Araştırma Makalesi
Research Article

Yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stres yanıtlarının midede TNF-α ve IL-10 düzeylerine etkileri

EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC STRESS RESPONSES ON GASTRIC TNF-α AND IL-10 LEVELS IN FEMALE ELDERLY RATS

Ferda HOŞGÖRLER[1], Servet KIZILDAĞ[2], Basar KOÇ[1], Güven GÜVENDİ[1], Sevim KANDIŞ[1], Mehmet ATEŞ[2], Nazan UYSAL[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İzmir

ÖZ

Amaç: Stres karşısında enerji ve kan akımını gereken bölgelere yönlendiren Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal (HPA) aksın yanıtları yaşlılarda bozulmaktadır. Mide, stres ve kortisol etkilerine oldukça duyarlıdır. Akut stres ve kronik stres farklı kortisol cevapları oluşturabilir. Çalışmanın amacı yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stresin mide inflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: 24-30 aylık dişi Sprague Dawley sıçanlar (n=18), kontrol, akut stres (60 dakikalık restraint stresi) ve kronik stres (14 gün tekrarlayan 60 dakikalık restraint stresi) gruplarında değerlendirildi. Stres sonrası serumda kortikosteron, mide dokularında TNF-α ve IL-10 düzeyleri ELISA yöntemi ile incelendi. Sonuçlar SPSS 24 programında One Way Anova ve post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Pearson korelasyon analiziyle kortikosteron düzeyleri ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki belirlendi, $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Akut stres grubunda kontrol grubuna göre serum kortikosteron düzeylerinin arttığı, kronik stres grubunda kontrole göre değişmediği görüldü. Mide TNF-α düzeylerinin akut ve kronik stres grubunda kontrole göre arttığı görüldü. Akut stres ve kontrol gruplarında kortikosteron ve TNF--α arasında pozitif korelasyon saptandı. Mide IL-10 düzeylerinde gruplar arası belirgin bir fark saptanmadı.

Sonuç: Araştırmamızda yaşlı dişi sıçanlarda kronik stresin akut strese göre daha düşük kortikosteron yanıtı oluşturduğu ortaya koyulmuştur. Bu durum böbrek üstü bezinin glukokortikoid replasman yeteneğinin yaşlılarda yetersizliğiyle ilişkili olabilir. Tekrarlayan stresle akut inflamasyon bulgularının daha da artmaması, kronik strese karşı midenin adaptasyon geliştirme mekanizmalarını akla getirmiştir. Akut stresle ilişkili midedeki proinflamatuvar sitokin TNF-α düzeylerinin değişiminde kortikosteronun rolü olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: yaşlı, mide, stres

Ferda HOŞGÖRLER
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İZMİR/TÜRKİYE
https://orcid.org/0000-0001-6846-5312

DEU Tıp Derg 2019;33(3): 201-9
J DEU Med 2019;33(3): 201-9

Gönderim tarihi / Submitted: 06.08.2019
Kabul tarihi / Accepted: 19.09.2019

ABSTRACT

Objective: The physiological responses of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which directs energy and blood flow to required regions against stress, are impaired in the elderly. Stomach is very sensitive to stress and cortisol effects. Acute and chronic stress can produce different cortisol responses. The aim of this study was to evaluate the effect of acute and chronic stress on gastric inflammation markers in elderly female rats.

Materials and Methods: Sprague Dawley female rats (n = 18) aged 24-30 months were evaluated in the control, acute stress (60-minute restraint stress) and chronic stress (restraint stress for 14 day) groups. Following stress, serum corticosterone, TNF-α and IL-10 levels in gastric tissues were examined by ELISA method. Results were analyzed by One Way Anova and post-hoc Tukey test in SPSS 24 program. Pearson correlation analysis was used and $p<0.05$ was considered significant.

Results: Serum corticosterone levels increased in the acute stress group but did not change in the chronic stress group compared to controls. Gastric TNF-α levels increased both in the acute and chronic stress group compared to controls. There was a positive correlation between corticosterone and TNF-α in acute stress and control groups. IL-10 levels did not change in groups.

