

## ENDORFİNLER VE STRES ÜLSERİ SENDROMU\*

Dr. Sait Kapıcıoğlu\*\*, Dr. Hasan Telatar\*\*\*, Dr. Naci Bor\*\*\*\*.

Dr. Şükran Karacadağ\*\*\*, Dr. Şevket Ruacan\*\*\*\*\*,

Dr. Muhlise Alvr\*\*\*\*\*

Stres ülseri sendromu (SÜS) beyin tümörü, büyük fiziksel yaralanma<sup>26</sup>, yanık<sup>46</sup>, ağır cerrahi enfeksiyon<sup>18</sup>, böbrek yetmezliği<sup>17</sup> gibi klinik durumlarla, aspirin<sup>58</sup>, streoid<sup>12</sup> şeklindeki ilaçlar ve ruhsal stresle<sup>36,48</sup> oluşabilen akut gastroduodenal lezyonlardır. Yüzyıllardır tanınan bu sendrom için günümüze kadar çeşitli etiyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ancak buna rağmen SÜS'nun patogenezi açıklığa kavuşturulamamıştır.

Sepsis, şok, üremi, sistemik birer klinik tablo olmalarına rağmen, bunlar ile oluşabilen SÜS'da lezyonların nasıl yerel olarak meydana geldiği sorusuna cevap bulunamamıştır. Bugünkü görüşlere göre SÜS'nun tek bir sebepten olmadığı, vücut yaralanmalarından sonra fizyolojik, nöro - endokrin ve biyokimyasal olayların karışık bir işleyişi sonucu hedef organ olan mide ve duodenumun etkilenerek meydana gelebileceği ileri sürülmektedir<sup>54</sup>.

\* Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışmalarından

\*\* Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

\*\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi - Cerrahi Araştırma Bölümü Profesörü

\*\*\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\*\*\* Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

Endorfinler ise ilk kez 1975 yılında beyinin çeşitli bölgelerinde gösterilmiş opiat etkileri olan peptidlerdir<sup>29</sup>. Günümüze kadar organizmadaki fonksiyonları için pek çok araştırma yapılmıştır. Özellikle psikiyatrik hastalıklar<sup>53</sup>, endokrin<sup>10,91,32</sup> ve gastrointestinal sistem, şok, ile ilgili olduğu anlaşılmıştır.

Son zamanlarda endorfin reseptörlerinin gastrointestinal dokularda da gösterilmiş olması, bu sisteme etkileri açısından yeni bir araştırma alanı yaratmıştır<sup>44</sup>.

Opiat aktivitesi olan endorfinlerin aynen ekzojen opiatların reseptörlerini kullandıkları ve benzer aktivite gösterdikleri bilinmektedir<sup>11,56</sup>. Ekzojen opiatların 200 yıllık klinik sonuçlarına dayanarak endorfinlerin de gastrointestinal sistem (GİS.) motilitesi, sekresyonu ve absorpsiyonu üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Nitekim ekzojen opiatlar duodenal kontraktileti artırmakta<sup>51</sup>, mide boşalmasını geciktirmekte<sup>34</sup>, mide kan akımı ve hidroklorik asit (HCl) sekresyonunu artırmaktadır<sup>38</sup>. Endojen opiatların da benzer olarak mide asitini artırdığı<sup>33</sup> ve pankreas dış salgılarını azalttığı gösterilmiştir<sup>32,35</sup>. Ayrıca katekolamin salınımına sebep olduğu bildirilmiştir<sup>2,59</sup>. Morfinin etkisine benzer şekilde histamin açığa çıkarması muhtemeldir ve stres altında olan hayvanlarda kan endorfin seviyesinin 6-8 misli arttığı da tesbit edilmiştir<sup>24</sup>.

Endorfinlerin yaptığı bu etkilerin hepsi stres ülseri patogenezinde rol almaktadır. Bu nedenle endorfinlerle stres ülserinin oluşumu arasında ilgi olması çok muhtemeldir. Bu düşünceden hareket ederek endorfinlerle SÜS arasında ilişki olup olmadığı, eğer var ise bu etkinin gelişim mekanizmasının hangi yönünde bulunduğu sorusuna cevap aranmıştır. Bu amaç için deneysel bir çalışma plânlanmış ve sonuçların değerlendirilmesinde safra reflusu, mide pH'ı ve kan histamin seviyeleri ile akut mide erozyonları kriter olarak alınmıştır.

## **Materyal ve Metod**

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbî ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Bu amaçla 120 - 160 gr ağırlıkta değişen ve rastgele Swiss Albino tipi 58 sıçan alındı. Hayvanların mide pH'sı, safra reflusu, kan histamin seviyeleri ve midedeki yapısal değişmelerin tesbiti için deney şu şekilde planlandı :

Sıçanlar 5 gruba ayrıldı (Tablo I).

TABLO I

## Sıçanların Gruplara Dağılımı ve Uygulanan Yöntemler

UYGULANAN YÖNTEMLER	GRUPLAR				
	A	B	C	D	E
KONTROL	+	—	—	—	—
STRES	—	+	—	—	—
STRES + NAKLOSON	—	—	+	—	—
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>3</sup> -ENK	—	—	—	+	—
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>3</sup> -ENK + NALOKSON	—	—	—	—	+

Bütün hayvanlar çalışma öncesinde 24 saat aç bırakıldı. Mideye olan saf-ra reflusunu tesbit etmek için gene tüm sıçanlara çalışma başında kuyruk veninden 5 mgr/kg bromsulfalein (BSP) verildi<sup>50</sup>.

## A) KONTROL GRUBU :

A grubu 10 sıçan 24 saat açlıktan sonra etil eter ile uyutuldu. Sıçanların perkütan olarak kalbine girildi. Alınan 3 ml kan 3000 devirde 3 dak. santrifüj edildi, şekilli elemanlar ayrıldı. Plazma yarı hacimindeki % 10 triklorasetik asit solüsyonu ile iyice karıştırıldıktan sonra 7000 devirde 3 dak. santrifüj edilerek süpernatant histamin tayininde kullanılmak üzere —20°C da saklandı.

Kan alınmasından hemen sonra sıçana orta çizgiden laparotomi yapıldı. Pilor ve özefagusun alt ucu klemp ile kapatılarak mide bağlantılı yerlerinden kesildi ve dışarı çıkartıldı. Enjektörle antrumdan girerek mideye 4 ml saf su verildi. Daha sonra pilorun klempini açıldı ve midenin sıvısı bir tüpe boşaltıldı. Bu yıkantı suyu santrifüj edilerek hemen pH meter 112 (photovolt) ile pH okundu. Ayrıca BSP çalışıldı.

BSP tayini için 4 ml asitlendirilmiş aseton içine 1 ml mide yıkantı sıvısı katıldı ve karıştırılarak 2500 devirde 5 dak. santrifüj edildi. Oluşan çökelti atıldı. Kalan sıvı üzerine 2-3 damla sodyum hidroksit katıldı. Bulanıklık teşekkül eden tüpler yeniden santrifüj edildi. Bunların çökmeyen kısımları ayrıldı. Bütün tüpler 585 mikronda kör tüpe karşı "spectrome 20" (Bausch

and Bomb.) aletinde okundu. Kör tüpte 1 ml su - 4 ml asitlendirilmiş aseton mevcuttu. Sonuçlar standart grafiğinde değerlendirildi.

#### B) STRES GRUBU :

B grubu 12 sıçana tekniği evvelce tanımlanan yöntemle 4 saat hareketsizlik stresi (Restraint) uygulandı. Bunun için hayvanlar te! örgüler içine kapatıldı. Ülser insidansını artırmak ve daha kısa sürede oluşmasını sağlamak amacıyla sıçanlar + 4°C da tutuldu<sup>57</sup>.

#### C) STRES + NALOKSON GRUBU :

C grubu 12 sıçana da + 4°C da 4 saatlik hareketsizlik stresi uygulandı. Ancak stres öncesinde ve ikinci saatte intraperitoneal (i.p.) olarak saf bir opiat antagonisti olan nalokson (Narcan, Endo. Lab.) 2 mgr/kg yapıldı. Böylece stres verilerek kanda artması beklenen endorfinlerin etkilerinin önlenmesi düşünöldü.

#### D) D-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>-ENKEFALİNAMİD (D-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>-ENK) GRUBU :

D grubu 12 hayvana 4 saat süreyle bir enkefalin analogu olan D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup> Enk. (Pen. Lab. Inc.) 500 ugr/kg/saat olmak üzere kuyruk veninden verildi. D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk, enkefalinin yüzlerce analogu içinde enzimatik yıkıma en dayanıklı ve uzun etkili olduğu için seçildi.

