerine ise SST- 28 daha baskındır. SST- 28 aminoasit peptit formunun, SST- 14 aminoasitli peptit formundan bir diğer farkıda SST- 28 aminoasit peptit formunun yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Tedavi amaçlı olarak da yarı ömrü daha uzun olan somatostatin analogları tercih edilmektedir (Zarogoulidis ve ark. 2012, Rai ve ark. 2015).

**Tablo 1.** SSTR analogları ve lokalizasyon yerleri (Vainas 2001, Scarpignato ve ark.2001).

SSTR alt türü	Lokalizasyon Yeri
SSTR1	Beyin korteksi, gastrointestinal sistem
SSTR2	Beyin korteksi, hipofiz, böbrek üstü bezi
SSTR3	Beyin, beyincik, hipofiz
SSTR4	Beyin, kalp, pankreas adacıkları
SSTR5	Beyin, hipotalamus, hipofiz

İnsan vücudunda geniş bir dağılım gösteren somatostatin, beyin ve çevresinde yaygın olmak üzere tiroid bezi, kemik iliği, böbrek korteksi ve böbrekdeki mesangiyal hücreler, duodenum, ince bağırsak (enterik ve myenterik gangliyonların sinir hücresi gövdeleri), göz, tükürük bezleri ve kolon gibi organlardan salgılanır (Barnett 2003, Raggi ve ark. 2005, Pawlikowski 2007, Narin ve ark. 2014). Sıçanlarda, T

lenfositleri ve B lenfositlerinden salınımında bildirilmiştir (Ludlam ve ark. 2011).

Somatostatin, bulunduğu yere göre fonksiyon görür. Hipofizde büyüme hormonunun salgılanmasını, Gastrointestinal sistemden gastrin, sekretin, motilin ve pankreastan insülin ile glukagon gibi hormonların salınımlarını baskılar (Oomen ve ark. 2000).

Somatostatin, gastrointestinal sistemde submukozada bulunan sinir aksonları ile bağ doku hücreleri arasında iletişimi sağlamaya yardımcı olur. Midede parietal hücreler, esas hücreler ve G hücrelerinde gastrik asit salınımını baskılar (Bilen ve ark. 2006). Ayrıca mide boşalmasını, safra kesesi kasılmasını, karaciğerden safra salgısını, pankreasdan bikarbonat salgısını ve intestinal sistemde emilimi baskılar. Gastrointestinal sistemde kalsiyum, glukoz, galaktoz, fruktoz, gliserol, laktoz, aminoasit, trigliserit, su absorpsiyon oranını ve hücre poliferasyonunu da azaltır (Özata ve ark. 1989, Pawlikowski 2007).

Somatostatin, diabetes mellitus, akromegali, pankreatik tümörler, pankreatik kolera, akut varis kanamaları, akut ülser kanamaları, dumping sendromu, duodenal ülser, alzheimer, senil demansin gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Scarpignato ve ark. 2001, Garcia ve ark 2002, Keskin ve ark. 2013, Rai ve ark. 2015).

Mide pH'ı çok düşük olduğunda, somatostatin salınımı uyarılarak (Varga ve ark. 1997, Sandik ve ark. 1998, Liu ve ark. 2005) midenin fundus ve pilorus kısımlarında asit sekresyonunun salgılanması sağlanır (Varga ve ark. 1997, Joseph ve ark. 2002). Somatostatinin antianjiogenik ve anti proliferatif etkisiyle tümör gelişimini engellediği düşünülmektedir (Raggi ve ark. 2005).

### 1. 3. Kolesterol

Kolesterol yunancada chole (safra) ve steros (katı) sözcükleri ile kimyadaki "ol" eklerinin bir araya gelmesinden türemiştir. İlk kez 1754 yılında safra taşının yapısında kolesterolün bulunduğu bildirilmiştir (Cronholm ve ark. 1970). Daha sonra günümüze kadar kolesterol üzerine birçok araştırma yapılmıştır (Vance ve ark. 2000, Ray ve ark. 2005). Kolesterol hidrofobik yapıya sahip dört halkalı steroidten oluşmuştur (Adam ve ark. 2013).

Kolesterol vücuda diyet yoluyla alınabildiği gibi vücut kendisi için gerekli olan kolesterolü sentezler (Murray ve ark. 2004). Hayvansal gıdalar kolesterol içerir. Bitkisel gıdalarda ise kolesterolün bileşeni olan steroller bulunur ve vücudumuz tarafından az miktarda emilimi olur. Karaciğer, kolesterol sentezinin en çok yapıldığı organdır. Bununla birlikte adrenal korteks, testis ve over gibi dokularda da kolesterol sentezi olmaktadır (Montgomery ve ark. 2000). Eksikliğinde sinir sistemi, sindirim sistemi gibi birçok sisteme ait dokular etkilenir (Tok ve ark. 2007).

Kolesterol seviyesinin fazlalığı ise kalp hastalıkları, koroner arter hastalıkları, yüksek tansiyon, serebral tromboz gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Kolesterol seviyesi üzerinde, bilinçsiz beslenme, genetik, spor ve stresli yaşam koşulları etkilidir (Grooth ve ark 2004, Zeybek ve ark. 2010). Sadece yaşlı nüfusu değil aynı zamanda gençlerinde kolesterol seviyesindeki değişikliklerden olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (Turgut ve ark. 2000, Ray ve ark. 2005).

Lipoproteinler; karaciğerden hücrelere ve hücrelerden tekrar karaciğere kan yoluyla taşınır. Kolesterolü kanda taşıyan dört çeşit lipoprotein bulunur. Bu lipoproteinler; Şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve ara yoğunluklu lipoproteinlerdir (IDL) (Hergenç 2012). Şilomikronlar, bağırsak mukoza hücreleri tarafından

üretilen en büyük lipoproteinlerdir. Şilomikronlar, diyetle alınan besinsel triasilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşır (Tokullugil 1997). Şilomikronların, %10 içeriğini fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve proteinler oluşturur (Barter ve ark. 2003).

#### **1. 4. Yüksek Yağlı Diyet**

Yüksek yağlı diyet (YYD), diyetteki doymuş yağdan zengin besin ve beslenme şekline göre vücutta yağ birikmesine sebep olan diyet türüdür (Camila ve ark 2019). Bu diyet hayvansal yağlar ve bitkisel yağlar şeklindedir. Yüksek yağlı diyetin yapılış süresi ve yağ tipine göre vücutta metabolik bozukluklar görülür (Buettner ve ark. 2007). Bu bozukluklar; aşırı kilo alımı, insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, gastrit, ülser ve kardiyovasküler hastalıklardır (Zappalla ve ark. 2009, Camila ve ark 2019).

Sıçanlarda yapılan araştırmada uzun süre yüksek yağlı diyetle beslenmenin kan kolesterol düzeylerinde, lipid konsantrasyonunda artışlara ve testesteron hormonunda azalmaya neden olduğu açıklanmıştır (Yatera ve ark. 2010).

Diyetteki yağ alımının artması, fiziksel aktivitenin azalmasına bunun sonucunda da obezite adını verdiğimiz hastalığa neden olmaktadır. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağın birikmesi şeklinde tanımlanmıştır (Mensink ve ark. 2003).

Obezite yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Obez olan kişilerde diyabet, damar tıkanıklığı, kalp krizi, karaciğerde yağlanma ve psikososyal yönde etkilenme gibi bir takım sağlık sorunları ortaya çıkar (Aktoz ve ark 2005, Hamurcu ve ark. 2015). Dünyada 1975 yılından itibaren obezitenin her geçen zaman içerisinde yaklaşık üç kat daha arttığı bildirilmiştir (WHO 2016).

Bu çalışmada kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenmenin sıçanların mide dokusunda yaptığı değişikliklerin histopatolojik olarak araştırılması ve somatostatin salınımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. MATERYAL ve METOT

Bu araştırma için Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan (Karar No: 26.01.2018/001) onay alınmıştır. Araştırmanın laboratuvar aşamaları Kafkas Üniversitesi Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Merkezi ve Kafkas Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

### 2.1. Deney Grupları

Araştırmada kullanılacak deney hayvanları Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Bu araştırmada materyal olarak 16 adet / 40 günlük *Sprague Dawley* cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar, günlük temizliği yapılan kafeslerde,  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, %

60-65 düzeyinde nem düzeyi, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünün uygulandığı koşullarda *ad libitum* olarak beslendi. Hayvanlara verilen yem Erzurum Bayramoğlu Yem Fabrikası'ndan temin edildi. Araştırmaya bir haftalık alışma süresinden sonra başlandı. Sıçanlar, her kafeste dört sıçan olacak şekilde rastgele seçilerek aşağıdaki gibi iki gruba ayrıldı.

**Kontrol Grubu ( $n=8$ ):** Bu gruptaki sıçanlara normal beslenme dışında herhangi bir uygulama yapılmadı (Tablo 1).

**Kolesterollü Yüksek Yağlı Diyet Grubu (KYYD) ( $n=8$ ):** Bu gruptaki sıçanlara günlük enerji miktarının %65'i oranında tereyağı ve %2 kolesterol karıştırılmış pelet yemi 10 hafta boyunca verildi (Tablo 1). (Yeğin 2012).

10 hafta sonunda sıçanlar eter anestezi yapıldıktan sonra servikal dislokasyon yoluyla ötenazi edilerek mide dokuları %10'luk formaldehit tespit solüsyonuna alındı.

**Tablo 2.** Hayvanlara verilen yem içeriklerinin (%) si.

Yem Maddeleri (*) (100 g)	Kontrol	KYYD
Kolesterol	-	2
Tereyağı	-	30,5
Nem	12,8	12,8
Ham protein	23	23
Ham yağ	2,8	2,8
Ham selüloz	5	5
Ham kül	7,1	7,1
Sodyum	0,5	0,5

## 2. 2. Canlı Ağırlık Ölçümü

Deneye başlamadan önce ve deney sonunda tüm gruptaki sıçanlar tartılarak canlı ağırlıkları alındı.

## 2. 3. Histolojik İnceleme

%10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilen sıçan mide dokuları dereceli alkoller ve ksilol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan alınan 5-7 µm'lik kesitlere dokunun genel yapısını göstermek için Hematoksilen ve Eosin (H&E) ve Crossman'ın üçlü boyama tekniği (Triple) uygulandı.



## 2. 4. İmmünohistokimyasal İnceleme

Mide dokusundan hazırlanan bloklardan alınan 5 µm'lik kesitlere somatostatin immüno lokalizasyonunu incelemek amacıyla Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği uygulandı (Hsu ve ark.1981). Deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitler oluşabilecek endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksitin %3'lük PBS (Fosfatlı Buffer Solüsyonu) pH 7.4'teki çözeltisi içerisinde 20 dk. bekletildi. PBS'den geçirilen kesitler sodyum sitrat buffer (pH 6.0)'da antijenik reseptörleri açığa çıkarmak için 600 watt ısıda mikrodalga fırınında 10 dk. bekletildi. Kesitler Blocking Solüsyon A'da (İnvitrogen-Histostatin Plus Bulk Kit) 8 dk. inkübe edilerek somatostatin primer antikoru (Abcam Ab/ 183855) (1:500) uygulandı. Biotinli sekonder antikorda 30 dk. bekletilen kesitler sonrasında Blocking Solüsyon C (streptavidin peroksidaz) eklenerek 30 dk. beklemeye bırakıldı. Ardından antikor reaksiyonunu göstermek için Diaminobenzidine (DAB) kromojen solüsyonu eklenerek yaklaşık 4-5 dk. sonra ışık mikroskopunda immüno reaktivitenin durumu kontrol edilerek PBS solüsyonu ile işlem durduruldu. Distile su ile yıkanan kesitlere zıt boyama için Hematoksilen boyaması uygulandı. Kesitler dereceli alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal boyamanın spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla tüm kesitlere bütün işlemler aynı olmak koşulu ile primer antikorun yerine PBS kullanılarak negatif kontrol uygulaması yapıldı.

Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus Bx53) değerlendirildikten sonra fotoğraf çekildi. Tüm gruplara ait yarı kantitatif analizlerde, somatostatinin immüno reaktivite derecesi hücre düzeyinde incelendi. Yarı kantitatif analizde, hücrelerin boyanma derecesine göre skorlama yapıldı. Veriler; hafif (+), orta (++) , yoğun (+++) derece şeklinde derecelendirildi.

