

ALKOLÜN MİDE MUKOZASINA ETKİLERİ +

Nureddin CENGİZ*
Nigar VARDI*
Murat YAĞMURCA*
Feral ÖZTÜRK*
Ali OTLU*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim
Dalı, MALATYA

* Bu çalışma 18-20 Mayıs 2000
tarihleri arasında Kayseri'de
düzenlenen 18. Gevher Nesibe
Tıp Günleri III. Deneysel ve
Klinik Araştırma Kongresi'nde
Poster olarak sunulmuştur.

* Bu çalışma İnönü Üniversitesi
Araştırma Fon Saymanlığı'nca
(96/27) desteklenmiştir.

Yazışma Adresi:
Dr. Nureddin CENGİZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim
Dalı
44069 MALATYA

Tel: 0 422 3410010
Fax: 0 422 3410036
E-mail: ncengiz@inonu.edu.tr

Kabul tarihi / Accepted date:
24.07.2000

Amaç: Sıçanlarda deneysel bir model üzerinden kronik alkolizm oluşturularak, alkolün mide mukozasına etkileri histolojik ve histokimyasal yöntemlerle araştırıldı.

Materyal ve Metot: Deneysel materyali ve araştırma düzeneği için üniversitemiz Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 180-240 g ağırlığında yetişkin Wistar Albino erkek sıçanlar kullanıldı. Denekler deney süresince Uzbay ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve %7.2 alkol ihtiva eden modifiye bir sıvı diyetle 180 gün süreyle beslendiler. Sürenin sonunda servikal dislokasyonla sakrifiye edilen hayvanların mideleri çıkarılıp küçük parçalara ayrılarak Bouin solüsyonunda tespit edildi. Rutin doku takibi işlemleri uygulanarak parafine gömülen dokulardan alınan kesitlere Hematoxylin-Eosin (H&E), Masson'un üçlü boyaması, Periodic acid Schiff (PAS) ve Alcian blue-Kernechtrot boyamaları uygulandı. Kesitler Olympus BH-2 ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular: H&E ve M. üçlü boyama yöntemleri uygulanmış preparatlarda yapılan incelemelerde; kontrol grupları normal yapıları ile izlenirken, alkolik gruplarda parietal hücrelerde yoğunlaşma dikkat çekici nitelikteydi, lokal kanama odakları ve epitel erozyonları gözlemlendi. Deneysel ve kontrol gruplarının her ikisinde mide yüzey epiteli ve isthmus mukus hücreleri PAS ile boyanma özelliği gösterirken, daha bazaldeki boyun mukus hücreleri Alcian blue-Kernechtrot ile boyandılar.

Sonuç: Mide mukozasının alkole duyarlı olduğu, alkolün mide mukozasında olumsuz değişikliklere neden olabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Alkol, mide, sıçan

The effects of alcohol on rat gastric mucosa

Aim: To evaluate the gastric mucosal changes in rats in chronic ethanol intake with liquid diet.

Materials and Methods: In this study adult male Wistar rats were used. They were fed by a modified liquid diet containing %7,2 of ethanol for 180 days. The rats in the control group were also fed by the same liquid diet without alcohol. At the end of the experiment the rats were sacrificed by cervical dislocation. Stomach was dissected, cut and fixed in Bouin's solution. The sections were stained with Hematoxylin and Eosin, Masson's trichrome, PAS (Periodic acid - Schiff) and Alcian blue-Kernechtrot staining techniques.

Results: Histochemical stainings demonstrated normal morphology in the control group. In alcohol group the parietal cells were increased. Additionally, local hemorrhagic areas and surface epithelial cellular exfoliations were observed. Surface epithelial cells and isthmus mucus cells were positive for PAS stain, whereas mucus cells of the neck of the glands were stained by Alcian blue-Kernechtrot, both in control and experimental groups.

Conclusion: It is suggested that mucosa of the stomach is sensitive to alcohol and alcohol causes gastric mucosal degenerations.

