

Aktif hidrojen iyonlarının gastroduodenal mukozadaki yeri*

The localization of active hydrogen ions in gastroduodenal mucosa

Zeygam SÜLEYMANOV¹, Ali ÖZDEN², Burhan ŞAHİN³

Azerbaycan Tıp Üniversitesi¹, Bakü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği³, Ankara

Giriş ve amaç: Mide ve duodenum mukozasında orijinal histokimyasal yöntemle aktif hidrojen iyonlarının lokalizasyonunu araştırdık. **Gereç ve yöntem:** 21 sağlam kişinin mide fundusundan, korpusundan ve antrumundan, duodenumunda peptik ülseri olan 103 hastanın ise ülser kenarından alınmış biyopsi parçaları fikse edilmeden kriostatta kesildi. Doku örnekleri Nitro Blue Tetrazolium boyası ile boyatıldı ve mikroskopta objektif-40 x oküler-12.5 büyütmesi altında değerlendirildi. **Bulgular:** Sağlam kişilerin hepsinde aktif hidrojen iyonlarının mide mukozasının tüm katlarında, hem de difüz şekilde yayılmış olduğu izlendi. Aktif hidrojen iyonları mukozadaki hücreler arası sahalar da dahil olmakla beraber, daha derin katlarda bile bulundu. Buna rağmen mukozanın hasara uğramış olmadığı dikkati çekti. Hastalarda ülser kenarından alınmış doku örneklerinde aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonu sağlam dokuya nisbeten daha fazla olarak görüldü. **Sonuç:** Aktif hidrojen iyonlarının gastroduodenal mukozanın tüm katlarında histokimyasal yöntemle saptanmış olmalarına rağmen, doku hasarına yol açmadığı izlendi. Mide fundusundan antrumuna doğru gittikçe mukozada aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonunun arttığı izlendi. Duodenal ülserin kenarında ise, bu iyonların konsantrasyonu sağlam dokuda olduğundan daha fazladır.

Anahtar sözcükler: Aktif hidrojen iyonları, gastroduodenal mukoza

Background and aims: We evaluated localization of active hydrogen ions in gastric duodenal mucosa by an original histochemical method.

Materials and methods: Biopsies from ulcer site of 103 patients with duodenal ulcers and biopsies from gastric fundus and corpus were evaluated. Biopsies were cut without fixation and were dyed by nitroblue tetrazolium and examined microscopically. **Results:** Active hydrogen ions were found diffusely in all layers of gastric mucosa and between mucosal cells. Although there was diffuse distribution of active hydrogen ions, the amount of active hydrogen ions from biopsies of ulcer site was more than seen in controls. **Conclusion:** Active hydrogen ions were found diffusely in all layers of gastroduodenal mucosa without injury. The amount of hydrogen ions increased towards the antrum. The concentration of hydrogen ions was higher in biopsies from duodenal ulcer patients than in healthy controls.

Key words: Hydrogen ions, gastroduodenal mucosa

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroduodenal mukozanın bütünlüğünü bozabilecek ağırsif faktörler listesinde ilk sırada yer alan aktif hidrojen iyonlarının midenin fundusunda ve gövdesindeki pariyetal hücrelerden salgılandığı saptanmıştır (1). Bununla birlikte, son zamanlarda insanların yaklaşık %20'sinde duodenumun proksimal kısmında asit salgılayan hücreler bulunmuştur. Bu hücrelerden insan midesine 1 saatlik bir sürede 23 mmol asit salgılandığı ölçülmüştür (2). Mide içine salgılanan asidin burada yaratabileceği hasara karşı mukozanın savunma mekanizmalarının mevcut olduğu düşünülmektedir. Bu teoriye göre midedeki mukus tabakası buradaki silindirik hücrelerden salgılanan bikarbonatlarla birlikte mukus - bikarbonat

bariyerini oluşturmaktadır (3). Böylece, bu bariyerin aktif hidrojen iyonlarının geriye difuzyonunu engellediğini gösteren çalışmalar literatürde geniş yer almaktadır. Bu çalışmalara göre, mide lümeninde olan 2.0 civarındaki bir pH'ya rağmen mukus-bikarbonat tabakasının derinliğine doğru gittikçe pH artar ve yüzeysel epitelin apeksinde 7.0'ye ulaşır. Yani burada aktif hidrojen iyonları yoktur. Halbuki var olduklarında bu iyonlar mukozada ülserasyona neden olabilirler (4, 5). Mide ve duodenum mukozasında aktif hidrojen iyonlarının lokalizasyonunu gösterebilecek bir yöntemin olmaması nedeniyle yukarıda söylenenler literatürde orijinal görüntü şeklinde değil, sadece sematik olarak yer almıştır (4). Çalış-

