

Kısa ve Uzun Süreli Açlığın Sıçan Mide Mukozasında Oluşturduğu Histolojik ve Histokimyasal Değişiklikler¹

HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL ALTERATIONS IN THE MUCOSA OF RAT STOMACH INDUCED BY SHORT AND LONG TERM STARVATION

Muharrem UÇAR*, Mukaddes EŞREFOĞLU**, Mehmet GÜL***

* Uz.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,

** Prof.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,

*** Bio., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, MALATYA

Özet

Amaç: Açlık sindirim sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturmaktadır. Çalışmamızda erişkin Wistar albino sıçanlarda kısa ve uzun süreli açlığın mide mukozasında yol açtığı histolojik ve histokimyasal değişiklikler incelenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Wistar albino cinsi, erişkin 35 adet dişi sıçan kullanıldı. Deney süresince deneklere sadece su verildi. Doyurulmayı takip eden 1., 6., 12., 36., 48., 96., ve 168. saatlerde, mideden parçalar alındı.

Bulgular: 6. saatin sonunda bez lümeninde genişleme izlendi. 12. saatin sonunda yüzey epitelinde ve bez epitelinde yassılaşıma ve dejenerasyon gözlemlendi. Lamina propria ve submukozada lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu gözlemlendi. 36. saatin sonunda bu değişikliklere ilaveten yüzey epitelinde parçalanma izlendi. Bezlerde bol mitoz figürü gözlemlendi. 48. saatin sonunda bu histolojik değişiklikler belirginleşmişti. Yüzey epitelinde parçalanma belirgindi. Bez epitelinde piknotik nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücreler izlendi. 96. saatin sonunda bu bulgulara ilaveten bez epitelinde çok miktarda heterokromatik veya piknotik nükleuslu, asidofil sitoplazmalı hücre gözlemlendi. Bu dönemde bezlerin boyun bölümünde çok miktarda şeffaf sitoplazmalı hücre görüldü. 168. saatin sonunda histolojik bulgular iyice belirginleşmişti. Yüzey epitelinde bozulma belirginleşmiş, bez epitelinde piknotik nükleuslu, asidofil sitoplazmalı hücre sayısı artmıştı. Açlık süresi arttıkça yüzeyde ve bez lümeninde izlenen mukus tabakasında incelmeye görüldü.

Sonuç: Açlığın, süresi ile bağlantılı olarak mide mukozasında histolojik değişiklikler oluşturduğu sonucuna varıldı.

Summary

Objective: Fasting is associated with structural and functional alterations in the gastrointestinal system. In the present study, we aimed to investigate the histological and histochemical alterations in the mucosa of rat stomach induced by short and long term fasting.

Material and Methods: In the present study, thirty-five female Wistar rats were used. During starvation, animals had free excess to water. Animals were fed for the last time and then at the end of the following 1st, 6th, 12th, 36th, 48th, 96th, and 168th hours samples were obtained from stomach.

Results: At the end of 6th hour, dilatation of the lumen of gastric glands was observed. At the end of 12. hour, flattening and degeneration of the surface epithelium and that of the gastric glands were seen. Lymphocyte and eosinophil infiltration in the lamina propria and in the submucosa were observed. At the end of 36th.hour, in addition to these findings, erosion of the surface epithelium was observed. There were many mitotic figures in the epithelium of gastric glands. At the end of 48th hour, these histological findings were more obvious. Erosion of the surface epithelium was prominent. Many cells with pyknotic nuclei and clear cytoplasm were observed in the gland epithelium. At the end of 96th hour, in addition to these findings, many cells with heterochromatic or pyknotic nuclei and acidophilic cytoplasm were seen in the epithelium of gastric glands. At this stage there were many cells with clear cytoplasm at the neck of the glands. At the end of 168th hour, the histological finding were more severe. Degeneration of the surface epithelium was more obvious, number of the cells with pyknotic nuclei and acidophilic cytoplasm was increased. Mucus, lying on the surface was decreased as the duration of starvation prolonged.

Conclusion: It is concluded that fasting causes important structural changes in the mucosa of stomach these alterations become more obvious as the duration of the starvation prolongs.