Conclusion: In elderly female rats, lower corticosterone response occurred with chronic stress. This may be related to insufficiency of glucocorticoid replacement ability of adrenal gland. Markers of acute inflammation did not increase further in chronic stress due to possible adaptation mechanisms of the stomach. Corticosterone caused changes in TNF-α levels, a proinflammatory cytokine in the stomach, during acute stress.

Keywords: elderly, stomach, stress

Yaşlı insanların organik beyin bozuklukları, hormonal eksiklikleri vardır ve bilişsel yetenekleri giderek azalmaktadır (1-3). Bilişsel fonksiyonlarla ilişkili beyin bölgelerinin (dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus, striatum, amigdala) anksiyete bozuklukları ile de ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (4, 5). Yaşlılarda stresle başa çıkmayı kolaylaştıran adaptasyon yanıtları (stres cevapları) muhtemelen bu bölgelerin fonksiyonlarının bozulması ile ilişkili etkilenmektedir (3). Tehlikeye maruz kalındığı zaman stres yanıtları fizyolojik olarak ihtiyaçların karşılanması için uyarılır; hipotalamik-pituiter-adrenal aks (HPA) aktive olur, katekolamin ve kortisol düzeyleri artar, enerji kaynakları ve kan akımı ihtiyaç olan bölgelere yönlendirilir (6, 7). Yaşlıların HPA yanıtlarında bozulmalar oluştuğu, hipotalamus-hipofiz üzerindeki negatif feedback mekanizmalara duyarsızlık oluştuğu ve kortisol cevaplarının yükselebileceği bazı çalışmalarda önerilmiştir (8-10).

Akut ve kronik stresle oluşan stres yanıtları değişmektedir. Yaşlılarda kronik streste uzun süreli kortisol cevabında beyinde Glukokortikoid reseptör duyarlılığının azalması ve negatif feedback ile Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) baskılanması oluşmayacağı ve Kortisol yüksekliğinin devam edebileceği bildirilmiştir (8, 9). Diğer yandan yaşlı sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HPA aksının aktivitesinin artmasına rağmen strese karşı Kortikosteron yanıtlarının köreldiği kaydedilmiştir (11). Strese maruz kalan yaşlılarda HPA yanıtı bozukluklarıyla ilişkili akut ve kronik kortisol değişimleri araştırmaya açık bir konudur.

Mide stresten en çok etkilenen organlardan biridir ve yaşlılığa bağlı midenin mukozal direnci gland atrofisi, bikarbonat ve prostoglandin sentezi azalması, kan akımı azalması, anjiogenezisin bozulması gibi mekanizmalarla azalmaktadır (12). Stres mide fonksiyonlarını bozar (emilim süreçleri, mukus ve asid sekresyonu, iyon kanalları fonksiyonu gibi) ve mide inflamasyonuna yol açar (13, 14). Öte yandan streste yükselen Kortisolün güçlü anti-

inflamatuvar etkinliği de bilinmektedir (15). Glukokortikoidlerin sindirim sistemindeki inflamasyon baskılayıcı etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Corticotropin-releasing factor (CRF) ve kortikosteron üretimi baskılanmış Lewis sıçanlarda stresle ilişkili bağırsak inflamasyonunun daha şiddetli oluştuğu gözlenmiştir (14). Stresle ilişkili kortisolün midede ülser oluşumunu önleyebildiği de işaret edilmiştir (16). Kortisolün bu koruyucu etkisi başlangıçta oluşan inflamasyona karşı ikincil anti-inflamatuvar etki oluşturması ile ilişkilendirilmiştir (17). Stresle ilişkili oluşan mide inflamasyonunda kortisolün iki yönlü etkinliği nedeniyle akut ve kronik süreçte mide inflamasyonu üzerine etkisi net bilinmemektedir.

