

Derleme

STRES ÜLSERİ SENDROMU

Dr. Sait Kapıcıoğlu*

Stres ülseri sendromu (SÜS), etiyojisi henüz belirlenememiş akut gastrointestinal lezyonları içerir. Homojen bir sebebi olmayan ülserlerin, sıklıkla beraber olduğu klinik durumlar büyük fiziki yaralanma⁹⁵, yanık⁷⁸, ağır cerrahi enfeksiyon³¹, böbrek yetmezliği²⁹, safra yolları tıkanması⁶⁵, ruhsal gerginlik^{52,85}, steroid ve aspirin⁹⁷ gibi ülserojenik ilaçların alınması, kafa içi tümörü^{32,94,99}, beyin ameliyatlarıdır¹⁷.

SÜS için şaşılabilecek kadar çok sınıflama yapılmıştır. Çeşitli tablolar içinde farklı isimler almış akut ülserlerin patogenezi ayrı ayrı açıklanamadığından hepsi birden SÜS içinde toplanmışlardır. Bazı çalışmacılar akut ülserlerin etiyojisinde homojen bir sebep bulamadıklarından stres ülserlerini 4 ayrı grupta toplamışlardır³⁰.

- 1 — Stres ülseri,
- 2 — Curling ülseri,
- 3 — Cushing ülseri,
- 4 — Steroid ülseri.

Bu sınıflamaya göre : "Cushing ülseri", ağır merkezi sinir sistemi hastalıklarında, "Curling ülseri" ise yanıklarda meydana gelmektedir. "Steroid ülseri" kortizon, aspirin gibi ülserojenik ilaçların alınmasıyla oluşmakta, di-

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

ğerlerinden farklı olarak lezyonlar sıklıkla antrumda gözlenmektedir. Fakat bu sınıflama stres ülserlerinin bütün karakterlerini yansıtmamaktadır. Bazı yazarlar klinik ve patolojik özelliklerine daha uygun olarak "akut fokal nekroz sendromu" terimini ileri sürmüşlerdir⁹⁵.

Tarihçe

Stres ülseri konusunda en eski bilgiler Aulus Cornelius Celsus'un Roma'lı askerlerdeki gözlemlerine dayanmaktadır⁹⁴. 1772'de John Hunter otopsi bulgularını "gastric malacia" olarak tarifledi⁹⁹. Wangesteen 1816 da sepsisten ölen hastaların midelerinde çok sayıda ülserler olduğunu rapor etti²². Ruhsal gerginlik ile akut mide ülseri oluştuğunu ilk kez Swan 1842'de açıkladı⁹⁶. Gene aynı yılda Curling, yanığa bağlı olarak gastro - duodenal ülserler oluştuğunu ileri sürdü¹⁶. Kafa içi tümörü olan hastalarda ülser ve perforasyon olabildiğini ilk kez 1855 yılında Rokitansky ortaya attı⁸⁷. Yüz yıl sonra Cushing bu tabloya yeniden dikkat çekerek kafa yaralanması ve tümörleriyle beraber olan akut ülserlere kendi ismiyle anılan "Cushing ülseri" adını verdi¹⁷.

Patogenez

Stres ülseri sendromu (SÜS)'nin patogenezinde homojen bir sebep yoktur. İnsanda yeterli inceleme yapılamamış, otopside lezyonlar otolize uğradığı için karışıklıklar oluşmuştur. Vietnam savaşı yaralıları üzerindeki gözlemler bu konuda önemli klinik ve patolojik bilgiler kazanmamıza yardımcı olmuştur⁹⁵.

Günümüze kadar SÜS patogenezinde HCL asit salgılamında artma, mide mukozası permeabilitesinde değişme, mukus yapısındaki kimyasal farklılaşmalar, hormonal etkiler, safra enzim reflusu, dolaşım ve pıhtılaşma faktörlerindeki değişimler, lizozomal enzimlerin salgınımı suçlanmıştır.

