

Vagotomi Yapılan ve Ranitidin Verilen Ratlarda Mide G ve D Hücre Değişiklikleri

THE CHANGES IN THE NUMBER OF GASTRIC G AND D CELLS IN VAGOTOMIZED AND RANITIDINE ADMINISTERED RATS

Uz.Dr.Figen ÖZTÜRK*, Prof.Dr.Tahir E. PATTROĞLU*, YrdDoç.Dr.Abdullah SAĞLAM

*Reçyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, **Ornel Cerrahi ABD, KAYSERİ

ÖZET

Trunkal vagotomi + piloroplasti yapılan ve H2 reseptör antagonisti verilen rotların midelerinde 7., 15. ve 60. günlerde gastrin salgılayan G hücreleri ve somatostatın salgılayan D hücrelerinin dağılımında ve sayılarında meydana gelen değişiklikleri gruplar arasında karşılaştırmak ve sebeplerini araştırmak amacıyla yapılan deneysel çalışmamızda, 5'i kontrol olan 35 rat kullanıldı. 15 rata trunkal vagotomi + piloroplasti yapılırken, 15 rata IM ranitidin verildi. G ve D hücreleri rutin kullanılan hematoksilen eozin (HE) boyama ile gösterilemediğinden, hücrelerin antijenik özelliklerinden faydalanılarak hazırlanmış inimmun antikorlarla immunohistokimyasal olarak boyandı. Tüm gruplarda değişik seviyelerden alınan mide kesitlerinden 10 ardışık saha sayılarak elde edilen G ve D hücre değeri kontrol grubu ile Mann-Whitney U önemlilik testi ile karşılaştırıldı. Vagotomize ratlarda 7. ve 15. günlerde midede G hücre sayıları kontrol grubuna göre azalırken ($p<0.05$), 60. günde çok yüksek bulundu ($p<0.05$). D hücre değeri ise 7. ve 15. günlerde kontrol grubunda göre yüksek bulunurken ($p<0.05$), 60. günde farklılık tesbit edilmedi ($p<0.05$). Ranitidin alan ratlarda, 7 ve 15. günlerde G hücreleri kontrole göre azalırken ($p<0.05$), 60. günde farklılık tesbit edilmedi ($p<0.05$). Ranitidin alan grupta D hücreleri 7 ve 15 günlük grupta yüksek bulunurken ($p<0.05$), 60. günde önemli farklılık tesbit edilmedi ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Vagotomi, Ranitidin, Gastrin, Somatostatın

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 10-16

Geliş Tarihi: 25.4.1991

Kabul Tarihi: 5.9.1991

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Figen ÖZTÜRK
Reçyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
ABD, KAYSERİ

SUMMARY

Truncal vagotomy and pyloroplasty was performed and H2-receptor antagonists (ranitidine) administered to 35 rats, and the changes in the numbers of gastric gastrin-producing G cells and somatostatin-producing D cells were detected and compared in 7th, 15th and 60th days. Fifteen rats had undergone truncal vagotomy and pyloroplasty, whereas ranitidine was administered to 15 rats through an intramuscular route. Stomach of 5 rats were used as control. Since gastric G or D cells could not be shown with hematoxylin-eosin (H-E), they were stained immunohistochemically using immune antibody. Ten consecutive fields (magnification 40X) were examined under the light microscope in various gastric tissue sections obtained from all groups. G and D cell counts were correlated with the control group using the Mann-Whitney U importance test. While G cell counts in the vagotomized rats were lower than the control groups on the 7th and 15th days ($p<0.05$), they were higher on the 60th day. Although D cell counts we found to be elevated on the 7th and 15th days when compared to the control group ($p<0.05$), there was not any significant difference on the 60th day, although cell counts were lower in number. In ranitidine administered rats, G cell counts were lower than control on the 7th and 15th days ($p<0.05$), but not different on days 60th ($p>0.05$), there was not a significant difference on the 60th day ($p<0.05$).

