

İnsan Midesindeki Enteroendokrin Hücrelerin Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi

Histochemical and Immunohistochemical Investigation of Enteroendocrine Cells in Human Stomach

Okşan UYAR GAZEZOĞLU¹, Feral ÖZTÜRK², Hülya ELBE², Özgür İLHAN ÇELİK³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla
³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Bu çalışma; sağlıklı insan antral mukozasında bulunan enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin hormonlarını salgılayan G ve D hücrelerinin yerleşim, morfoloji ve sıklıklarının immünohistokimyasal teknikler kullanılarak gösterilmesi amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada materyal olarak, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Birimi arşivlerindeki, 2016 yılında 30 hastadan alınmış mide biyopsi örneklerinden patolojik olmayan antrum bölgesine ait doku blokları seçilmiştir. Bloklardan elde edilen kesitlere Hematoksilen Eozin, PAS, antigastrin ve antisomatostatin immünoboyaları uygulanmıştır. Bu kesitler ışık mikroskopunda incelenmiştir. Çalışmamızda somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin boyun ve bazal bölgelerinde daha yoğun iken, gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin boyun kısımlarında daha yoğun olarak gözlemlendi. Hücreler (+) ile (+++) arasında değişen yoğunlukta immünreaktivite gösterdi. Gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler çoğunlukla piramidal şekilli idi. Bu hücrelerin büyük kısmının kapalı tip enteroendokrin hücre olduğu, az bir kısmının ise lümeneye ulaşan açık tip olduğu görüldü. Somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler ise yuvarlak, eliptik veya piramidal değişik şekillerde izlendi. Bu hücreler de açık tip veya kapalı tip enteroendokrin hücreler olarak gözlemlendi. Gastrin ve somatostatin hormonlarına ait hücre yapısındaki ve sayılarındaki göreceli değişiklikler ve bunların salgıları genellikle sindirim sisteminin normal işlevlerini etkilemekte, hatta klinik belirtilere neden olmaktadır. Sağlıklı hücrelere ait yerleşim ve dağılımların belirlenmesinin, hastalık durumlarındaki yapısal değişikliklerle karşılaştırılıp hastalık ve hücreler arası ilişkilerin ortaya konulmasında kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Enteroendokrin Hücreler, Gastrin, İmmünohistokimyasal Boyama, Mide, Somatostatin

Abstract

The aim of this study is to investigate the location, morphology and the frequency of the enteroendocrine cells named as G and D cells, which secrete gastrin and somatostatin hormones consequently, in healthy human antral mucosa samples using immunohistochemical techniques. Tissue blocks of antral mucosa specimens of 30 patients that were evaluated as histopathologically normal in 2016 are obtained from Muğla Sıtkı Kocman University Training and Research Hospital Pathology Unit Archive. Hematoxylin-Eosin, PAS, antigastrin and antisomatostatin immunoassays are applied to the sections and the sections examined under light microscope. In this study, while somatostatin immunoreactivity showing cells were observed as more frequent in neck and base of the glands, gastrin immunoreactivity presenting cells located in neck of glands were found more frequently. The cells demonstrated the immunoreactivity in density that changes between (+) and (+++). The cells indicating gastrin immunoreactivity were mostly in the shape of pyramid. Majority of these cells were found as closed type of enteroendocrine cell and the rest was the open type that was in contact with the lumen. Cells showing somatostatin immunoreactivity were observed in round, elliptical or pyramidal shapes. These cells were also observed as open type or closed type enteroendocrine cells. Relative changes in structure and numbers of the cell of gastrin and somatostatin hormones usually affect the normal function of the digestive system and even cause clinical symptoms. We suggest determination of location and distribution related to the healthy cells to be compared with structural changes in disease situations and to be a resource of revealing the intercellular relationship.

Keywords: Enteroendocrine Cells, Gastrin, Immunohistochemical Staining, Somatostatin, Stomach

Giriş

Mide, insan beslenmesinde önemli rolü olan sindirim sistemine ait bir organdır. Mide salgı, motor ve humoral işlevlere sahiptir. Bu faaliyetler ayrı ve farklı olmayıp, normal sindirim sürecini başlatmak için gerekli olan birbiriyle ilişkili fonksiyonları temsil eder. Mide birkaç özel salgı ürününe sahiptir.

	ORCID No
Okşan UYAR GAZEZOĞLU	0000-0002-4367-2670
Feral ÖZTÜRK	0000-0003-1207-5213
Hülya ELBE	0000-0001-7283-2461
Özgür İLHAN ÇELİK	0000-0002-3549-822X

Başvuru Tarihi / Received: 03.01.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 19.08.2019

Adres / Correspondence : Okşan UYAR GAZEZOĞLU
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Muğla
e-posta / e-mail : oksanuyar48@hotmail.com

Midenin en önemli salgısı olan mide asidine ek olarak, pepsinojen, mukus, bikarbonat (HCO₃⁻) da salgıları arasındadır. Ağızda tükürük enzimleri aracılığıyla başlatılan besin sindirimide bu salgılar ile devam eder. Bu salgıların bazıları sindirim işlevine ek olarak mideyi hasarlanmaya karşı korur. Midenin gıdaların özefagustan alımını, gastrik sekresyonlarla karışmasını ve parçacık boyutunun azaltılmasını ve kısmen sindirilmiş kimusun duodenum içine girmesini düzenleyen birkaç önemli motor fonksiyonu da vardır (1).