Key words: Alcohol, stomach, rat

Alkollü içkilerin üretimi 7400 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Alkol, asit ve oksijen radikalleri üretimini ve mukus yapısını etkileyerek midede nekrotik odakların, mukozal ve submukozal kanamaların ve ödemlerin gelişmesine neden olur^{1,2}.

Oral yolla alınan alkol mide-barsak kanalından hızla absorbe edilir. Absorbsiyon hızının yüksek olması; sıvı olmasına, küçük moleküllü olması-

na ve iyonize olmamasına bağlıdır. Deneysel çalışmalarda pilor ligasyonu uygulanmış köpek midesinde 200 ml %37 etanolün tamamının 180-210 dakikada absorbe edildiği ortaya konulmuştur. İnsan midesinde de 100 ml etanolün %35-45'inin 20 dakika içerisinde absorbe edildiği açıklanmıştır. Alkol yüzdesi ile emilim hızı arasında da direkt bir bağlantı vardır. Yüksek oranda alkol alındığında pilor spazmı gelişebilir ve barsağa geçiş engellen-

diğinden emilim uzayabilir^{3,4}. Gastrik boşalmanın gecikmesinde, peptik ülserlerin şeklinin ve sıklığının değişiklik göstermesinde ve gastrit oluşumunda alkolün önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir⁵.

Mide mukozası alkol, asit, alkali, hiperozmolar solusyonlar, aspirin ve diğer non steroidal anti-inflamatuar ilaçların ve stresin etkilerine karşı direncini artırabilir. Nitrik oksit ve prostaglandinler asit üretimini baskılayarak, mukus üretimini uyarak ve mast hücrelerinin aktivitelerini düzenleyerek mide mukozasını koruyucu rol oynar¹.

Çalışmamızda alkolün mide mukozasına etkilerini inceleyebilmek amacıyla, sıçanlarda deneysel olarak kronik alkolizm geliştirilerek mide mukozası histolojik ve histokimyasal yöntemlerle incelendi.

MATERYAL VE METOT

Deney materyali ve araştırma düzeneği için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 180-240 gr ağırlığında yetişkin 11 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Rastgele seçilen deneklerden deney (n=7) ve kontrol (n=4) grupları oluşturuldu. Alkol grubundaki denekler Uzbay ve ark.⁶ tarafından geliştirilen ve %7.2 alkol içeren modifiye sıvı diyetle 180 gün beslenmeye tabi tutuldular. Kontrol grubundaki deneklere aynı süre içinde izoenerjik sıvı diyet uygulandı. Deneklerin kan alkol seviyeleri NAD⁺/NADH enzim spektrofotometrik yöntemle tayin edildi⁷.

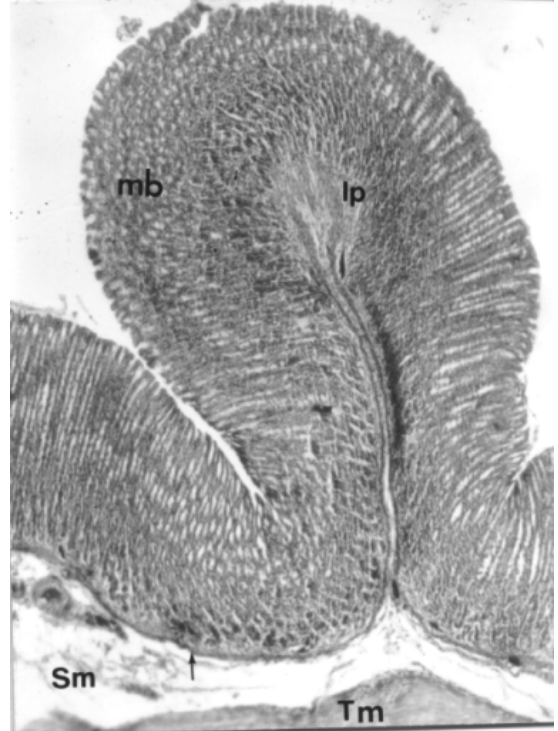
Sürenin sonunda servikal dislokasyonla sakrifiye edilen deneklerden elde edilen mide dokuları Bouin's solusyonunda tesbit edildikten sonra rutin doku takibi işlemlerinden geçirilip parafine gömüldü.