KeyWords: Vagotomy, Ranitidine, Gastrin, Somatostatin

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3: 10-16

Kronik gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları özellikle gelişmiş ülkelerde sık rastlanılan klinik antitelendir. Oluşumlarında çok çeşitli mekanizmalar ileri sürülen mide ve duodenum ülserlerinin te-

davisinde seçenekler çok fazladır (1-4). Yine de en yaygın kullanılanlar; H₂ reseptör antagonistleri ve cerrahi girişimler olarak çeşitli vagotomi ve drenaj ameliyatlarıdır (1,3,5). Vagotomi, direkt olarak N.Vagus'un asit salgılayan parietal hücreler üzerindeki kolinerjik etkisini keserek, indirekt olarak da gastrin salgılanmasını azaltarak parietal hücrelerin uyarılmasını engeller (1,3). H₂ reseptör antagonistleri ise parietal hücreler üzerindeki H₂ reseptörlerine bağlanarak histamin cAMP stimülasyonunu önler ve parietal hücrelerin devamlı dinlenme safhasında kalmasını sağlarlar (6,7).

Postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda mide G hücrelerinin arttığı ve hipergastrinemi meydana geldiği görülmüştür (8-12). Ranitidin yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığı zaman vagotominin etkisine benzer şekilde hipergastrinemi ve G hücre hipeplazisi olmaktadır (1,13,14). Mide asit salgılanmasını azaltmak için yapılan bu girişimler sonucu negatif feed-back mekanizması ile mide pH'sının yükselmesi, gastrinin uyarılması ve dolayısıyla asit sekresyonuna yol açması beklenmektedir. Ancak hem vagotomi sonrasında hem ranitidin kullanıldığında mide bazal asit output'u (BAO) ve maksimal asit output'u düşmektedir (1). Bu da vagusun tek başına asit salgılanmasını sağlamadığını, asetilkolinin gastrinle sinerjik etki gösterdiğini ve vagotomiden sonra gastrinin tek başına asit salgılamayı uyarıma yeterli olmadığını göstermektedir. Ayrıca, vagotomi parietal hücrelerin gastrine hassasiyetini azaltmaktadır (3). Somatostatinin de gastrin salınımı üzerine inhibitör etkisi bulunmaktadır. Mide asit pH'sı düştüğü zaman somatostatin salınımı ve D hücre sayısı artmaktadır (4,10).

Çalışmamızda, vagotomi sonrasında ve ranitidin alan grupta erken ve geç devrelerde meydana gelen değişikliklerin mekanizmalarını ve aynı çalışma önerisinde somatostatin değerlerini ve G hücreleri ile ilişkisini araştırmayı planladık.

MATERYELVE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi ve Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu amaçla cinsi ayırt edilmeksizin sağlıklı 15 adet Swiss Albino ratın uygun hijyen koşulları sağlandıktan sonra karın orta hattın açılarak özefagus sol yanında seyreden ön ve arka vagus sinirleri ameliyat mikroskobu ile görülerek ayrı ayrı kesildi ve bilateral trunkal vagotomi yapıldı. Ana

vagal trunkusların dışında kalan ince vagal fibriller de kesildi. Drenaj işlemi ise Heineche-Miculicz piloroplasti ile sağlandı. Pilordan geçen duodenuma 8 mm ve mideye 10 mm uzanan pilor kanalına paralel bir kesi ile gastroduodenostomi yapıldı ve boyuna kesi enine devamlı, tek tabaka Connel anastomozu ile kapatıldı. Daha sonra fasya-periton ve cilt ayrı ayrı olmak üzere iki tabaka devamlı dikiş tekniği ile dikildi.