Mide asidi

Literatürdeki bilgilere göre SÜS'da mide asit salgınımı konusunda çalışmaların kesin bir beraberliği yoktur. Stres ülserlerinin çeşitli gruplarında asit salgınımı farklılıklar göstermektedir. Cushing ülserinde hiperasidite¹⁷ bulunmasına rağmen, Curling ülserinde hipacasidite⁷⁰ gözlenmiştir. Cushing,

kendi adıyla anılan ülserlerde asidin fazla salınımını, diensefalonda parasempatik merkezin vagus çekirdeğinin uyarılmasına bağlanmıştır¹⁷. Bu görüşe dayanarak yapılan deneysel çalışmada maymun ve köpek hipotalamusu elektrikle uyarılmış, sonuçta asit salınımında artma ile beraber ülser olduğu gözlenmiştir^{32,76}. Bu etkiler vagotomi ile önlenmiştir. Başka bir çalışma ile köpeğin, 4. ventrikülüne balon ile basınç yapılarak vagal yolla hiperasidite olduğu kanıtlanmıştır⁵².

Bu konuda yapılan klinik gözlemler deneysel çalışmalar ile uygunluk göstermiştir. Nitekim kafa tümörü olan 10 vak'alık bir seride hastaların mide pH'ı sağlıklı kişilere göre oldukça düşük bulunmuştur²⁰. Hiperasidite ağır kafa yaralanması ve komalı hastalarda da gözlenmiştir^{20,67,98}. Gerçekten diensefalon tümörü ve beyin sapı kanaması olan 5 hastanın hepsinde gastrointestinal kanama meydana gelmiştir⁹⁹. Cushing ülserlerindeki bu gözlemlere ters olarak yanarak ülser olan 34 hastada ise hiperasidite tesbit edilmemiştir⁷⁰.

Akut mide ülseri olan savaş yaralı askerlerde başlangıçta hipoasidite, daha sonraki günlerde ise rölatif hiperasidite tesbit edilmiştir⁹⁵.

Cushing ülseri dışındaki bazı stres ülserlerinde hipoasidite varlığından hidrojen iyonu (H⁺)'nun geriye difüzyonu sorumlu tutulmaktadır^{6,18,34,63,72,92}. Ancak bunun doğruluğunu gösteremeyen çalışmacılar da vardır^{34,1,47}. Bu konuda literatürde henüz fikir beraberliğinin oluşmadığı anlaşılmaktadır.

Mukozal bariyer ve vazoaaktif aminler

H⁺ geriye difüzyonunun stres ülserini başlattığı görüşü ilk kez Skillman tarafından ortaya atılmıştır⁹². Bu görüşe göre steroid, aspirin, safra tuzu gibi kimyasal maddelerle, şok ve sepsiste mukozal bariyer kırılmakta, H⁺ geriye difüzyon olmaktadır. Bundan sonra mukozanın mast ve arjentafin hücrelerinde vazoaaktif aminler (histamin, serotonin) salınmaktadır^{24,92}. Aminler direkt olarak post-kapiller vazokonstriksiyon ve kapiller konjesyon yapmakta, transkapiller basıncı artırmakta, bunun sonucunda da mukozal konjesyon, lokal kanama, infarktüs, erozyon, ülser ve yaygın kanama olmaktadır²⁴. Konjesyon ile mide mukozal bariyeri daha çok zedelenmekte ve H⁺ geri kaçıışı artmaktadır²⁴. Stres ülserlerinin çeşitli şekillerinde mide lümeninde hipoasidite bulunması bu görüş ile açıklanmaktadır²⁴.