*Çalışma Türk Gastroenteroloji Derneği, Türk Gastroenteroloji Vakfı ve TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

mamızın amacı sağlam kişilerin ve peptik ülserli hastaların gastroduodenal mukozasında aktif hidrojen iyonlarının lokalizasyonunu görüntülemeye imkan sağlayan orijinal histokimyasal bir yöntemi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesinde izlenen 21 sağlam kişi ve Hp'si pozitif, antral gastriti ve duodenal ülseri olan 103 hasta dahil edildi. Hp pozitifliği üreaz testine ve histolojik muayeneye göre, ülserin varlığı ise endoskopik görüntüye esasen kanıtlandı. Sağlam kişilerde midenin çeşitli bölgelerinden (fundustan korpus-tan ve antrumdan), hastalarda ise ülser kenarından alınmış biopsi parçaları fikse edilmeden krostatta 10 mkm kalınlığında kesildi. Doku örnekleri 45 dakikalık bir sürede, terkibi 5mg NBT, 5mL 0.1 M fosfat buferi ve 15mL distille sudan oluşan ve pH'sı 7.0 olan boyayla renklendirildikten sonra mikroskopta 40 x 12.5 büyütme altında değerlendirildi. Aktif hidrojen iyonlarının bulunduğu yerler bu iyonların etkisiyle hafif sarı renkli NBT etkisi ile olan ve koyu mavi rengi olan Formazan kristalleri ile renklenmişti. Dokudaki rengin koyuluğu buradaki aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonuna uygundu.

BULGULAR VE TARTIŞMA

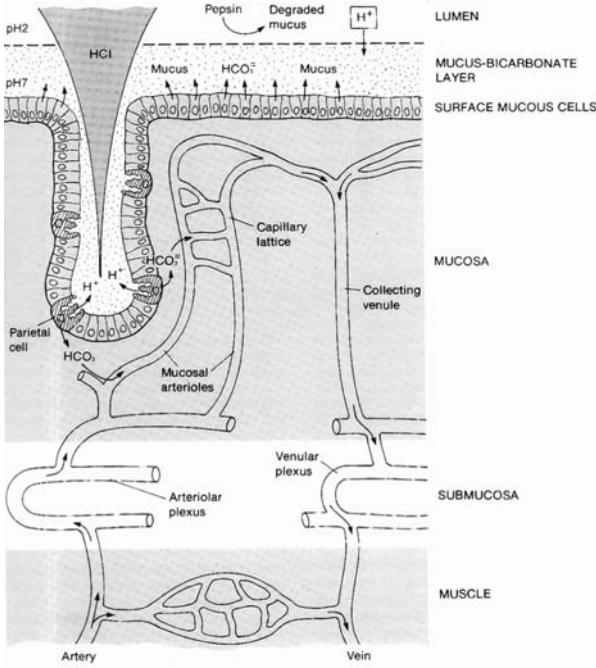
Sağlam kişilerde fundal gastrik pitin vertikal kesitinin mikroskopik görüntüsü Resim 1'de verilmiştir. Buradaki manzarayı aynı bölgenin literatürde yer almış şematik görüntüsü (Resim 2) ile karşılaştırırsak bazı farkların olduğunu görebiliriz. Bu farkların en önemlisi, aktif hidrojen iyonlarının mukus-bikarbonat tabakasının derinliklerinde ve altında-hücrearası sahalarda ve yüzey epitelinin bazal lamina ile sınırında, yer yer daha fazla olmakla, difüz şekilde bulunmuş olmalarıdır. İkinci önemli fark, mukozanın lümenine bakan yüzeyindeki sahalarda da sözügeçen iyonların bulunmuş olmasıdır ve Resim 1'de parmak çizgilerine benzer hatlar şeklinde görülmesidir. Halbuki Resim 2'nin temel aldığı teoriye göre bu sahalarda aktif hidrojen iyonlarının olmaması gerekiyordu (4). Üçüncü önemli fark bu iyonların mukozaya hiç bir hasar vermiş olmadığını gösterebiliriz. Dördüncü tekbolunmaz fark gibi, Resim 1'de mukozanın tüm katlarında saptanmış olan aktif hidrojen iyonlarının, literatürde geniş yer almış Resim 2 ile uzlaşmayan bölgelerdeki varolmasının lü-