#### E) NALOKSON + B-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>ENK. GRUBU :

E grubundaki 12 sıçana da 500 ugr/kg/saat D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. kuyruk veninden i.v. olarak 4 saat süre ile uygulandı. Ancak işlem öncesi ve 2. saatte nalokson 2 ugr/kg i.p. olarak yapıldı.

B, C, D, E grubu sıçanlarda kan histamini, mide pH'sı BSP ve midenin patolojik değışikliklerinin tesbiti için 4 saat sonunda kontrol grubundaki işlemler aynı yöntemlerle uygulandı.

Sonuç olarak bir grup sıçana stres uygulanarak endojen, diğer gruba da sentetik D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilerek ekzojen şekilde kan endorfin seviyelerinin yükselmesi beklendi. Kanda artması muhtemel olan endorfinlerin etkilerini önlemek için aynı şekilde planlanan iki ayrı gruptaki sıçanlara da nalokson verildi. Böylece çift kontrol modelinde, endorfinlerle stres ülseri arasındaki ilgiyi araştırmak üzere 5 grupta 58 sıçan deneye sokuldu (Tablo : I).

Her deneyin sonunda mide büyük kurvatur boyunca açıldı. Makroskopik olarak lümeninde kan olup olmadığı, ülser, erozyon, peteşi tespit edildikten sonra patolojik incelemeler için % 10'luk formaldehite kondu. Midedeki lezyonlar 4 gruba ayrılarak değerlendirildi<sup>3</sup>.

- (0) Değişiklik yok
- (1) Küçük peteşiler
- (2) 3 mm'den küçük ülserler
- (3) 3 mm'den büyük 5 veya daha fazla ülserler.

Ayrıca makroskopik olarak şu özelliklere dikkat edildi :

- (1) Serozanın görünümü
- (2) Duvarın ve kas tabakasının kalınlığı, duvar içine kanama olup olmadığı
- (3) Mukozanın kalınlığı, mukus örtüsü, solukluk veya hiperemi, taze ve eski kanamaların varlığı.

Daha sonra mideler parafin kalıplara gömüldü. Beş mikron kalınlıkta kesitler alındı. Preparatlar hematoksilin eozin (H.E.) ile boyanarak incelemeye alındı.

Kan histamini biyocassay yöntemi ile ölçüldü. Bunun için atropinize kobay terminal ileumu kullanıldı. Önce 0,25 pg, 0,50 pg, 1 pg histamin miktarlarının doz - cevap eğrileri elde edildi. Bu doz ve yüksekliklerden yararlanarak korelasyon katsayısı ile ragrasyon eğrileri çizildi.

Histamin tayini yapılacak örneklerin pH'ı 0,1 N NaOH ile 7 civarında getirildikten sonra terminal ileum üzerinden geçirildi. Kasılma miktarı ışıli kağıt üzerine kaydedildi. Tam gevşeklik sağlandıktan sonra her bir sıçan plazmasının kasma güçleri ölçüldü<sup>21</sup>. Örneklerdeki histamin değerleri saptandıktan sonra mililitredeki birim miktarları bulundu.

Çalışmada elde edilen SÜS ve endorfinler ile ilgili parametrik sonuçlar, istatistiksel olarak eşler ve gruplar arası farkların önemine göre T - testi ile değerlendirildi<sup>55</sup>.

## **Bulgular**

### **PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER :**

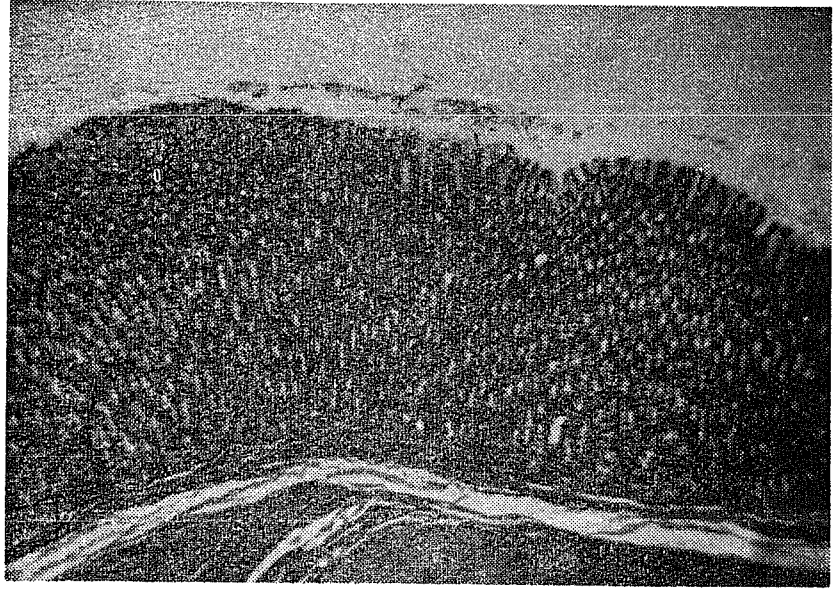
Deneye giren bütün sıçanların midelerinde serozanın düzgün ve parlak olduğu görüldü. Yapılan kesitlerde kas dokusunda ve duvarda belirgin bir patolojik değişiklik saptanmadı.

Bir kısım midelerde mukozanın özellikle diffüz olarak hiperemik olduğu, yüzeysel erozyon, peteşi ve ülserlerin bu mukozaya sahip midelerde daha sık olarak bulunduğu gözlemlendi. Bunlardan bir kısmının lümeninde taze veya kısmen sindirilmiş kan da mevcuttu.

Peteşiler genellikle çok sayıda olup midenin bütün kısımlarında homojen olarak dağılmıştı. Çapları 1-2 mm arası idi.

Ülserler genellikle birden fazla olup pililerin üzerlerinde veya çevrelerinde yer almaktaydı. Büyüklükleri 2-4 mm çapa ulaşmaktaydı. Çoğu oldukça yüzeysel olup, mukozanın altına kadar uzanmıyordu. Kenarları oldukça keskin sınırlı ve hiperemik mukoza ile çevrili idi.

Mikroskopik incelemede bir kısım mide normal olarak bulundu. (Resim : 1). Hiperemik midelerde özellikle üst mukoza katlarındaki damarlar-

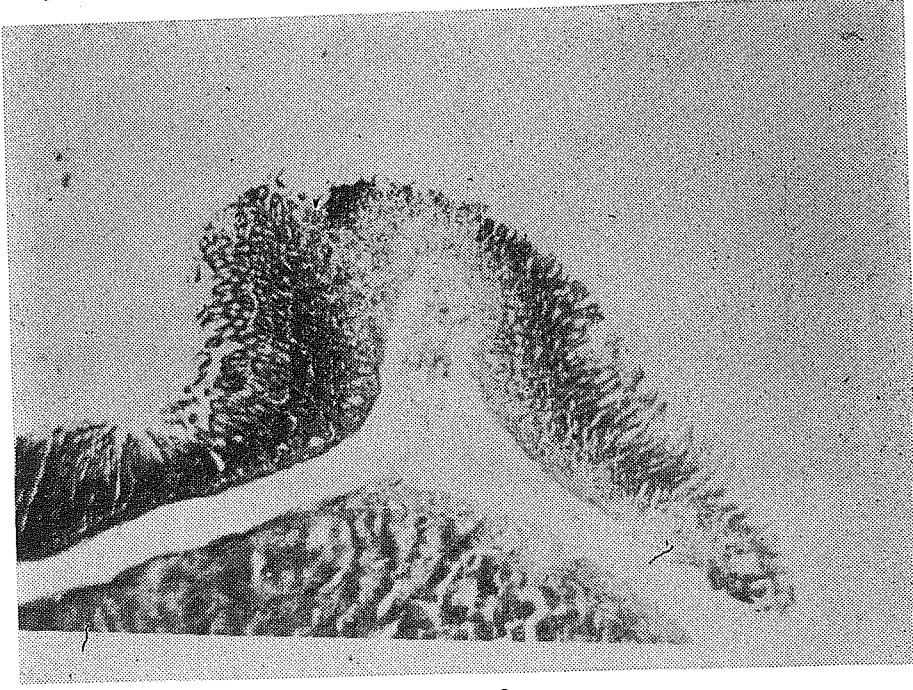


Resim 1  
Normal mide mukozası. H. E., X150

da aşırı bir konjesyon göze çarptı. Bu damarların eritrositlerle tıkabasa olduğu, bazı odaklarda ise ekstravaze eritrositlerin yüzey epiteli altına taşıdığı gözlemlendi.