Onbeş rata 8-10 saat arayla 40 mg/kg/gün ranitidin İM yoldan deney sonuna kadar verildi. 7., 15., ve 60. günlerde her gruptan 5 rat yoğun eter anestezisi ile öldürüldü. Karın açılarak mide ve duodenum çıkarıldı. Mide özefagustan itibaren büyük kurvatur boyunca açılarak mide muhtevası tuzlu suyla yıkandı. Mide preparatları %10'luk formalinde tesbit edildi. 24 saat tesbitten sonra pilordan itibaren ön mideye kadar 0.5 cm'lik 5 kesit yapıldı, rutin histopatolojik takipten sonra kesitler hematoksilin-eosin ve immunohistokimyasal olarak boyandı. Immunohistokimyasal boyama dokuda yer alan antijenlere karşı hazırlanmış spesifik immün antikorlar kullanılarak yapılmaktadır. Bu amaçla yine rutin takipten geçen ve parafine gömülmüş hazır bloklardan yapılan 5-7 mm kalınlığında taze kesitler kullanılmaktadır. Kesit yapıldıktan sonra 60°C'lık etüvde bir saat süreyle bekletilerek üzerindeki parafin eritildi. Daha sonra kesitler sırasıyla taze ksilol, absölv alkol ve %95'lik alkollerden geçirilerek suda yıkandı. Böylece dokuların deparafinizasyonu ve dehidrasyonu sağlandı. Boyama işlemi ortamın daima nemli kalmasını sağlayacak ağız kapatılabilen bir ortamda ve optimum olarak oda sıcaklığında yapıldı. Kesitler, ilk olarak 5 dakika süreyle endojen peroksidaz aktiviteyi inhibe etmek amacıyla %3'lük hidrojen peroksit ile muamele edildi. Hazırlanan tamponlu çalışma suyunda yıkandıktan sonra kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde primer poliklonal gastrin/somatostatin tavşan antikorları damlatıldı. 30 dakika sonra çalışma suyunda tekrar yıkandıktan sonra %1'lik hidrojen peroksit ihtiva eden enzim substratı uygulandı. Yarım saat tutulduktan sonra yine çalışma suyuna yıkandı ve antijen bulunan sahalarda çözünmeden kalan renkli ürünün depolanmasını sağlayan AEC (3 amino 9 etilkarbazol) ile 10-15 dakika muamele edildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandıktan sonra Mayer's hematoksilen ile zıt boyası yapıldı

ve sulu gliserin jeli ile kapatıldı (14), Değerlendirme için ışık mikroskobu kullanıldı. 40X büyütmede tüm kesitlerdeki G ve D hücreleri 10 ardışık sahada sayıldı ve bulguları kaydedildi.

Elde edilen değerler nonparametrik Mann-Whitney U önemlilik testi ile karşılaştırıldı ve her midede ortalama değerler, Standard sapmalar ve P önemlilik değerleri tesbit edildi (15).

S O N U Ç L A R

Vagotomi+pilorooplasti yapıları ve ranitidin verilen rafların mide kesitlerinin HE ile incelenmesinde midenin normal histopatolojik yapısını muhafaza ettiği görüldü. Özellikle fundus ve korpusa yaygın olarak parietal hücreler dikkati çekti. Ancak parietal hücrelerin kontrol grubuna göre değişmediği izlendi.

Vagotomize ve ranitidin verilen rafların immunohistokimyasal olarak boyanan G hücrelerinin özellikle pilora yakını antral bölgelerde daha yoğun olarak bulunduğu, ön mideye yakın kardiasinde hemen hiç rastlanmadığı saptandı. Buna karşılık somafostatin salgılayan D hücreleri belli bir

yerleşim yeri seçmeden tüm midede difüz olarak dağılıyordu.

Yedi günlük vagotomize ve ranitidin alan rarlarda ışık mikroskobu ile yukarıda belirtilen yöntemle saydığımız G hücreleri ile kontrol grubu G hücre sayıları karşılaştırıldığında; vagotomize ve ranitidin alan raflarda G hücrelerinin azaldığı görüldü (Tablo 1,2) (Şekil 1,2).

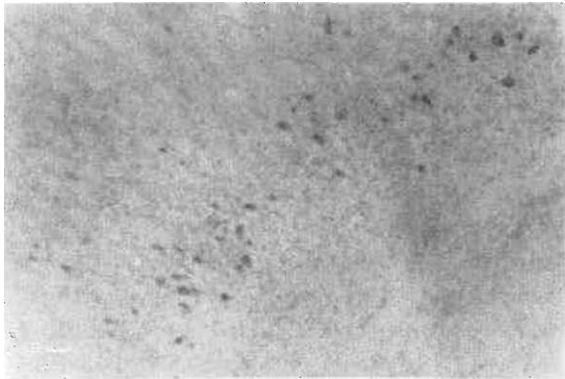
Onbeş günlük vagotomize ve ranitidin alan rarlarda mide G hücre sayıları kontrol grubuna göre düşük bulundu (Tablo 1,2).