Anahtar kelimeler: Açlık, Sıçan, Mide, Histoloji, Histokimya

Key Words: Fasting, Rat, Stomach, Histology, Histochemistry

T Klin Gastroenterohepatoloji 2004, 15:23-30

T Klin J Gastroenterohepatol 2004, 15:23-30

Açlık, yapısal ve metabolik olarak organizmayı etkileyen bir durumdur (1). Sindirim kanalının genişlemiş bir bölümü olan mide, gıdaları karıştırarak sindirimlerini başlatır (2,3). Açlığın farklı sürelerde mide mukozasında yol açtığı histolojik ve histokimyasal değişiklikleri inceleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, seçilen deney hayvanının cinsine, yaşına ve açlık süresine göre farklı histolojik bulgular elde edilmiştir (1,4-6).

Çalışmamızda erişkin Wistar albino farelerde kısa ve uzun süreli açlığın mide mukozasında yol açtığı histolojik ve histokimyasal değişiklikler incelenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen Wistar albino cinsi, erişkin (6 aylık) 35 adet dişi (180-250 g) sıçan kullanıldı. Denekler, ortama adapte olabilmeleri için deneye başlamadan önce bir hafta süreyle havalandırması olan, mevsimsel gün ışığı ritmindeki odalarda (12 saat karanlık, 12 saat aydınlık), özel kafesler içinde, standart sıçan pellet yemi ve çeşme suyu ile beslendiler. Gün aşırı kafes temizliği yapılarak içme suları değiştirildi. Deney günü son kez beslenen denekler, her biri rast gele seçilmiş 5 hayvan içeren 7 gruba ayrıldı. Sadece içme suyu verilerek aç bırakıldıktan sonra tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Doyurulmayı takip eden 1., 6., 12., 36. saatlerin ve 2., 4., 7. günlerin

sonunda gruplardaki sıçanlara ürethan anestezisi uygulanarak mideleri çıkartıldı. Korpus bölgesinden alınan parçalar %10'luk nötral tamponlanmış formalin (NTF) veya Carnoy fiksatifleri ile tespit edildi. Alkolle dehidratasyondan sonra dokular parafine gömüldü. Mikrotomla alınan 5-6 µm kalınlığında kesitler, Hematoksilen-eozin, PAS-alsiyen mavisi boyama yöntemleri ile boyandı. Boyanan preparatlar Olympus BH2, geniş sahalı araştırma mikroskobu ile incelenerek fotoğrafları çekildi.

Bulgular

Hematoksilen eozin boyama yöntemi ile boyanan preparatlarda son doyurulmayı takip eden 1. saatte mide mukozası normal histolojik görünümdeydi. Tek katlı prizmatik epitel özelliği gösteren yüzey epiteli altında yer alan lamina propriya içinde tübüler mide bezleri uzanıyordu. Bez epitelinde esas hücreler ve pariyetal hücreler kolay tanınabiliyordu. Lamina propriya altında muskularis mukoza ve submukoza bulunuyordu. Tunika muskularis oblik, sirküler ve longitudinal seyirli düz kas liflerinden oluşuyordu. Seroza inceydi.

Son doyurulmayı takip eden 6. saatin sonunda lamina propriyanın derinlerinde bez lümeninde genişleme izlendi (Şekil 1). 12. saatin sonunda yüzey epitelinde ve bez epitelinde yassılaşıma ve dejenerasyon izlendi. Lamina propria ve submukozada lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu

Şekil 1. 6. saatin sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Lamina propriya derinlerinde bez lümenlerinde dilatasyon (oklar) izleniyor. H-EX20.

Şekil 2. 12. saatin sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Bez lümeninde genişleme, epitelinde yassılaşıma (oklar) izleniyor. H-EX40.