Günümüzde kabul edilen bu görüşe ters olarak H⁺ geriye difüzyonunun gözlenmediğini bildiren raporlar da vardır^{8,9,82}. Bu gözlemler ile Skillman'ın bulguları arasındaki çelişkiyi çalışmacılar izah edememektedirler. İlginç

olanı, stres ülserlerinde lezyonların bariyerin kırıldığı kısımlarda değil, glandüler bölgelerde gözlenmesidir. Bugün için H⁺ geriye difüzyonunun ülser oluşmasından önce mi, yoksa sonra mı olduğu sorusuna henüz cevap bulunamamıştır³⁷. Bu sonuçlara göre bariyerin kırılması ve H⁺ geriye difüzyonunun SÜS patogenezinde tek ve önemli bir sebep olmadığı anlaşılmaktadır⁶⁴. Ancak bu noktada çalışmacılar, streoid ve stres ülserlerinde oluşan H⁺ geriye difüzyon mekanizmalarının birbirinden farklı olduğuna dikkati çekmektedirler⁶⁴.

Mukus yapısındaki değişiklikler

SÜS patogenezinde mide mukus yapısındaki değişikliklerin rolü olduğu ileri sürülmüştür^{35,36}. Köpek ve kedilerde yanık sonrası mukus yapımında azalma bulunmuş, fakat kimyasal karakterinde bir değişme olmadığı bildirilmiştir⁷¹. Buna karşılık aç bırakılarak ülser oluşturulan sıçanlarda yapılan araştırmada mukusun heksosamin yoğunluğunda azalma olduğu gözlenmiştir⁸⁶. Ayrıca tavşan antrumuna aspirin, kortizon, fenilbutazon veya indometazin koyduktan sonra mukus sekresyonunda azalma olduğu tesbit edilmiştir^{57,61}. Bunlara ek olarak endojen kortizon seviyesi arttığında mukus glikoprotein koruyucu sialik asitin azaldığı ve değişikliğin mukus yıkımına karşı daha hassas olabileceği ileri sürülmüştür⁶¹. Başlangıçta oldukça taraftar bulan bu görüşün aksine sialik asit değişikliğinin SÜS patogenezinde etkisi olmadığına dair raporlar vardır¹¹⁶. Örneğin savaşta yaralanarak akut ülser olan askerlerin mide sıvılarında sialik asit eksikliği gözlenmemiş aksine artma bulunmuştur.

Mukus yapısında mukopolisakkarid yapısını ayarlayan vit A ve glikoproteinleri arttıran "carbonoxolane" hastalara verince ülser oluşması azalmaktadır¹⁵. Bu gözlemler mukusun SÜS patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Mukus konusunda literatür bilgileri oldukça çelişkilidir. Bu sebepten mukus yapısındaki değişmelerin stres ülserini başlattığını söylemenin inandırıcı olamayacağı belirtilmektedir^{59,95}.

Nöro - endokrin etkileri

SÜS patogenezinde endokrin bezlerin etkisi için hipotalamus, hipofiz ve sürrenal bezlerin ilgisi incelenmiş, fakat bu konuda inandırıcı sonuçlar elde edilememiştir^{4,5,73}.

Özellikle merkezi sinir sisteminin stres ülseri ile ilgisi dikkat çekicidir. Nitekim hipotalamusun ön lobu uyarılınca vagal yolla mide asit sekresyonu artarak mide kanaması olmakta, arka lobu uyarıldığında ise mide mukozasında vasküler değişiklikler ve ülser gözlenmektedir⁵⁵.

Başka bir çalışmada hipotalamus çeşitli dozlarda uyarılınca, asit salınımı artmış, uyarıcının şiddeti yükseldikçe azalmıştır⁵³. Bunun nedeni olarak muhtemelen hipotalamus uyarılınca sempatik cevabın da oluşması ve mukozaya iskemisinin meydana gelmesi gösterilmiştir⁵³.

Hipotalamus - vagus ilişkisi içinde vagotomi yapmanın stres ülserlerinin bütün şekillerini önlemede yetersiz kaldığı rapor edilmiştir^{5,9,84,88}. Vagotomi insanda mide mukozasının kan akımını azaltmakta⁹, buna karşılık hiperemi ve kanamayı önleyememektedir⁹⁰. Nitekim insanlara vagotomi yapıldıktan sonra şayet strese maruz kalırlarsa akut ülser oluştuğunun kliniklerde gözlemlendiği bildirilmiştir⁵¹.