Dokulardan elde edilen 5-7 µm kalınlığındaki kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla; H&E ve Masson's trichrome boyama yöntemleri, mukus karakterlerinin tayini için PAS ve Alcian blue - Kernechtrot boyama yöntemleri uygulandı⁸. Boyalı doku kesitleri Olympus BH 2 geniş sahali araştırma mikroskopu ile incelendi.

BULGULAR

Alkol grubu deneklerimizde günlük etanol tüketimi 15.25±3.27 gr/kg, ortalama serum etanol seviyeleri 278±24 mg/dl olarak tesbit edildi.

Genel histolojik yapıyı değerlendirmek amacıyla uyguladığımız H&E ve Masson'un üçlü boyamasında; kontrol gruplarına ait doku kesitlerinde plika gastrikalar belirgindi. Mide yüzeyi tek katlı prizmatik epitel ile döşeliydi. Mide epitelinin invaginasyonları ile oluşan foveolalara lamina propriadaki mide bezleri açıyordu. Lamina propriyanın bağ dokusu bezlerin sıkı paketlenmesinden dolayı çok az seçiliyordu. L. propriyanın altında bir hat boyunca l. muscularis mucosa ve altında submukoza bulunuyordu. T. muscularis ve T. serosa normal yapılarıyla izlendiler. Lamina propriyada yer yer lenfosit infiltrasyonları ve l. muskularis mukozadan gelen düz kas lifleri izleniyordu (Şekil 1).



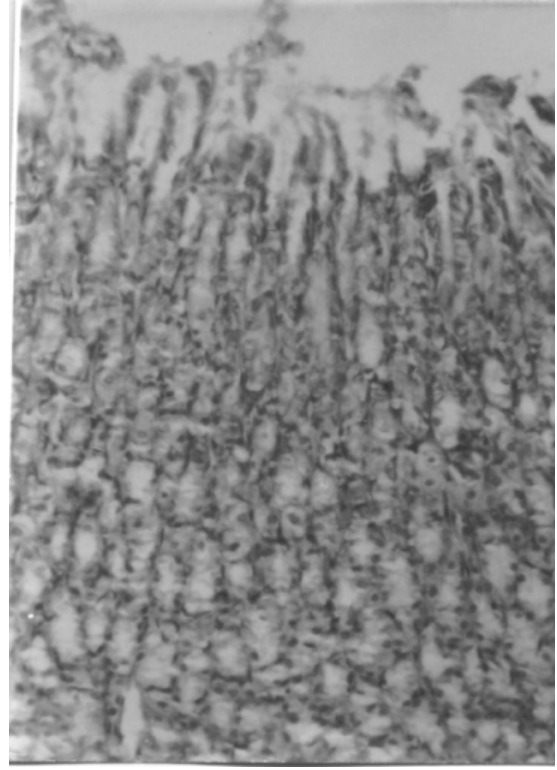
Şekil 1. Kontrol, gastrik pili, mb; mide bezleri, lp; lamina propriya, ok; l. Muscularis mukoza, Sm; submukoza, Tm; tunika muscularis, M. Üçlü, x 4 obj.

Bezlerin bazal bölümünde esas hücreler bazofil boyanma karakterleri ile seçiliyorlardı. Pariyetal hücreler koyu asidofil sitoplazmaları ile oldukça belirgin izleniyorlardı.