Yaşlıların yetersizlikleri, mağduriyetleri ve bakıma muhtaç olmaları nedeniyle psikososyal strese maruz kalma olasılıklarının yüksek olduğu bildirilmiştir (9). Yaşlılarda HPA aksı bozulmuş olduğundan ve yaşlılarda strese karşı Kortisol yanıtları çok değişken olduğundan, stres ve kortisol ile ilişkili organ etkilenmeleri araştırılması gereken konulardandır. Yaşlılarda stres karşısında kortisol artışlarının bazı sağlık sorunlarına yol açabileceği işaret edilmiştir (9, 18). Bu nedenle yaşlılarda akut ve kronik stresin kortisol düzeylerine etkisi ve kortisolün periferik organlardaki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek kortisol düzeylerinin inflamasyon açısından inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar etkisi olabilir. Çalışmanın amacı yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stresin kortisol düzeyleri ve mide inflamasyon belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 300-350 gr ağırlığında, 24-30 aylık erişkin dişi Sprague-Dawley sıçanlar (n=18) kullanıldı. İncelemeler için sıçanlar kontrol (n=6), akut stres (n=6), kronik stres (n=6) olmak üzere üç grupta randomize edildi. Tüm sıçanlar 23±2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunda, standart pellet yemlerine ve suya serbestçe erişebildikleri şartlarda bulunduruldu. Deneysel prosedürler kurumsal etik kurul tarafından onaylandı (Onay No: 14.08.2018-47/2018). Deney hayvanlarının bakımı ve deney prosedürleri 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' kılavuzuna uygun olarak çalışma ekibi tarafından gerçekleştirildi. Stres deneyleri bitiminde sıçanlara CO_2 inhalasyon anestezisi altında torakotomi uygulandı ve kardiyak sağ ventrikülden enjektörle (21 Gauge-10 ml) aspirasyon yoluyla kan örnekleri alındı. Dekapitasyonla ötenazi edildikten sonra laporotomi yapıldı ve midenin doku örnekleri korpus-pilor bileşkesinden alındı. Serumlar ve doku örnekleri -80 ^{0}C'de ölçümlere kadar saklandı.

Stres uygulaması

Sıçanlarda akut ve kronik stres, hareket kısıtlaması sağlayan restraint aparatı kullanılarak 7-21 ardışık günde oluşturulabilmektedir (19). Restraint uygulamasının sıçanlarda emosyonel ve otonomik stres cevaplarını uyardığı bildirilmiştir (20). Aparat hayvanın nefes almasını sağlayacak delikler içeren ve tüm hareketini kısıtlayan plastik şeffaf silindirik tüp şeklindedir. Bu çalışmada akut stres grubunda 60 dakika restraint stresi uygulandı ve kronik stres grubunda 14 gün süreyle günde 60 dakika restraint stresi tekrarlandı. Akut ve kronik stres gruplarındaki sıçanlar restraint aparatından ayrıldıktan hemen sonra sakrifikasyona alındı. Kontrol grubunda stres uygulaması yapılmadı.

Biyokimyasal Değerlendirmeler

Dondurulmuş mide dokusu örnekleri, çelik boncuklar ile pH: 7.4'te, 10 hacim PBS kullanılarak, Biospec Mini-Beadbeater-16 (BioSpec Products Inc., ABD) cihazında homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra homojenatlar 15 dakika süreyle 5000 g devir hızında 4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatanları alınarak tüm ELISA ölçümleri için kullanıldı. Absorbans değişiklikleri, microplate okuyucuda (ELx800, BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD), ELISA kitleri için 450 nm'de ve protein analiz kiti için 560 nm'de ölçüldü.

Mide dokularında TNF-α ve IL-10 protein düzeylerinin ölçümü rat spesifik ELISA kitleri ile, kit protokollerine uygun olarak yapıldı. Rat spesifik TNF-α kiti (Elabscience®, USA; Katalog Numarası: E-EL-R0019), rat spesifik IL-10 kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Katalog Numarası: E0108Ra) ve protein ölçümlerinde Thermo Scientific™ Pierce™ BCA Protein Assay kit (Thermo Fisher Scientific, USA; Katalog Numarası: 23227) kullanıldı. Serumda kortikosteron

ölçümlerinde rat spesifik Kortikosteron ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Katalog No: E0496Ra) kullanıldı.