Literatürdeki bu çelişkili bilgilerin ışığı altında vagal yolun SÜS patogenezinde etkili olduğu henüz aydınlatılamamıştır⁵. Gerçekten deneysel çalışmalarda vagotomi, bazı stres ülserlerini önlemesine rağmen bu etkisi insanlarda doğrulanamamıştır^{25,48}.

Cushing ülserinde HCL asit artımı olmakta, bu durum bilateral trunkal vagotomi ile önlenabilmektedir⁶⁶. Stres ülserlerinin bazı şekillerinde ise asit artması önemli seviyelerde değildir⁶⁹. Hareketsizlik stresi uygulanan sıçanlarda asitin değişik değerlerde bulunduğu, bir konuda inandırıcı bulguların elde edilemediği bildirilmiştir^{45,95}.

Hipofiz - sürrenal bezi ilişkisinin SÜS patogenezi ile ilgisi olmadığı gösterilmiştir^{5,89}. Nitekim, hipofizektomi yapılan sıçanlara hareketsizlik stresi uygulandığında ülser oluştuğu gözlenmiştir¹⁸⁹.

17 - ketosteroidlerin stres ülserinde değişmediği ve patogeneizde etkili bir ajan olmadığı deneysel olarak gösterilmiştir⁵.

Bu sonuçlar insanlarda da doğrulanmıştır. Nitekim Vietnam savaşında yaralanan ve akut ülser olan askerlerin idrar vanil mandilik asit (VMA), 17 - OH ketosteroid (17 KS) değerleri yüksek bulunmamıştır⁹⁵.

Önceki görüşlerin aksine kortikosteroidlerin akut mide ülseri oluşmasında koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir⁸³. Gerçekten hareketsizlik stresi uygulanan sıçanlara farmakolojik dozlarda steroid verildiğinde ülserlerin azaldığı gözlenmiştir⁴⁷. Bu görüşü destekleyen başka deneysel çalışmalar da vardır. Örneğin, adrenalektomi yapılan ve yapılmayan iki grup sıçana hareketsizlik stresi uygulandığında, sürrenalleri çıkarılan grupta diğerine göre daha çok ülser oluştuğu tesbit edilmiştir⁷³.

Hipotalamus - sürrenal bezi ilişkisinin SÜS patogenezindeki önemi incelenmiştir^{4,5}. Bu amaçla hareketsizlik stresi uygulanan sıçanlarda hipotalamus, adrenal korteks ve medullasının aktiviteleri araştırılmıştır. Stres sonucu ülser oluşan hayvanların hipotalamusunda serotonin ve katekolamin seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir.

Sürrenal medullasında ise katekolaminler azalmış, 17 KS aynı değerlerde kalmıştır. Hayvanların idrar VMA miktarları da değişmemiştir. Bu çalışmada adrenal bezlerin ve hipotalamusun SÜS patogenezinde esas etken olmadığı ileri sürülmüştür.

Katekolaminlerin stres ülserlerindeki etkisi bugüne kadar açıklığa kavuşturulamamıştır. Noradrenalin ve adrenalin uygun dozlarda mide kan akımını azaltarak erezyon meydana gelmesine neden olmaktadır^{2,3}.

Histaminin ülser oluşmasında önemli bir biyokimyasal ajan olduğu bilinmektedir^{39,49}. Stres ülserinde mast hücrelerinin boşaldığı ve kan histamin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir^{39,43}. Ayrıca katekolaminler önemli bir histamin açığa çıkartan ajanlardır²⁶.