Midenin pilor/antrumundaki bezlerde mukus hücreleri ile enteroendokrin hücreler bulunurken az sayıda da esas hücre ve pariyetal hücre bulunur. Sindirim sisteminde bulunan enteroendokrin hücrelerin salgısı peptid yapısında hormon ya da hormon benzeri maddeler olup komşuluk ya da kan dolaşımı yoluyla hedef hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler. Enteroendokrin hücrelerin yerleşimleri

ve dağılımları, hem mide bölümleri hem de bez tabakaları arasında farklılıklar göstermekle birlikte antrumda daha sık gözlenmektedir (2).

Enteroendokrin hücreler, gastrik bezlerin her bölgesinde bulunabilirler ancak en sık taban bölgesinde bulunurlar. Küçük, oval ya da piramidal şekilli hücrelerdir (3). Enteroendokrin hücrelerde az miktarda golgi kompleksi ve az gelişmiş GER ve bol serbest ribozom bulunur. Hücrenin granülleri bazale yakın yerleşmiştir ve salgısını bağ dokusuna doğru boşaltır (4). Çekirdeği bazale yakın yerleşmiştir. Enteroendokrin hücrelerden olan, mide antrum mukozasında yerleşik gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri sindirim mekanizmasında oldukça önemlidir. Mide bölümleri arasında bu hücrelerin yerleşimleri de farklılıklar göstermektedir.

Sindirim kanalı mukozasında 2 farklı tip enteroendokrin hücre tanımlanmıştır. Bazal laminaya oturan ve lümeneye ulaşmayan hücreler 'enteroendokrin kapalı hücreler' olarak adlandırılır. Bunlar enteroendokrin hücrelerin büyük kısmını oluşturur. Bazıları ise bezin lümenine uzanan mikrovilluslu ince sitoplazmik uzantılara sahiptir, bu hücrelere de 'enteroendokrin açık hücreler' adı verilir. Açık hücreler primer kemoreseptör olarak görev alır. Bu hücrelerin bez lümenine bakan serbest yüzeylerinde, tat tomurcuklarında bulunan tat reseptörlerine benzer reseptörlere sahip oldukları ve bu reseptörlerle bez lümeninin içeriğini örnekleyip, elde edilen bilgiye dayanarak hormonlarını salgıladıkları kabul edilmektedir. Bu reseptörler, G protein-bağlı reseptörlerin T1R ve T2R ailesine aittir. Kapalı hücrelerin salgılaması nöral ve parakrin mekanizmalar ile olmaktadır (5).

Gastrin gıda alımı sırasında asit sekresyonunun ana uyarandır. Gastrik antrumun G hücreleri tarafından üretilir, daha az sayıda incebarsak proksimali, kolon ve pankreasta da bulunur (6). G hücreleri pek çok gastrin granülü içeren geniş tabanlı ve mukozaya uzanan dar baş kısımlarıyla konik şekildedirler. Apikal uçlarında mikrovillusları mevcuttur. Midede gıda sonrası oluşan değişikliklere verilen yanıtlar mikrovilluslar üzerindeki reseptörler aracılığıyla olur. G hücreleri ve diğer gastrik mukoza endokrin hücreleri noradrenalin ve serotonin ile ilgili aminleri içerirler, bu nedenle APUD hücreler olarak da adlandırılırlar (7).

Yüksek dozlarda gastrinin çeşitli etkileri vardır. Ancak temel fizyolojik etkileri mide asidi ile pepsinin salgılanması ve mide, ince ve kalın barsak duvarlarının mukozasının büyümesini uyarmaktır (trofik etki). Gastrin aynı zamanda özefagogastrik sfinkterin de kasılmasına neden olmaktadır (7).

Total vücut somatostatininin %65'i barsaklardan, yaklaşık %5 kadarı da pankreasdan salgılanır (8). Somatostatin antrumda yüksek konsantrasyonda bulunur. Somatostatin D hücrelerinde sentezlenir. İnsan ve diğer memeli

türlerinde somatostatin üreten hücreler; orta derece dansite özelliğinde homojen bir çekirdeğe sahip, yuvarlak ve büyük (200-400 nm) membranla sarılı granüller içerirler. Mide somatostatin hücreleri yakın ilişkili oldukları hedef hücreleri olan pariyetal, ECL ve gastrin hücreleriyle direkt sitoplazmik uzantıları ile ya da indirekt lokal dolaşıma katılarak etki ederler (9). Antrumdan salınan somatostatin G hücrelerinden gastrin salınımını engelleyerek inhibe eder.