## 2. 5. Biyokimyasal Analiz

Deney sonunda eter anestezisi altında kalpten lityum heparinli tüplere alınan kan örnekleri serum total kolesterol düzeyi yönünden değerlendirildi. Serum total kolesterol düzeyi ticari kit (Cell Biolabs, INC) kullanılarak saptandı. Tüm analizler Epoch, Biotek marka plate okuyucusu ile spektrofotometrik olarak belirlendi.

## 2. 6. İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 20 (SPSS 20 for windows IBM, Chiago, IL, USA) programı kullanıldı. Gruplar arasında farklılıkları belirlemek için t testi kullanıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Canlı Ağırlık Bulguları

Deneye başlamadan önce ve deney sonunda canlı ağırlıkları yönünden kontrol ve KYVD grubundaki sıçanlar arasında karşılaştırma yapıldığında deneye başlamadan önce gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmazken ( $P>0,05$ ) deney sonunda gruplar arasında önemli bir fark olduğu tespit edildi ( $P<0,05$ ).

**Tablo 3.** Gruplar arası canlı ağırlık (g) sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

	Kontrol	KYVD	
<b>Deneye başlamadan önce</b>	265,89	269,39	-
<b>Deney sonunda</b>	421,37	479,25	*

Aynı satırdaki ikişerli gruplar arasında (-):  $P>0,05$ , \* :  $P<0,05$ .

#### 3.2. Biyokimyasal Bulgular

Total kolesterol değeri bakımından KYVD grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $P<0,05$ ).

**Tablo 4.** Gruplar arası biyokimyasal analiz sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

mg/dl	Kontrol	KYVD	
<b>Total Kol.</b>	69,17	101,89	*

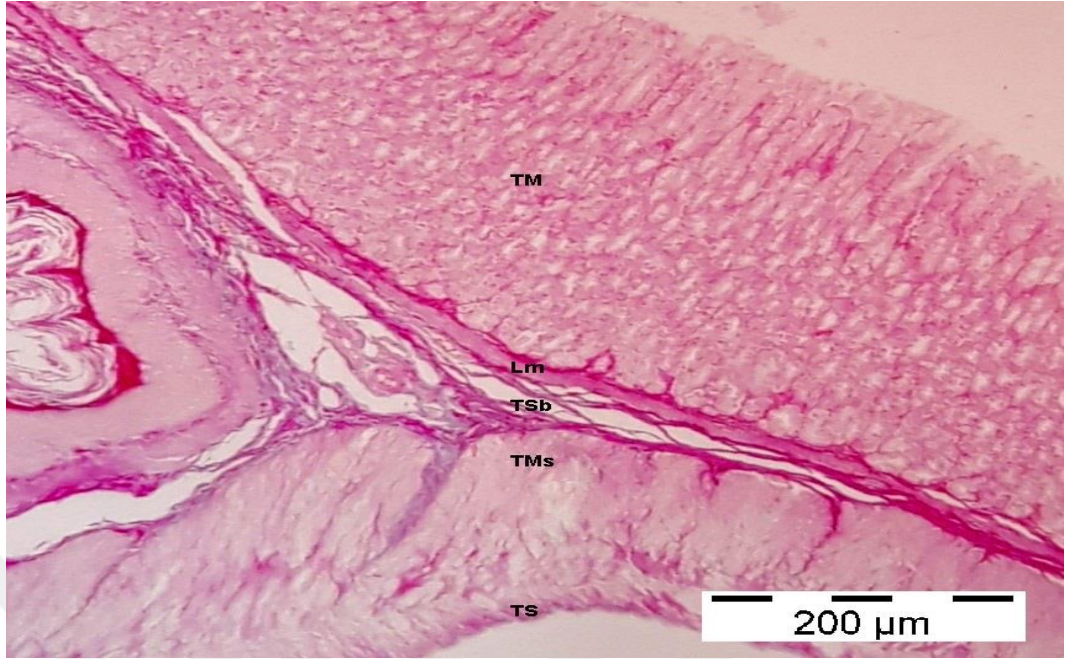
Aynı satırdaki ikişerli gruplar arasında \* :  $P<0,05$ .

### 3. 3. Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubundaki sıçanların mide dokusunun kardiya, fundus ve pilorus bölgelerinin normal histolojik yapıda olduğu görüldü (Resim 1-4).

KYYD grubundaki sıçanların genel olarak mide mukozasında dejenerasyon olduğu saptandı. KYYD grubu sıçanların mide dokusu kardiya ve pilorus bölgesinde dejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu tespit edildi (Resim 5-7).

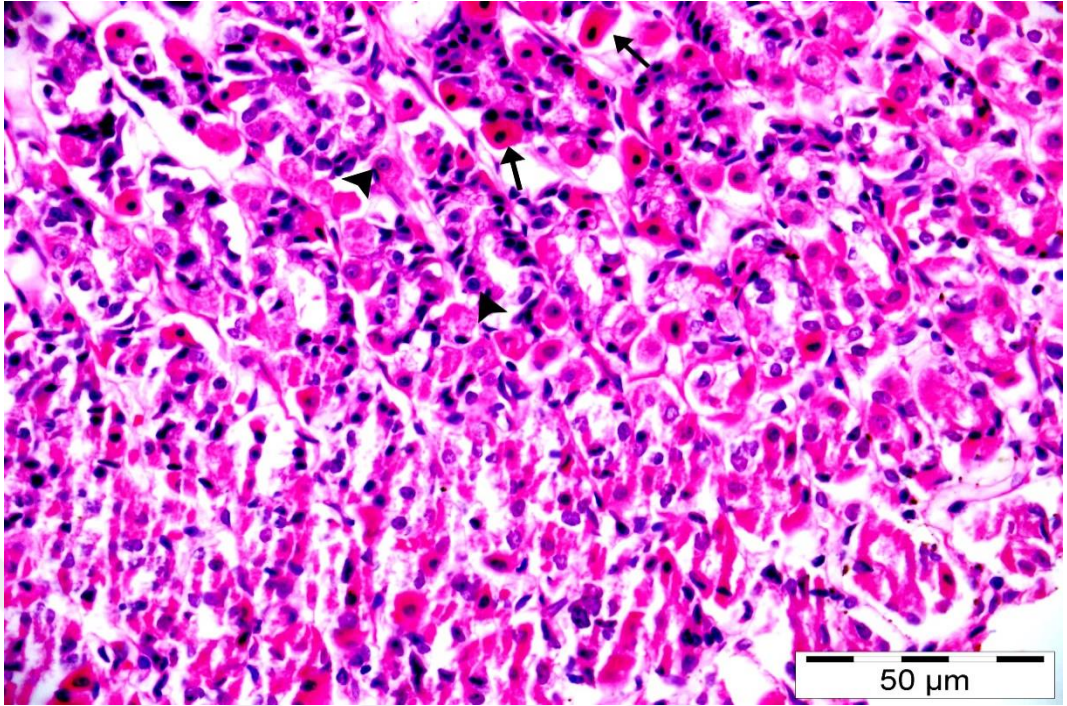
KYYD grubu mide dokusu fundus bölgesinde tunika mukoza dejenerasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlendi. Bu bölgede yüzey epitel hücrelerinde desquamasyon olduğu ve desquamasyonun aşırı olduğu bazı alanlarda ise özefagus gibi çok katlı yassı epitel yapısının şekillendiği saptandı. Bunun yanında lamina propria, lamina muskularis ve tunika mukoza katmanlarında hiyalinizasyon gözlemlendi. Hücrelerin büzüldüğü ve bazal laminalarından ayrıldığı alanlarda parietal ve esas hücrelerin sitoplazma ve çekirdeklerinin piknotik olduğu izlendi (Resim 8-10).



**Resim 1.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. **TM:** Tunika mukoza **Lm:** Lamina muskularis, **TSb:** Tunika submukoza, **TMs:** Tunika muskularis, **TS:** Tunika seroza. Üçlü Boyama (Triple).



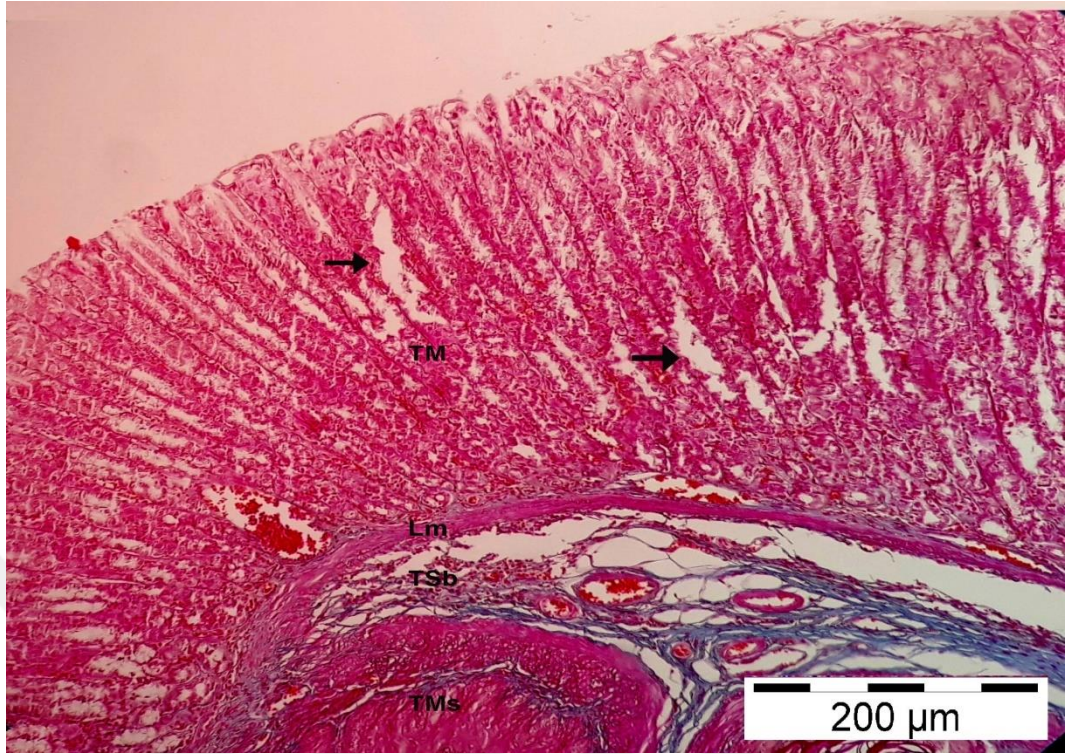
**Resim 2.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **TM:** Tunika mukoza, **Lm:** Lamina muskularis, **TSb:** Tunika submukoza, **TMs:** Tunika muskularis, **TS:** Tunika seroza. H&E.



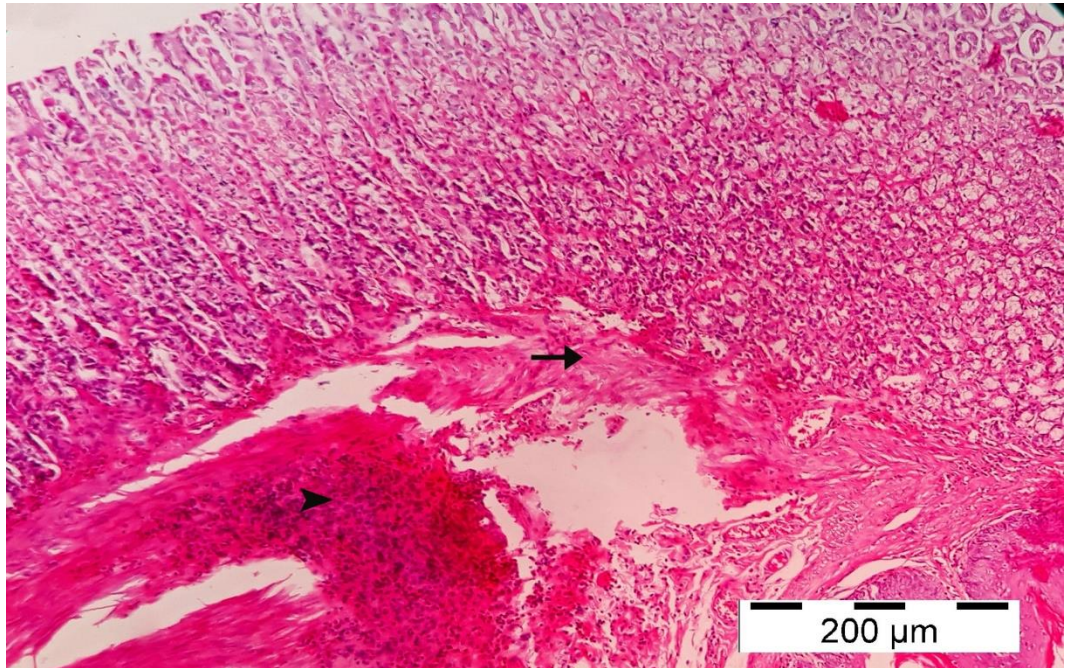
**Resim 3.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **Ok:** Parietal hücre, **Ok başı:** Esas hücre. H&E.