60 günlük vagotomize rarlarda G hücrelerinin kontrol grubuna göre çok arttığı (Tablo 1), (Şekil 3), buna karşılık 60 gün ranitidin alan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmadığı, ancak numetik değer olarak bir miktar düşük olduğu saptandı (Tablo 2).

Vagotomize ve ranitidin verilen rafların midelelerinde somafostatin salgılayan D hücreleri immunohistokimyasal olarak boyanarak her mide kesitide 40X büyütmede 10 ardışık saha sayıldı. 7 gün ranitidin alan ve vagotomize grupta D hücreleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3,4) (Şekil 4,5).

Tablo 1. Kontrol grubu ile 7,15,60. günlük vagotomize ratların mide G hücre sayılarının karşılaştırılması

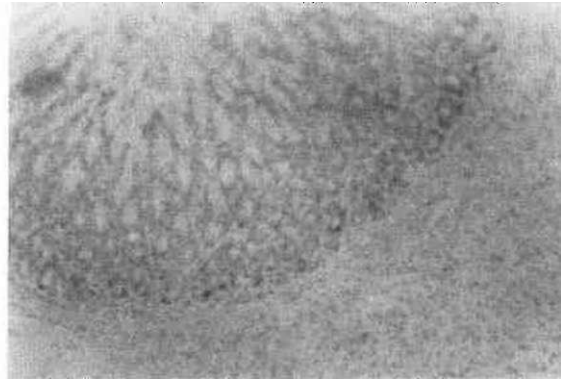
	Kontrol (X± SX)	Vagotomi (X± SX)	p
7. gün	490.21 19.30	238.21 3.12	<0.05
15. gün	490.21 19.30	434.2+ 128	<0.05
60. gün	490.21 19.30	3964+ 496.5	<0.05



Şekil 1. Kontrol grubunda mide G hücrelerinin dağılımı (Gastrin X 40).

Tablo 2. Kontrol grubu ile 7,15,60. gün ranitidin alan ratların mide G hücrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (X± SX)	Ranitidin (X± SX)	p
7. gün	490.2+ 19.30	416.61 17.22	<0.05
15. gün	490.2+ 19.30	189.4+ 4.12	<0.05
60. gün	490.2+ 19.30	420.8+ 30.99	>0.05



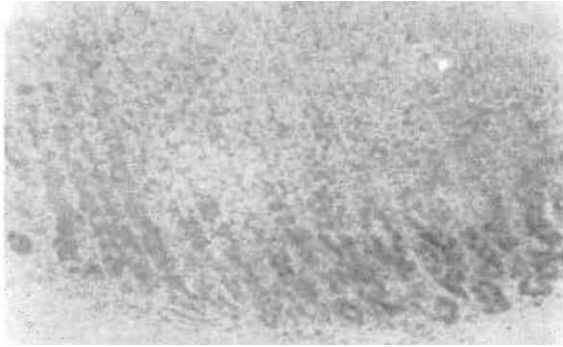
Şekil 2. 7 günlük vagotomize ratlarda mide G hücre dağılımı (Gastrin X 40).