Şekil 3. 12. saatin sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Lamina propriada lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu (kalın ok), submukozada eozinofil infiltrasyonu (ince ok) gözleniyor. H-EX20.

gözlendi (Şekil 2,3). 36. saatin sonunda bu bulgulara ilaveten yüzey epitelinde yer yer parçalanma izlendi (Şekil 4). Bezlerde bol mitoz figürü ve bezler arasında lamina propriada eozinofil infiltrasyonu gözlendi (Şekil 5). Bez epitelinde heterokromatik veya piknotik nükleuslu, asidofil sitoplazmalı çok sayıda hücre izlendi. 2. günün sonunda 36. saatte izlenen histolojik değişiklikler belirginleşmişti. Yüzey epitelinde parçalanma belirgindi. Bez epitelinde piknotik nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücreler izlendi (Şekil 6). 4. günün sonunda bu bulgulara ilaveten bez epitelinde çok miktarda heterokromatik nükleuslu, asidofil sitoplazmalı hücre izlendi. Bu dönemde bezlerin boyun

Şekil 5. 36. saatin sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Mide bezlerinde mitoz figürü(kalın ok), bezler arasında çok sayıda eozinofil lökosit (ince oklar) izleniyor. H-EX100.

Şekil 4. 36. saatin sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Yüzey epitelinde yer yer parçalanma (oklar) izleniyor. H-EX20.

bölümünde şeffaf sitoplazmalı hücrelerin yoğun olduğu bir alan görüldü (Şekil 7). 7. günün sonunda histolojik bulgular iyice belirginleşmişti. Yüzey epitelinde yassılaşıma, parçalanma, dökülme izlendi. Yüzey epitelinin ve bez epitelinin hücrelerinin yassılaşması sonucunda yüzeyde çok sıralı yassı hücrelerden oluşan tabakalar oluşmuştu (Şekil 8). Bez epitelinde piknotik nükleuslu, koyu asidofil sitoplazmalı hücre sayısı artmıştı (Şekil 9).

PAS-Asiyan mavisi boyama yöntemi ile 1 saatlik açlık sonrasında mide epitelinin yüzeyinde yer alan, menekşe renkte boyanan müsün tabakasının 7. günün sonunda belirgin olarak azalmış olduğu gözlendi (Şekil 10,11).

Şekil 6. 2. günün sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Mide bezlerinde çok sayıda piknotik nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücre (kalın oklar), bağ dokusunda eozinofil infiltrasyonu (ince oklar) izleniyor. H-EX100.

Şekil 7. 4. günün sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Bezlerin orta bölümlerinde şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan alan (yıldız) izleniyor. H-EX20.

Şekil 8. 7. günün sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Yüzey epitelinde bozulma, yüzeyde yassı hücrelerden oluşan çok sıralı hücre tabakası (oklar) izleniyor. H-EX40.

Tartışma

Açlık, metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkileyen bir durumdur. Açlık şiddetine bağlı olarak kan basıncında, serum glikoz ve gastrin düzeyinde, vücut ağırlığında önemli azalmalar olurken, glukagon düzeyinde artış olmaktadır (1,7-10). Mide bezlerinde yer alan hücrelerden salgılanan çeşitli ürünler mideye giren gıda maddelerinin parçalanmasını ve sindirimini başlatılmasını sağlar. Bu nedenle açlığın kısa süre içinde mide mukozasında histolojik ve histokimyasal değişikliklere yol açması beklenir. Kısa ve uzun süreli açlığın mide mukozasının çeşitli hücrelerinde oluşturduğu değişiklikleri ışık ve elektron mikroskopik düzeyde inceleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, seçilen deney hayvanının cinsine, yaşına ve açlık süresine göre farklı histolojik bulgular elde edilmiştir (1,4-6,11).