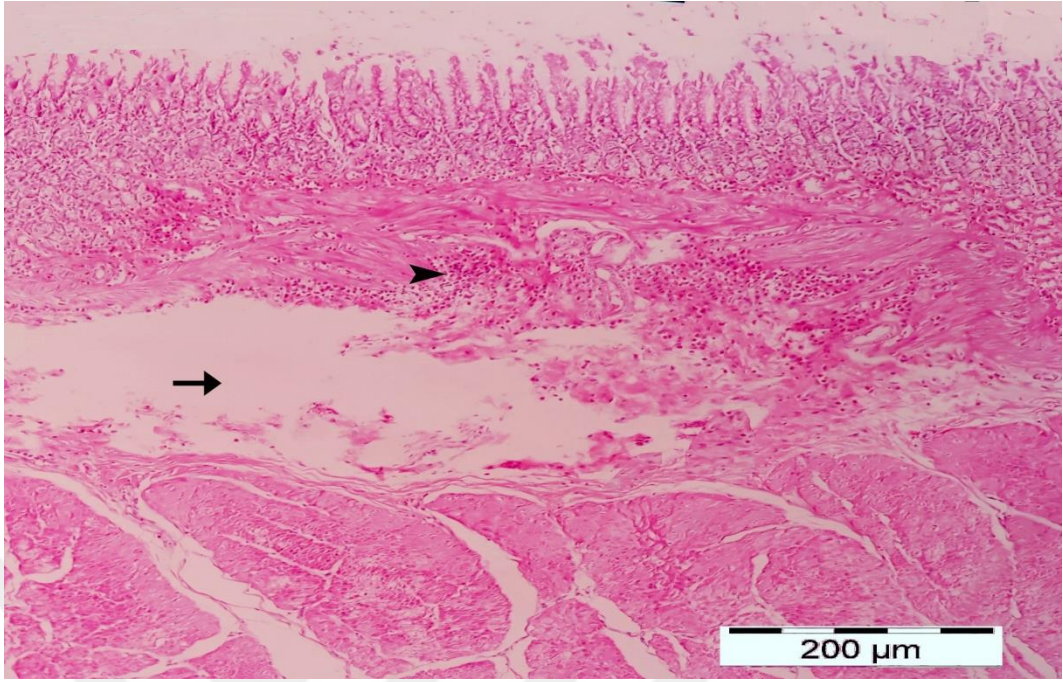
**Resim 4.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. **Ok:** Pylorus bezi, **Ok başı:** Gastrik çukurcuk. Üçlü boyama (Triple).



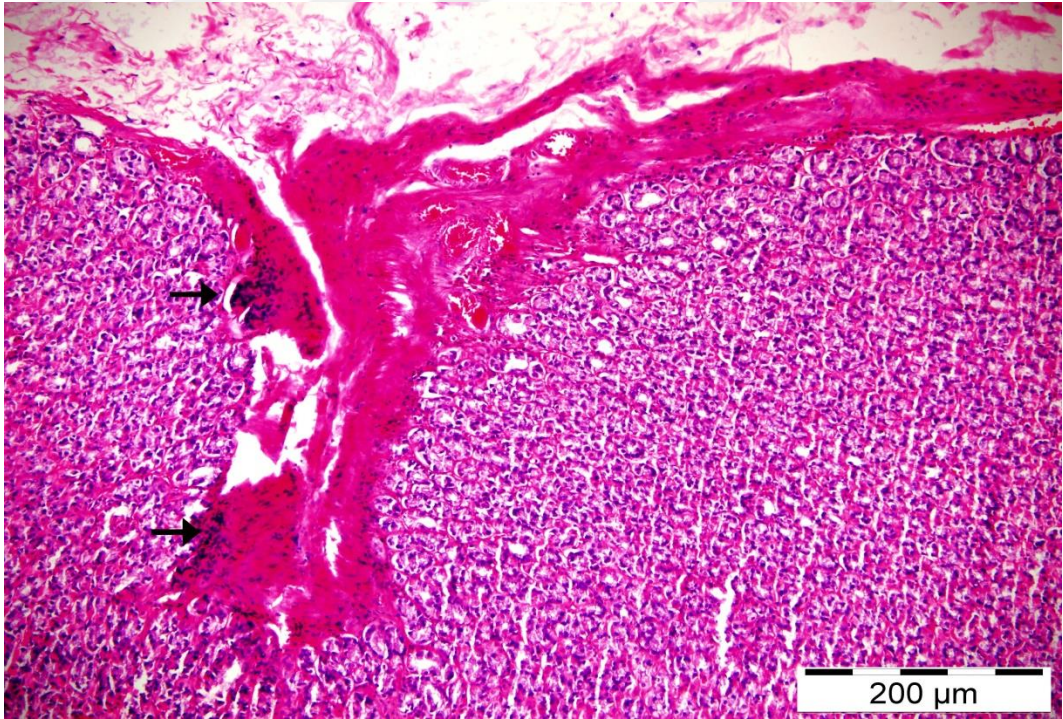
**Resim 5.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. **TM:** Tunika mukoza, **Lm:** Lamina muskularis, **TSb:** Tunika submukoza, **TMs:** Tunika muskularis, **Ok:** Tunika mukozada dejenerasyon. Üçlü boyama (Triple).



**Resim 6.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. **Ok:** Lamina muskularisde dejenerasyon, **Ok başı:** İnflamatuvar hücre infiltrasyonu. H&E.

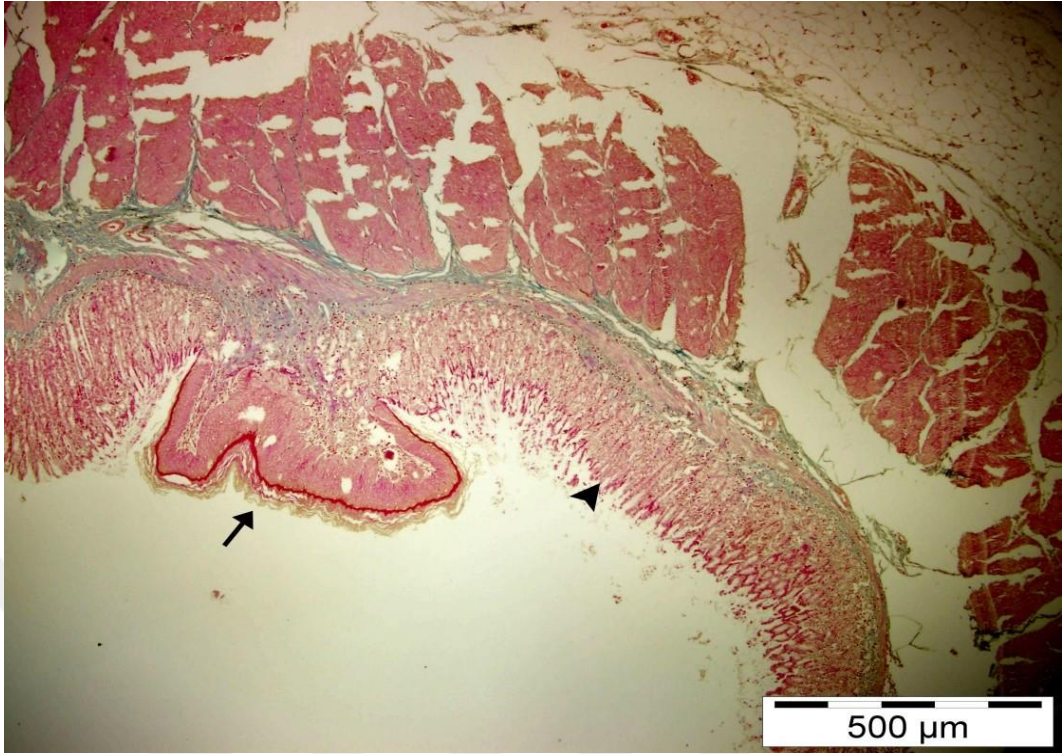


**Resim 7.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. **Ok:** Lamina muskularis ve submukozada dejenerasyon, **Ok başı:** İnflamatuvar hücre infiltrasyonu. H&E.

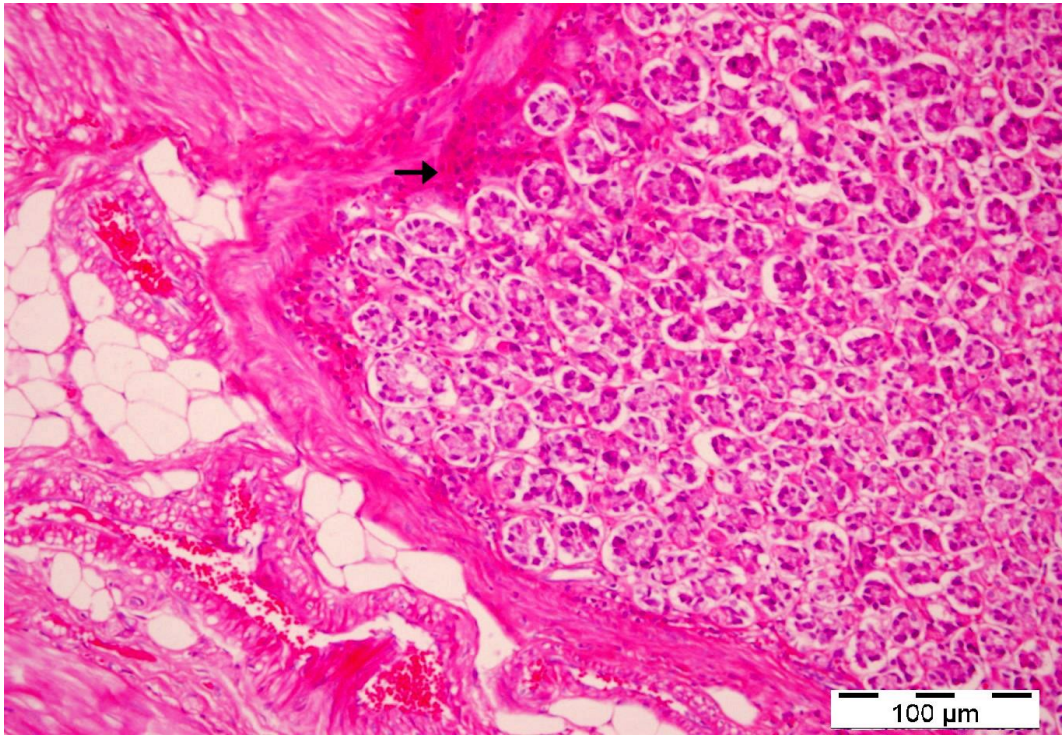


**Resim 8.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **Ok:** Tunika mukozada dejenerasyon. H&E.





**Resim 9.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **Ok:** Çok katlı yassı epitel oluşumu, **Ok başı:** Yüzey epiteli desquamasyonu. Üçlü boyama (Triple).