Erozyonlar genellikle yüzeyleydi ve örtücü epitelin bir çok alanlarda dökülmesi şeklinde dikkati çekti. Erozyonların gerçek olduğu, bu bölgelerde kan

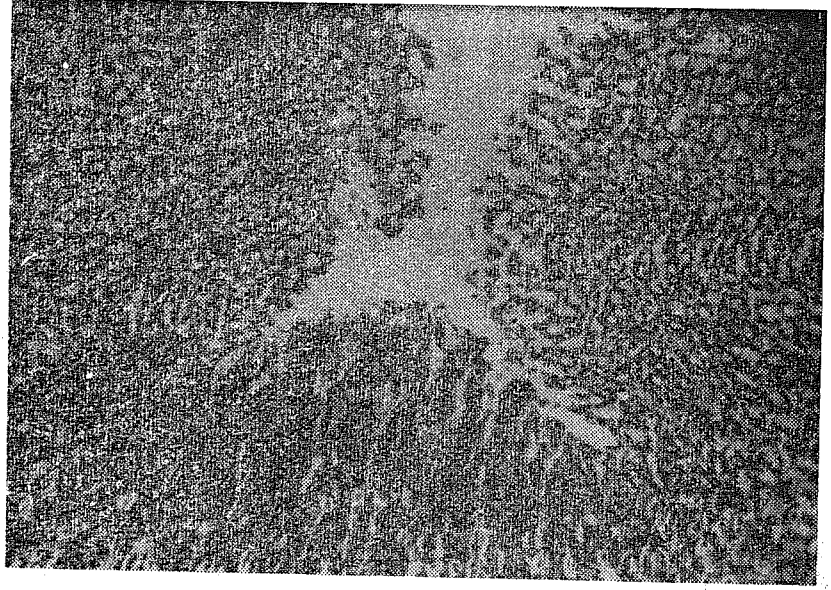
ve fibrin elemanları ile seyrek lökositlerin bulunmasından anlaşıldı (Resim 2).



Resim 2  
Erozyonlu ve kanamalı mide mukozası (H.E., X60)

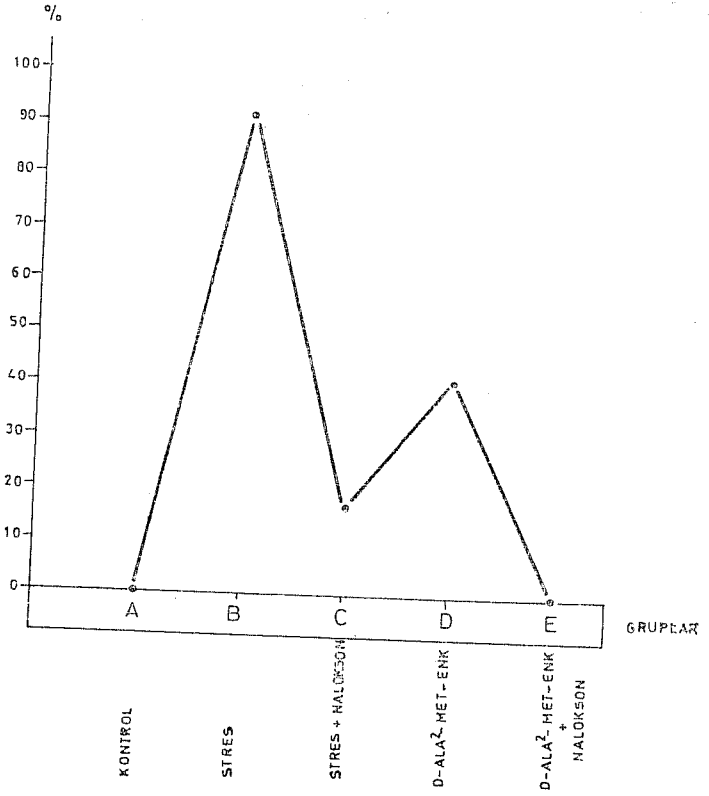
Normal örtücü epitel ile erozyona uğramış alanlar birbirleriyle değişerek aynı kesitte yer alabiliyordu.

Midelerin bir kısmında görülen ülserler genellikle çok derin olmayan, nadiren mukozanın üçte ikisini tutan yüzeysel nitelikte idiler (Resim 3). Bunların normal mukoza ile çok keskin bir sınırla devam etmeleri, çevre ve tabanlarında kronik iltihabî değişiklikler ve fibrozisin olmaması akut ülser karakterinde olduklarını belirliyordu. Ülser çevresindeki normal mukozada sıklıkla aşırı konjesyon, yer yer yüzeysel erozyonlar, lamina propriada fibrin ve eritrosit ekstravazasyonu bulundu. Bu ülserlerin tabanlarında çoğunlukla büyük damarların yer almadığı ancak çok sayıda konjesyonlu kapillerlerin bulunduğu saptandı. Patolojik değişikliklerin gruplara göre dağılımları (Tablo II), Grafik I) de gösterildi.



Resim 3

Stres uygulanan sıçanlarda ülsere olmuş mide mukozası. H. E., X150



GRAFİK I: Mide Lezyonlarının Gruplara Göre Dağılımı.



TABLO II

**Mide Lezyonlarının Gruplara Göre Dağılımı**  
(Rakamlar lezyonun derecesini göstermektedir).

BENEK SAYISI	G R U P L A R				
	A	B	C	D	E
	KONTROL	STRES	STRES+NALOKSON	D-ALA <sup>2</sup> -MET-ENK	D-ALA <sup>2</sup> -MET-ENK NALOKSON +
1	0	0	0	0	0
2	0	2	0	2	0
3	0	2	0	1	0
4	0	2	0	0	0
5	0	1	1	2	0
6	0	3	0	0	0
7	0	1	0	0	0
8	0	1	0	1	0
9	0	2	0	0	0
10	0	2	2	0	0
11	—	2	0	0	0
12	—	1	0	2	0
%	0,0	91,6	16,6	41,6	0,0

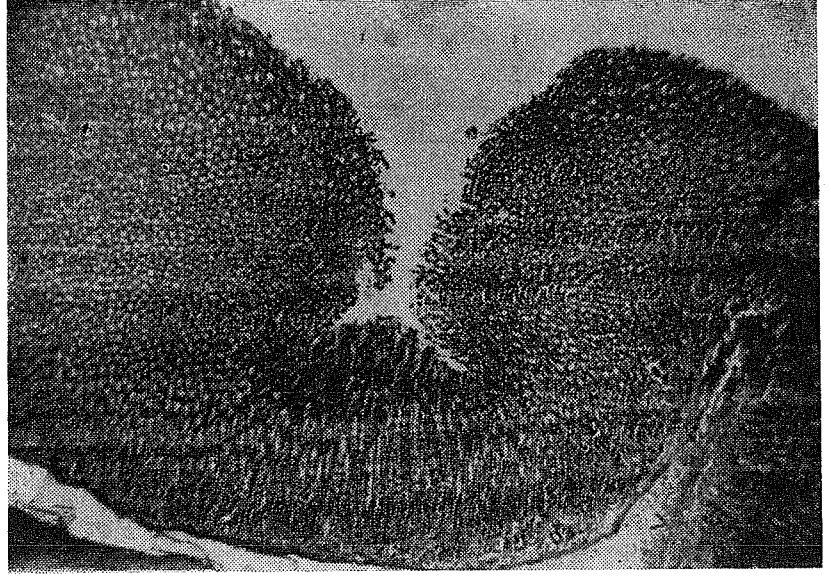
0 — : Lezyon yok

1 — : Küçük peteşiler

2 — : 3 mm. den küçük ülserler

3 — : 3 mm. den büyük 5 veya daha fazla ülserler

Kontrol grubundaki sıçanların mideleri normal olarak bulundu (Resim 1). Stres uygulanan hayvanların % 01.6'sında lezyon gözlemlendi. Bu lezyonlar 1 - 2 dereceler arasında dağılım gösteriyordu (Resim 3). Nalokson verilerek stres uygulanan deneklerde lezyonlar % 16.6 olarak saptandı. Bu iki



Resim 4  
D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilen sıçanlarda ülsere olmuş  
mide mukozası. H.E., X 60

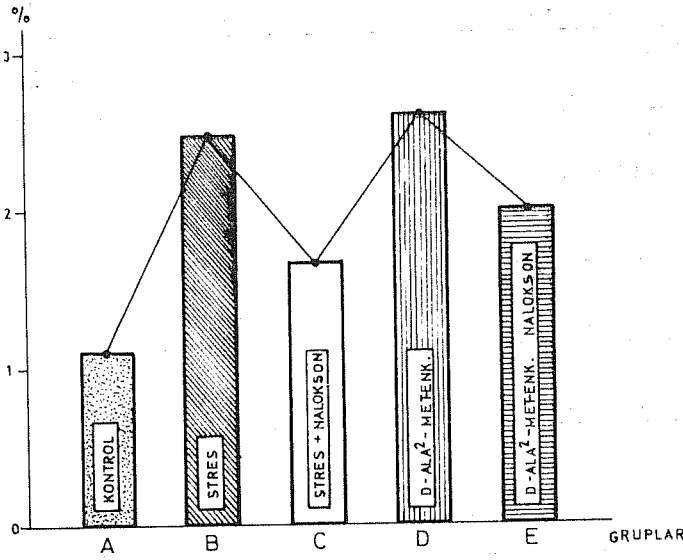
sıçanda ikinci dereceden değişiklik gözlemlendi. D-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>-ENK. verilen sıçanlarda % 41.6 oranında lezyon bulundu. Bunlar da 1-2 dereceler arasında dağılım gösteriyordu (Resim 4). Nalokson ve D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilen deneklerde patolojik değişiklik tespit edilmedi.