Bu çalışmada; sağlıklı insan antral mukozasında mevcut enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin hormonlarını salgılayan G ve D hücrelerinin yerleşim, morfoloji ve sıklıklarının histolojik boyama yöntemlerinden olan immünohistokimyasal teknikler kullanılarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada materyal olarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Birimi arşivlerindeki, 2016 yılında 30 hastadan alınmış mide biyopsi örneklerinden patolojik olmayan antrum bölgesine ait doku blokları seçilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada kontrol grubu olarak Bouin solusyonunda tespit edilmiş fare duodenum ve pankreas doku blokları kullanılmıştır. Boyanacak kesitlere Avidin Biotin Peroksidaz (ABC) yöntemi uygulanmıştır.

Deparafinize edilerek suya indirilen kesitlere kullanılacak antikora göre önerilen antijen retrieval uygulaması için sitrat buffer (pH=6) distile su ile karıştırılarak hazırlandı. Bu solusyon içine alınan lamlar mikrodalga fırında 800 watt ısıda 10 dakika, ardından 400 watt ısıda 10 dakika bekletilerek oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Phosphate Buffer Saline (PBS) ile 5 dakika yıkama yapıldı. SensiTek HRP Anti-Polyvalent (AEC) Ready to Use (Scytek Laboratories, AEN080-IFU) boyama kitinde bulunan % 3' lük Hidrojen peroksit bloktan her kesite 1 damla damlatılıp nemli ortam kabında 10 dakika bekletildi. Kesitler PBS ile 2 kez yıkandı. Kullanıma hazır Scytek kit içinde bulunan süper bloktan damlatılıp nemli ortam kabında 5 dakika bekletildi. PBS ile lamlar tek tek yıkandı. Antigastrin ve Antisomatostatin için kullanılacak olan primer antikolar (poliklonal rabbit antihuman gastrin 20 µl, poliklonal mouse antihuman somatostatin 40 µl) firma önerisine göre dilüe edilerek kesitlere damlatıldı. Bouin solusyonunda fikse edilmiş 2 pankreas kesitinden 1 tanesine primer antikor yerine dilüent damlatıldı. Kapalı nemli ortamda 2 saat bekletildi (Primer antikor dilüsyonları; Gastrin: 1/100, Bioss, USA / Somatostatin:1/100, eBioscience, Inc.). 4 kez PBS ile yıkama yapıldı. Kesitlere primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatıldı, nemli ortam kabında oda ısısında 15 dakika bekletildi. 4 kez PBS ile yıkama yapıldı. HRP damlatılarak 20 dakika

bekletildi. 4 kez PBS ile lamlara tek tek yıkama yapıldı. AEC kromojenden substrata 2 damla damlatılarak kromojen hazırlandı, kesitler üzerine birer damla damlatılarak dokuların kırmızı renk alması gözlemlendi. Kabın içine alınan PBS solusyonu ile lamlar yıkandı. Distile su ile yıkama yapıldı. Harris hematoxilenle 1 dakika tutularak çekirdek boyaması yapıldı. Akan çeşme suyunda yıkama yapıldı. Distile suya alındı. Kapama mediumu damlatılıp lamel ile kesitler kapatıldı (10).

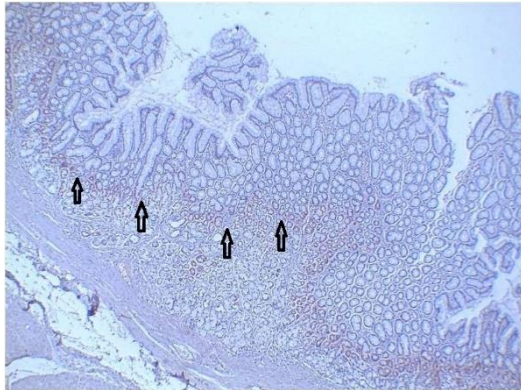
Boyanan lamlar Leica ICC 50 HD mikroskop ve Leica Application Suite (LAS EZ) görüntüleme sistemi ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Motic Images Plus 2.0 ML görüntüleme sistemi ile immünohistokimyasal olarak boyanmış G ve D hücreleri 100x (10x lens 10x mercekle) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda sayılarak ortalamaları hesaplandı.

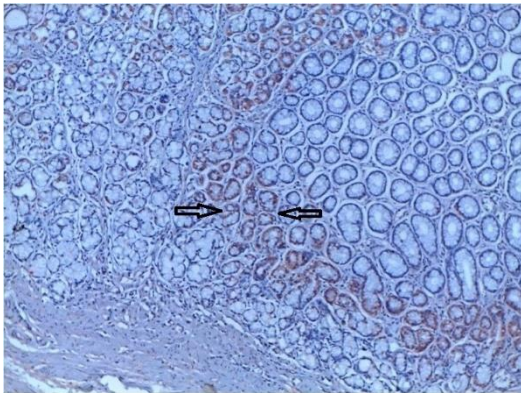
Bulgular

Antigastrin İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları:

İmmünohistokimyasal antigastrin boyama ile pozitif boyanan hücrelerin mide antrum bezlerinin boyun bölgelerinde yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 1 ve 2).