**Resim 10.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **Ok:** İnflamatuvar hücre infiltrasyonu. H&E.

### 3. 4. İmmünohistokimyasal Bulgular

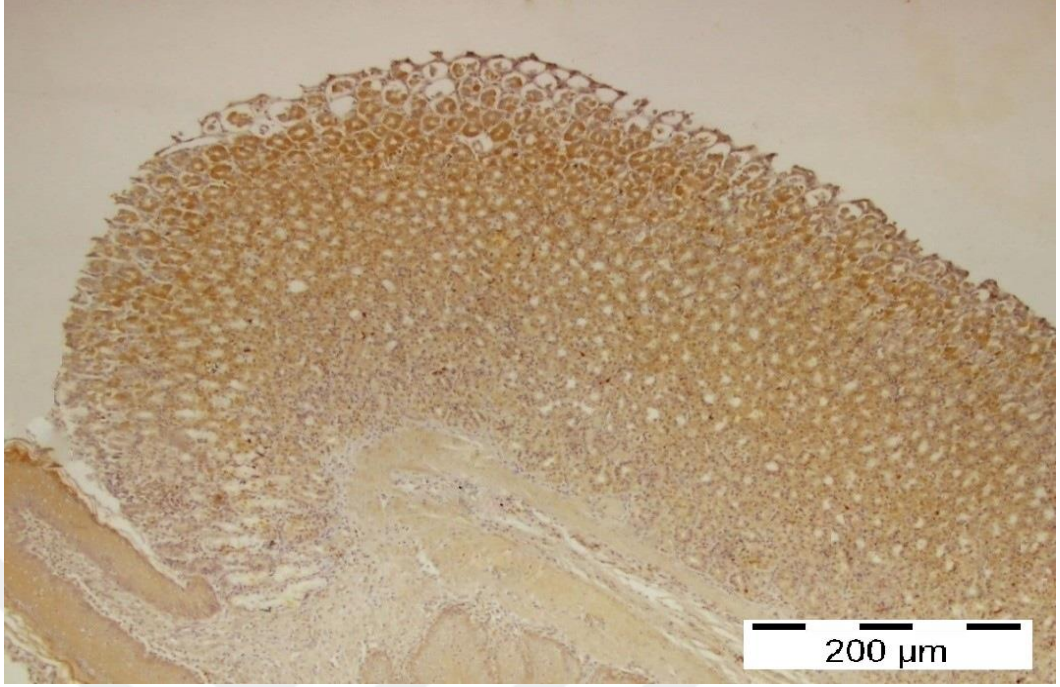
Kontrol grubu sıçanların mide dokusu kardiya, fundus ve pilorus bölgelerinde somatostatin immünoreaktivitesinin KYYD grubuna göre daha yoğun olduğu tespit edildi (Resim 11-16).

Kontrol grubu mide dokusu kardiya bölgesinde parietal hücreler ve bez epitel hücreleri ile fundus bölgesinde parietal ve esas hücrelerde yoğun sitoplazmik somatostatin immünoreaktivitesi görüldü. Pylorus bölgesi bez epitel hücrelerinde ise orta derecede sitoplazmik somatostatin immünoreaktivitesi tespit edildi (Resim 17-18).

KYYD grubu mide dokusu kardiya bölgesinde parietal hücreler ve bez epitel hücreleri ile fundus bölgesinde parietal ve esas hücrelerde orta derecede somatostatin immünoreaktivitesi olduğu gözlemlendi. Pylorus bölgesi bez epitel hücrelerinde ise hafif derecede somatostatin immünoreaktivitesi belirlendi (Resim 19-21). Negatif kontrol sıçan mide dokusu fundus bölgesinde somatostatin immünoreaktivitesi izlenmedi (Resim 22).

**Tablo 5.** Gruplar arası mide dokusu bölgelerinin somatostatin immünoreaktivitesinin yarıkantitatif analizi.

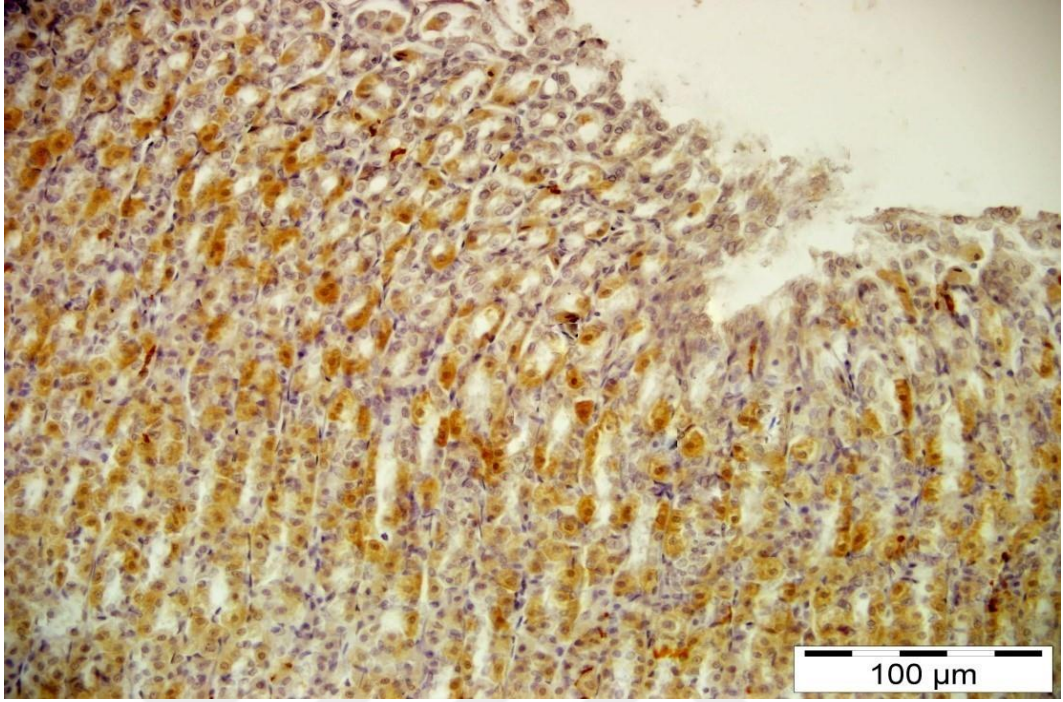
	KARDİYA		FUNDUS		PİLORUS	
	Kontrol	KYYD	Kontrol	KYYD	Kontrol	KYYD
Parietal hücre	+++	++	+++	++		
Esas hücre			+++	++		
Bez epitel	+++	++			++	+



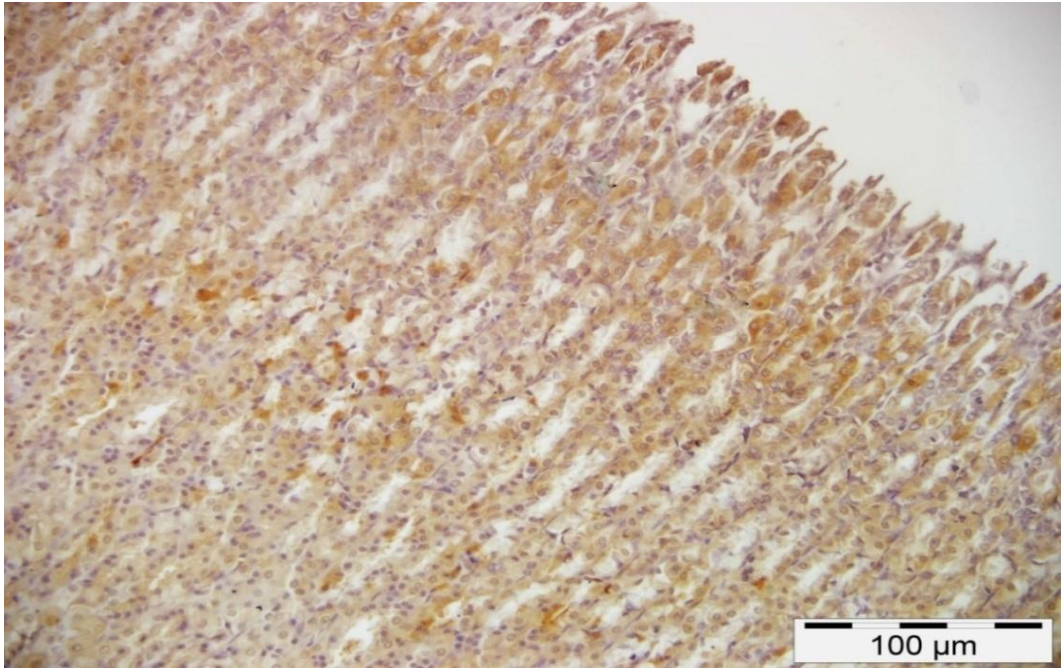
**Resim 11.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



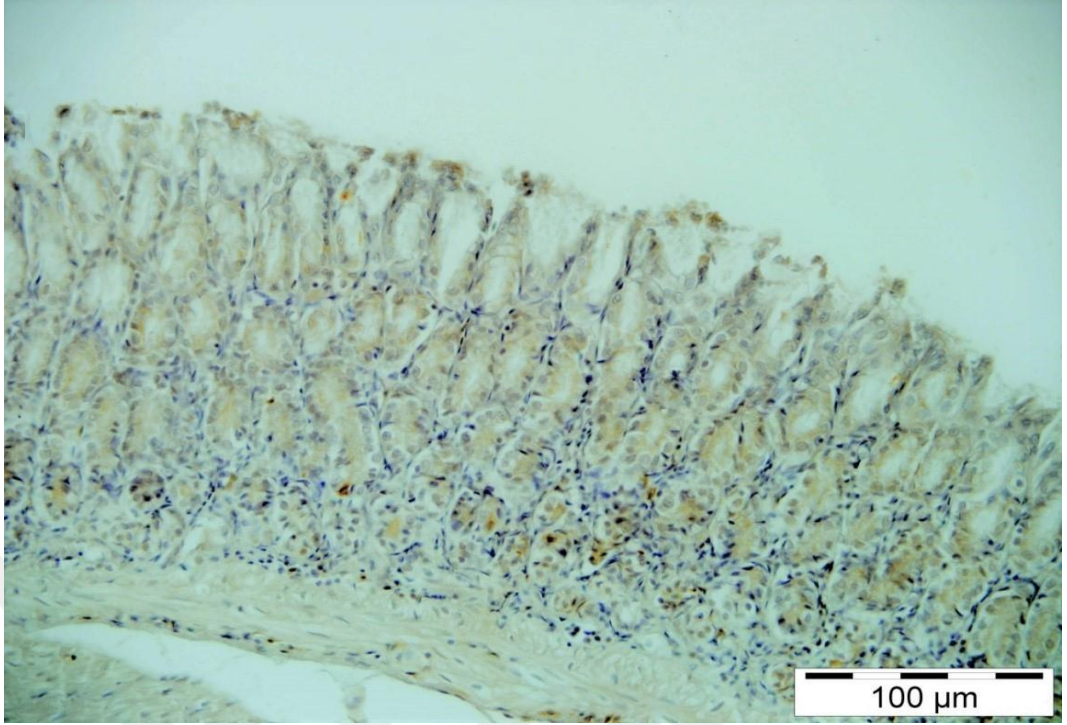
**Resim 12.** KYYD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



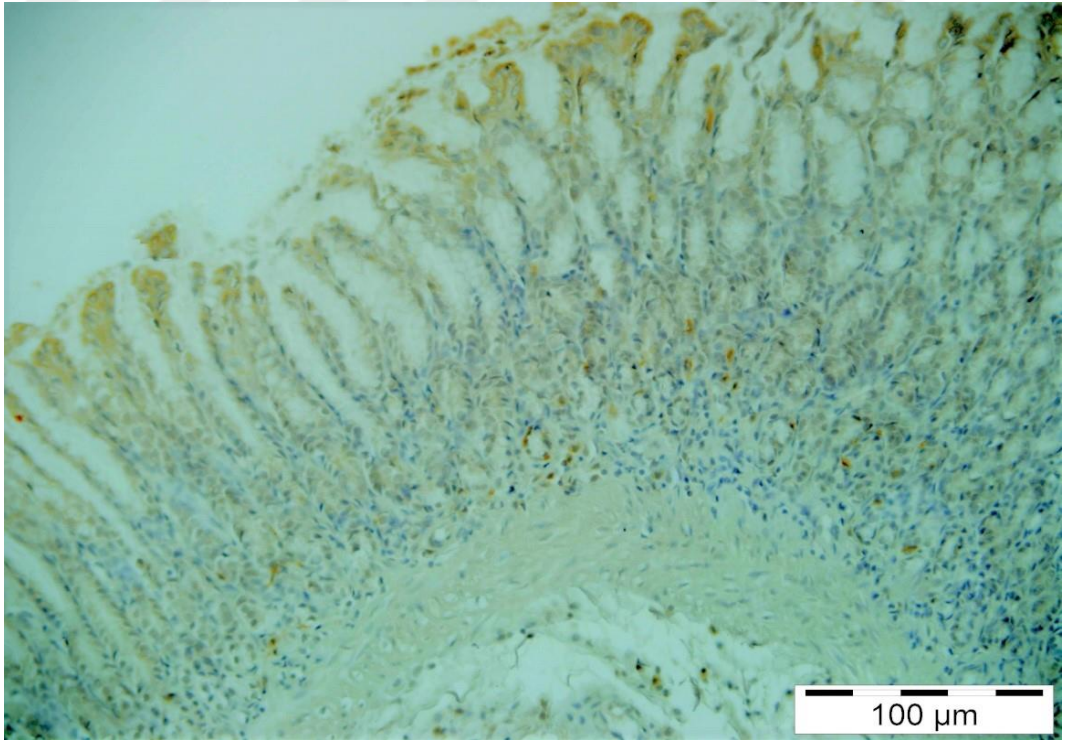
**Resim 13.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