Çalışmamızda mide mukozasında açlığa bağlı olarak ortaya çıkan ilk değişiklikler son doyurulmayı takip eden 6. saatin sonunda saptandı. Bu dönemde lamina proprianın derinlerinde mide bezlerinin lümeninde genişleme izlendi. Çolakoğlu ve ark.(1) bez lümeninde genişlemeyi 3 günlük açlıktan sonra izlemişlerdir. Alvares ve ark. (11) 18 saatlik açlık sonunda sıçan mide mukozasında herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Zaviacic ve arkadaşları 72 saatlik açlık sonrasında yüzey mukus hücrelerinde dökülme, pariyetal hücreler ve esas hücrelerde büzüşme izlemişlerdir (12). On

Şekil 9. 7. günün sonunda mide mukozasının histolojik görünümü. Mide bezlerinde heterokromatik, yer yer piknotik nükleuslu, koyu asidofil sitoplazmalı çok sayıda hücre (oklar) izleniyor. H-EX100.

dört günlük süt emen farelerde 18-21 saatlik açlık sonrasında midede hücrelerin mitoz oranlarında, epitel hücre sayısında ve mide bezlerinin yüksekliklerinde değişiklik saptanmamıştır (11). Matsumata ve arkadaşları sıçanlarda 4-6 günlük açlık sonrasında mide ülserlerinin oluştuğunu izlemişlerdir (13). Çalışmamızda 12 saatin sonunda yüzey epitelinde ve bez epitelinde yassılaşıma, dejenerasyon, lamina propria ve submukozada hücre infiltrasyonu gözledik. Çolakoğlu ve ark. (1) hücre dejenerasyonu ve hücre infiltrasyonunu 11 günlük açlıktan sonra izlemişlerdir. Çok kısa süren açlık dönemi sonrasında mide mukozasında histolojik değişikliklerin rapor edildiği ışık mikroskopik

Şekil 10. 6. saatin sonunda mide yüzeyinde ve bez lümeninde yer alan menekşe renkte boyanmış, kalın mukus tabakası(oklar) izleniyor. PAS-Alsiyan blue X40

bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız 6 saatlik açlık döneminde mide mukozasında histolojik değişikliklerin saptandığı ilk ışık mikroskopik çalışmadır.

Açlığın mide bezlerinin pariyetal hücrelerinde oluşturduğu değişiklikleri inceleyen elektron mikroskopik çalışmalar bu hücrelerin mikrovilluslarının, kanalikülerinin ve tubuloveziküler yapılarının açıktan belirgin şekilde etkilendiğini göstermiştir. Otuzaltı saati aşan açlık sonrasında pariyetal hücrelerin tubuloveziküler yapılarında düzleşme, azalma, kanaliküllerin lümenlerinde daralma, mikrovilluslarda kısılma, seyrekleşme, mitokondriyonlar azalma, genişleme, kristallerinde seyrekleşme, düzensizleşme ve rüptür gözlenmiştir (1,4,12,14-16). Kanalikül ve tubulovezikül yapıla-

Şekil 11. 7. günün sonunda sonunda menekşe renkte boyanmış mukus tabakasının incelmış olduğu(oklar) izleniyor. PAS-Alsiyan blueX40.

tubulovezikül yapılarında azalma HCl salgısında azalma veya kaybolmaya işaret edebilir (12,15,16). Çalışmamızda 36. saatin sonunda mide bezlerinin epitelinde pariyetal hücrelere benzeyen, ancak daha küçük, daha asidofil sitoplazmalı, heterokromatik nükleuslu çok sayıda hücre saptadık. Bu hücrelerin açlığa bağlı olarak değişikliğe uğramış pariyetal hücreler olduğu düşüncesindeyiz. Nitekim 72 saatlik açlık sonrasında bu hücrelerde büzüşme rapor edilmiştir (12). Alvares ve ark.(17) 18 saatlik açlık sonunda sıçan mide bezlerinde bu hücrelere rastlamış ancak durdurulmuş mitoz olarak değerlendirmişlerdir. Açlığın mide ve barsak mukozasında hücre siklusu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar vardır. Açlık barsak epitelinde hücre proliferasyonunda değişiklikler oluşturduğundan dolayı aç hayvanlar hücre