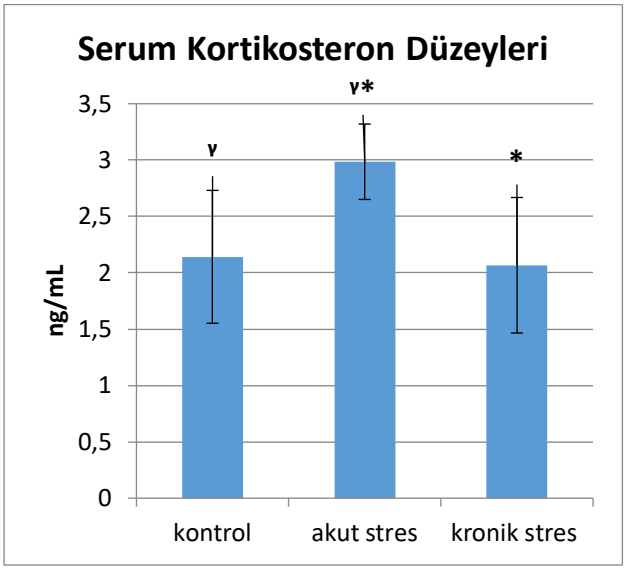
İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS 24 (IBM, Türkiye) programında yapıldı. İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında One Way Anova testi, ikili alt grupların karşılaştırmasında post-hoc Tukey testi uygulandı. Kortisol düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi uygulandı,$p<0,05$ değerler anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

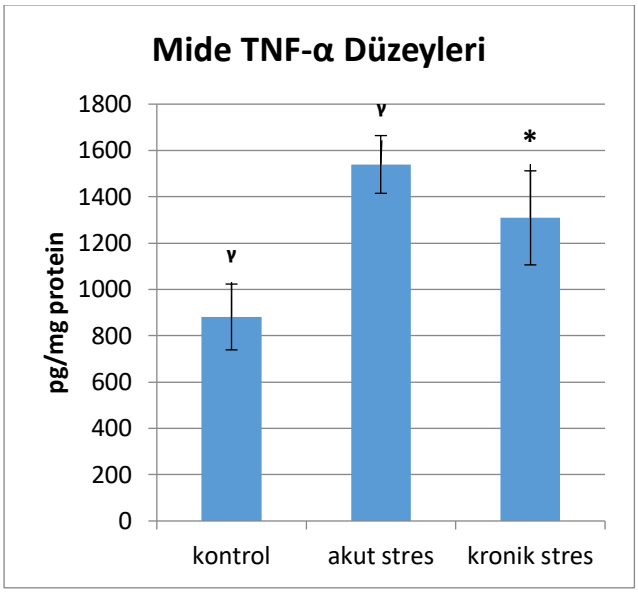
BULGULAR

Biyokimyasal değerlendirmelerde istatistik fark saptanan ölçüm sonuçları tabloda özetlenmiştir. Serum kortikosteron düzeyleri açısından 3 grup arasında belirgin bir fark saptandı (p=0,014, şekil 1). Kortikosteron düzeyleri akut stres grubunda kontrol grubuna göre belirgin artmış (akut grupta 2,98±0,60 ng/mL ve kontrol grubunda 2,14±0,58 ng/mL; p=0,034) ve kronik stres grubunda akut stres grubuna göre belirgin azalmış bulundu (kronik grupta 2,06±0,33 ng/mL; p=0,021, Şekil 1). Kronik grup ve kontrol grubu arasında belirgin fark yoktu.

Doku TNF-α düzeyleri açısından 3 grup arasında belirgin bir fark saptandı (p=0,001, Şekil 2). Akut grupta kontrol grubuna göre TNF-α düzeyleri belirgin artmış (sırasıyla 1539,51±124,66 pg/mg ve 965,20±242,48 pg/mg; p=0,0003) ve kronik grupta kontrol grubuna göre belirgin artmış (kronik grupta 1308,81±203,07 pg/mg ve akut grupta 965,20±242,48 pg/mg; p=0,022) bulundu. Akut ve kronik grup arasında TNF-α düzeyleri açısından fark saptanmadı.