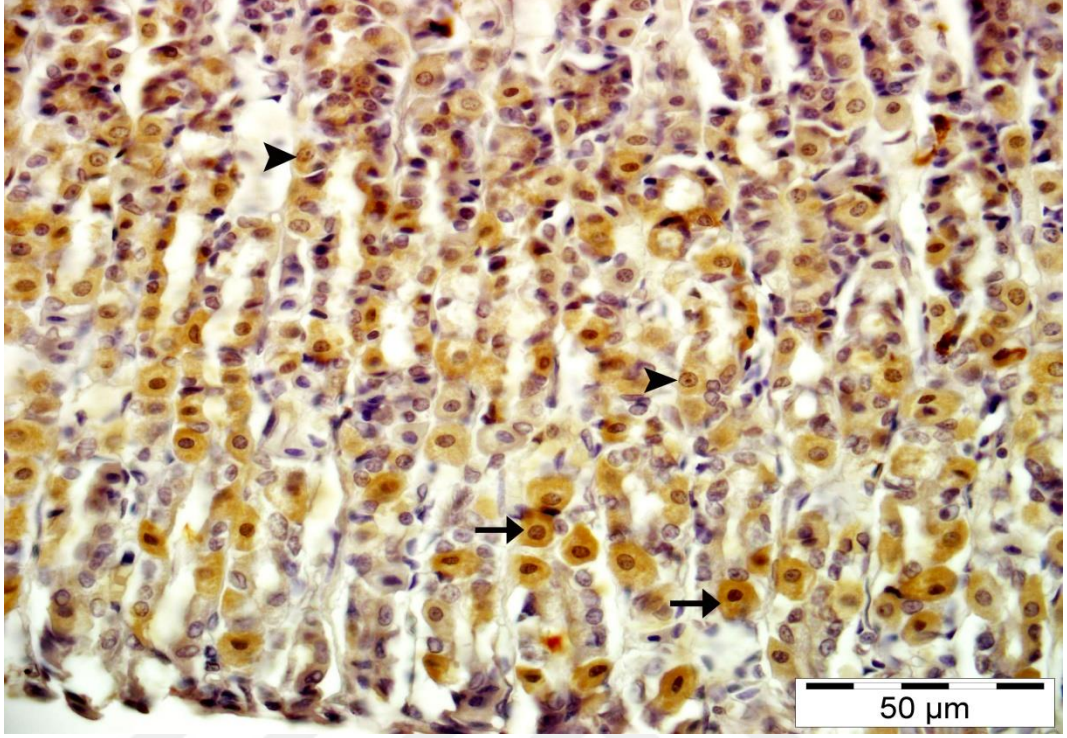
**Resim 14.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



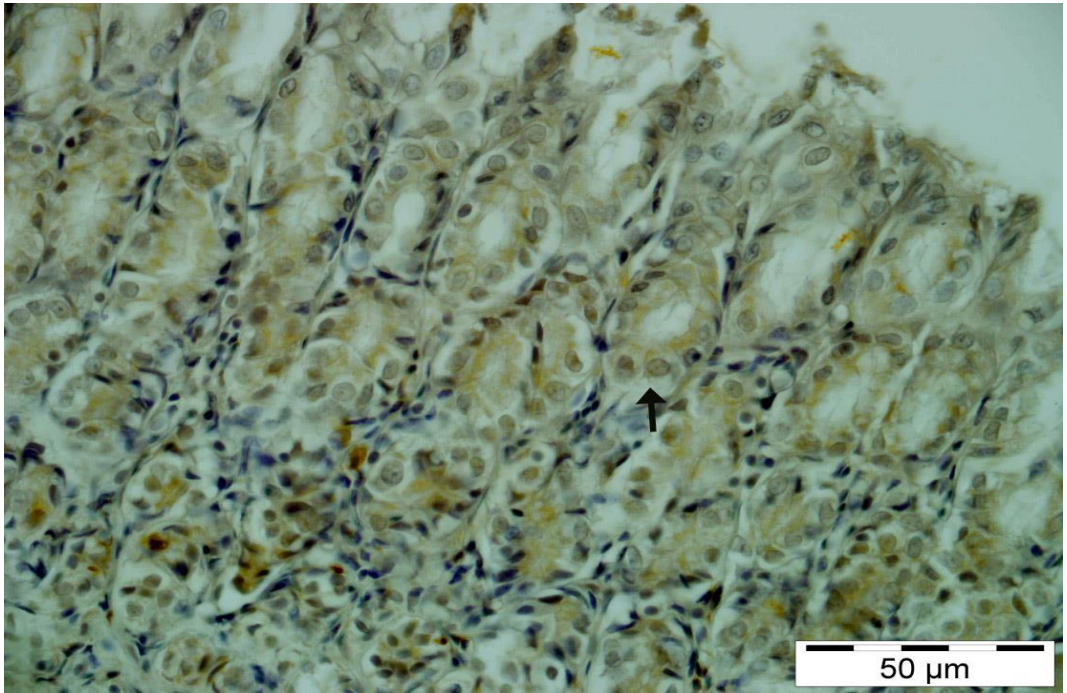
**Resim 15.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



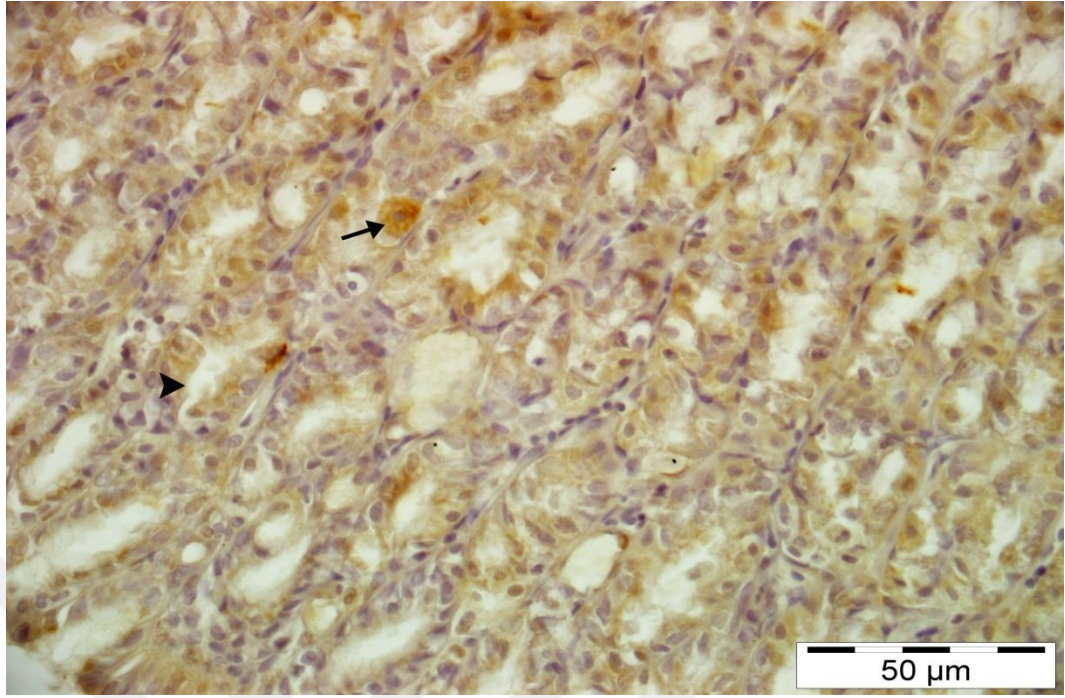
**Resim 16.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi.



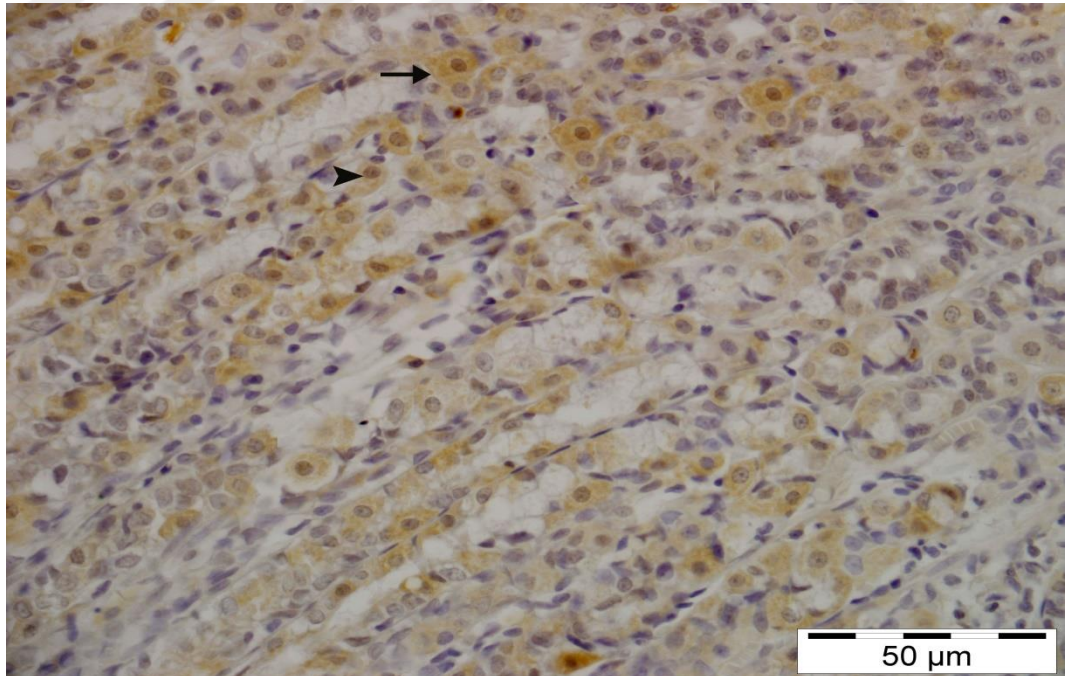
**Resim 17.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi. **Ok:** Parietal hücre, **Ok başı:** Esas hücre.



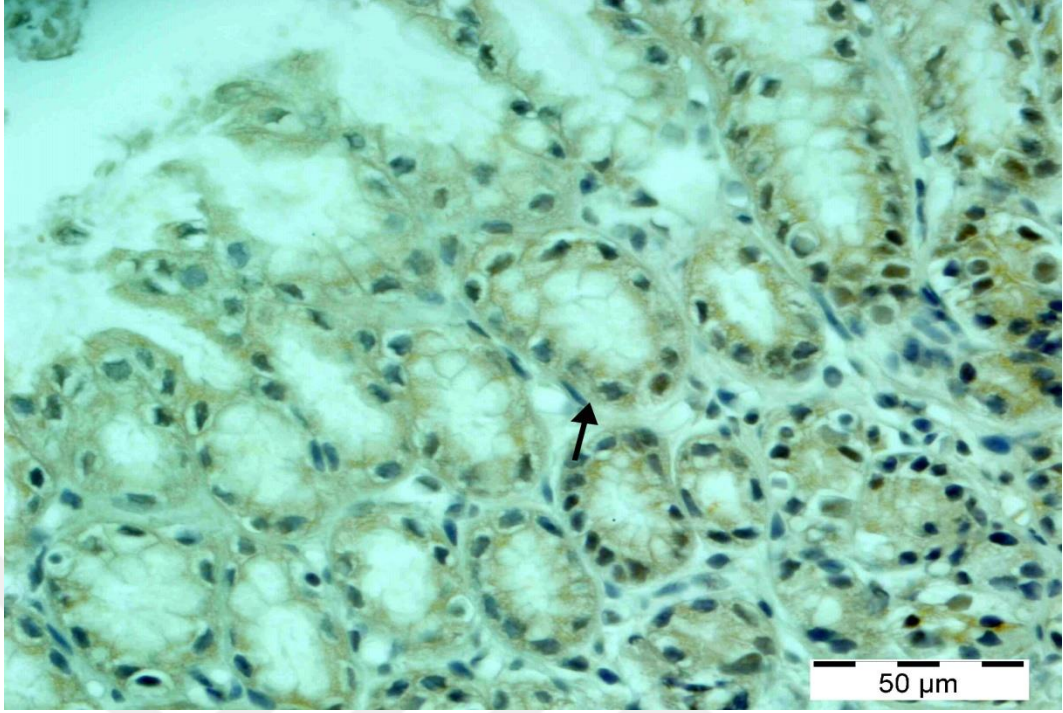
**Resim 18.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi. **Ok:** Pylorus bezi.