Tablo3. Kontrol grubu ile 7,15,60 günlük vagotomize ratların mide D hücre sayılarının karşılaştırılması

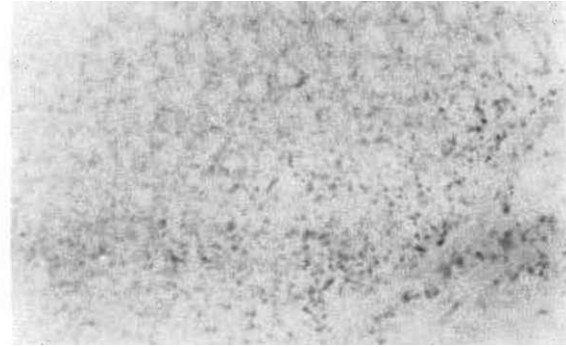
	Kontrol (X± SX)	Vagotomi (X± SX)	p
7. gün	1.12.2+ 12.03	869.61 28.14	<0,05
15. gün	132.21 12.03	1840.41 120.1	<0.05
60. gün	132.2+ 12.03	103.2+ 7. %	>0.05

Tablo4. Kontrol grubu ile 7,15,60 gün ranitidin alan ratların mide D hücre sayılarının karşılaştırılması

	Kontrol (X± SX)	Ranitidin (X± SX)	p
7. gün	132.21 12.03	310.6+ 22.37	<0,05
15. gün	132.2+ 12.03	19551 117.9	<0.05
60. gün	132.21 12.03	122.2i 11.4	>0.05



Şekil 3. 60 günlük vagotomize ratlarda mide G hücrelerinin dağılımı (Gastrin X 40).



Şekil 4. Kontrol grubunda mide G hücre dağılımı (Somatostatin X 40).

15 günlük vagotomize ve ranitidin alan grupla kontrol grubunun D hücreleri karşılaştırıldığında hem vagotomize (Tablo 3) hem de ranitidin alan grupta (Tablo 5) D hücreleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$).

Buna karşılık 60 günlük vagotomize ratlarla 60 gün süreyle ranitidin verilen ratların midelerinde D hücrelerinin sayıları karşılaştırıldığında her iki grupta da D hücre değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı

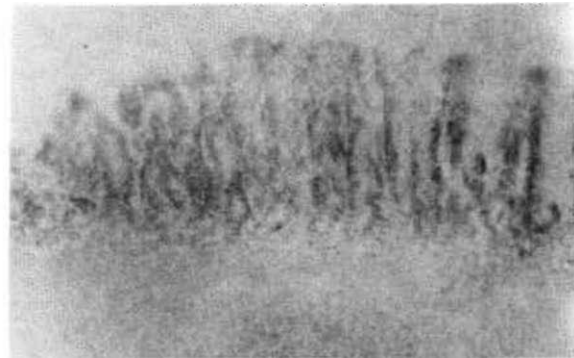
($p>0.05$) (Şekil 6), ancak nümerik D hücre değerleri kontrolden daha düşük olarak bulundu (Tablo 3,4).

TARTIŞMA

Midenin önemli fonksiyonlarından olan gıdaların sindirilmeye başlanması, proteinlerin denatürasyonu, organizmanın devamını sağlayan bazı vitaminlerin emilimi için gerekli maddelerin salgılanması, gıdaları proksimal ince bağırsağın tolere edebileceği ölçüde ısı ve osmolarite değişikliklerine getirmek ve



Şekil 5. 7 günlük vagotomize grupta mide D hücre dağılımı (Somatostatin X 40).



Şekil 6. 60 günlük vagotomize ratlarda mide D hücre dağılımı (Somatostatin X 40).

bu işlevleri yürütecek mukozanın korunması yine mide bağırsağın çeşitli seviyelerinden salgılanan hormonlar tarafından düzenlenmektedir (3,6). Hormon seviyelerinin dengede tutulması, N.Vagusun kolinerjik etkisi, parietal hücrelerden salgılanan HCl, G hücrelerinden salgılanan gastrin ve daha birçok hormonun etkileri ile sağlanmaktadır. Mide içinde mevcut asil ortamına karşı koruyucu mekanizma ise yüzey epitelden salınan müsin ile olmaktadır (4,16). Dengeyi sağlayan faktörlerden birinin baskın ya da eksik olduğu durumlarda özellikle mide ve duodenum mukozasında mukozanın tamamının ortadan kalkmasına kadar varan ciddi ülserasyonlar ortaya çıkmaktadır (1-3). Ülserlerin tedavisinde mevcut seçeneklerden tercih edilenleri cerrahi olarak vagotomi uygulanması ve H₂ reseptör antagonistlerinin kullanımınıdır. Bu girişimlerin olumlu ve yan etkileri devamlı araştırılmakta olup karmaşık etkilerinden dolayı daha uzun sürede araştırmaya açık olacaktır.