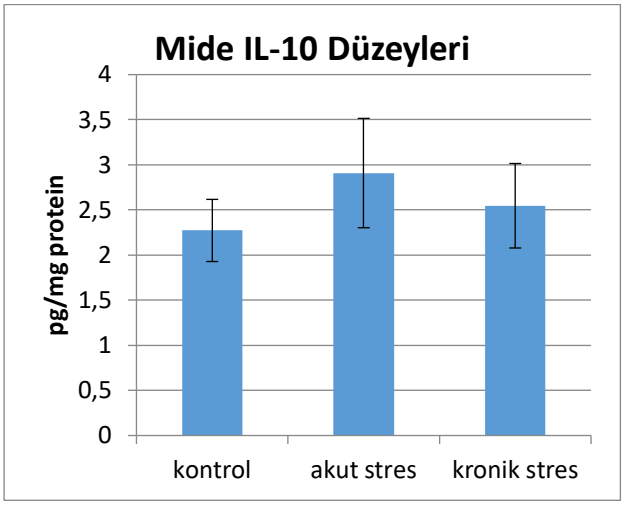
Şekil 1. Serum Kortikosteron Düzeyleri. Akut stres grubunda hem kontrol hem de kronik stres grubuna göre serum kortikosteron düzeyleri belirgin yüksektir (sırasıyla ᵞ için p=0,034,* için p=0,021)



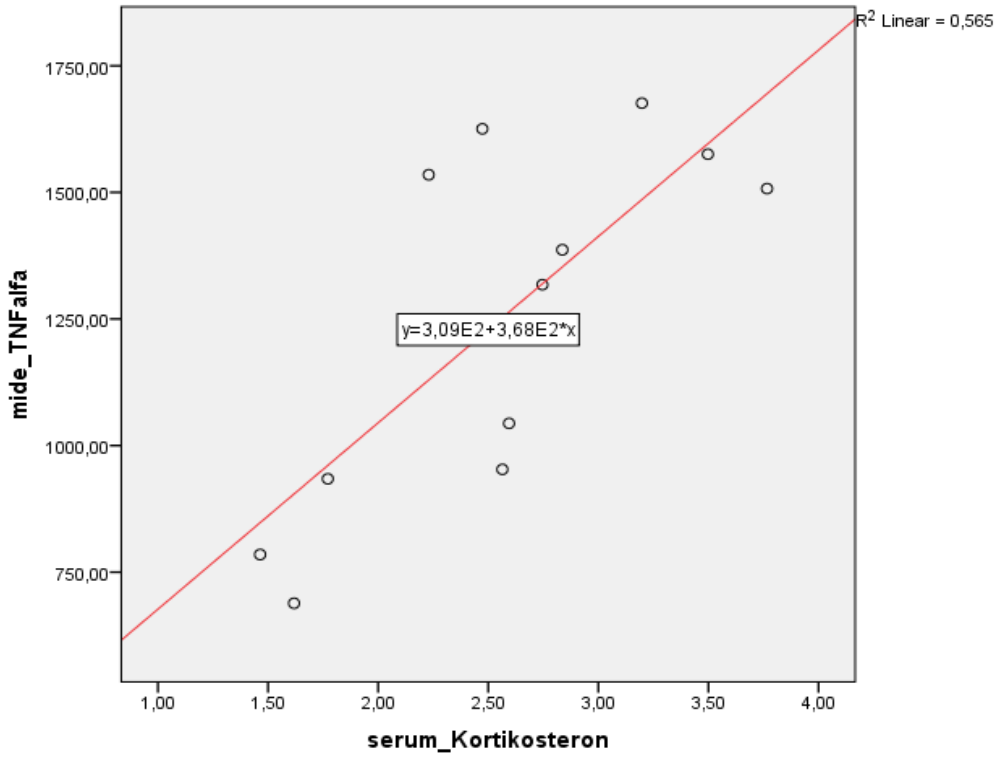
Şekil 2. Mide TNF-α Düzeyleri: Hem akut stres grubunda hem de kronik stres grubunda kontrol grubuna göre TNF-α düzeyleri belirgin yüksektir (sırasıyla ᵞ için p=0,0003, * için p=0,022)

Mide dokularında IL-10 düzeyleri açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı (Şekil 3).

Kortikosteron düzeyleri ile TNF-α düzeyleri arasında kontrol ve akut stres gruplarında güçlü pozitif korelasyon saptandı (r=0,752, p=0,005, Şekil 4). Kronik stres grubunda TNF-α düzeyleri ve kortikosteron düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kortikosteron düzeyleri ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 3. Mide IL-10 Düzeyleri: Gruplar arasında IL-10 düzeyleri açısından fark izlenmedi.