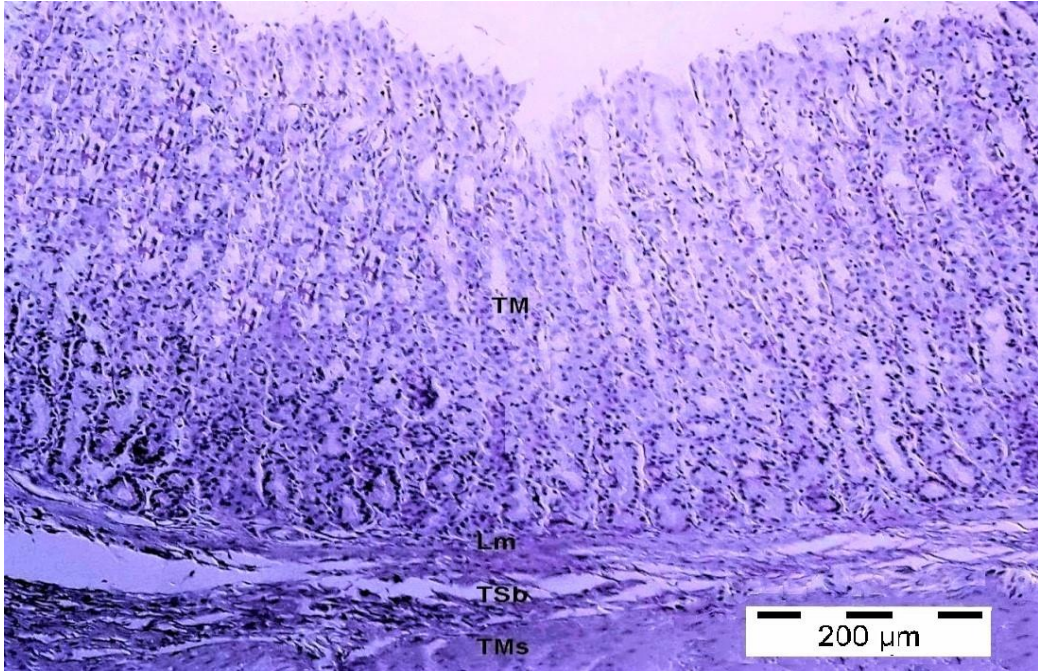
**Resim 19.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Kardiya bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi. **Ok:** Parietal hücre, **Ok başı:** Kardiya bezi.



**Resim 20.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi. **Ok:** Parietal hücre, **Ok başı:** Esas hücre.



**Resim 21.** KYVD grubu. Sıçan mide dokusu. Pylorus bölgesi. Somatostatin immünoreaktivitesi. **Ok** : Pylorus bezi.



**Resim 22.** Kontrol grubu. Sıçan mide dokusu. Fundus bölgesi. **TM**: Tunika mukoza, **Lm**: Lamina muskularis, **TSb**: Tunika submukoza, **TMs**: Tunika muskularis, Negatif kontrol.



#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırmamızda kolesterollü yüksek yağlı diyetin sıçan mide dokusu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla canlı ağırlık, kan değerleri ve oluşan histopatolojik değişiklikler ile somatostatinin immünohistokimyasal lokalizasyonu incelendi.

Yüksek yağ içeren birçok gıda maddesinin tüketilmesi gittikçe artmaktadır. Bu tarz beslenme, vücudumuzda ortaya birçok metabolik sorunların çıkmasına sebep olmaktadır. Bunlar arasında dünya çapında asrın hastalığı adı da verilen obezite bulunmaktadır (Schrauwen ve ark. 2000).

Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda sıçanlarda canlı ağırlık artışı ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır (Arı ve ark. 2008, Haddad ve ark. 2009, Peyot ve ark. 2010, Bati ve ark. 2018). *Sprague-Dawley* dişi sıçanların 5 ay boyunca, yüksek yağlı diyet (%65) ile beslenmesi sonucunda canlı ağırlık bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Arı ve ark. 2008). *Sprague-Dawley* sıçanların 6 ay boyunca yüksek yağlı diyet (%45 yağ oranı) ile beslenmesi sonucunda 4'ünde canlı ağırlık artışı görülürken, diğer 4 sıçanda canlı ağırlık artışının olmadığı öne sürülmüştür (Gao ve ark. 2002). Yüksek yağlı sıvı (Lieber De Castli) diyet ile *Sprague-Dawley* erkek sıçanların 12 hafta beslenmesi sonucunda canlı ağırlıkları arasında istatistiksel olarak düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (Haddad ve ark. 2009).

*Sprague-Dawley* erkek sıçanların 4 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (%44 ve %60 yağ oranı) ile beslenmesi sonucunda, %44 ve %60 yağ oranı beslenen sıçanlarda canlı ağırlık artışı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu belirlenmiştir (Cha ve ark. 2000). Yağ oranı %45 ile 8 hafta, %60 yağ oranı ile 16 ve 8 hafta boyunca beslenen *C57BL / 6* farelerinin beslenme sonrası canlı ağırlıkları arasında

istatistiksel olarak önemli derecede fark olduğu belirlenmiştir (Peyot ve ark. 2010, Choi ve ark. 2016, Seyedan ve ark. 2019). 45 gr hayvansal yağ ile 8 hafta ve diyetdeki yağ oranı %40 olacak şekilde 9 hafta beslenen *wistar albino* erkek sıçanların canlı ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu belirtilmiştir (Tüfek ve ark. 2015, Yıldız 2018). *Wistar albino* sıçanların 300 g/kg tereyağı ile 8 hafta ve %63,1 yüksek yağlı diyet ile 56 gün boyunca beslenmeleri sonucunda canlı ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu belirlenmiştir (Uyar ve ark. 2018, Milagro ve ark. 2005). Yüksek yağlı diyet (%54 yağ oranı) ile beslenen *wistar* cinsi erkek sıçanların 11 hafta sonunda canlı ağırlıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede kilo artışı olduğu ifade edilmiştir (Sayın 2012). Yüksek yağlı diyet ile beslenen *swiss albino* cinsi erkek farelerin (yağ oranı %31,5) ve *wistar albino* erkek sıçanların (yağ oranı %45) 12 hafta sonunda canlı ağırlıkları arasında önemli derecede bir artışın olduğu belirtilmiştir (Mor ve ark. 2017, Bati ve ark 2018). Yüksek yağlı diyet (%60) ile 5 ay 1 hafta beslenen *C57BL / 6, ob / ob ve db / db* erkek farelerin canlı ağırlıkları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (İnagaki-Ohara ve ark. 2016).

Araştırmamızda elde ettiğimiz, kolesterollü yüksek yağlı diyetin canlı ağırlık artışına neden olduğu ile ilgili bulgular Cha ve arkadaşları (2000), Mor ve arkadaşları (2017), Bati ve arkadaşları (2018) gibi araştırmacılarla paralellik göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara zıt verilerin bulunduğu çalışmaların bulunması da hayvan cinsleri, cinsiyeti, beslenmedeki yağ oranı, hayvanlarda strese bağlı kilo alımının durması veya deney süresi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Vücut ağırlığı fazla olan insanlarda total kolesterol düzeyinde anlamlı artış olduğu belirtilmiştir (Özdoğan ve ark. 2015). Kilo alımı fazla olan köpeklerde ve yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda serum total kolesterol düzeyinin anlamlı seviyede arttığı bildirilmiştir (Kennerman 2006, Cui ve ark. 2011). Hayvansal yağ oranı %50 olan diyet ile 6 hafta

boyunca beslenen sıçanlarda ve 45 gr hayvansal yağ ile 8 hafta boyunca beslenen erkek *wistar albino* sıçanlarda total kolesterol değerinin 6 hafta boyunca beslenenlerde anlamlı farklılık olmadığı ancak 8 hafta beslenenlerde total kolesterol değerinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (Bacak 2010, Yıldız 2018). *Sprague-Dawley* sıçanların 12 hafta %60 ve 6 hafta %15 yağ oranı içeren diyet ile beslenmeleri sonucunda total kolesterol düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür (Woo ve ark. 2009, Kim ve ark. 2015). Erkek *Sprague-Dawley* sıçanların yüksek yağlı diyet içeriği %1 kolesterol, %7.5 mısır yağı, %15 kuyruk yağı ile 6 hafta beslenme sonunda total kolesterol düzeyinde de istatistiksel olarak önemli artışlar olduğu bildirilmiştir (Mohamed 2011).

Kolesterol içeriği %1 olan diyetle 8 hafta boyunca beslenen erkek *Sprague-Dawley* sıçanlarda (Al-Naqeepa ve ark. 2009) ve içeriğinde %5 kolesterol bulunan diyet ile 40 gün beslenen erkek *wistar albino* sıçanların total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (Altın 2013).

Araştırmamızda belirlenen ve birçok araştırmacının da öne sürdüğü gibi total kolesterol değerindeki artışın (Kennerman 2006, Al-Naqeepa ve ark. 2009, Özdoğan ve ark. 2015) kardiyovasküler hastalıklar ve karaciğer yağlanması gibi hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda mide dokusunda safra asitinin azaldığı, midede lezyonların oluştuğu, parietal hücrelerinin zamanla şeklinin büzülerek küçüldüğü (Hirata ve ark. 2017) yağ dokusunun arttığı, mide mukoza yapısının bozulduğu, midede inflamasyonların geliştiği ve hiperkolesterolemi hastalığına neden olduğu belirtilmiştir (Cao ve ark., 2017). Yüksek yağlı diyet ile 12 hafta beslenen sıçanlar ve 8 hafta beslenen farelerin mide dokusunda genel olarak hipertrofi, displazi ve psödostratifikasyon (yalancı ayak) meydana geldiği, glandüler metaplazi olduğu, gastrik çukurculuklarda ve epitelyumda

hiperplazi geliştiği, parietal hücrelerin morfolojilerinin değiştiği ve mide asitinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca kardiya ve pilorus bölgelerinde bulunan parietal hücrelerin şeklinin bozularak yerini düzensiz hücrelerin aldığını ve midenin mukozasında epitel bütünlüğün bozulduğu ve inflamasyon geliştiği açıklanmıştır (Saqui ve ark. 2012, Inagaki ve ark. 2016).

Yüksek yağlı diyetin mide dokusunda gastrit şekillenmesine neden olduğu, lipotoksisiteyi artırdığı, doku bütünlüğünü bozduğu ve gastrik mukozada yağ oranını artırdığı saptanmıştır (Arita, ve ark. 2016). İçeriğinin % 1 yağ ve % 1.25 kolesterolden oluşan diyetle 4 ay boyunca beslenen *C57BL/6J3129S* farelerin mide dokusu gastrit insidansının % 65 oranında arttığı ve mide mukoza yapısında dejenerasyonların olduğu belirlenmiştir (Laurila ve ark. 2001).

Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda, mide mukoza ve submukozasında dejenarasyonların olduğu bu bölgelerde fazla sayıda inflamatuvar hücre tespit edildiği ve mukoza boyunca enflamatuvar hücrelerin birikmesi sonucu submukozaya uzanan bir mide iltihabının meydana geldiği belirtilmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda şiddetli ülserasyon ve şiddetli gastrit tablosu ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Laurila ve ark. 2001). Ayrıca vücut ağırlığının artmasının mide kanseri gelişimi ile paralel olarak arttığı da öne sürülmüştür (Olefson ve Moss 2015). Streptozotasin ile diyabet oluşturulan ratların mide dokusundaki parietal hücrelerin morfolojik değişimleri değerlendirildiğinde deney grubundaki ratların mide dokusu parietal hücrelerinin düzensiz dağılım gösterdiği ve parietal hücrelerde asit salgısının azaldığı belirtilmiştir (Bastaki ve ark. 2010).

Elde ettiğimiz bulgular ve yapılan literatür taramaları (Laurila ve ark. 2001, Olefson ve Moss 2015, Arita, ve ark. 2016, Cao ve ark., 2017 vs.) doğrultusunda; kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenmenin mide dokusu bütünlüğünü bozduğu, mide dokusunda enflamatuvar hücrelerin artmasına neden olduğu, inflamasyonlara yol açtığı ve midede yalancı ayak şeklinde oluşumu meydana getirmesi sonucu gastrit, ülserasyon ve mide kanseri olma riskini artıracığı yönünde ortaya atılan varsayımları güçlendirmektedir.

Yüksek yağlı diyet ile beslenmenin mide asidi salgılayan parietal hücrelerden mide asiti salgılanmasını azalttığı ve mide asidi salınımını da somatostatinin inhibe ettiği bildirilmiştir (Linscheer ve ark. 1978, Salces ve ark. 2012, Okamoto ve ark. 2016). Açlık halinde sıçanlarda somatostatinin karaciğer ve adipoz dokudaki lipit metabolizmasını etkileyerek lipit düzeylerindeki artışı engellediği belirtilmiştir (Catalán ve ark 1984)

Somatostatinin insanda sindirim kanalındaki dağılımını incelemek amacıyla, gastroduodenal lezyonu olmayan 15 hasta ve gastroduodenal lezyonu olan 12 hastanın mide dokusu fundus ve pilorus bölgelerinde dokunun büzülerek küçüldüğü ve bu bölgelerde somatostatin konsantrasyonunun azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca duodenal ülser hastalarında sağlıklı bireylere göre pilorus bölgesinde somatostatin salınımının azaldığı ifade edilmiştir (Chayvialle ve ark. 1978).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada mide dokusunda bulunan hücrelerin lamina propriada bulunan bez yapısına ait bölgelerde somatostatin immünoreaktivitesinin yoğun olduğu ve bu bulgulardan yola çıkarak somatostatinin parietal hücreleri direk ya da indirek etkilediği bildirilmiştir (Gazezoğlu 2017). İnsan midesinde kardiya, fundus ve pilorus bölgesinde (Vinik ve ark. 1981) tavşan ve domuzda midenin pilorus bölgesinde yoğun somatostatin immünoreaktivitesinin olduğu belirtilmiştir (Aluments ve ark. 1977).

Tarçın ekstraktı ile tedavi edilen diyabetik sıçanların mide dokusunda mukoza katmanı ve parietal hücreler ile esas hücrelerde somatostatin immünreaktivitesinin kontrol ve sham grubundaki sıçanlarda diyabetik sıçanlara göre daha yoğun olduğu bildirilmiştir (Eliş Yıldız ve ark. 2019). Yaptığımız immünohistokimyasal incelemeler sonucundaki kontrol grubunda somatostatin immünoreaktivitesinin fundusda, parietal ve esas hücrelerde yoğun olduğu tespit edilmiş olup Eliş Yıldız ve arkadaşlarının (2019) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızda kontrol grubu sıçan mide dokusunun kardiya bölgesi parietal ve bez epitel hücreleri ile pilorus bölgesi bez epitel hücrelerinde de somatostatin immünoreaktivitesi de saptandı.

Sonuç olarak; kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenmenin sıçanlarda canlı ağırlık ve total kolesterol değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa ve mide dokusunda dejenerasyonlara yol açtığı saptandı. Somatostatinin immünohistokimyasal lokalizasyonu yönünden bakıldığında, mide dokusu kontrol grubu parietal ve esas hücrelerde immünoreaktivitenin kolesterollü yüksek yağlı diyet grubuna göre daha yoğun olduğu gözlemlendi. Somatostatin immünoreaktivitenin yoğun olduğu bölgelerde mide asit salınımının fazla olabileceği ve yüksek yağlı diyetin mide asit oranını düşürebileceği düşünülmektedir. Bu bulgulardan yola çıkıldığında akut ve kronik mide hastalıkları ile mide kanseri tedavisinde ve mide hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesinde somatostatinin olumlu etkileri olabileceği akla gelmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

Adam B, Kıyıcı A ve Ardıçoğlu Y: Temel ve Klinik Biyokimya (1. bs.). Konya: Nobel, 2013.

Aktoz M., Altun A., Obesity and Cardiovascular System Türkiye Klinikleri J Int Med Sci;1(37):24-30, 2005.

Al-Naqeepa G, Ismaila M ve Yazan LS: Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. Journal of Functional Foods, 1(3): 298–303, 2009

Altın M. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlarda ginsengin tnf- $\alpha$ , leptin ve bazı serum lipid parametreleri üzerine etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Fiziyoji Anabilim Dalı. 2013.

Arı Z., Ulman C., Taneli F., İşbilen B., Uyanık S., Aldırmaz H., Çelik T., Günay Ö., Yüksek Yağ İçerikli Diyet ile Beslenen Sıçanların Arka Bacak Kasında Dehidroepiandrosteron Sülfatın Oksidan Durum Belirteçleri ile Bakır ve Çinko Düzeylerine Etkisi [The Effect of Dehydroepiandrosterone Sulfate on Oxidant Status, Copper and Zinc Levels in Hind Leg Muscle of the Rats Fed with High-Fat Diet. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 33 (1) ; 1–8, 2008.

Arita, S. Inagaki-Ohara Y. Kinoshita, K. Ushida, A. Enomoto "High-fat diet feeding promotes stemness and precancerous changes in murine gastric mucosa mediated by leptin receptor signaling pathway." Archives of biochemistry and biophysics, 610: 16-24, 2016.

Bacak E: Yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda timokinon'un plazma leptin, karnitin, paraoksanaz, tiroid hormonları, insülin ve glikoz ile lipid profiline etkilerinin araştırılması, 2010.

Barona J. and Fernandez M. L., Dietary Cholesterol Affects Plasma Lipid Levels, the Intravascular Processing of Lipoproteins and Reverse Cholesterol Transport without Increasing the Risk for Heart Disease. *Nutrients* 2012, 4(8), 1015-1025; <https://doi.org/10.3390/nu4081015>.

Barter, P., Kastelein, J., Nunn, A., Hobbs, R., Forum, F., Board, E., "High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions" *Atherosclerosis.*, 168:195-211, 2003.

Bastaki SMA, Adeghate E, Chandranath IS, Amir N, Tariq S, Hameed RS, Adem A: Effects of streptozotocin-induced long-term diabetes on parietal cell function and morphology in rats. *Mol Cell Biochem*, 341 (1-2): 43-50, 2010. DOI: 10.1007/s11010-010-0435-4.

Bati B., Çelik İ., Eray N., Turan A., Elif Ebru ALKANYüksek Yağlı Diyetle Beslenen Sıçanlarda *Gundelia tournefortii* L. Bitki Ekstresinin Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Bölümü Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, Van, *Beykent Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi cilt sayı:11/2 www.dergipark.gov.tr*. 2018.

Bilen H, Akçay G, Akçay MN. Somatostatin Reseptörleri ve Fizyolojisi. Endokrinolojide Diyalog.1:52-5, 2006

Bosman FT, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise, cabdirect. org. WHO classification of tumours of the digestive system. 2010.

Brazeau P, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone Science, 179 , pp. 77-79, 1973.

Brunnicardi FC., Schwartz SI., Hunter JG., Billiar TB., Dunn DL., Pollock RE., Schwartz's Principles of Surgery; A Modern Approach. 8th Edition. New York. USA : McGraw-hill Companies: 933-96; 2005.

Buettner R., Schölmerich J., L. Bollheimer C., High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents DOI: 10.1038/oby.2007.608, 2007.

Buettner R., Schölmerich J., L. Cornelius Bollheimer ( 2007 ) High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents DOI: 10.1038/oby.608, 2007.

Cao, C., Liu, M., Ho Y. T. and Q. Huang "The enhanced anti-obesity effect and reduced gastric mucosa irritation of capsaicin-loaded nanoemulsions." Food & function .8(5): 1803-1809. 2017

Catalán R.E, Martínez A.M, Aragonés M.D. Evidence for a role of somatostatin in lipid metabolism of liver and adipose tissue. Regulatory Peptides.; 8(2):147-159. 1984.

Catia Sternini, a., b Laura Anselmi, a and Enrique Rozengurta., Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing, 2008.

Catia Sternini, a., b Laura Anselmi, a and Enrique Rozengurta., Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing, 2008.

Cha MC, Chou CJ, Boozer CN. High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats. Metabolism. 49 (4): 503-7. 2000.

Chayvialle J. A., P., Descos M.D., F., Bernard M.D., C., Martin B.Sc., A., M.D., C. BARBE, M.D., and Partensky C., Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastroduodenal disease. Gastroenterology 75:13-19, 1978.

Cronholm T, Norman A. Bile acids and steroid sulphates in serum of patients with infectious hepatitis. scandinavian journal of gastroenterology. 1970;5:297-303.

Cui B, Liu S, Lin X, Wang J, Li S, Wang Q, Li S. Effects of Lycium barbarum aqueous and ethanol extracts on high-fat-diet induced oxidative stress in rat liver tissue. Molecules (Basel, Switzerland). 2011; 16 (11): 9116-28.

Çetin H, Sıçan Sindirim kanalının Ontogenezisi ve Gastrin hücreleri, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 1997

Demirci U. Mide Adenokanseri ile hp (+), hp (-) İntestinal Metaplazi Arasındaki Moleküler Patoloji. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Manisa, 2016.

Eliş Yıldız S., Bakır B., Yediel Aras Ş., Dağ S., Karadağ Sarı E., Immunohistochemical Distribution of Somatostatin in Gastric Tissue of Diabetic Rats



Treated with Cinnamon Extract. Article Code: KVFD-2018-21175 Received: 15.10.2018  
Accepted: 23.01.2019 Published Online: 23.01.2019.

Eroschenko VP, diFiore MSH. DiFiore`s Atlas of Histology with Functional Correlations (12 ed), Lippincott Williams&Wilkins, 2012, Philadelphia,;324-337.

Fawcett D.WA. Textbook of Histology (12th ed.) Chapman Hall. PP: 599-615. London 1994.

Gao J, Ghibaudi L, Van Heek M, Hwa JJ,. Characterization of diet-induced obese rats that develop persistent obesity after 6 months of highfat followed by 1 month of low-fat diet. Brain Res, 936, 87-90 2002.

Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(4):425–441.

Greep RO,Weiss L Histology. Mc Graw-Hill Book Company, London, pp 565-615. 1973

Haddad Y, Vallerand D, Brault A, Haddad PS,: Antioxidant and Hepatoprotective Effects of. Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. 2009, Oxford University Press, 35, 98-115.

Hergenç G: Kan yağları kolesterol ateroskleroz ve risk faktörleri. İstanbul: Nobel Kitap Dağıtım, 2012.

Hirata, Y., T. Sezaki, M. Tamura-Nakano, C. Oyama, T. Hagiwara, T. Ishikawa, S. Fukuda, K. Yamada, K. Higuchi and T. Dohi "Fatty acids in a high-fat diet potentially induce gastric parietal-cell damage and metaplasia in mice." Journal of gastroenterology. 52(8): 889-903, 2017.

Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 29:577-580,1981.

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current. Arch Intern Med; 14: 2074- 9, 2002.

Joo IHW, Ryu JH and Oh HJ. The Influence of Sam-Chil-Geun (Panax Notoginseng) on the Serum Lipid Levels and Inflammations of Sıçans with Hyperlipidemia Induced by Poloxamer-407. Yonsei Med J.; 51(4): 504-10.2010.