Dolaşım ve pıhtılaşma faktörlerindeki değişimler

SÜS daha çok, sepsis gibi klinik tablolarla beraber oluşabilmektedir. Mukoza hasarının meydana gelmesinden submukozal arteriyo-venöz (A-V) şantların açılması sorumlu tutulmuştur²³. Normal şartlarda A-V şantlardan kanın % 1-2 geçmekte ve bunları göstermek mümkün olmamaktadır²³. Sıçanlara sempatik sinir uyarısı yapılıncaya şantlar açılmaktadır. E. coli endotoksini verilince ve kanamaya bağlı şok sırasında A-V şant gözlenememiştir⁵¹. Bu sonuçlar, mukozal iskeminin meydana gelmesinde sadece şantların açılmasının sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Şokta meydana gelen mukoza iskemisinin önemli bir enerji bozukluğu oluşturabileceği ileri sürülmüştür⁶⁰.

Bu enerji açığının dokulardan glikojen yıkımı ve anaerobik glikolizisin işlememesinden olduğu tahmin edilmektedir. Hipovolemik şokta enerji metabolizmasındaki azalma mide mukozasında hızlı bir hücre nekrozuna neden olabilmektedir⁶⁰.

Hipovolemi durumunda vasküler değişikliklerden vazoaaktif amin olan katekolaminler, serotonin, histamin ve bölgesel olarak artan asetilkolin (A.ch.) sorumlu tutulmuştur^{13,24}. A.ch. submukozal A-V şantların açılmasını sağla-

makta serotonin ise vazokonstriksiyon yaparak konjesyon ve interstisyel kanamaya neden olmaktadır. Bu sonuçlar lizozomları stabilize eden prostaglandin E₁ (PGE₁) ile önlenmektedir²⁷.

Safranin, mast hücrelerinden histamini açığa çıkardığı ve bunun da arteriyel ve kapiller vazodilatasyon permeabilitede artma HCl asit rekresyonuna neden olduğu bilinmektedir⁴⁶. Histaminin bu etkileri H₁-H₂ reseptör antagonistleri ile önlenilmekte ve ülser oluşması azaltılabilmektedir^{12,54}. Etres ülseri olan sıçanlarda kan histamin seviyeleri yüksek bulunmuştur³⁹. Ayrıca aynı hayvanların mast hücrelerinde histamin depolarının boşaldığı gözlenmiştir⁵⁰.

Hipoksi durumunda gastrointestinal hücrelerin kanlanması, sekresyonu ve yaşamı etkilenecek stres ülseri oluşması kolaylaşmaktadır^{8,91}. Arteriyel pH arttıkça mukozanın kan akımı azalmaktadır⁴⁴. Böyle durumlarda aneorobik glikoliz yolları da bozulmaktadır⁴⁴. Esasen aç hayvanda glikojen deposu azaldığı için oluşacak hipoglisemi hem vagal stimülasyon yaparak asit salınımına neden olmakta, hem de mukozanın enerji metabolizması bozulmaktadır. Böylece mukoza hasarı kolaylaşmış olmaktadır⁶².

SÜS'da pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerdeki azalma dissemine intravasküler koagülopatiyeye (DIC) bağlanmıştır. DIC ise vasküler tromboz ve kanamaya neden olarak iskemi, nekroz ile biten olayları başlatmaktadır¹. Trombositlerin sayısı normal olsa bile adheziviteleri bozuk olabildiği için kanama problemi yaratabilmektedirler⁵⁸.

Stresin etkisi

Stresin akut mide ülseri oluşmasına etkisi olduğuna dair çalışmalar yapılmasına rağmen, bu konu henüz gizliliğini korumaktadır.

Aç kalan sıçanlarda karaciğer glikojen deposu azalmaktadır⁵. Buna bağlı olarak oluşan hipoglisemik ortamda sempatik uyarı (stres sendromu) ve vagal stimülasyon oluşmaktadır⁵.