#### MİDE SIVISINDA BROMSULFALEİN DEĞERLERİ :

Stres uygulanan veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilen B, D grubu sıçanlarda mide BSP seviyeleri kontrol hayvanlarına göre yüksek bulundu (%2.4±1.7, %2.6±0.7). Buna karşın aynı deneysel modelin uygulandığı hayvanlara nalokson verilince mide BSP seviyeleri kontrol grubu değerlerine benzer şekilde düştü. Bu seviyeler adı geçen modelleri temsil eden A, C, E, gruplarında % 1.1 ± 0.3, % 1.7 ± 0.6 ve % 2.0 ± 0.1 olarak tesbit edildi (Tablo II, I, Grafik II). Mide BSP değerleri yüksek olan B, D ve düşük bulunan A, C, E gruplarının ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

## MİDE SIVISI pH DEĞERLERİ :

Stres uygulanan veya DAla<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. alan B, D grubu sıçanların mide pH seviyeleri kontrol grubu hayvanlara göre hafifçe düşük bulundu ( $2.4 \pm 0.4$  ve  $2.1 \pm 0.4$ ). Buna karşın aynı deneysel modelin uygulandığı hayvanlara nalokson verilince kontrol grubu değerlerine benzer şekilde pH hafifçe arttı. Bu seviyeler kontrol ve adı geçen deneysel modelleri temsil eden A, C, E gruplarında  $2.8 \pm 0.7$ ,  $2.5 \pm 0.6$ ,  $2.4 \pm 0.2$  olarak bulundu (Tablo IV, Grafik III). Ancak bütün grupların ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ).



GRAFİK II : Mide BSP Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı.

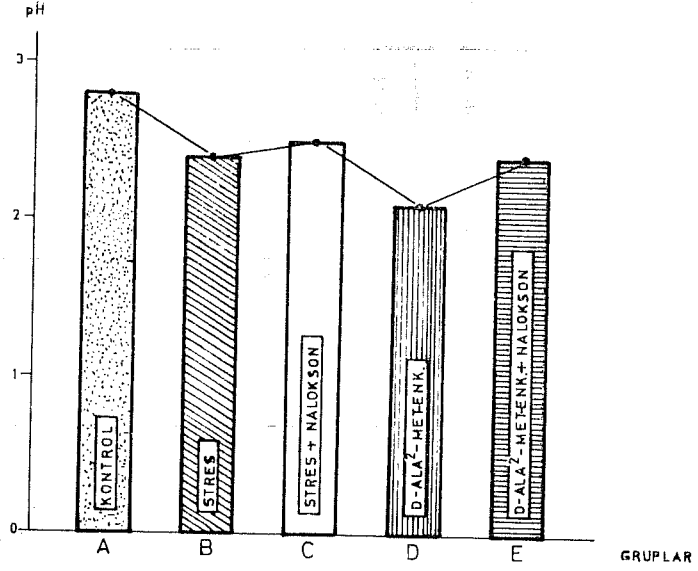
TABLO III  
Mide BSP Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı ve İstatistiksel Analizi.

GRUPLAR	Ortalama	Standart Sapma	Denek Sayısı	t	p
	X	S	n		
KONTROL	1.1	0.3	10	2.57	P<0.05
STRES	2.4	1.7	12		
KONTROL	1.1	0.3	10	2.76	P<0.05
STRES+NALOKSON	1.7	0.6	12		
KONTROL	1.1	0.3	10	5.92	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.6	0.7	12		
KONTROL	1.1	0.3	10	5.17	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.0	1.0	12		
+ NALOKSON					
STRES	2.4	1.7	12	1.29	P>0.05
STRES+NALOKSON	1.7	0.6	12		
STRES	2.4	1.7	12	0.33	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.6	0.7	12		
STRES	2.4	1.7	12	0.96	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.0	1.0	12		
+ NALOKSON					
STRES+NALOKSON	1.7	0.6	12	2.94	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.6	0.7	12		
STRES+NALOKSON	1.7	0.6	12	0.92	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.0	1.0	12		
+ NALOKSON					
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.6	0.7	12	2.71	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. + NALOKSON					

TABLO IV

Mide pH Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı ve İstatistiksel Analizi.

GRUPLAR	Ortalama	Standart Sapma	Denek Sayısı	t	p
	X	S	n		
KONTROL	2.8	0.7	10	1.48	P>0.05
STRES	2.4	0.4	12		
KONTROL	2.8	0.7	10	0.93	P>0.05
STRES + NALOKSON	2.5	0.6	12		
KONTROL	2.8	0.7	10	1.46	P>0.07
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.1	0.4	12		
KONTROL	2.8	0.2	10	1.62	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. NALOKSON					
STRES	2.4	0.4	12	0.57	P>0.07
STRES + NALOKSON	2.5	0.6	12		
NALOKSON				1.41	P>0.05
+	2.4	0.2	12		
STRES	2.4	0.4	12	0.05	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.					
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.1	0.4	12		
STRES	2.4	0.4	12		
STRES + NALOKSON	2.5	0.6	12	1.98	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.1	0.4	12		
STRES + NALOKSON	2.5	0.6	12	0.68	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.					
+	2.4	0.2	12		
NALOKSON					
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	2.1	0.4	12	2.12	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.					
+	2.4	0.2	12		
NALOKSON					



GRAFİK III : Mide pH Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı.

#### KAN HİSTAMİN DEĞERLERİ :

Kan histamin seviyeleri stres uygulanan veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. alan B, D gruplarında kontrollere göre yüksek bulundu ( $99.8 \pm 37.2$  ve  $54.0 \pm 43.5$  pg/ml). Buna karşın aynı deneysel modelin uygulandığı hayvanlara nalokson verilince kan histamin'i hemen hemen kontrol grubu seviyelerine benzer şekilde düştü. Bu değerler kontrol ve adı geçen deneysel modelleri temsil eden A, C, E gruplarında  $27.2 \pm 14.0$ ,  $32.4 \pm 15.9$ ,  $12.4 \pm 11.3$  pg/ml olarak bulundu (Tablo V, Grafik IV).

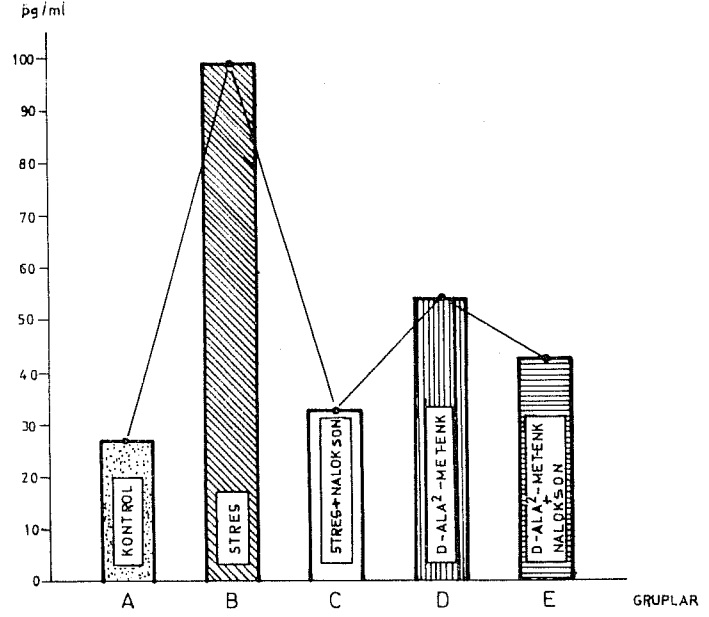
Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemlilik kontrolü Tablo VI'de gösterildi.