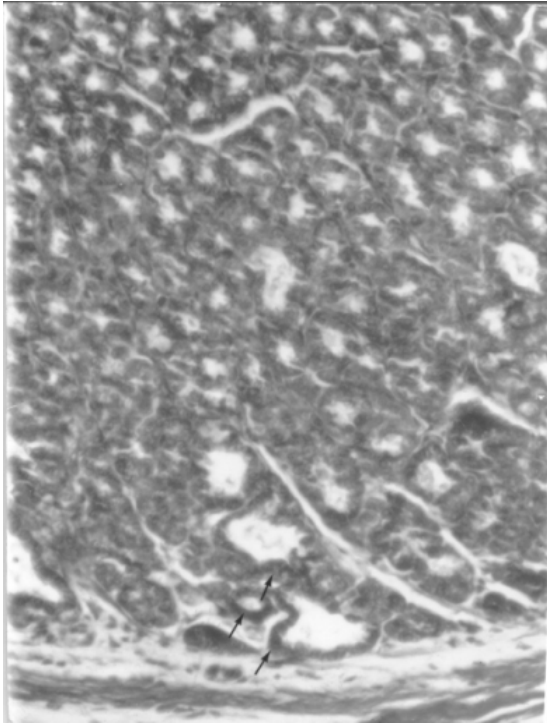


Şekil 2. Nötral mukus, PAS, x 10 obj.

boyun mukus hücreleri Alcian blue–Kernechtrot ile boyandılar (Şekil 2).

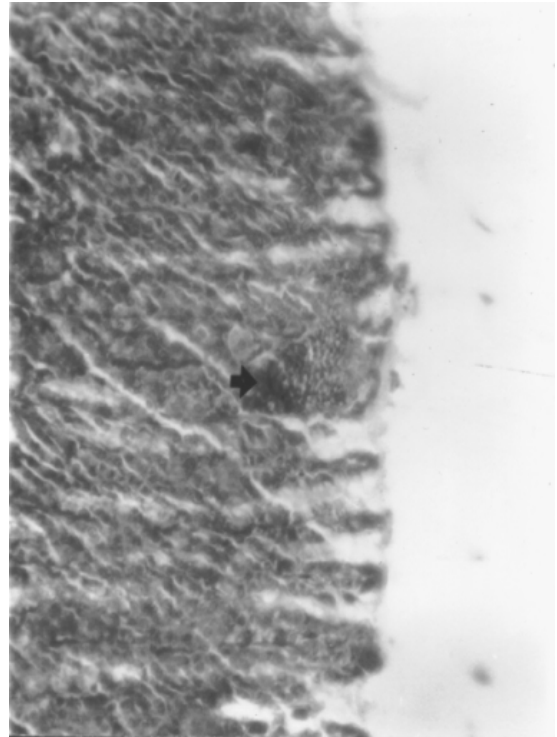


Şekil 4. Alkolik grupta yüzey epitelinde erozyonlar, H&E, x10 obj.



Şekil 3. Parietal hücre artışı. Esas hücre; ok, diğerleri pariyetal hücre. M. üçlü, x 20

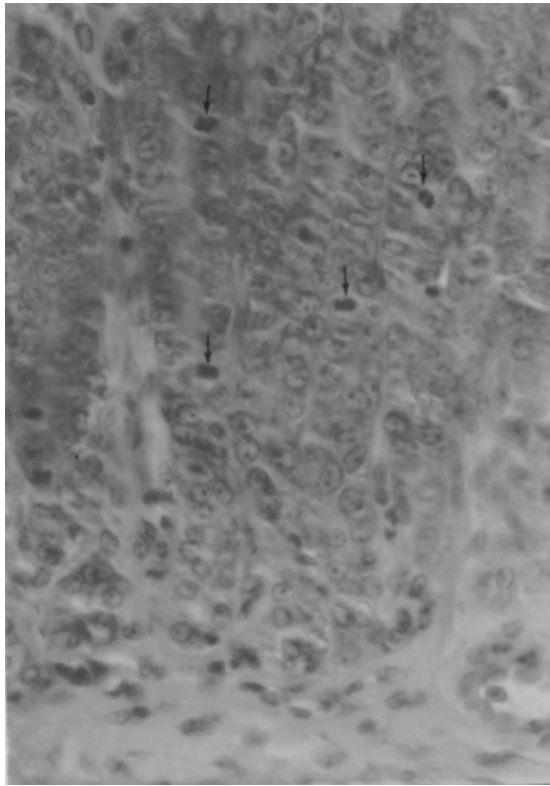
Deney ve kontrol gruplarının her ikisinde mide yüzey epiteli ve istmus mukus hücreleri PAS ile boyanma özelliği gösterirken, daha bazaldeki