Joseph M. P.,<sup>1</sup> Yana Zavros,<sup>2</sup> Juanita L. Merchant,<sup>2</sup> and Denise Kirschner<sup>1</sup>. A model for integrative study of human gastric acid secretion in Departments of <sup>1</sup>Microbiology and Immunology and <sup>2</sup>Internal Medicine, The University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan 48109 Submitted 2 April 2002; accepted in final form 4 November 2002.

Junquera LC,Carneiro J,Kelley RO,Basic Histology (7 th ed) EdAytekin Y,Barış Kitapevi,İstanbul, ss 346-356, 1993- 1989.

Kageyama T, Ichinose M, Tsukada-Kato S, Omata M, Narita Y, Moriyama A, Yonezawa S. Molecular cloning of neonate/infant-specific pepsinogens from sıçan stomach mucosa and their expressional change during development. Jan 27;267(3):806-12. DOI: 10.1006/bbrc.1999.2047. 2000.

Kasıçanaş Ç., Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği Klasik ve Çarpaz Gastrojejunostomi Yapılan Sıçanlarda Mide Boşalımının Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, 2006.

Kennerman E., Obez köpeklerde serum lipoprotein ve fruktozamin düzeylerinin belirlenmesi. " İstanbul üniversitesi veteriner fakültesi dergisi. 32 (2): 53-59, 2006.

Keskin Ö, Yalci S. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. Department of Medical Oncology, Hacettepe University Institute of Cancer, Ankara, Turkey 2013.

Kierszenbaum A.L., Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Ed.Demir R., Palme Yayıncılık, Ankara, ss.409-420, 2006.

Kim J. H., Kim O. K., Yoon H. G., Jeongjin Park, Yanghee You, Kyungmi Kim, Yoo-Hyun Lee, Kyung-Chul Choi, Jeongmin Lee & Woojin Jun. Anti-obesity effect of extract from fermented *Curcuma longa* L. through regulation of adipogenesis and lipolysis pathway in high-fat diet-induced obese rats. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.30428>. 2016.

Laurila A., Cole S. P., Merat S., Obonyo M., Palinski W., Fierer J., Witztum J. L., High-Fat, High-Cholesterol Diet Increases the Incidence of Gastritis in LDL Receptor–Negative Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;21:991-996. 2001.

Li C, Dong Z, Lan X, Zhang X ve Li S: [Endoplasmic reticulum stress promotes the apoptosis of testicular germ cells in hyperlipidemic rats]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 21(5): 402–407, 2015.

Li W, Zheng TZ, Qu SY. Effect of cholecystokinin and secretin on contractile activity of isolated gastric muscle strips in guinea pigs. *World J Gastroenterol* 2000; 6:93-95.

Linscheer WG, Raheja KL.. Effects of Somatostatin on gastric acid secretion and on lipid and carbohydrate metabolism in the rat. *Br. J. Pharmacol*;64:311-314. 1978.

Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther.*;28(10):825–841. 2011.

Mensink, R. P., P. L. Zock, A. D. Kester and M. B. Katan "Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials." *The American journal of clinical nutrition* 77(5): 1146-1155, 2003.

Milagro F. I., Campio'n J., and A., Weight Gain Induced by High-Fat Feeding Involves Increased Liver Oxidative Stress. Vol. 14 No. 7 July 2005.

Mills SE(editor).Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;. 1279-313, 2010.

Mills SE. Histology for Pathologists. 4th edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;. 633-43,2012.

Mohamed MM. Effects of Chitosan and Wheat Bran on Serum Leptin, TNF- $\alpha$ , Lipid Profile and Oxidative Status in Animal Model of Non-Alcoholic Fatty Liver. *Aust. J Bas. Appl. Sci*: 5(10): 1478-88, 2011.

Montgomery, R., Thomas, W., Arthur, ABiyokimya: Olgu Sunumlu Yaklaşım. (N.Altan, Çev.) Ankara: Palme Yayınları, 2000.

Mor B., Özcan A., Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Trigliserid Düzeylerine Etkisi . Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 14(1), 31-37, 2017.

Murray R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, W.W. (Harper's Biyokimyası (N.Dikmen, T.Özgünen,Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004.

Narin S, Piskin İE, Üstündag G: 2014'te Somatostatin'in tıp'ta kullanımı (Oktreotid). Güncel Gastroenterol, 18 (2): 272-276, 2014.

Olefson, S. and S. F. Moss. "Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma." Gastric Cancer18(1): 23-32, 2015.

Oomen S. Hofland L. Van Hegen PM. Lamberts SWJ. Touw I. Somatostatin reseptors in the haematopoetic system. Eur. J. Endocrinol 143,9- 14. 2000.

Özata M., Koçar H. İ., Abaylı E., Somatostatin ve Klinik Uygulamaları. Gülhane As.Tıp Akd. ve As.Tıp Fak. İç Hast. A.B.D ANKARA 1989.

Özdoğan, E., O. Özdoğan, E. G. Altunoglu and A. R. Köksal. "Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hba1c ve Obezite ile İlişkisi." Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 49(4): 248. 2015.

Pawlikowski M. Somatostatin Analogs in Diagnostics and Therapy. Department of Neuroendocrinology Medical University of Lodz Lodz, Poland .2007.

Peyot M., Pepin E., Lamontagne J., Latour M., Zarrouki B., Lussier R, Pineda M., Jetton T., Madiraju M., Joly E., and Prentki M., -Cell Failure in Diet-Induced Obese Mice Stratified According to Body Weight Gain: Secretory Dysfunction and Altered Islet Lipid Metabolism Without Steatosis or Reduced -Cell Mass. Diabetes, vol. 59, September 2010.

Barnett P. Cite as Somatostatin and somatostatin receptor physiology. April, Volume 20, Issue 3, pp 255–264, 2003.

Raggi CC, Cianchi F, Valanzano R, et al. Prognostic value of somatostatin receptor subtype 2 expression in colorectal cancer. Regul Pept 132:23-6 2005.

Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, Young SA, Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential.. 2015 Aug;152:98-110. doi: 10.1016.

Ramsey VG<sup>1</sup>, Doherty JM, Chen CC, Stappenbeck TS, Konieczny SF, Mills JC The maturation of mucus-secreting gastric epithelial progenitors into digestive-enzyme secreting zymogenic cells requires Mist1. Jan;134(1):211-22. DOI: 10.1242/dev.02700, 2007.

Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol; 46: 1425, 2005.

Salces S., M., W. E. Dowdle, J. F. Reiter and J. L. Merchant . "A high-fat diet regulates gastrin and acid secretion through primary cilia." The FASEB Journal. 26(8): 3127-3139, 2012.

Sandvık, A.K. & Waldum, H.L. The effect of somatostatin on baseline and stimulated acid secretion and vascular histamine release from the totally isolated vascularly perfused rat stomach. *Regul. Pept.*, 20, 233–239. 1998.

Sayek İ., *Temel Cerrahi*, Cilt 1, II. Baskı, Ankara, , s. 895-90, 1996.

Sayın F. K. Silybum Marianum Ekstresinin Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda İnsülin Rezistansı, Karaciğer Fonksiyonları, Lipit Düzeyleri ve Leptin Seviyesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 2012.

Saunders WB. international Edition. *Text/Atlas of Histology*. 1988.

Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy*;47(Suppl 2):1–29,2001.

Schmitz F, Schrader H, Otte J, Schmitz H, Stuber E, Herzig K, Schmidt WE. Identification of CCK-B/gastrin receptor splice variants in human peripheral blood mononuclear cells. *Egul Pept*; 101:25-33, 2001.

Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology E-book: Elsevier Health Sciences*; 2014.

Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*; 84: 417-427, 2000.

Sheh A. and James G, Fox, The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis *Gut Microbes*. 2013 Nov 1; 4(6): 505–531. Published online Aug 19. doi: 10.4161/gmic.26 205 PMID: PMC3928162. 2013.

Stacey E.M., *Histology for Pathologists*, Lippincott William Wilkins, Philadelphia, , ss. 591-596, 2007.

Sümer M. Mide Kanserinin Kemoterapötik Tedavisi ve Bu Alandaki Güncel Gelişmeler. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. 2012.

Tok E ve Aslım B: Probiyotik olarak kullanılan bazı laktik asit bakterilerinin kolesterol asimilasyonu ve safra tuzları dekonjugasyonundaki rolleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 37(1): 62–68, 2007.

Tokullugil, A., Dirican, M., Ulukaya, E., *Biyokimya*. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul. 1997.

Topal A. Bazı Kantaron bileşiklerinin Mide Üzerine Etkisi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı. Erzurum: 2011.

Tortora, BH Derrickson *Principles of anatomy and physiology* 2008.

Turgut K. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, 2. baskı, Bahçivanlar basım, Konya, sayfa 472-482, 2000.

Tüfek N., H., Altunkaynak M. E., Altunkaynak B. Z., Kaplan S. Effects of thymoquinone on testicular structure and sperm production in male obese rats, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 61:4, 194-204, DOI: 10.3109/19396368.2015.1044135 .2015.

Uyar A., Esim E . Yüksek Yağlı Diyet ile Beslenen Ratlarda Mate (*Ilex paraguariensis*) Çayının Obeziteyi Önleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye. Harran Üniv Vet Fak Derg,; 7 (2): 154-161. 2018.

Vainas IG. Octreotide in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Chemotherapy*. ;47(Suppl 2):109–126. 2001.

Vance DE ve Van den Bosch H: Cholesterol in the year 2000. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Cholesterol in the year. 1529(1–3): 1–8, 2000.

Vockel M., S. Pollok, U. Breitenbach, I. Ridderbusch, H.J. Kreienkamp, J.M. Brandner. Somatostatin inhibits cell migration and reduces cell counts of human keratinocytes and delays epidermal wound healing in an ex vivo wound model . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019740> . 2011.

William K.O. Nahirney P.C., Netter Temel Histoloji, Müftüoğlu S, Ankara, Öncü Basımevi (Güneş tıp kitapçevleri), , ss 286-295, 2009.

Woo M-N, Bok S-H, Choi M-S. Hypolipidemic and body fat-lowering effects of Fatclean in rats fed a high-fat diet. *Food and Chemical Toxicology*. 47 (8): 207682. 2009.

Yamasaki T, Hirose H, Yamashita T, Takakura N, Morimoto S, Nakahata T<sup>2</sup>, Kina A<sup>2</sup>, Nakano Y<sup>3</sup>, Okano Tamura Y<sup>2</sup>, Sugama J, Odani T<sup>2</sup>, Shimizu Y, Iwasaki S., Watanabe M<sup>2</sup>, Maekawa T<sup>2</sup>, Kasai S<sup>2</sup> Discovery of novel somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) antagonists: Pharmacological studies and design to improve pharmacokinetic profiles and human Ether-a-go-go-related gene (hERG) inhibition. *Bioorg Med Chem*. 2017 Aug 1;25(15):4153-4162. doi: 10.1016 / j.bmc.2017.06.003. Epub 13 Jun 2017.

Yeğın B: Erken gelişim dönemlerinden itibaren yüksek yağ içerikli diyetle beslenen yavrularda hippocampus morfolojisinin stereolojik yöntemlerle incelenmesi ve davranış parametreleriyle karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2012.

Yeni M. Mide Adenokarsinom Tanılı Hastalarda Pentraxin-3, İnterlökin-8 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Seviyelerinin Belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. 2018.

Yıldız S: Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda goji berry ekstraktının biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. Van YÜZÜNCÜ Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya Anabilim Dalı. Veteriner Programı Yüksek Lisans Tezi. 2018.

Zarogoulidis K, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, et al. Long acting somatostatin analogues in combination to antineoplastic agents in the treatment of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*.;76(1):84–88, 2012.

Zeybek, D. K., Kolesterolün ve fenolik bileşiklerin tayini için amperometrik denim elektrotların hazırlanması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2010.

Zorn AM, Development of the digestive system. In *Seminars in cell & developmental biology* 66:1, 2017.

Zappalla FR, Gidding SSLipid management in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38: 171-183, 2009.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

15. 09. 1982 yılı Kars doğumluyum. İlk okul öğrenimi Bozkale Köyü ilk okulu, Orta öğrenimi Atatürk Orta Okulunda, liseyi Alparslan Lisesinde tamamladım. 2004-2009 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümünde lisans eğitimimi tamamladım. 2010 tarihinde Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi'nde göreve başladım. 2015 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek lisans eğitimine başladım.