Midede gastrin salgılayan G hücreleri özellikle antrumda lokalizedir ve antrumdaki endokrin hücrelerin yaklaşık %50-60'ı G hücreleridir (10,16,17). Çalışmamızda G hücrelerinin dağılımına baktığımız zaman; özellikle pilorik bölgede yoğunlaştığını saptadık. Buna karşılık somatostatin salgılayan D hücreleri midenin tüm seviyelerinde mevcuttu. Literatürde de D hücrelerinin G hücreleri gibi uniform dağılmadığı ve midede yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir (10,16,18,19).

Mide kesitleri ışık mikroskobu ile incelendiğinde parietal hücrelerin vagotomize ve ranitidin alan ratlarda kitlesel değişiklik göstermediğini saptadık. Daha önceki çalışmalarda; vaotominin parietal hücre kitlesinde belirgin bir değişiklik yaratmadığı ancak fonksiyonel bozukluklar oluşturabileceği gösterilmiştir (6,8,13,20). Bu konuda literatürde ranitidin ile yapılan araştırmaya rastalamadık.

İmmünohistokimyasal olarak gösterdiğimiz G hücrelerini ışık mikroskobu ile saydığımız zaman erken devre 7. günde vagotomize grupta G hücrelerinin kontrol grubuna göre azaldığını tesbit ettik (Tablo 1). Yedi gün ranitidin verilen grupta da G hücre değerleri kontrol grubuna göre azalmıştı (Tablo 2). Vagotomiden sonra ilk 24 saat içerisinde parietal ve esas hücreler üzerinde kolinerjik etkinin kalkması

sonucu oluşan akut stres haline cevap olarak G hücrelerinin sayısı ve fonksiyonel aktiviteleri artar. Ancak 24 saatten sonra organizma adaptasyon yeteneğini kullanarak stresin ortaya çıkarttığı değişiklikleri tolere etmeye başlar ve G hücrelerinin de sayısı normale hatta daha altına iner (8). Çalışmamızda 7. günde bu değişiklik hakimdi. Yani kolinerjik etkinin kalkmasıyla G hücreleri uyarılamamış ve kısmen atrofiye uğramıştır, bu durumun 15. güne kadar devam ettiği bildirilmiştir (8). Biz de 15. günde G hücre sayısının normale göre az olduğunu ancak, 7. güne göre bir miktar yükselmenin varlığını saptadık (Tablo 3). Aynı dönemde yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda parietal ve esas hücrelerin organel seviyesinde bozulduğu ve fonksiyonel kayıp olduğu tespit edilmiştir (8,20).

Yedi ve 15 günlük dönemlerde vagotomize grupta D hücreleri de artmaktadır (Tablo 3). G hücreleri ile zıt etki gösteren ve gastrin sekresyonunu inhibe ettiği bilinen somatostatinin etkisi ve sayısı G hücrelerine bağımlıdır (10). İlk 24 saat içerisinde mide içi pH'nın aşırı düşmesine bağlı olarak D hücrelerinde somatostatin salınımı ve sayısı artmaktadır (10,18). Ancak, literatürde D hücrelerinin G hücreleri gibi kaçınıcı günden itibaren adaptif etki göstermeye başladığı hakkında araştırmaya rastlanmadı. Bu yüzden 7. ve 15. günlerde meydana gelen hücre artışının belki de adaptasyonu geç dönemde göstermesi ile izah edebiliriz. Çünkü, G hücrelerinin azaldığı 7. ve 15. günlerde mide içi pH'nın yükselmesini dolayısı ile de D hücre sayısının artmasını beklerdik. Bu konuyu daha detaylı açıklamak için postoperatif ve ranitidin almaya başladıktan sonra hergün düzenli olarak mide asit salgısını ve mide içi pH ile serum somatostatin değerlerini ölçmek gerekir. Yine de 7. ve 15. günlerdeki G hücre sayısının azlığını yüksek somatostatin seviyesinin gastrin salınımını inhibe ettiği şeklinde yorumlamak mümkündür. 7 ve 15. günde ranitidin kullanmaya bağlı değişikliklerin vagotomiye benzer şekilde izah edilebilir. Çünkü ranitidin mide asit salgısı üzerine etki yolu vagotomiden farklı olsa da (3,4,6,7,13) midede meydana getirdiği fizyolojik etki mide asit salgısı üzerindedir.