Her grup sıçanın ortalama pH, BSP ve histamin değerleri (Tablo, Grafik VII) de gösterildi. Stres uygulanan sıçanlarda BSP, histamin ve mide lezyonları artarken pH düştü. Benzer bulgular D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilen hayvanlarda da saptandı. Söz konusu sıçanlara nalokson verildiğinde pH, BSP ve histamin değişiklikleri önleildi, mide lezyonları azaldı.

TABLO V

Kan Histamin Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı ve İstatistiksel Analizi.

GRUPLAR	Ortalama	Standart Sapma	Denek Sayısı	t	p
	X	S	n		
KONTROL	27.2	14.0	10	6.24	P<0.05
STRES	99.8	37.2	12		
KONTROL	27.2	14.0	10	0.81	P>0.05
STRES + NALOKSON	32.4	15.9	12		
KONTROL	27.2	14.0	10	2.01	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	54.0	43.6	12		
KONTROL	27.2	14.0	10	2.67	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. + NOLOKSON	42.4	11.3	12		
STRES	99.8	37.2	12	5.76	P<0.05
STRES + NALOKSON	32.4	15.9	12		
STRES	99.8	37.2	12	2.77	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	54.0	43.5	12		
STRES	99.8	37.2	12	5.11	P<0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. + NOLOKSON	42.4	11.3	12		
STRES + NALOKSON	32.4	15.9	12	1.61	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	54.0	43.5	12		
STRES + NALOKSON	32.4	15.9	12	1.77	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. + NOLOKSON	42.4	11.3	12		
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK.	54.0	43.5	12	0.89	P>0.05
D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK. + NOLOKSON	42.4	11.3	12		



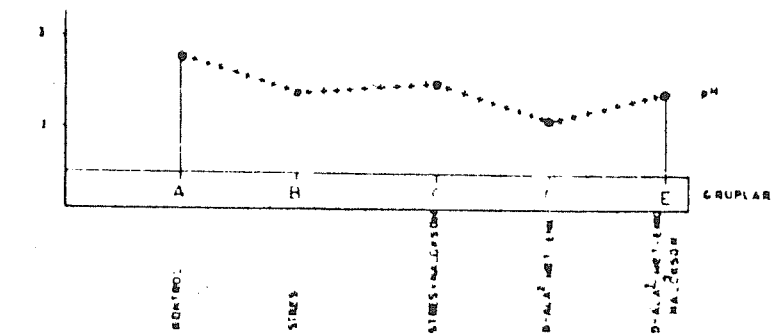
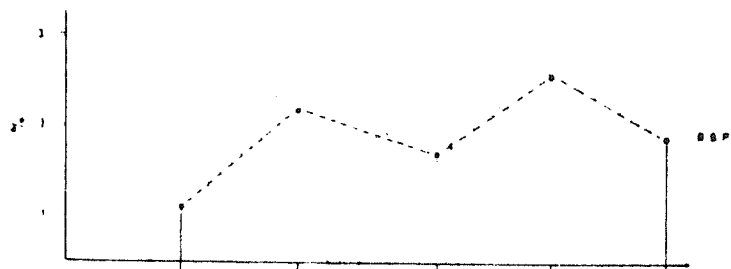
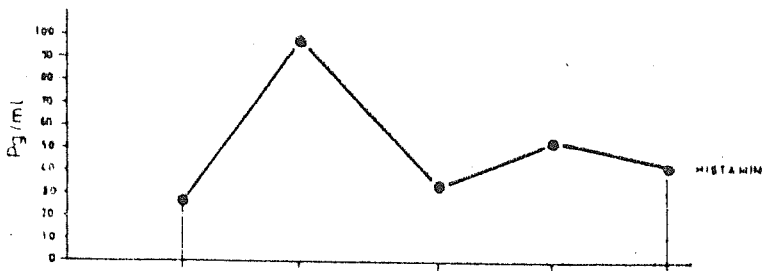
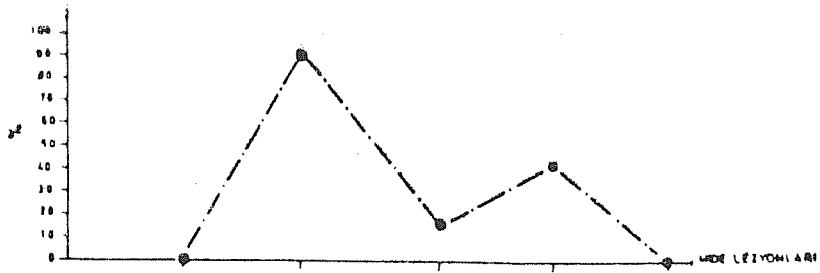
GRAFİK IV : Kan Histamin Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

TABLO VI

Mide Lezyonları pH, BSP ve Kan Histamin Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı.

PARAMETRELER	GRUPLAR				
	A	B	C	D	E
	KONTROL	STRES	STRES + NALOKSON	D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK	D-ALA <sup>2</sup> -MET <sup>5</sup> -ENK + NALOKSON
LEZYON SIKLIĞI (%)	0.0	91.6	16.6	41.6	0.0
pH	2.8	2.4	2.5	2.1	2.4
HİSTAMİN (pg/ml)	27.2	99.8	32.4	54.0	12.4
BSP (%)	1.1	2.4	1.7	2.6	2.0





## Tartışma

Opiat reseptörlerinin gastrointestinal sistemde (GİS) gösterilmiş olması, gastroenterologlar için enteresan bir çalışma alanı yaratmıştır<sup>43</sup>. Endorfinlerin, bugüne kadar GİS motilitesi, sekresyonu ve absorpsiyonu üzerine etkileri olduğu açığa çıkartılmıştır<sup>32,33,43</sup>.

Bu çalışmada ise endorfinler ile SÜS arasında ilgi olduğu gösterilmiştir. Gerçekten hareketsizlik stresi uygulanan veya enkefalin verilen sıçanların midelerinde birbirlerine benzer şekilde peteşi, erozyon ve ülser oluşmuştur. Midenin patolojik değişiklikleri, hareketsizlik stresi uygulanan sıçanlarda % 91.6, enkefalin verilen hayvanlarda ise % 41.6 olarak saptanmıştır (Tablo II, Grafik I). Oysa aynı grup sıçanlara saf bir opiat antagonisti olan nalokson verildiğinde, stres grubunda lezyon oranı % 16.6'ya düşmüş, enkefalin verilen grupta ise patolojik değişiklikler gözlenememiştir. Önceki çalışmacılar stres uygulanan veya elektrik şoku yapılan hayvanlarda kan endorfin seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir<sup>24,50</sup>. Ayrıca naloksanın, endorfinlerin organizmadaki etkilerini önlediği de açığa çıkarılmıştır<sup>63</sup>. Literatürdeki bu bilgilerin ışığında stres ve enkefalin ile mide-de benzer patolojik değişikliklerin oluşması, lezyonların nalokson ile önlenmesi, endojen opiatların SÜS patogenezinde rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, mide asit sekresyonunun stres ve enkefalin uygulanan sıçanlarda arttığı ve bu sonucun nalokson ile önlediği gösterilmiştir. Bu gözlemler, önceki çalışmacıların sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Nitekim, deneysel olarak yapılan çalışmalarda enkefalinin, mide asit-pepsin sekresyonu ile kan akımını doza bağımlı olarak önemli ölçüde artırdığı, fakat nalokson ile bu etkilerin azaltıldığı gösterilmiştir<sup>32,38</sup>. Asit-pepsin sekresyonundaki artış, muhtemelen midenin kan akımındaki yükselişe bağlanmıştır.

Bu konuda yapılan başka bir çalışmada morfinin, histamin ile stimüle edilmiş asit sekresyonunu artırdığı, buna karşı pentagastrinin asit salınımını azalttığı rapor edilmiştir<sup>38</sup>. Bu sonucun sebebi olarak histamin ve pentagastrinin asit sekresyonunu ayrı mekanizmalarla artırmaları gösterilmiştir<sup>38</sup>. Nitekim histamin, H<sub>2</sub> reseptörleri<sup>7</sup>, pentagastrinin ise A. ch aracılığı ile<sup>38</sup> asiti artırdıkları rapor edilmiştir. Morfinin, A. ch salınımını önlediği<sup>80</sup> ve bu nedenle pentagastrinin oluşturduğu asit stimüle edici etkisini azalttığı ileri sürülmüştür<sup>38</sup>.