proliferasyon çalışmalarında kullanılmıştır. Açlığın, erişkin hayvanlarda sindirim sisteminde proliferatif indislerde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Midede metafaz dönemindeki hücrelerde artış izlenmiş, ancak bu artış hücre siklusu süresinde uzamanın bir sonucu olarak değerlendirilmemiştir. Ancak barsaklarda hücre siklusu süresinde uzama gösterilmiştir. Süt emme döneminde açlık, hücre proliferasyonunu artırmakta, bu durum erişkinlere zıt bir durum oluşturmaktadır (11,18). Süt alma döneminde erişkinlerden farklı olarak açlık hücre proliferasyonunda azalma yerine artış oluşturmaktadır (11). Postnatal 1. aydan sonra sindirim sistemi mukozasında önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır (18). Kanımızca, süt emme döneminde ve erişkinde, açlığın mide mukozasında yol açtığı değişikliklerin farklı olmasının sebebi, bir ölçüde, mukozada 1. aydan sonra meydana gelen bu değişim olabilir. Öte yandan, süttten kaynaklanan hormonlar da hücre proliferasyonunu etkilemektedir. Sıçanlarda, süttün mide mukozasında hücre proliferasyonunu düzenleyen bir faktör olduğu gösterilmiştir (18).

Açlığın mide mukozasında hücre proliferasyon oranında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Ancak dişi ve erkek, aç ve tok hayvanlarda metafaz indekslerinde bir değişiklik bulunmamıştır (17). Metafaz indislerinde neden artış olduğu konusu açıklığa kavuşmamıştır. Aç, erişkin hayvanlarda artış gösteren somatostatinin hücre proliferasyonunu azalttığı bilinmektedir (19). Açlık hücre siklusunda uzamaya, açlığı takiben yeme ise hücre siklusunda kısaltmaya neden olarak proliferasyonda değişikliklere yol açmaktadır (1). Çalışmamızda mide bezlerinde 36 saatten itibaren artan miktarlarda mitoz figürlerine rastladık. Bu nedenle özellikle uzun süreli açlığın midede hücre proliferasyon oranında azalmaya neden olduğu düşüncesinde değiliz.

Açlığa bağlı olarak mide mukozasında oluşan değişikliklerden bir diğeri de yüzey epitelinde bozulma ve dökülmektir. Çalışmamızda 12. saatten itibaren açlık süresi arttıkça belirginleşen dejenerasyon ve parçalanma izlendi. Yüzey mukus hücrelerinde dökülme 72. saatlik açlıktan sonra izlenmiştir (12). Foveolar hücrelerin yüzeyden dökülme

oranı 168 saatlik açlık sonrasında artmıştır (4). Daha önce yapılan çalışmalarda 12. saatlik açlık sonrasında yüzey epitelinde dökülme rapor edilmemiştir. Çolakoğlu ve ark (1) 9 gün açlık sonrasında yüzey mukus hücrelerinde belirgin dolgunlaşma, 11 günlük açlık sonrasında hücre dejenerasyonu, 14. günden mukozaya hasarı, lokal ülseratif alanlar izlemiştir. Matsumata ve arkadaşları sıçanlarda 4-6 günlük açlık sonrasında mide ülserlerinin oluştuğunu izlemiştir (13).

İnsan ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda açlığın esas hücrelerde granüler endoplazma retikulumu ve Golgi kompleksinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (14). Zaviacic ve arkadaşları (4) 72 saatlik açlık sonrasında esas hücrelerde büzüşme izlemiştir. Esas hücrelerde granüler endoplazma retikulumu keselerinde daralma ve kapanma, Golgi apparatusunun veziküllerinde belirgin azalma izlenmiştir. Mitokondriyonlarda belirgin genişleme gözlenmiştir (12). Zaviacic ve ark.(4) 24-36 saat açlık sonrasında esas hücrelerde granüler endoplazma retikulumu ve Golgi kompleksinde daralma gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ışık mikroskopik 4.günün sonunda bezlerin orta bölümlerinde şeffaf sitoplazmalı hücreler tarafından oluşturulan, açık renk boyanan bir alan izlendi. Bu alanın 7. günün sonunda belirginleştiği görüldü. Bu hücrelerin açlığın neden olduğu hücre şişmesine bağlı olarak sitoplazmaları şeffaf boyanan hücreler olduğu düşüncesindeyiz. Hücre şişmesi hücre dejenerasyonunun erken dönem bulgularındandır (20).