Şekil 4: Akut stres ve Kontrol Gruplarında Serum Kortikosteron ve Mide TNF-α İlişkisi: Serum Kortikosteron düzeyleri ile mide TNF-α düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon izlendi (r=0,752, p=0,005).

TARTIŞMA

Kemirgenlerde kortisol yanıtlarını kortikosteron hormonu oluşturmaktadır (7). Çalışmamızda kullanılan restraint düzeneği ile akut streste kortikosteron düzeylerinin artışıyla belirlenen stres süreçlerinin tetiklendiğini gördük. Ancak akut streste yüksek kortikosteron yanıtının yanı sıra sıçanlara 14 gün süreyle 60 dakika restraint stresinin tekrarlanmasında Kortikosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmediği, hatta azalmaya eğilim gösterdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada akut strese yaşlı sıçanların gençlere benzer kortikosteron yanıtı gösterdiği ancak kronik streste yaşlıların kortikosteron yanıtlarının artmadığı kaydedilmiştir (21). Son yıllarda yayınlanan diğer bir çalışmada da yaşlı sıçanların bazal kortikosteron düzeylerinin gençlere göre daha yüksek olduğu ancak stres karşısında yeterli kortikosteron üretemedikleri, glukokortikoidlerin tekrar kazanılmasının geciktiği ortaya koyulmuştur (22). Stresin çok uzun sürmesi böbrek üstü bezinin hormon salgısında yetersizlik oluşturmuş olabilir. Bu durumda ACTH düzeyleri yüksek olsa da kortikosteron salgısında artış oluşmayacaktır. Bizim bulgularımız uzun süreli stres karşısında kortikosteron replasmanının oluşmadığını ve stres cevabının akut strese göre düşük olduğunu desteklemektedir.

Stresle ilişkili hedef organlardan midenin inflamasyon değişiklikleri üzerine yaptığımız incelemede hem akut hem de kronik stres etkisi ile TNF-α düzeylerinde artış oluştuğunu saptadık. Bu artış akut stresde daha belirgindi ve kronik streste akut strese göre TNF-α düzeylerinde azalma eğilimi gördük. Stres ve HPA aksı tetiklenmesiyle Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) ekspresyonunun baskılandığı bildirilmiştir (23). Bu transkripsiyon faktörünün baskılanması inflamatuvar sitokin ekspresyonunu düşürür. Güçlü anti-inflamatuvar olarak bilinen kortisolün direkt inflamatuvar sitokin TNF-α'ı baskılama, IL-10'u indükleme etkisi de vardır (24). Biz stres ve kortikosteronun akut ve kronik stres grubunda TNF-α ekspresyonunu baskılayıcı etkisini gözlemlemedik. Glukokortikoidlerin reseptörlerine bağlandıktan sonra hücrede transkripsiyon faktörleri üzerinden proinflamatuvar genleri baskılamalarının yanı sıra glukokortikoid reseptörlerin kinazlarla etkileşerek inflamatuvar sinyal yolakları üzerinden çift yönlü etki gösterebildikleri rapor edilmiştir (25, 26). Kortisolün stres karşısında immun sistemi stres oluşturan etkene karşı hazırlamak üzere akut safhada inflamasyonu tetiklediği ve ardından homeostazisi sağlamak üzere inflamasyonu baskıladığı öne sürülmüştür (27). Bizim araştırmamızda da kortikosteronun akut etkisinin inflamasyonu tetikleyen yönde olduğu ve kortikosteron artışları ile TNF-α artışları arasında güçlü ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. TNF-α'nın stres ilişkili tetiklenmesinde kortikosteron dışında Adrenalin ve Noradrenalinin cAMP aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonlarını uyarmaları da etkili olmuş olabilir ancak bu değişimler bu çalışmada araştırılmamıştır (28). Gastrointestinal sistemin immun homeostazında önemli rolü olan anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ekspresyonunda ise akut ve kronik stres ilişkili bir değişiklik çalışmamızda saptanmamıştır (29).