Resim 1. Mide fundusunda gastrik pitin vertikal kesitinin önerdiğimiz histokimyasal yöntemle boyatılmış mikroskopik görüntüsü (40 x 12.5)

mendeki asidin geriye difüzyonuyla bağlılığını isbatlayan hiç bir kanıtın bulunmuş olmadığını söyleyebiliriz. Aksine, elimizde olan materyelin hepsinde gastrik pitin tabanından daha aşağıda ve derinde yerleşen bölgelerde bu iyonların konsantrasyonunun daha fazla olduğu görülmektedir ve sanki onların kaynağı burada yerleşmektedir. Midede asit salgılanmasının gerçek manzarası resim 2'ki gibi olsa idi, gastrik pitin histokimyasal yöntemle boyatılmış vertikal kesitinin mikroskopik görüntüsü resim 1'den farklı olmalı idi. Yani, epitel hücrelerinin yüzeyinde ince bir siyah çizgi izlenmeli, diğer bölgelerin ise boya almamaları gerekmektedir. Histokimyasal yöntemle ortaya konulmuş tüm bu farklar Resim 2'deki verileri ve onların literatürde ortaya atılmış olduğu teoriyi şüphe altında bırakmış ve bu konuda araştırmaların devamını gerektirmektedir.

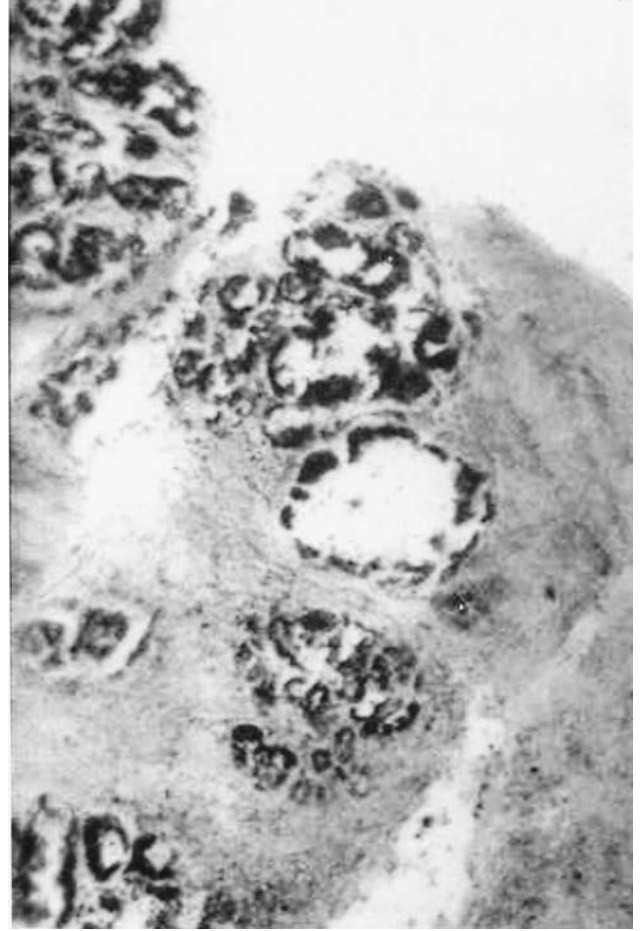
Midede aktif hidrojen iyonları



Resim 2. Aynı bölgenin literatürdeki şematik şekli: Yamada T., Alpers D.H., Powell D.W., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995: 299 (literatür 4'ten alınmıştır)