Otonom sinir sisteminin ülserojenik etkisi olduğu açıklanmıştır²¹. Kedi vagusu elektrik stimülasyonu ile uyarılınca mide kan akımı ve asit salınımı artmaktadır^{21,80}. Buna karşılık aynı model deneyde splanknik sinirler uyarıldığında ise midenin kan akımında ve asit salınımında azalma gözlenmektedir⁷⁹. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada vagus elektrikle uyarıldığında asit salınımı ve kan akımı artmış, uyarı dozu arttırıldığında ise

her ikisi azalmıştır⁵³. Bu deneylerden vagal etkiyle mide kan akımının azaldığı sonucu çıkarılmaktadır. Böylece otonom sinir sisteminin uyumsuz çalışması sonucu mide kan akımı ve asit salınımı etkilenerek erozyonlar olabileceği ileri sürülmektedir⁴¹. Buna karşılık hipotalamus, hipofiz, adrenal bezi ve otonom sinir sisteminin stres ülserindeki etkilerinin inandırıcı olmadığını bildiren raporlar da vardır⁵. Ayrıca vagotomi yapılmış sıçanlarda ülser oluşmasının arttığı gösterilmiştir⁵.

Bu sonuçlar ülser meydana gelmesine karşı antikolinergik verilmesi veya vagotomi yapılmasını tavsiye edenlerin düşüncelerine uymamaktadır.

Lizozomal enzimlerin etkisi

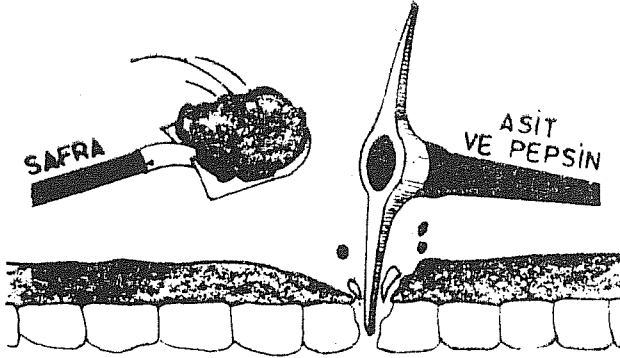
İskemik durumlarda lizozomal enzimler salınarak hücrel otoliz meydana gelmektedir. Hareketsizlik stresi uygulanan sıçanlarda serotonin verince midede lezyonlar daha çok oluşmuş ve mast hücrelerinde lizozomal enzimlerin kaybolduğu görülmüştür²⁸. Bu sebepten enzimleri stabilize eden prednizolon veya PGE₁ verilen hayvanlarda ülser insidansının önemli ölçüde azaldığı tesbit edilmiştir⁷⁷. Nitekim stres ülserinden kanayan 8 hastaya yüksek doz steroid verince kanama kontrol edilebilmiştir⁷⁷.

Mikroskopik incelemeler stres ülserinde vazoaktif aminlerin erken damarsal değişiklik yaptığını göstermiştir⁴². Böylece bu aminlerin, histamin ve serotoninin yaptığı vasküler değişikliklere destek olduğu ileri sürülmektedir^{40,74}.

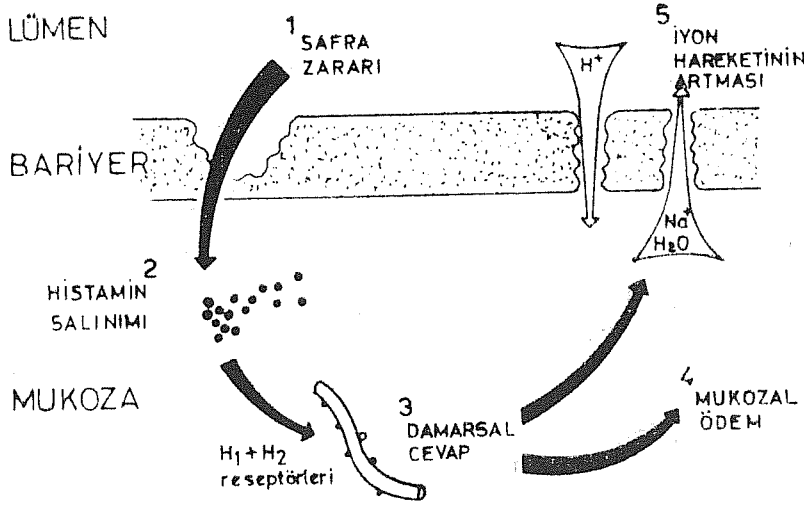
Bu gözlemlere rağmen lizozomal enzimlerin stres ülserindeki etkileri ve enzimleri stabilize eden ajanların faydaları hakkındaki bilgiler henüz aydınlığa çıkmış değildir.