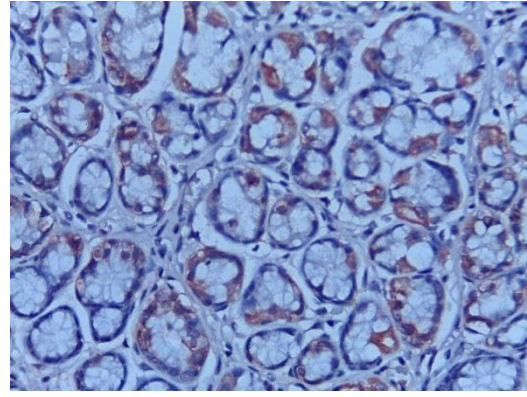


Şekil 1. Mide, lamina propria tabakası içerisinde bulunan gastrik bezlerin orta kısımlarında (boyun bölgesi) izlenen antigastrin immünreaktivitesi (oklar), (Büyütme x40)



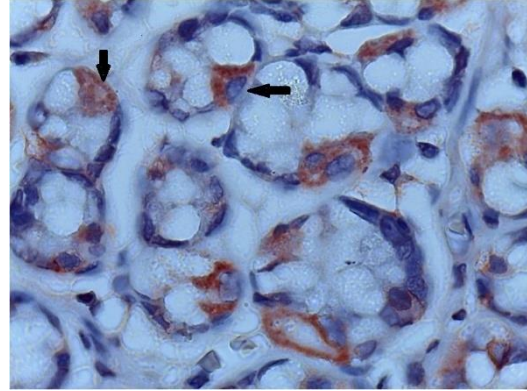
Şekil 2. Antigastrin immünreaktivitesi (kırmızı renkli) (Büyütme x100)

Gastrin ifadesi değişik derecelerde izlendi. Hücrelerde (+) ile (+++) arasında değişen derecelerde boyanma görüldü (Şekil 3).



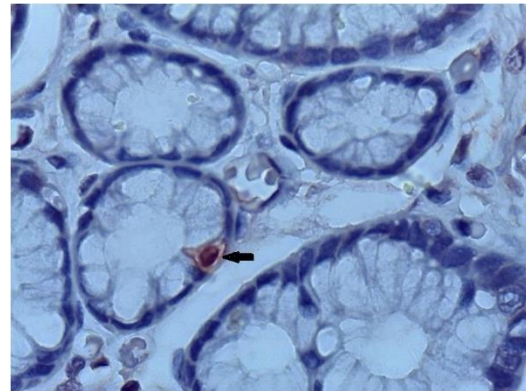
Şekil 3. Mide bezi boyun bölgesi, değişen derecelerde antigastrin immünreaktivitesi (kırmızı renkli hücreler, (Büyütme x400)

Antigastrin pozitif boyanan hücreler büyük büyütmelemlerde incelendiğinde bazı hücrelerde granüllerin bütün sitoplazmaya dağıldığı bazı hücrelerde hücrelerin bazal bölgelerinde toplandığı gözlemlendi (Şekil 2, 3 ve 4).

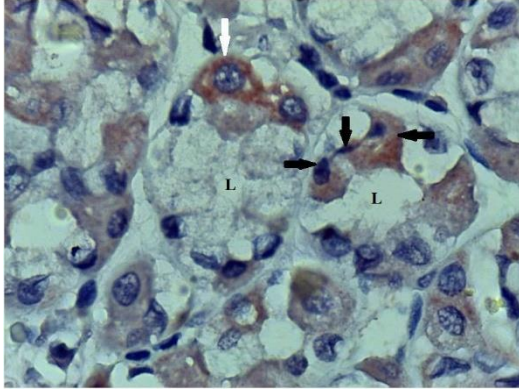


Şekil 4. Antigastrin immünreaktif endokrin hücre ve granüler yapısı (Büyütme x1000)

Hücrelerin büyük kısmı özellikle bezlerin bazalinde yerleşmiş olanlar kapalı tip enteroendokrin hücre görünümünde izlenirken bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığı gözlemlendi (Şekil 5 ve 6). Hücrelerin çoğu kapalı tipteydi ve bir lümen bağlantısı yoktu.