48 saat açlıktan sonra apoptozisin ince barsaklarda arttığı, ancak midede artmadığı gösterilmiştir (21,22). Açlık, iskemi ve iskemi/reperfüzyon sonrasında ince barsak mukozasında apoptozis gelişmektedir. Bu nedenle mide mukozasının ince barsak mukozasına oranla açlığa bağlı apoptozise daha dirençli olduğu düşünülmektedir. Farklı mukozaların apoptozise farklı hassasiyet göstermesinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu farklılık, organlar arasındaki malign hastalık insidansının ve epitelyal turnover oranının farklı olmasının bir sebebi olabilir (21). Boza JJ. ve ark (22) çalışmalarında, ince barsaklarda bile açlığa bağlı apoptozis oranının bölgesel değişiklikler

gösterdiğini, en yüksek apoptozis oranının ince barsakların distal bölümünde gözlendiğini rapor etmişlerdir. Kesin sebebi bilinmese de, farklı organlarda ve aynı organın farklı bölümlerinde açlığa bağlı apoptozis oranının değiştiği açıktır. Biz de çalışmamızda mide mukozasında açlığa bağlı olarak apoptotik hücre artışı izlemedik.

Açlık mide mukozasında hemorajik lezyonlar, mûsin kaybı ve hassasiyet artışına neden olmaktadır. Mûsin glikoproteininin yüzeyden kaybolması ise mide mukozasını çeşitli hasarlayıcı ajanlara karşı daha hassas kılmaktadır (1,5). Mide mukozasına ülser oluşumuna asidite, mukozal sirkülasyon değişiklikleri, mukustaki glikoproteinlerin atılımında artış ve mitotik aktivitede azalma etki edebilir (13,23). Çalışmamızda açlığın mide epitel yüzeyinde mukus tabakasında belirgin azalmaya neden olduğunu izledik. Gastrik mukus glikoproteinlerinin miktar ve içeriği ile ilgili çalışmalar sonucunda açlığın korpus mukozasında mukus miktarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (24). Sıçanlarda epitel yüzeyinde yer alan mukus tabakasının asidik ve nötral mûsinden oluşan tabakalar şeklinde olduğu bildirilmiştir (6). Ancak çalışmamızda yüzeyde yer alan mukus tabakasını daha çok menekşe renkte izlediğimizden dolayı mûsinin kimyasal içeriğinin daha çok PAS ile menekşe boyanan nötral mûsin özelliğinde olduğu düşüncesindeyiz. PAS-alsiyen blue boyama yöntemi ile asit mûsinlerin mavi, nötral mûsinlerin kırmızı-menekşe ve mikst mûsinlerin mor renkte boyandığı bilinmektedir (25). Nötral mûsin tabakası HCl ve lümendeki sindirim enzimlerine karşı koruyucudur. Aç sıçanlarda gastrik sıvının asiditesi ve miktarında belirgin azalma olmaktadır. Bu durum HCl ve mide mûsinlerinde azalmayı da işaret eder.