Postoperatif 60. günde G hücrelerinde artış saptadık (Tablo 1). Kolinerjik uyarımın hem parietal hem de G hücreleri üzerinden kesilerek mide asit

salgısını azaltması hipergastrinemiye ve G hücre hiperplazisine yol açacaktır (1-4,9-12,17,21). Vagotomi sonrasında mide içi asit seviyesi düşeceğinden antral somatostatin salınımı da azalacak (10) ve böylece gastrin üzerinde inhibitör etkisi ortadan kalkacaktır. Çalışmamızda 60 günlük vagotomize grupta D hücre değerlerinin düşük olması bu bulguyu desteklemektedir (Tablo 3). G hücre sayılarının allamasını izah etmek için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan birinde kontrol grubu hayvanlarda G hücrelerinin boşaldığı ancak vagotomi sonrasında bu hücrelerin dolarak immünohistokimyasal olarak görünür hale geldiği ileri sürülmüştür. Ancak boyama farklılığının tesbit edilmemiş olması bu teoriyi desteklememektedir (12). Çalışmamızda da gruplar arasında boyanma farklılığı yoktu. Hiperplazi kısmen de vagotomi sonrası mide pasajının yavaşlamasına bağlı olarak gıdaların midede daha uzun süre uyarıcı etki yapmasına bağlı olabilir (12).

Hücre seviyesinde incelendiğinde vagotominin mukoza bezlerinde DNA'yı ve mitotik aktiviteyi artırdığı görülmüştür (1,4,12). Vagotomiden sonra G hücrelerinin kendiliğinden bölünebilirle yeteneklerinin arttığı ileri sürülmüştür (3). Ayrıca indiferan müköz boyun hücrelerin immatür ana hücre olduğu ve vagotomiden sonra G hücrelerine diferansiasyon süreçlerinin kısaldığı gösterilmiştir (9,22).

Altmış gün ranitidin alan grupta G hücrelerin kontrol grubuna göre istatistiksel farkının olmadığı tesbit edildi (Tablo 2). Ranitidin kullanılan süre ve doza bağlı olarak serum gastrin seviyelerinde minimal artış ve G hücre hiperplazisine sebep olmaktadır (3,4,6,7,13). Çalışmamızda intramüsküler verdiğimiz ranitidin etkisinin literatürde intravenöz kullanımla eşdeğer etkiye sahip olduğu (7) bildirilse de bu konuda çok detaylı çalışmalar mevcut olmadığından belki de G hücre hiperplazisi yapacak doz verilmiş olabilir. Ancak bu şekilde de erken dönem bulgularını izah etmek güç olacaktır. Bu grupta somatostatin değerleri de kontrol grubuna göre farklılık göstermedi (Tablo 4).

Sonuç olarak vagotomi erken dönemde G hücre sayısını azaltırken, ileri dönemde G hücre sayısında artış meydana getirmektedir. Halbuki ranitidin eken dönem bulgusu vagotomiye benzerken, geç dönemde G hücre sayısında artış çok daha aşağı seviyelerde kalmaktadır.