Şekil 5. Alkolik grupta mukozal kanamalar, M. Üçlü, x 20 obj.

Alkolik deneklere ait mide dokularında; pariyetal hücrelerin yoğunluğunda belirgin bir artış izlendi. Pariyetal hücreler tüm bez uzamınca asidofilik sitoplazmaları ile dikkat çekici idiler. Esas hücreler bezlerin bazalinde az sayıda bulunuyorlardı ve bazofilik boyanma özelliği gösteriyorlardı (Şekil 3).

Yüzey epitelinde lokal erozyonlar (Şekil 4) ve mukozada küçük kanama odakları alkolik grupta izlenen değişiklikler arasındaydı (Şekil 5). Alkol grubunda mide bezlerinde mitoz figürlerine kontrol grubundan daha sık rastlanıldı (Şekil 6).

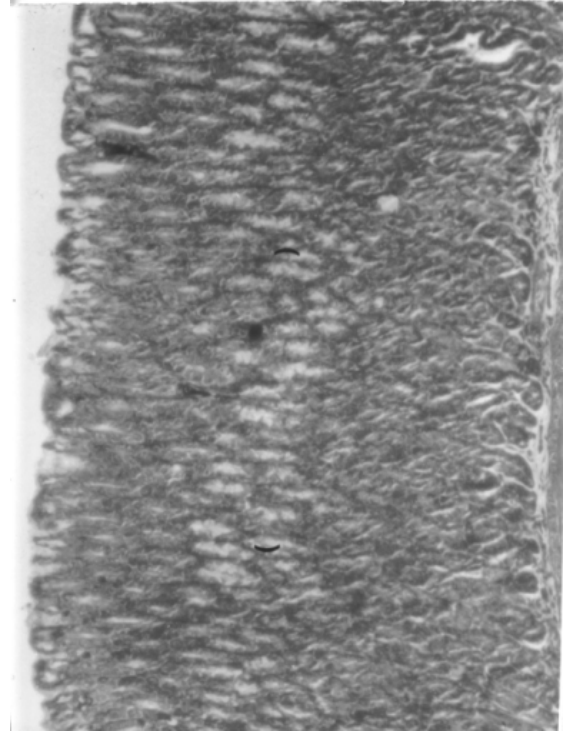


Şekil 6. Alkolik grupta mitotik figürlerde artış, H&E, x 40 obj.

Alkol grubunda; lamina propriyanın ortasında, mukus boyaları ile boyanmayan, hat şeklinde belirgin bir bölge saptandı (Şekil 7).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastrik intübasyonla 9-15 gr/kg günlük dozla alkol tüketen hayvanlarda dört günde alkol bağımlılığının ve yoksunluk sendromunun geliştiği bildirilmiştir⁹.



Şekil 7. Alkolik grupta "Clear zone", M. Üçlü, x10 obj.