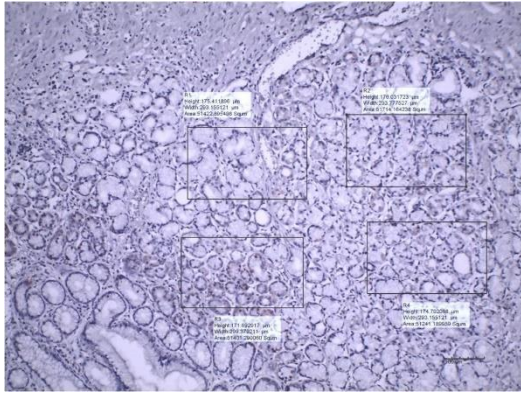


Şekil 5. Mide, antigastrin immünreaktivitesi gösteren lümeneye açılan açık tip enteroendokrin hücre (ok) (Büyütme x1000)



Şekil 6. Mide, antigastrin immünreaktivitesi gözlenen lümen (L) açılan açık tip (siyah oklar) lümen ulaşmayan kapalı tip (beyaz ok) hücreler (Büyütme x1000)

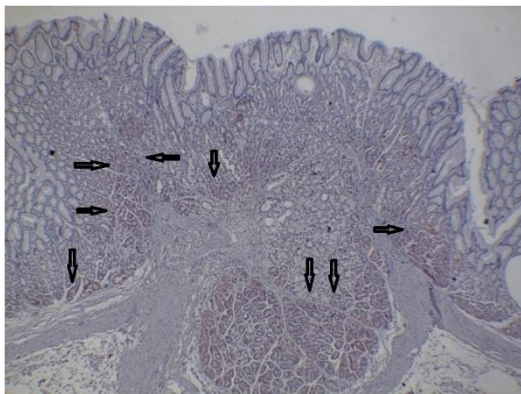
Işık mikroskobu ile immünhistokimyasal olarak tespit edilen G hücreleri, 100x (10x lens 10x mercek) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda sayıldı ve ortalaması alındı. Buna göre gastrin G hücrelerinin 0.5 mm² deki ortalama değeri 21.6±15.9 olarak tespit edildi (Şekil 7).



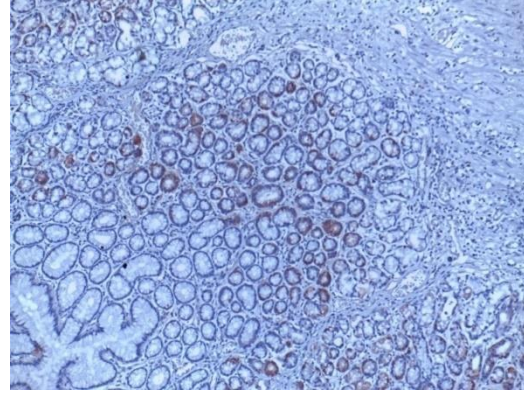
Şekil 7. G hücrelerinin dört bölgede her biri 0.5 mm² de hesaplanan ortalama sayıları

Antisomatostatin İmmünhistokimyasal Boyama Bulguları:

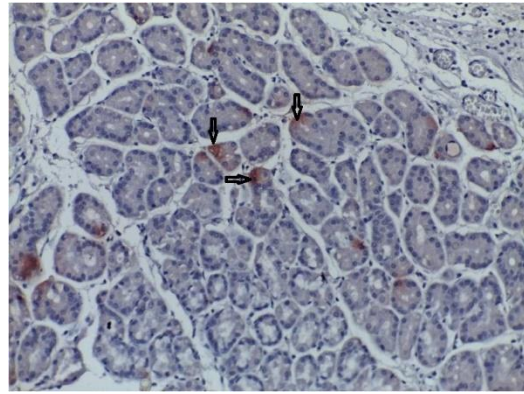
Antisomatostatin pozitif hücreler bez epiteli arasına dağılmış olup kuvvetli boyanma gösterdiler. Boyanan hücreler bezlerin boyun ve taban bölgelerinde izlendi (Şekil 8, 9 ve 10).



Şekil 8. Bezlerin boyun ve taban kısmına yayılmış somatostatin immünreaktif hücreler (Büyütme x40)

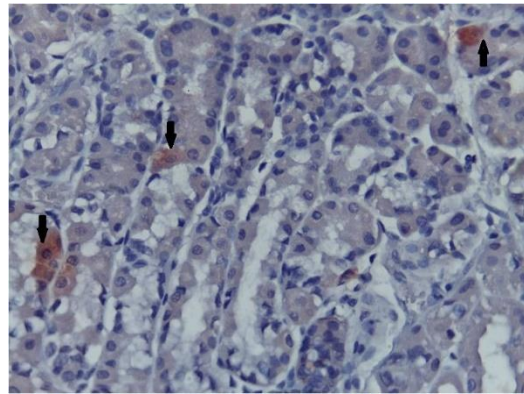


Şekil 9. Antisomatostatin immünreaktivitesi gösteren kırmızı renkli boyanmış D hücreleri (Büyütme x100)



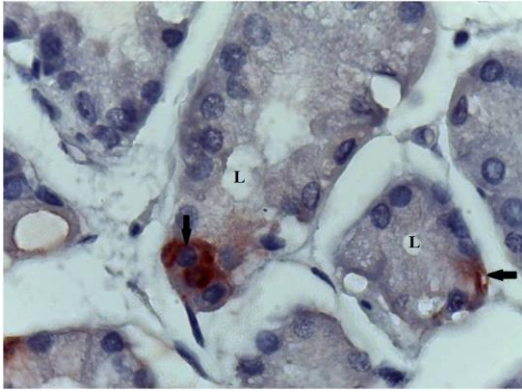
Şekil 10. Bezler arasında boyanmış seyrek D hücreleri (oklar), somatostatin immünreaktivitesi (Büyütme x200)

İmmünreaktif D hücrelerin yuvarlak, eliptik ya da piramidal değişik şekillerde olduğu izlendi (Şekil 11).