Hiperplaziye yol açan kronik hormon stimülasyonu metaplazi ve belirli bir süre sonra neoplazma gelişmesine yol açmaktadır (7,17,21). Yapılan retrospektif çalışmalar bunun zaman içerisinde geliştiğini ve ne kadar genç yaşta aklorhidri ya da hipo klorhidriye maruz kalınırsa malign karsinoid gelişme riskinin o denli yüksek olduğunu ortaya koymuştur (7,21). Kullanılan tüm yöntemlerin olumlu ve olumsuz etkileri mevcuttur. Bu nedenle vagotominin ve ranitidin mide asit salgısı ve GİS hormonları üzerine etkileri daha ileri klinik çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Johnston D. DiKxieim and gastric nicer. In: Schwartz SI, Ellis II. (Eds) Maigot's Abdominal Operations. Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Cnifts, 1985:741-74.
2. Robbins SL. Gastrointestinal system. In: Robbins SL, Kumar, (Eds). Robbins and Kumar Basic Pathology. Philadelphia: London, Toronto, Sidney, Tokyo, WB Suaunders Co. 1987:674-7.
3. Torun N. Mide. ve Duodenum. Akgül II (Ed.) Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi. Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi 1985:492-508.
4. Walsh JH. Gastrointestinal Peptide Hormones. In: Sleisenger MH, Fortdran CS. (Eds) Gastrointestinal Diseases (Pathophysiology, Diagnosis, Management) Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney WB Saunders Co, 1989:78-107.
5. Willems G, Nyst M, Delince PH, Greaf J. Direct method for estimating the total gastrin cell number in the stomach of rats. Gastroenterology 1976; 76:533-6.
6. Aigne G, Poinier D. H2 receptor antagonists: Ultrastructure of carmine parietal cells after long term treatment with ranitidine. Scand J Gastroenterol 1981; 16:143-54.
7. Brittain RT, Daly MJ. A review of tire animal pharmacology of ranitidine- A new, selective histamine H2-antagonist. Scand J Gastroenterol 1981; 16:1-8.
8. Alvey D1, Raikhlin NT. Clianges in G, ECL and EC-cells in die gastric and duodenal mucosa affler experimental selective proximal vagotomy. Byulleten Eksperimental'noi Biologii i Meditssiny 1988; 106:238-40.
9. Azume T, Yoshinoka M, Inokuchi H, et al. The effect of truncal vagotomy on the kinetics of gastrin cell proliferation. Gastroenterology 1989; 96:A-20.
10. Arnold R, Hülst MV, Neuhof CII, et al. Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin-producing D-cells in different states of gastric ascid secretion. Gut 1982; 23:285-91.

VAGOTOMİ YAPILAN VE RANİTİDİN VERİLEN RATLARDA MİDE G VE D HÜCRE DEĞİŞİKLİKLERİ

11. Becker HD, Arnold R, Böger HW, et al. Influence of truncal vagotomy on serum and antral gastrin G cells. *Gastroenterology* 1976; 72:A-1/811.
12. Delince P, Willieus G, Graef J. Antral gastrin cell poliferation after vagotomy in rats *Digestion* 1978; 18:27-34.
13. Larsson H, Carlsson E, Hakanson R, et al. Time-course of development and reversal of gastric endocrine cell hyperplasia after inhibition of acid secretion. *Gastroenterology* 1988;95:1477-86.
14. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polipeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:734-8.
15. Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara Matış Yayınları 1975:146.
16. Leeson T, Leeson CR, Papora A. Text/Atlas of Histology. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo: WB Saunders Co, 1988:418.
17. Black WC, Haffner HE. Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors. *Cancer* 1968; 21:1080-99.
18. Chayvialle JAP, Descos F, Bernard C, et al. Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1978; 75:13-9.
19. Plae JM, Bloom SR, McCrosson NV, et al. Distribution of somatostatin producing D cells in human intestine. *Gastroenterology* 1977; 72:A-12/822.
20. Lee SK, Inman L, Shan I. Effect of vagotomy on parietal cell mass and gastrin cell mass in dogs. Relations with acid secretion and serum gastrin. *Gastroenterology* 1989; 96:A-294.
21. Goldman W, French S, Burgie F. Kulciitsky cell hyperplasia and multiple metastasing carcinoids of stomach. *Cancer* 1981;47:2620-26.
22. Kubben FJ, Bosnian IT. Proliferative activity of gastric and duodenal endocrine cells in the rat. *Histochemistry* 1989; 92:325-9.