SÜS'da mide asit sekresyonunun artıp veya azaldığı konusundaki raporlar oldukça çelişkilidir<sup>13,15,40,41,54,61,62</sup>. Stres ülserlerinin çeşitli gruplarında

asit sekresyonunun farklılıklar gösterdiği ileri sürülmüştür. Örneğin Cushing ülserlerinin hemen daima hiperasidite ile beraber olduğu<sup>13</sup>, buna karşın Curling ülserlerinde hipoasidite<sup>41</sup> bulunduğu gösterilmiştir. Cushing ülserlerinde asit sekresyonunun artması, vagus çekirdeğinin stimülasyonuna bağlanmıştır<sup>13</sup>. Bu düşünceler çeşitli deneysel çalışmalarla doğrulanmıştır<sup>20,36,45</sup>. Benzer bulgular, kafa yaralanması, beyin tümörü veya serebrovasküler hadise geçiren hastalarda da gözlenmiştir<sup>15,40,61</sup>.

Stres ülserlerinin, bazı şekillerinde mide asitinin azaldığını tesbit eden çalışmacılar, bu sonucu H<sup>+</sup> geriye difüzyonuna bağlamışlardır<sup>10,14,22,39,44,53</sup>. Günümüzde oldukça taraftar bulan bu görüşe ters olarak bazı çalışmacılar, stres ülserlerinde hipoasidite durumunda mide duvarında H<sup>+</sup> gösterememişlerdir<sup>39</sup>.

Çalışmamızda asit sekresyonunun hafifçe artmış bulunması, literatür çalışmaları ile tam olarak desteklenmemiştir. Ancak çelişkili bilgilere rağmen asit sekresyonundaki artışın, SÜS patogeneğinde önemli bir etken olabileceğini ileri sürmek mümkündür.

Şimdiki çalışmada gösterilen asit sekresyonundaki artışın diğer bir nedeni, açığa çıkan histaminin etkisiyle olabileceği düşünülmüştür. Bu deneyde stres ve enkefalin uygulanan sıçanlarda kan histamin seviyeleri yükselmiş, bu etki nalokson ile önlenebilmiştir. Bu sonuçlarla, endorfinlerin, histamin sekresyonuna neden olduğu ve tesirlerini opiat reseptörleri aracılığı ile yaptığı ihtimal olarak düşünülmüştür. Tesbit edilen bulgular, literatür bilgilerine uygunluk göstermektedir. Gerçekten morfinin, mast hücrelerinden histamin açığa çıkardığı gösterilmiştir<sup>60</sup>. Stres uygulanan sıçanlarda kan histamin seviyelerinin arttığı ve mast hücrelerinin boşaldığı tesbit edilmiştir<sup>25,27</sup>. Ayrıca stres ülserleri ile mide mukozasındaki mast hücreleri arasında ilgi olduğu ileri sürülmüştür<sup>25,27</sup>. Yapılan deneysel çalışmalarla endojen opiatların ekzojen olanlara göre çok daha potent olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. Bu sebeplerden, endorfinlerin organizmada histamin sekresyonunu kuvvetle artırması mümkün görülmektedir.

Histaminin stres ülseri patogeneğinde önemli bir faktör olduğu kabul edilmiştir<sup>25,27</sup>. Nitekim, histaminin vazodilatasyon, ödem yaptığı, mukozal permeabilitesini ve asit sekresyonunu artırdığı sptanmıştır<sup>31</sup>. Bu tesirlerinin H<sub>2</sub> reseptör blokerleri verildiğinde önlediği bilinmektedir<sup>7</sup>. Bu bilgiler ışığında enkefalin verilen hayvanlarda kan histamin seviyelerinin artmış olması, midede lezyonların oluşumunda önemli bir etken olabileceğini akla getirmektedir.

Safra tuzlarının mideye reflü olmasının SÜS'nun meydana gelmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bugünkü inanışlara göre safra tuzları mukus

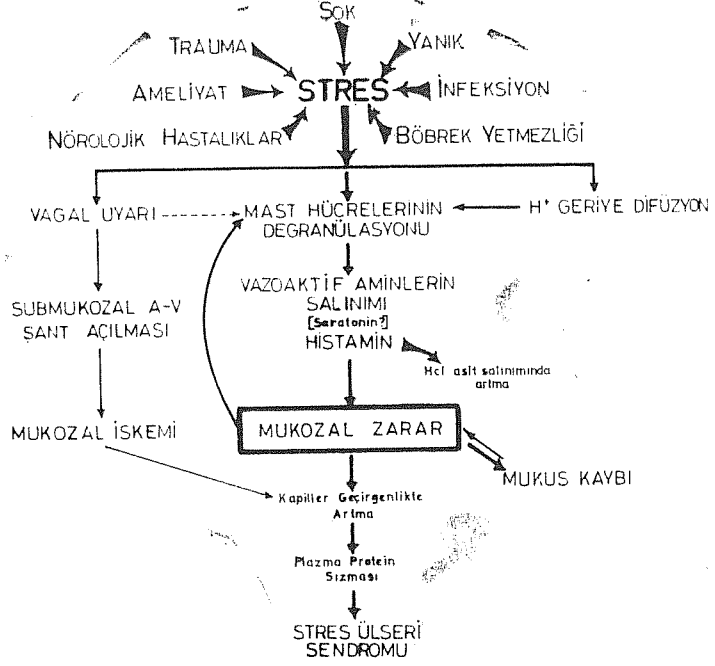
yapısını bozmakta ve bariyerin bozulmasına neden olmaktadır<sup>31,47</sup>. Ayrıca serotonin, histamin gastrin açığa çıkarmaktadır<sup>5,31</sup>. Böylece mide asit sekresyonunu artırmakta, mukozada konjesyon, ödem yapmakta ve sonuçta epitel hücrelerinin yıkımına, akut erozyon oluşmasına neden olmaktadır<sup>37,41</sup>. Bu etkilerinin mide pH'sı düştükçe arttığı ileri sürülmüştür<sup>6</sup>. Pilonu bağlanan ve tripsin inhibitörü veya kolestramin verilen hayvanlarda ülser oluşmasının önleniği rapor edilmiştir<sup>8,27</sup>.

Literatürdeki bu bilgiler, çalışmamızı desteklemektedir. Gerçekten stres ve enkefalin uygulanan sıçanlarda mideye olan safra reflusu kontrol grubu hayvanlara göre yüksek bulunmuş, bu etkiler nalokson ile önlenilebilmiştir ( $P > 0.05$ ).

Literatürdeki evvelce yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre endorfinlerin, mideye safra reflusu oluşmasında etkili olabileceğini tahmin etmek mümkündür. Nitekim ekzojen opiatların safra basıncını artırdığı, manometrik ve transaminaz çalışmaları ile gösterilmiştir<sup>16,28</sup>. Ayrıca opiatların özellikle duodenum 2. kısmında kuvvetli bir kontraksiyon yaptığı, midenin tonusunu kısa bir süre için arttırdığı, fakat mide boşalmasını geciktirdiği saptanmıştır<sup>52</sup>. Benzer gözlemler enkefalin ile de tesbit edilmiştir<sup>32</sup>. Duodenum kasılmasının 3. saatten sonra azalarak megabulbus olduğu gözlenmiştir<sup>52</sup>. Opiatların pilor üzerine etkileri gösterilememiştir. Literatürdeki bu bilgiler ve şimdiki çalışmanın sonuçlarına göre endorfinlerin safra basıncını artırması, duodenum kontraksiyonu yapması ve bunların sonucunda mideye safra reflusu oluşması mümkün görülmektedir.

Sonuç olarak asit sekresyonu, kan histamini ve safra reflusunu arttırıcı tesirleri gözlenmiş olan endorfinlerin midede erozyon, ülser yaptıkları tesbit edilmiştir. Bu bulgular endorfinlerin SÜS patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir. Endorfinler bu etkilerini asit, histamin ve safra reflusu aracılığı ile yapması mümkün olabilir.

Böylece günümüzde oldukça taraftar bulan Şekil 1'deki şemaya bu çalışmanın sonuçları uygulanırsa, tetiği çeken mekanizmalar içinde stresten sonra endorfinlerin yer alması ihtimali olabilir. Ancak bu konuda daha açık sözlü olabilmek için yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



ŞEKİL : 1 : Stres Ülseri Sendromu Patogenezinin Hipotetik Olarak Açıklaması. (Ref. No. 54'den alınmıştır.)

## Özet

Bu çalışmada endorfinler ile stres ülseri sendromu (SÜS) arasındaki ilgi araştırılmıştır. Bu amaç için yapılan deneysel çalışmada endorfinlerin,  $2.4 \pm 0.2$ . pH değişiklikleri sadece D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilen hayvanlarda mide asiti, safra reflusu, kan histamini ve mide lezyonları üzerine etkileri incelenmiştir.