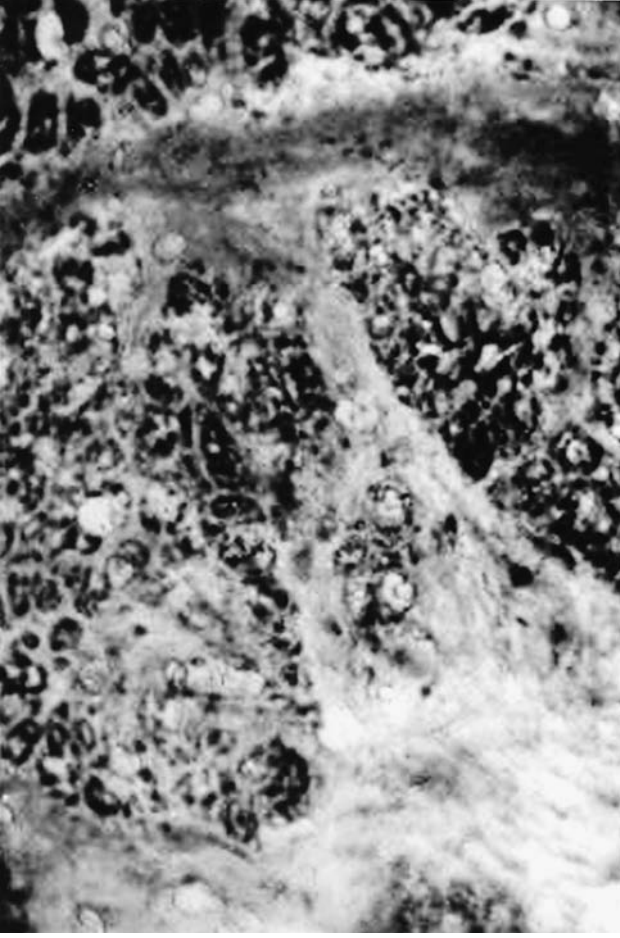
Mide korpusundan alınmış biyopsi parçalarında gastrik foveolaların horizontal kesitlerinin mikroskopik görüntüsü Resim 3'te verilmiştir. Bu resimde de mukozanın bütünüyle renklenmiş olduğu dikkati çekmektedir. Bu bölgede boyanmanın yoğunluğu mukozal epitel hücrelerin birbirinden ayrı görülmesini engelleyecek kadar çoktur ve buradaki aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonunun fazlalığına bağlıdır. Demek ki, bu bölgede asid salgılayan hücrelerin miktarı daha fazladır ve doğal olarak buradaki boyanma daha koyudur ve burada boya almış olan doku ile boyanmamış dokunun sınırı lamina propria muskularis'den geçmektedir. Bu resimdeki manzara aynı zamanda aktif hidrojen iyonlarının gastrik foveola mukozasına hiçbir hasar vermeden orada diffüz şekilde yayılmış olduğunun göstergesidir ve burada mukus-bikarbonat bariyerinin önem taşımadığı ortaya çıkmaktadır. Aksine, hem bu bölgenin mikroskopik manzarasından, hem de diğer resimlerden anlaşılıyor ki, aktif hidrojen iyonlarının yayılmış olduğu bölgeler anatomo-fizyolojik karakterine göre mukozaldır ve az önce söylemiş olduğumuz gibi, lamina propria ile sınırlıdır.

Pilorik sfinkterden 1cm uzak bölgeden, antrumun mukozasından alınmış biyopsi parçasının hori-



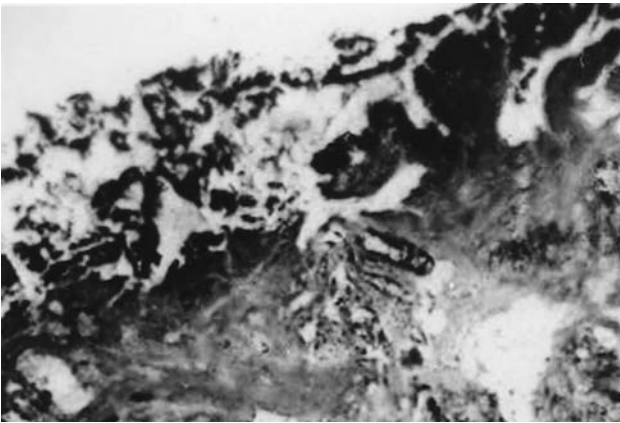
Resim 3. Mide korpusunda, foveolaların horizontal kesiti

zontal kesitinin mikroskopik görüntüsüne (Resim 4) dikkat edersek burada da aktif hidrojen iyonlarının mukozanın tüm katlarında diffüz şekilde yayılmış olduğunu görebiliriz. Burada da boyanmanın yoğunluğu, beklenenlerin aksine olarak, hatta korpus mukozasında olduğundan daha yüksektir ve bu bulgu da mukus-bikarbonat bariyeri teorisi ile uzlaşmamaktadır. Aslında midede asit salgılanmasının düzenlenmesinde önemli rol üstlenmiş bu bölgede (Resim 5) aktif hidrojen iyonlarının mukozanın tüm katlarında bizim bulduğumuz şekilde saptanması fizyolojik açıdan daha doğru ve mantıklıdır. Çünkü antrumda yerleşen gastrik G ve D hücreleri lümendeki aktif hidrojen iyonları tarafından uyarılmaktadırlar (6). Mevcut teoriye göre bu hücrelerin de yüzeyi aktif hidrojen iyonları için geçilmez bariyer olan mukus-bikarbonat tabakası ile örtülmüş olması gerekirdi. Bu halde ise Resim 5'de gösterilen mekanizmanın çalışmaz durumda olması gerekirdi. Bizim elde ettiğimiz ve aktif hidrojen