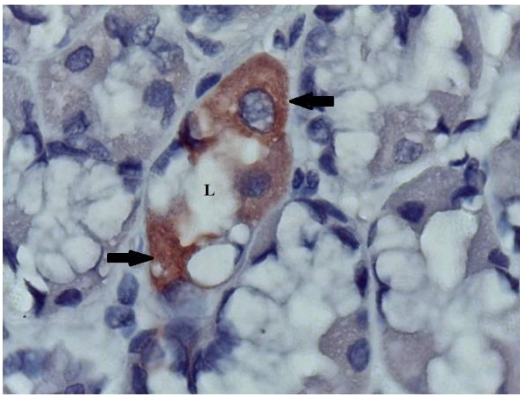


Şekil 11. Yuvarlak çekirdekli D hücreleri (ok) (Büyütme x400)

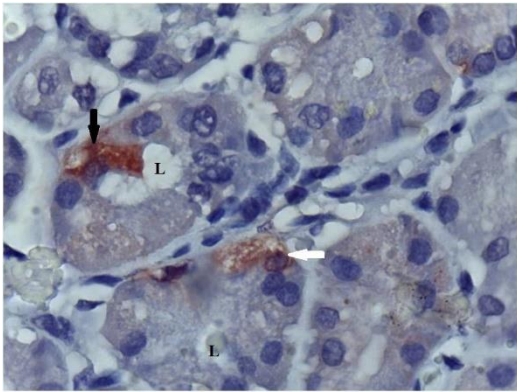
Bu hücrelerin bir kısmının açık tip, bir kısmının ise kapalı tipte olduğu izlendi (Şekil 12,13 ve 14).



Şekil 12. Kapalı tip, yuvarlak merkezi çekirdekli, lümen (L) ulaşmayan enteroendokrin D hücreleri (ok) (Büyütme x1000)

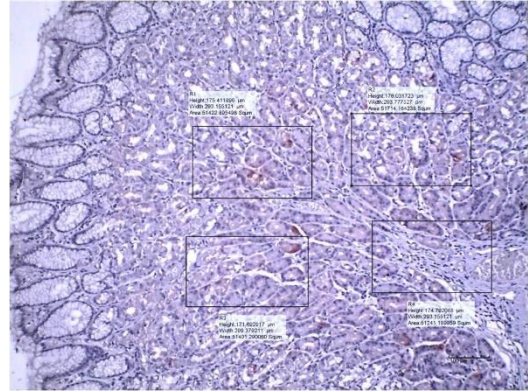


Şekil 13. Açık tip, eliptik çekirdekli, lümen (L) açılan D hücreleri(ok) (Büyütme x1000)



Şekil 14. Açık tip (siyah ok) ve kapalı tip (beyaz ok) enteroendokrin D hücreleri (Büyütme x1000)

Işık mikroskobu ile immünohistokimyasal olarak tespit edilen D hücrelerinin sayısı 100x (10x lens 10x mercek) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda immünopozitif hücrelerin sayımı yapılarak ortalaması alındı. Buna göre somatostatin D hücrelerinin ortalama değeri 10.68±9.07 olarak tespit edildi (Şekil 15).



Şekil 15. D hücrelerinin dört bölgede her biri 0.5 mm² de hesaplanan ortalama sayısı

Tartışma

İlk tanımlanan peptit olan gastrin, G hücreleri olarak adlandırılan spesifik endokrin tip hücrelerde lokalize bulunmuştur (11). Bazı hormon ve nörotransmitterler gastrin salınımını artırırken somatostatin gibi bazıları gastrin salınımını inhibe etmektedir (12). Gastrin ve diğer endokrin hücrelerle ilgili pekçok fizyolojik hayvan çalışmaları bildirilmiştir (11,13). Ancak insan gastrik mukozasındaki endokrin hücre yerleşimine odaklanan az sayıda çalışma bulunmaktadır (14-17).

Bu çalışmada sağlıklı insan antral mukozasında yerleşmiş gastrin ve somatostatin immünreaktif hücrelerin sıklığını ve dağılımını belirlemeye çalıştık. 2012 yılında Kasacka ve ark.'nın (18) yapmış oldukları çalışmada; G ve D hücrelerini mukoza epitelindeki prizmatik hücreler arasında dağılmış olarak göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada pilorik mukozanın alt yarısında-bazalinde somatostatin salgılayan D hücrelerini, mukozanın orta 1/3'ünde gastrin salgılayan G hücrelerini tespit etmiş ve sağlıklı insan pilorik mukozasında G hücre sayısını D hücre sayısından daha fazla bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki dağılım paterni Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasına benzerdir. Çalışmamızda somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin bazal bölgesinde daha yoğun iken, gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin orta kısımlarında daha yoğun olarak gözlenmiştir. Bir diğer benzer sonuçta somatostatin salgılayan D hücre sayısının G hücre sayısından daha az bulunması olmuştur.

Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasında G hücrelerinin büyük bir kısmı kapalı tip hücre olup lümen ile ilişkisi bulunmamaktadır. Bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda tespit edilen endokrin hücrelerde ise, hücrelerin büyük kısmı özellikle bezlerin bazalinde yerleşmiş olanlar kapalı tip enteroendokrin hücre görünümünde izlenirken bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığını gözlenmiştir. Hücrelerin çoğu kapalı tipte olup, bir lümen bağlantısının olmadığı, lümen

ulaşanlarının ise geniş tabanları ve mukozaya uzanan dar baş kısımlarıyla konik şekilde olduğu izlenmiştir.

Kasacka ve ark.'nın (16) çalışmasında antisomatostatin immünreaktif hücreler uzun ince uzantılara sahip olup daha az sayıda tespit edilmiştir. Bu hücreleri daha farklı şekillerde (piramidal, elonge, düzensiz) saptamışlardır. Apikal sitoplazmik uzantıları mide lümenine uzanırken bazal uzantıları bazal membrana ya da yakın komşuluktaki epitelyal hücrelere uzanmaktadır. Tzaneva'nın (16) çalışmasında somatostatin immünreaktif hücrelere güçlü boyanma göstermiş olup bazıları orta derecede boyanmış olarak gözlenmiştir. Başlıca subnükleer nadiren supranükleer boyanma tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde tespit edilen somatostatin immünreaktif hücreler bez epiteli arasına dağılmış olup kuvvetli somatostatin boyanması gösterdiler. Antisomatostatin immünboya ile saptanan hücreler bezlerin boyun ve taban bölgelerinde yuvarlak, eliptik ya da piramidal değişik şekillerde izlenmiştir. Çekirdekleri hücre gövdesinin orta bölümünde ve yuvarlak bir yapı göstermekte olup bir kısmının açık tip, bir kısmının ise kapalı tipte olduğu izlenmiştir.

Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasına kadar sağlıklı insan sindirim sistemi içerisindeki endokrin hücre sayısına ait onların yaptığı büyüklükte başka bir çalışma yapılmamıştır. Kasacka ve ark. 0.785 mm² alanda ortalama 83.6 G hücresi bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 0.5 mm² alanda 21.6 G hücresi tespit edilmiştir. Kasacka ve ark.'nın çalışmasında 0.785 mm² alanda bulunan D hücrelerinin ortalama değeri 31.8 iken bizim çalışmamızda bulunan D hücrelerinin ortalama değeri 10.68 olarak bulunmuştur. Bu farklılık çalışmalara alınan deneklerin geniş bir evrende yer almasından ve boyama yöntemlerinin standart olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Öte yandan Tzaneva M.A.'nın (16), 2003'te yapmış olduğu çalışmada G hücreleri antral bezin üst yarısında bulunmuştur. Antisomatostatin pozitif hücreler tüm mukoza boyunca düzgün yerleşmiş ve bu hücreler özellikle antral bezin üst-ortasında dağılmışlardır. Buradaki D hücrelerinin yerleşimine ait bulgular hem Kasacka ve ark.'nın hemde bizim yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarından farklıdır. Bu farklılık da farklı antiserumlar, farklı boyama yöntemi ve farklı örneklemeden kaynaklanmış olabilir.

El-Salhy ve ark.'nın yapmış olduğu irritabl barsak sendromlu hastalarla ilgili bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılıp kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta grubun hepsinde gastrin G hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir (19).

Fonksiyonel dispepsili hastalarda yapılan bir çalışmada ise kontrol grubu fonksiyonel dispepsisi olup gastrik boşalma zamanı gecikmiş hastalar ve fonksiyoneldispepsisi olup gastrik boşalma zamanı

normal olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gastrik antrumdaki G hücreleri ağırlıklı olarak alttaki 2/3 mukoza ve nadiren üst 1/3 mukozada görülmüştür. G hücreleri yuvarlak, elips, üçgen ya da düzensiz şekillerde gözlenmiş olup D hücreleri ağırlıklı olarak alt 1/3 mukoza ve nadiren üst 2/3 mukozada gözlenmiştir. D hücre görünümleri de G hücrelerine benzer saptanmıştır. Bu dağılım bizim yaptığımız çalışmadaki normal birey gastrik mukoza G ve D hücre dağılımı ile paralel sonuçlanmıştır (20).

Sonuç olarak, bu çalışmada, midede bulunan enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri, immünohistokimyasal teknikler kullanılarak ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir.

İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri saptanmıştır. Bu yöntemle tespit edilen hücreler örnekler arasında farklı yoğunluklarda gözlenmiştir. Gastrin antikoru ile saptanmış hücrelerin genellikle bez epitelinin orta 1/3'lük kısmında yoğunlaştığı sayılarının da somatostatin salgılayan hücrelerin sayısına oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Somatostatin salgılayan D hücreleri antisomatostatin antikoru kullanılarak gösterilmiştir. Bu hücre yapısının da farklı örneklerde farklı yoğunlukta olmasının yanında, lamina propria bulunan bez yapısına ait daha sıklıkla bazal 2/3'lük kısmında yoğun olduğu gözlenmiştir. Somatostatin salgılayan hücre sayısı ise gastrin salgılayan hücre sayısına oranla daha az sayıda bulunmuştur.

Gastrin ve somatostatin hormonlarına ait hücre yapısındaki ve sayılarındaki göreceli değişiklikler ve bunların salgıları genellikle sindirim sisteminin normal işlevlerini etkiler, hatta klinik belirtilere neden olur. Sağlıklı hücrelere ait yerleşim ve dağılımlar hastalık durumlarındaki yapısal değişikliklerle karşılaştırılıp hastalık ve hücreler arası ilişki gelecek çalışmalarda hastalığın patofizyolojisini anlamada bizlere yardımcı olacaktır. Farklı genetik özelliklere sahip toplumlarda hatta kadın ve erkek arasındaki farkları görebilmek için bu gruplardan oluşmuş yeni çalışmalar gerekli olacaktır. Böylelikle gastrointestinal sisteme ait özellikle mideye ait hastalıkların patofizyolojine katkıda bulunulabilir.

Bu çalışmadan elde edilen antrumda bulunan G ve D hücrelerine ait immünohistokimyasal özellikleri ve dağılımları ile ilgili bulguların ileride yapılacak olan histomorfolojik ve fizyolojik çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 02.07.2015 Tarih ve 98 Sayı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. İstanbul Tıp Kitapevi. 2016.
2. William KO, Nahrney PC. Netter Temel Histoloji. Öncü Basımevi (Güneş tıp kitapçevleri). 2009.
3. Fawcett DW. A Textbook of Histology.1994;599-615.12a ed. London:Chapman Hall.
4. Çetin H. Sıçan Sindirim Kanalının Onkogenezi ve Gastrin Hücreleri Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.1997.
5. Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 2014;574-86.
6. Shulkes A., Baldwin G. Biology and pathology of non-amidated gastrins. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2001;234:123-8.
7. Şimşek H. Gastroenteroloji, Midenin Sekretuar Fonksiyonları. Hekimler Yayın Birliği.1993.
8. Patel YC, Wheatly TM, Ning C. Multiple Forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and non-neural tissues and portal plasma of the rat. Endocrinol.1981;109:1943-9.
9. Asakawa A, Inui A, Kaga T. Ghrelin is an appetite stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin.Gastroenterology. 2001;120:337-45.
10. Culling CFA, Allison RT, Barr WT. Cellular Pathology Techniques. London:4th edit. 1985;475-7.
11. Timurkaan S, Timurkaan N, Ozkan E, Girgin M. Immunohistochemical distribution of somatostatin, glucagon and gastrin in the gastric fundus of the citellus (*Spermophilus xanthopyrmnus*). J Anim Vet Sci Adv. 2009;8:2210-4.
12. Waldum HL,Sandvik AK, Brenna E,Peterson H, Gastrin-Histamine sequence in the regulation of gastric acid. Secretion Gut.1991;32: 698-701.
13. Vinik AL, Gagarella TS, O'Dorisio TM, Shapiro B,Wagner L. The distribution and characterization of somatostatin-like immunoreactivity in epithelial cells,submucosa and muscle of the rat stomach and intestine. Endocrinol. 1981;109:1921-6.
14. Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Xiao SD, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (d) cells in patient with dyspeptic symptoms:Helicobacter pylori associated and non-associated gastritis. J Clin Path 2005;58:927-31.
15. Tzaneva MA. Effects of duodenogastric reflux on gastric cells, somatostatin cells and serotonin cells in human antral gastric mucosa. Path Res Prac.2004;200:431-8.
16. Tzaneva MA. Ultrastructural immunohistochemical localization of gastrin, somatostatin and serotonin in endocrine cells of human antral gastric mucosa. Acta Histo. 2003;105:191-201.
17. Xie XZ, Zhao ZG, Qi DS, Wang ZM. Assay of gastrin and somatostatin in gastric antrum tissues of children with chronic gastritis and duodenal ulcer. W J Gastro. 2006;12:2288-90.
18. Kasacka I, Lebkowski W, Janiuk I, Lapinska J, Lewandowska A. Immunohistochemical identification and localisation of gastrin and somatostatin in endocrine cells of human pyloric gastric mucosa. Fol Morph. 2012;71:39-44.
19. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. Stomach antral endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. Inter J Mol Med. 2014;34:967-74.
20. Rong-He M,Song Y, Zhi F. Gastrointestinal hormone abnormalities and g and d cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility. W J Gastro. 2005;11(3):443-6.