Kronik stres uygulanan sıçanlarda kortikosteron düzeyleri akut döneme göre azalırken TNF-α düzeyleri yüksekti. Kronik stres grubunun kortikosteron düzeyleri ile TNF-α düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmaması TNF-α'nın yüksek düzeylerinde kortikosteron dışı etkilerin baskın olduğunu düşündürdü. Kronik streste inflamatuvar sitokin düzeylerinin kendi kendilerini negatif-feed back mekanizmalarla baskılayabildikleri belirtilmektedir (30). Kronik streste daha uzun süreli NF-κB inhibisyonu ve inflamatuvar sitokinlerin kendi ekspresyonlarına negatif feed-back etkileri üzerinden TNF-α düzeylerinde düşme eğilimi oluşmuş olabilir. Deneysel hayvan modelinde kronik stresle ilişkili gastrik asiditenin akut strestekine göre baskılandığı ve kronik streste mide için koruyucu anabolik etkileri olan Gherelin ekpresyonunun arttığı, kronik streste midenin akut strese göre güçlendiği kaydedilmiştir (31, 32). Bizim çalışmamızda da stresin uzun süre tekrarlayan uygulamasında incelediğimiz inflamatuvar sitokinler açısından artan bir inflamasyon cevabı saptanmadı. Bu çalışmanın sonuçlarıyla tekrarlayan stres karşısında midenin bir ölçüde adaptasyon geliştirdiği söylenebilir ancak kronik streste midenin güçlendiğini işaret eden anti-inflamatuvar bir etkinlik saptamadık. Bu durum deneklerin yaşlı popülasyon olmasıyla ve stres uygulanma

Gönderim tarihi / Submitted: 06.08.2019
Kabul tarihi / Accepted: 19.09.2019

süresinin anti-inflamatuvar etkilerin ortaya çıkması için yetersiz olmasıyla ilişkili olabilir.

Anksiyete bozukluklarının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü rapor edildiği için çalışmaya dişi sıçanlar dâhil edilmiştir (33). Ayrıca yapılan çalışmalarda HPA aksı ile ilgili bozulmaların ve kortisol değişimlerinin kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre daha belirgin olduğu belirtilmektedir. HPA düzenleme mekanizmalarının bozukluğuyla ilişkilendirilen kronik yorgunluk sendromu gösteren kadınlarda kortisol düzeylerinin daha düşük olduğu, erkeklerde değişmediği kaydedilmiştir (34). Sabah oluşan kortisol yanıtlarının premenapozal kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu kaydedilmiştir (35). Bazal düzeylere göre kortisol değişimlerinin genç erkeklerde kadınlara göre daha belirginken yaşlı gruplarda kadınların bazale göre daha yüksek kortisol değişimleri gösterdiği işaret edilmiştir (36). Kortisol değişimlerinin mide inflamasyonu üzerine etkisi değerlendirileceğinden bu değişimlerin daha belirgin gözlenebildiği dişi cinsiyet bu çalışmada seçilmiştir. Yaşlı dişi sıçan stres modelinde akut ve kronik streste kortisol değişimleri bu çalışmada saptanabildi ve kortisol ile TNF-α ilişkisi gösterilebildi ancak bu sonuçların inflamasyonla ilişkilendirilebilmesi ve yaşlı popülasyona genellenebilmesi için her iki cinsiyetin de dâhil edildiği daha geniş ölçekli inflamasyon bulgularının araştırılması gereklidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaşlı dişi sıçanların mide dokusunda akut stres karşısında proinflamatuvar sitokin TNF-α sinyalinde artış ve tekrarlayan streste akut strese göre bu sinyalde düşme eğilimi görülmüştür. Ayıca midede stres ilişkili kortisolün akut dönemde immun uyarıcı etkilerinin belirgin olduğu ve kronik stres uyarısında bu etkileşimin zayıfladığı söylenebilir. Yaşlılarda akut ve kronik stresin midede hasar oluşturucu etkiler oluşturup oluşturmadığı her iki cinsiyet için de kortisol, inflamatuvar yolaklar, adrenalin-noradrenalin ve morfolojik değişikliklerin de dâhil edildiği ileri çalışmalarda araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. Science (New York, NY). 1997;278(5337):419-24.
2. Soreq L, Rose J, Soreq E, Hardy J, Trabzuni D, Cookson MR, et al. Major shifts in glial regional identity are a transcriptional hallmark of human brain aging. Cell Rep. 2017;18(2):557-70.
3. Buechel H, Popovic J, Staggs K, Anderson K, Thibault O, Blalock E. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: implications for psychosocial stress in aging. Front Aging Neurosci. 2014;6(13).
4. Yang Y, Zhang X, Zhu Y, Dai Y, Liu T, Wang Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1405-11.
5. Mathews A. Why worry? The cognitive function of anxiety. Behav Res Ther. 1990;28(6):455-68.
6. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. Annu Rev Clin Psychol. 2005;1:607-28.
7. Ahn T, Bae CS, Yun C-H. Acute stress-induced changes in hormone and lipid levels in mouse plasma Veterinární Medicína. 2016;61:57-64.
8. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. Endocr Rev. 1986;7(3):284-301.
9. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, Wirth MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. Neurosci Biobehav Rev. 2016;68:928-45.
10. Goncharova ND, Oganyan TE. Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior. Gen Comp Endocrinol. 2018;258:163-72.
11. Buechel HM, Popovic J, Staggs K, Anderson KL, Thibault O, Blalock EM. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: implications for