Sonuç olarak, açlığın mide mukozasında açlık süresiyle bağlantılı histopatolojik değişiklikler oluşturduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Çolakoğlu N, Kükner A, Canpolat L, Gezen MR, Öner J, Ozan E. Açlıkta mide mukozası değişikliklerinin ışık mikroskopik incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 1999; 8(1):575-9.
2. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. Yener A çeviri editörü. Barış Kitabevi, İstanbul 1998:282-8.
3. Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA. *Textbook of Histology*. 5th edition WB Saunders Company, 1985: 334-43.
4. Zaviacic M, Brozman M, Jakubovsky J. Influence of starving on the rat gastric mucosa-light and electron microscopic findings. *Exp Pathol (Jena)* 1977; 14(3-4):122-30.
5. Kinoshita M, Igarashi S, Kume E, Saito N, Arakawa K. Fasting induces impairment of gastric mucosal integrity in non-insulin dependent diabetic (db/dd) mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(3):359-66.
6. Yamazaki Y, Ueda T, Kohli Y, Fujika N, Imamura Y, Fukuda M. Importance of acidic mucin secretion by foveolar and mucous neck cells of rat fundic mucosa as the defence mechanism against HCl as revealed by fasting. *Eur Histochem* 1992; 36(2):161-76.
7. Ichikawa T, Ishihara K, Nouze K, Miyazawa S, Nemoto N, Hotta K. Serum and antral gastrin levels in fed and fasted rats:relation to aging. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998;121(3):223-8.
8. Uvnas-Wallenstein K, Palmblad J. Effect of food deprivation (fasting) on plasma gastrin levels in man. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15(2):187-91.
9. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H çeviri editörü. Aydın Z, Alican İ editör yard. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 1996: 803-24.
10. Bertrand P, Williams G. Induction of antral gastrin cell proliferation by refeeding of rats after fasting. *Gastroenterology* 1980; 78(5 Pt 1):918-24.
11. Alvares EP. The effects of fasting on cell proliferation in the gastric mucosa of the 14-day old suckling rat. *Brazilian J Med Biol Res* 1992; 25:641-9.
12. Zaviacic M, Brozman M, Jakubovsky J. Influence of starving on the rat gastric mucosa. *Exp Pathol* 1977; 14:122-30.
13. Matsumoto A, Asada S, Saitoh O, Tei H, Okumara Y, Hirata I, Ohsihaba S. A study on gastric ulcer induced by long-term fasting in rats. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 162:75-8.
14. Zaviacic M, Brozman M. *Histochemical findings in the rat gastric mucosa during starvation*. 1976 by Springer-Verlag:327-35.
15. Morozov IA, Kovanova LA, Vodolagin VD, Miniailenko MI. The ultrastructure of the parietal cells of the stomach and their functional activity. *Biull Exsp Biol Med* 1975; 79(3):14-8.
16. Zaviacic M, Brozman M, Jakubovsky J. Histochemical and ultrastructural findings in the human gastric mucosa during fasting. *Gastroenterol Jpn* 1975; 10(4):261-70.
17. Alvares EP. Circadian rhythms of mitotic activity in gastric mucosa of feeding and fasting rats. *Adv in Chronobiol* 1987; part A: 353-60.
18. Gama P, Alvares EP. Early weaning and prolonged nursing induce changes in cell proliferation in the gastric epithelium of developing rats. *J Nutr.* 2000; 130:2594-98.
19. Alvares EP, Gama P. Fasting enhances cell proliferation of gastric epithelium during the suckling period in rats. *Brazilian J Med Biol Res* 1993; 26:869-73.

20. McGee JD, Isaacson PG, Wright AN. Oxford Textbook of Pathology. New York, Oxford Un Press, 1992: 2a;(Cell death Andrew H.Wyllie and Edward Duvall 141-57).
 21. Fukuyama K, Iwakiri R, Noda T, Kojima M, Utsumi H, Tsunada S, Sakata H, Ootani A, Fujimoto K. Apoptosis induced by ischemia-reperfusion and fasting in gastric mucosa compared to small intestinal mucosa in rats. Dig Dis Sci 2001; 46(3):545-9.
 22. Boza JJ, Moennoz D, Vuichoud J, Jarret AR, Gaudard-de-Weck D, Fritsche R, Donnet A, Schiffrin J, Perruisseau G, Balleve O. Food deprivation and refeeding influence growth, nutrient retention and functional recovery of rats. J Nutr 1999; 129:1340-46.
 23. Butterfield WC. Experimental stres ulcera. A review. Surg Annu 1975; 7:261-78.
 24. Ohara S, Kakei M, Ishihara K, Katsuyama T, Hotta K: Effects of fasting on mucus glycoprotein in rat stomach. Comp Biochem Physiol B. 1984; 79(3): 325-9.
 25. Eşrefoğlu M, Selimoğlu MA. Wistar albino farelerde sindirim kanalı müsünlerinin histokimyasal özellikleri. T Klin Gastroenterohepatol 2000; 11:25-35.
-
- Geliş Tarihi:** 12.05.2003
- Yazışma Adresi:** Dr.Mukaddes EŞREFOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD,
44069 MALATYA
- ¶12-15 Eylül 2002 VI. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresinde Sunulmuştur.