Alkolün mideden absorbe edilebildiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Oral veya parenteral yolla alındığında asit sekresyonunu uyardığı da ortaya konulmuştur^{1,3,5}. Alkol, midede; asitten zengin, pepsinden fakir mide sıvısı salgılanmasına yol açar. Alkol konsantrasyonu ile mide asiditesi arasında da bir korelasyon gözlenmiştir. Asiditede izlenen artış ile mide bezlerinin pariyetal hücrelerinin sayısındaki artış uyumludur³. Biz de çalışmamızda, alkol grubunda pariyetal hücrelerde belirgin bir artış izledik. Bu artışın mide asiditesinin artmasına sebep olacağını düşündük. Değişik hayvan türlerinde ve insanlarda alkolün akut hemorajik gastrik erozyonların ve mide ve barsak mukozasında mukozal hasarların oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir^{10,11}. Chey³ ve Langman⁵ tüketilen alkol miktarına bağlı olarak yangısal değişiklikler ve değişik gastrit tipleri bildirmişlerdir. Bulgularımızda lokal olarak izlediğimiz epitel erozyonu ve küçük kanama odakları gelişen gastrite bağlı olabilir. Yine alkolik grupta izlediğimiz mitotik figürlerdeki artış, mukozal hasarlanmayı takiben hızlı bir rejenerasyonu düşündürmektedir.

Lacy ve ark.¹²; midede kronik yüzeyel hasarla oluşan, "clear zone" olarak adlandırılan bir

bölge bildirmişler ve bu bölgedeki pariyetal hücrelerin; boyun mukus hücrelerinin histolojik karakterlerine sahip hücreler olabilecekleri veya bu bölgede gastrik hasarla oluşan yeni bir hücre tipi olabileceği tezini ortaya atmışlardır. Çalışmamızda, alkolün etkisi ile oluştuğunu düşündüğümüz burada yer alan hücrelerin histokimyasal özelliklerini belirlemek için uyguladığımız PAS ve Alcian blue-Kernechtrot boyama yöntemleri sonucunda bölgede spesifik bir boyanma izlemedik. Bu nedenle bu bölgedeki hücrelerin alkolün etkisiyle değişikliğe uğramış pariyetal hücreler olabileceği savını daha fazla destekliyoruz.

Sonuç olarak alkolün, mide mukozasında, mide yüzey epitelinde erozyon; lokal kanama odakları ve mide bezlerinin pariyetal hücrelerinde belirgin artış gibi değişikliklere neden olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Bulut R, Ünlügerçi Y, Berkpınar S, Kuntsal L. Nitric oxide mediated regulation of gastric H⁺, K⁺, ATP ase and alcohol dehydrogenase following ethanol-induced injury in rats. *Digestive Disease and Sciences* 1999; 44: 1417-22.
2. Figueredo VM. The effects of alcohol on the heart. *Postgraduate Medicine* 1997; 101: 59-65.
3. Chey WY. Alcohol and gastric mucosa. *Digestion* 1972; 7: 239-51.
4. Kayaalp SO. Ankara. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 8. Baskı. 1998.
5. Langman MJS. Alcohol and gastrointestinal tract. *British Medical Bulletin* 1982; 38: 71-5.
6. Uzbay IT, Kayaalp SA. A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacological Research* 1995; 31: 37-42.
7. Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: Henry JB ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia. WB Saunders Co. 1991; 349-84.
8. Bancroft JD, Stevens A. *Theory and practice of histological techniques* 3rd ed. Newyork. Churchill Livingstone. 1990.
9. Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia* 1975; 43: 245-54.
10. Diel F, Borck H, Hosenfeld S. Effects of somatostatin on ethanol induced gastric erosions in the rat: role of mast cells. *Agents and Actions* 1986; 18: 273-5.
11. Todorovic V, Koko V, Varagic J, Lackovic V, Vuzevski V, Milin J. Effects of chronic ethanol administration on the serotonin-producing cells in rat gastric antral and duodenal mucosa. *Histol Histopath* 1993; 8: 285-96.
12. Lacy ER, Cowart KS, King JS, Delvalle J, Smolka AJ. Epithelial response of the rat gastric mucosa to chronic superficial injury. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1996; 69: 105-18.