psychosocial stress in aging. Front Aging Neurosci. 2014;6:13-.

12. Ahluwalia A, Jones MK, Hoa N, Zhu E, Brzozowski T, Tarnawski AS. Reduced NGF in gastric endothelial cells is one of the main causes of impaired angiogenesis in aging gastric mucosa. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;6(2):199-213.
13. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011;62(6):591-9.
14. Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;280(3):G315-8.
15. Dong J, Li J, Cui L, Wang Y, Lin J, Qu Y, et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF-κB and MAPK pathways. BMC Vet Res. 2018;14(1):30.
16. Selye H, Jean P, Cantin M. Prevention by stress and cortisol of gastric ulcers normally produced by 48/80. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;103(2):444-6.
17. Robert A, Nezamis JE. Effect of cortisol on gastric ulcers of the Shay rat. Proc Soc Exp Biol Med.1958;98(1):9-12.
18. Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, Takahashi P, Yang R, Veldhuis JD. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. Endocr Connect. 2017;6(7):500-9.
19. Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stress. Braz J Pschiatry. 2013;35 Suppl 2:S101-11.
20. Reis DG, Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FMA, Resstel LBM. Behavioral and autonomic responses to acute restraint stress are segregated within the lateral septal area of rats. PloS one. 2011;6(8):e23171-e.
21. Brodish A, Odio M. Age-dependent effects of chronic stress on ACTH and corticosterone responses to an acute novel stress. Neuroendocrinology. 1989;49(5):496-501.
22. Oh HJ, Song M, Kim YK, Bae JR, Cha SY, Bae JY, et al. Age-related decrease in stress responsiveness and proactive coping in male mice. Front Aging Neurosci. 2018;10:128.
23. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(6): 2669-74.
24. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853-9.
25. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. Trends Endocrinol Metab. 2013;24(3):109-19.
26. Ayroldi E, Cannarile L, Migliorati G, Nocentini G, Delfino DV, Riccardi C. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways. FASEB J. 2012;26(12):4805-20.
27. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2015;22(1-2):20-32.
28. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. Trends Immunol. 2003;24(8):444-8.
29. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology Res. 2017;10(2):65-9.
30. Tian R, Hou G, Li D, Yuan T-F. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. ScientificWorldJournal. 2014;2014:8.

31. Ochi M, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, et al. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats. Life Sci. 2008;82(15):862-8.

32. Mikhail AA. Effects of acute and chronic stress situations on stomach acidity in rats. J Comp Physiol Psychol. 1971;74(1, Pt.1):23-7.

33. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. J Psychiatr Res. 2011;45(8):1027-35.

34. Nater UM, Maloney E, Boneva RS, Gurbaxani BM, Lin J-M, Jones JF, et al. Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):703-9.

35. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. Life Sci. 1997;61(26):2539-49.

36. Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, Bruce M. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. Psychoneuroendocrinology. 2001;26(3):225-40.