Toplam 58 sıçan 5 grupta deneye alındı. Mideye olan safra reflusunu tespit etmek için bütün hayvanlara deney başında 5 mgr/kg bromsulfalein (BSP) IV. olarak yapıldı. 10 hayvan kontrol olarak kullanıldı. 12 sıçana 4 saat süre ile +4°C'da hareketsizlik stresi (Restraint) uygulandı. Diğer 12 hayvana bir enkefalin analogu olan D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enkephelinamid (D-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>-ENK) 500 ugr/kg/saat olmak üzere verildi. Böylece bir grup hayvana stres verilerek endojen olarak, diğer gruba sentetik enkefalin verilerek ekzojen tarzda kan endorfinlerinin artması sağlandı. Aynı gruptaki 12 hayvana stres uygulaması veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilmesinden önce bir opiat antagonisti olan nalokson 2 mgr/kg/2 saatte bir yapıldı. Böylece

stres altındaki veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. alan hayvanlardaki endorfinlerin etkileri önlenmeye çalışıldı. 4 saat sonra bütün grup hayvanların midelerindeki patolojik değişiklikler incelendi. Kan histamini, mide sıvısında pH ve BSP bakıldı.

Midenin pH değerleri kontrol grubunda  $2.8 \pm 0.7$  olarak bulundu. Stres uygulanan ve D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. alan sıçanlarda hafifçe azaldı ( $2.4 \pm 0.4$ ,  $2.1 \pm 0.4$ ). Aynı gruplara nalokson verildiğinde ise tekrar arttı ( $2.5 \pm 0.6$ , istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ( $P < 0.05$ ).

Kan histamini kontrol grubunda  $27.2 \pm 14.0$  pg/ml olarak saptandı. Stres uygulanan veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. alanlarda ise önemli ölçüde arttı ( $99.8 \pm 37.2$ ,  $54.0 \pm 43.5$  pg/ml). Aynı grup hayvanlara nalokson verildiğinde histaminin artışı önlendi ve kontrol seviyelerine yakın değerlerde bulundu ( $32.4 \pm 15.9$ ,  $42.4 \pm 11.3$  pg/ml). Mide sıvısında BSP değerleri de kontrol hayvanlarında  $\% 1.1 \pm 0.3$  iken stres veya D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. uygulanan sıçanlarda artış gösterdi ( $\% 2.4 \pm 1.7$ ,  $\% 2.6 \pm 0.7$ ) ( $P < 0.005$ ). Bu hayvanlara nalokson verildiğinde BSP kontrol değerlere yaklaştı ( $\% 1.7 \pm 0.6$ ,  $\% 2.0 \pm 1.0$ ). Kontrol grubunda midede lezyon bulunmadı. Stres uygulananlarda  $\% 91.6$ , D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilenlerde  $\% 44.6$  olarak gözlemlendi. Bu grup hayvanlara nalokson verilince stresli hayvanlarda  $\% 16.6$  ya düştü. D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. verilenlerde hiç tesbit edilmedi.

Sonuç olarak mide asit sekresyonu, kan histamini ve safra reflusunu artırıcı tesirleri gözlenen endorfinlerin, midede peteşi, erozyon, ülser yapıcı etkileri tesbit edildi. Bu bulgular ile endorfinlerin SÜS patogenezinde etkili olabileceği kanısına varıldı.

## SUMMARY

### ENDORPHINS AND THE SYNDROME OF STRESS ULCER

In this experiment the relationship between endorphins and the stress ulcer was investigated. The effect of endorphins on gastric acidity, biliary reflux, blood histamine and gastric lesions were investigated experimentally.

58 rats were taken and divided into 5 groups. 5 mg/kg Bromsulphalein (BSP) IV was given to each rat in order to deterct bile reflux to the stomach. 10 rats were taken as control group. Restraint is applied to 12 rats 4 hours at + 4°C. To other 12 rats an enkephalin analogous D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enkephelinamide (D-ALA<sup>2</sup>-MET<sup>5</sup>-ENK.) is given at a rate of

500  $\mu\text{g}/\mu\text{g}/\text{hour}$ . Thus, a rise in blood endorphins is achieved by applying endogenous stress to one group and giving synthetic enkephalin to other group of rats. Another 2 groups of 12 rats received an opiate antagonist nalozone 2 mg/kg/ 2 hours before endogenous stress is applied or D-ALA<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. is given. So that the effects of endorphins can be prevented. After 4 hours, the pathologic changes in the gastric mucosa were examined in all rats, blood histamine, pH and BSP in gastric juice were determined.

In control group gastric pH was found  $2.8 \pm 0.7$ . In rats that received stress and D-ALA<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. it slightly decreased ( $2.4 \pm 0.4$ ,  $2.1 \pm 0.4$ ). When nalozone is given pH rose again ( $2.5 \pm 0.6$ ,  $2.4 \pm 0.2$ ). Only in rats that received D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. the pH differences are found to be statistically important ( $P < 0.05$ ).

Blood histamine is found  $27.2 \pm 14.0$  pg/ml in control group. It rose significantly in rats that received stress or D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. ( $99.8 \pm 37.2$ ,  $54.0 \pm 43.5$  pg/ml). Nalozone prevented the rise in histamine and it stayed near control levels ( $32.4 \pm 15.9$ ,  $42.4 \pm 11.3$  pg/ml). BSP levels in gastric juice of control group were  $\% 1.1 \pm 0.3$  while they rose significantly in rats that received stress or D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. ( $\% 2.4 \pm 1.7$ ,  $\% 2.6 \pm 0.7$ ) ( $P < 0.005$ ). Nalozone prevented the rise in BSP in gastric juice ( $\% 1.7 \pm 0.6$ ,  $\% 2.0 \pm 1.0$ ).

No lesions are found in the gastric mucosa of the control group 91.6 % of the group that received stress and 44.6 % of the group that received D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. have gastric lesions. After Nalozone this falls to 16.6 % in the stress group and none in the D-Ala<sup>2</sup>-Met<sup>5</sup>-Enk. group.

As a result, it is found that the endorphins that rise blood histamine, gastric acidity and bile reflux can produce petechiae, erosions and ulcer in the gastric mucosa. These findings confirm that endorphins can play a role in the pathogenesis of stress ulcer syndrome.

## KAYNAKLAR

1. Ambinder, R., Schuster, M.M., Endorphins : New gut peptides with a familiar Face. *Gastroenterology*, 77, (5), 1132 - 1146, 1976.
2. Anderson, T.R., Slotkin, T.A. The of neural input in the effects of morphine on the rat adrenal medulla. *Biochem. Pharmacol.*, 25, 1071, 1976.
3. Balibrea, J.L., Gomes, J., Alemany, J.R., et al. Restraint-inducet stress ulcer. I. Hypothalamic, urinary and adrenal biochemical Studies *World J. Surgery*, 4, (1), 83 - 89, 1980.
4. Balibrea, J.L., Merchan, J., Gomez, J., et al. Restraint-inducet stress ulcer. II. Biochemical und ultrastructura l studies of gastric mucosa, *World J. Surg.*, 4, (1), 91 - 103, 1980.
5. Bedi, B.S., Debas, H.T., Gillespie, G., et al. Effect of bile salt on antral gastrin release, *Gastroenterology*, 60, 256, 1971.
6. Black, R.B., Hole, D., Rhodes, J. Bile damage to the gastric mucosal barrier The influence of pH and bile acid concentration, *Gastroenterology*, 61, 178 - 184, 1971.
7. Bodily, K., Fischer, R.P. The prevention of stress ulcers by metiamide, an  $H_2$  — receptor antagonist. *J. Surg. Res.* 20, 203, 1976.
8. Bounous, G., Sutherland, G., Mc Ardle, A., et al. The prophylactic use of an "elemental" diet in experimental hemorrhagic shock and istestinal ischemia. *Ann. Surg.*, 166, 312, 1967.
9. Bradburg, A.E., Smyth, D.G., Snell, C.R., et al. Comparison of the analgesic properties of lipotripsin C - fragment and Stabilizer enkephalins in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 74, 748, 1977.
10. Brown, M., Vale, W. Growth hormone relese in the rat, Effects of somatostatin and thyrotropin - releasing factor, *Endocrinology*, 97, (5), 1151 - 1156, 1975.
11. Bunney, W.E., Pert, B., Klee, W., et al. Basic and clinic studies of endorphins, *Ann. Int. Med.*, 91, 239, 1979.
12. Carb, A., Sule, E., Bartholomev, L., et al. Stercid-induced gastric ulcer, *Arch. Int. Med.*, 116, 899, 1965.
13. Cushing, H. Peptic ulcers and the intarbrain. *Surg. Gynec. Obst.*, 55, 1, 1932. (Stremple, J.F., Mori, H., Lev, Re, Glass, G.B.J. Current problems in surgery The stress ulcers syndorme. *Year Book Med.*, Chicago, Pub. Inc. April, 1973, p 4.
14. Davenport, H. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology*, 54, 175, 1968.
15. Davis, R. The effects of intracranial disease on gastirc secretion, *Brain*, 83, 751, 1960.