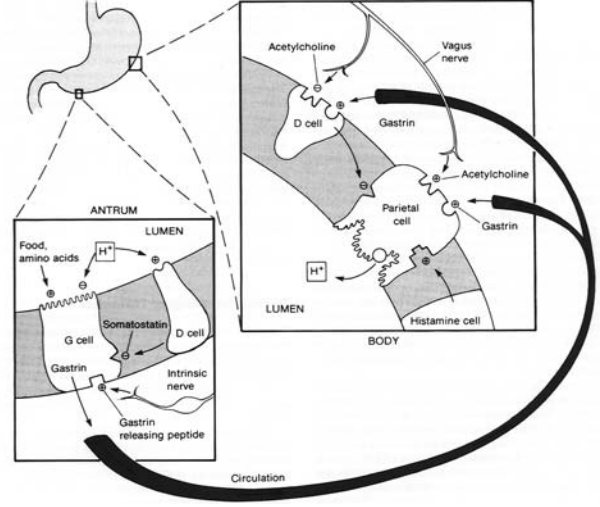
Resim 4. Mide, antral mukozasının horizontal kesiti

iyonlarının mukozadaki yerini sergileyen orijinal görüntülere göre ise bu iyonların mukozanın içerisinde difüz şekilde yayılmış olması, onların gastrik G ve D hücrelerle temasını kolay bir şekilde



Resim 6. Duodenal ülserin kenarının vertikal kesitinin mikroskopik görüntüsü

308 13 / Gastric Secretion



Resim 5. Literatürde midede sekresyonun düzenlenmesini gösteren şema: Yamada T., Alpers D.H., Powell D.W., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995: 308 (literatür 6'dan alınmıştır)

de sağlamış olur ve bu, söylemiş olduğumuz gibi, daha mantıklı ve daha fizyolojiktir.

Duodenal peptik ülserin kenarından alınmış parçanın önerdiğimiz yöntemle hazırlanmış mikroskopik görüntüsü Resim 6'da verilmiştir. Burada dikkati çeken şey hastaların hepsinde duodenal ülserin kenarındaki villusların sanki çıplaklaşmasıdır, yani mukozal epitel hücrelerinin bulunduğu yerlerden kopmuş olmalarıdır ve hem bu kopmuş mukozada, hem de hasara uğramamış mukozada aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonu diğer bölgelerde olduğundan daha fazladır. Bu da kendini boyanmanın diğer bölgelere göre daha yoğun olması şeklinde göstermektedir. Bu bölgenin özelliklerinden biri de biyopsi parçalarının kriostatta kesilmesi irdelenmesinde mukozal epitel hücrelerinin, diğer bölgelerden farklı olarak, villüslerin yüzeyinden kolaylıkla kopmuş olmalarıdır. Bununla birlikte, araştırdığımız vakaların hiçbirinde mukozal epitel hücrelerinin apikal hasara uğramış olmalarına rastlamadık. Demek ki, mukozal epitel hücrelerinin apikal bölgeleri bazal bölgelerine göre, kendi-kendiliginde hasara karşı daha dirençlidirler.

Sonuç olarak, gastroduodenal mukozada aktif hidrojen iyonlarının histokimyasal yöntemle araştırılması bu iyonların mukozal tabakanın tüm katlarında difüz şekilde yayılmış olduğunu ve mukozada hasara yol açmadığını gösterdi. Mi-

dede, antrum mukozasında aktif hidrojen iyonlarının konsantrasyonu korpus mukozasına göre daha fazla olarak izlendi, fundus mukozasında ise hem antruma, hem de korpusa göre bu iyon-

ların miktarı daha düşük bulundu. Duodenal ülserin kenarında bu iyonların konsantrasyonu mideden tüm bölgelerinde rastlandığından daha yüksek saptandı.

KAYNAKLAR

1. *Sacsh G., Prinz C.K., Hersey S.J. Mechanism of acid secretion. In: Acid-related disorders. Palm Beace, Fla: Sushu Publishing, 1995: 2-63.*
2. *Pimanov S. I. Ezofagit, Gastrit i Yazvennaya Bolezn, Moskva: Izdatelstvo NGMA, 2000: 377.*
3. *Wallase J.L. Mucosal defence: new avenues for treatment of ulcer disaese? Gastroenterol Clin of North Am 1990; 19, 87-100.*
4. *Yamada T., Alpers D.H., Powell D.W., eds. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995: 299.*
5. *Tarnawski A.S. Peptic ulcer healing: from pharmacoeconomics to cellular and molecular mechanisms of healing. Turk J Gastroenterology 2003; 14, Suppl 2; 87-92.*
6. *Yamada T., Alpers D.H., Powell D.W., eds. Textbook of Gastroenterology, Gastric Secretion, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995: 308.*