16. Economou, G., Ward-Mc Quaid. A cross-over comparison of the effects of morphine, pethidine, pentazocine, and plemazocine on biliary pressure, **Gut**, 12, 218, 1971.
17. Fischer, R., Griffen, W., Clark, A. Early dialysis in the treatment of acute renal failure, **Surg. Gynec. Obst.**, 123, 1019, 1966.
18. Fitts, C., Cathcart, R., Artz, C., et al. Acute gastrointestinal tract ulceration, Cushing's ulcer, steroid ulcer, Curling's ulcer, and stress ulcer, **Am. J. Surg.**, 37, 218, 1971.
19. Florez, J., Mediavilla, A. Respiratory and cardiovascular effect of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem, **Brain Res.**, 138, 585, 1972.
20. French, J.D., Rortter, R.W., Von Amerongen, F.K., et al. Gastrointestinal hemorrhage an ulceration associated with intracranial lesions, A clinical and experimental study, **Surgery**, 32, 395, 1952.
21. Furchgott, R.F., Bhadrakom, S. Reaction of strips of rabbit aorta to epinephrine isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs, **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 108, 129, 1953.
22. Gerety, D.C., Guth, P.H. Restraint-induced gastric erosions. Role of acid back diffusion, **Am. J. Dig. Dis.**, 17, 1012, 1972.
23. Guilbert, J., Bounous, G.J., Gurd, F. Role of intestinal chyme in the pathogenesis of gastric ulceration following experimental hemorrhagic shock, **J. Trauma.**, 9, 723, 1969.
24. Guillemin, R., Rossier, V.J., Ling, S.M.N., et al. B-Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland, **Science**, 197, 1367, 1977.
25. Guth, F.H., Hall, F. Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer, **Gastroenterology**, 50, 562, 1966.
26. Hase, T., Mass, B.J. Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats, **Gastroenterology**, 65, 224, 1973.
27. Heap, B.J., Kiernan, J.A. Histological histochemical and pharmacological observations on mast cells in the stomach of the rat, **J. Anat.**, 115, 315, 1972.
28. Holtzer, J.D., Hulst, S.G. Confirmation of postcholecystectomy biliary dyskinesia by elevation of serum transaminases (GOT and GPT) after injection of morphine, **Acta. Med. Scand.**, 194, 221, 1973.
29. Hughes, J., Smith, T.M., Kosterlitz, H.W., et al. Identification of 2 related pentapeptides from brain with potent opiate agonist activity, **Nature**, 258, 577, 1975.
30. Jhamandas, K., Pinkasky, C., Phillis, J.W. Effect of morphine and its antagonists on release of cerebral acetylcholine. **Nature**, (Lond) 288, 176, 1970.
31. Johnson, L.R., Ouerholt, B.F. Release of histamine into gastric venous blood following injury by acetic or salicylic acid, **Gastroenterology**, 52, 505, 1967.
32. Konturek, S.J., Pawlik, W., Tasler, J. Effects of enkephalin on the gastrointestinal tract, **In. Gut Hormones.**, New York: Churchill, Livingstone 1978, 507.

33. Konturek, S.J., Pawlik, W., Walus, K.M., et al. Methionine-Enkephaline Stimulates gastric secretion and gastric mucosal blood flow, **Proc. Soc. Biol. Med.**, 158, 156, 1978.
34. Kreuger, H. The action of morphine on the digestive tract. **Physiol. Rev.** 17, 619, 1937. (Ambinder, R.F., Schuster, M.M. Endorphins. New gut peptides with a familiar face, **Gastroenterology**, 77, (5), 1132-1140, 1979.
35. Lavy, A., Morgantini, D., Dinoso, V.P., et al. Enkephalines inhibit in vitro secretin. Secretion in canine duodenal mucosa, **Gastroenterology**, 1155, 1984.
36. Leonard, A.S., Long, D., Fench, L.A., et al. Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following phoyothalamic stimulation-Origin of stress ulcer, **Surgery**, 56, 109, 1964.
37. Lucas, G., Sugawa, C., Friend, W., et al. Therapeutic implications of the gastric defence mechanism in stress patients, **Am. J. Surg.**, 123, 25, 1972.
38. Magee, D.F. Action of morphine sulphate on stimulated gastric secretion in dogs, **Gastroenterology**, 68, 1340, 1975.
39. Moody, F., and Aldrete, J. Hydrogen permeability of canine gastric secretory epithelium during formation of acute superficial erosions, **Surgery**, 70, 154, 1971.
40. Norton, L., Greer, J. and Eiseman, B. Gastric secretory response to head injuries, **Arch. Surg.**, 101, 200, 1970.
41. O'Neill, J.A., Jr., Pruitt, B.A., Moncrief J.A., et al. Studies related to the pathogenesis of curling's ulcer, **J. Trauma**, 7, 225, 1967.
42. Overholt, B., and Pollard, H. Acid diffusion in to the human gastric mucosa, **Gastroenterology**, 54, 182, 1968.
43. Polak, C.J.M. Endorphins. In. **Gut Hormones**. Edited by S.R. Bloom Edinburgh, London and New York : Churchill Livingstone, 1978, p. 503.
44. Polak, J.M., Bloom, S.R., Sullivan, S.N., et al. Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract, **Lancet**, (80119) 972, 1977.
45. Porter, R.W., Movius, H.J., French, J.D. Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretion of the stomach, **Surgery**, 33, 875, 1953.
46. Pruitt, B.A., Foley, F.D., Moncrief, J.A. Curling's ulcer. A clinical-pathology of 3223 cases, **Ann. Surg.**, 1972, 523, 1970.
47. Rees, W., Rhodes, J. Bile reflux in gastro-oesophageal disease. In. Clinics in **Gastroenterology**, 77, 179, 1977.
48. Robbins, R., İdjadi, F., Stahl, W.M., et al. Studies of gastric secretion in stressed patients, **Ann. Surg.**, 175, (4), 555 - 558, 1972.
49. Rossier, J., French, E., Rivier, C., et al. Foot-shock induced stress increases B - endorphin levels in blood but not brain, **Nature**, 270, 618, 1977.
50. Schumpelick, V., Rauchenberger, B. Duodengastrischer reflux und stressulcus, **Deutsche med. Wochenschrift**, 45, 647, 1976.
51. Silbiger, M.L., Donners M.W., Morphine in the evaluation of gastrointestinal disease, **Radiology**, 90, 1086, 1968.
52. Skillman, J., Gould, S., Chung, R., et al. The gastric mucosal barrier. Clinical and experimental studies in critically ill and normal man. And in the rabbit, **Ann. Surg.**, 172, 564, 1970.
53. Sjölund, B., Terenius, L., Eriksson, M. Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture, **Acta Physiol Scand.**, 100, 382, 1977.

54. Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., et al. The stress ulcer syndrome. **Current Problems in Surgery** April. 1973, Year Book Med. Pub. Inc.
55. Sümbüloğlu, K. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik., Ankara: Matis Yayınları, 1978, 121.
56. Szekely, J.I., Konai, A.Z., Dunai-Kovacs, Z. et al. Cross tolerance between morphine and B-endorphin in vivo, **Life Sci.**, 20, 1259, 1977.
57. Tran, T.A., Gregg, R.V. Hypothermia in restraint-induced gastric ulcers in parabiotic rats. **Gastroenterology**, 67, 271, 1974.
58. Valdman, H.B., Perry, D., and Coghill, N. Lesions associated with gastroduodenal hemorrhage in relation to aspirin intake, **Br. Med. J.** 4, 661, 1968.
59. Viveros, O.H., Diberto, E.J., Hazum, E., et al. Enkephalins as possible adrenomedullary hormones. Storage, secretion, and regulation of synthesis, **In. Adv. Biochem. Psychopharmacol.**, 22, 181 - 191, 1980.
60. Von Schuring, R.L., Cavanagh, R.L., and Buyniski. Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dog, **Arc. Int. Pharmacodyn.**, 223, 269, 1978.
61. Wangenstein, S.L., Golden, G.T. Acute "Stress" ulcers of the stomach. A Review. **Am. Surg.**, 39, 562, 1973.
62. Watts, C.C., Clark, K. Gastric acidity in the comatose patient, **J. Neurosurg**, 30, 107, 1969.
63. Way, E.L., Review and overview of four decades of opiate research. **In. Idy. Biochem. Psychopharm.**, 20, 3, 1979. Edited by Loh, H.H., Ross, D.H., Raven Press, New York.