Safra reflusu

Safra tuzlarının stres ülseri oluşmasında etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Fakat mide hasarını hangi mekanizma ile yaptığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bugünkü görüşlere göre safra tuzları mukusun karakterini bozmakta ve epitel hücrelerinin yıkımına neden olmaktadır^{46,81} (Şekil 1, 2).



Şekil 1
Safra Tuzlarının Mide Mukozasına yaptığı zararın
Sematik açıklaması.
(Ref. No. 81'den alınmıştır).



Şekil 2
Safra Tuzlarının Mide Mukozasına yaptığı zararın
hipotetik mekanizması.
(Ref. No. 81'den alınmıştır).

Safra tuzlarının etkisiyle yüzey epitelindeki mast hücrelerinden salınan histamin, H_1 - H_2 reseptörleri aracılığı ile kapiller permeabilitede artma, Na^+ ve H^+ geriye difüzyonu, mukoza ödemi, vazodilatasyon, plazma kaybı ve akut erozyona neden olmaktadır^{7,46} (Şekil 2).

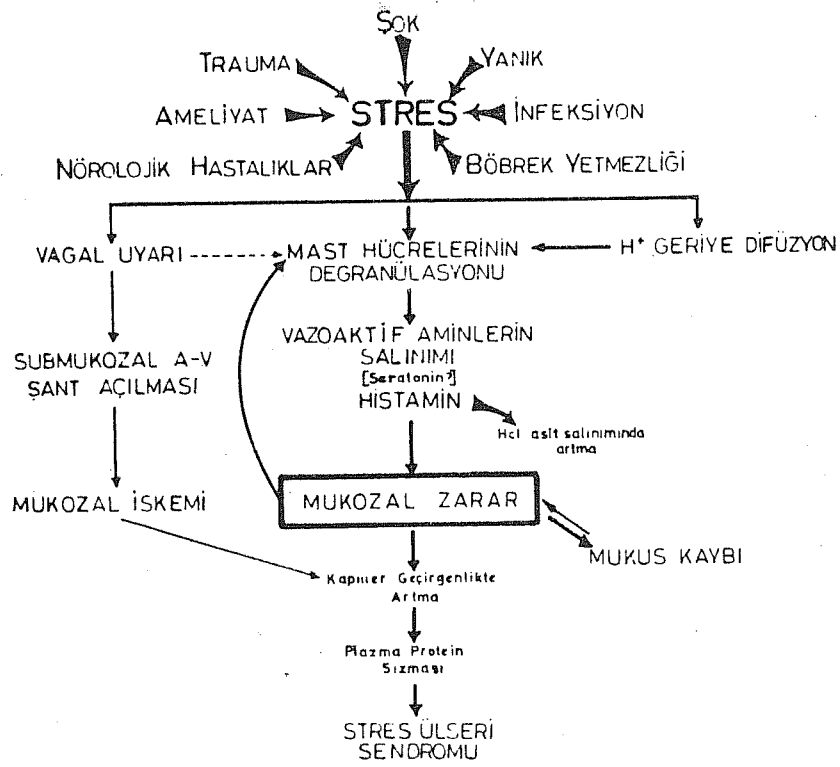
Mide mukozasının hasarı, safranın yoğunluğu ve pH ile ilgi göstermektedir⁶⁸. Gerçekten safra en az pH:8, en çok da pH:2 de zararlı olmaktadır¹¹. Bu sonuçlarla safra tuzlarının SÜS patogeneğinde önemli bir etmen olabileceği ileri sürülmektedir. Pilonu bağlanan veya tripsin inhibitörleri verilen hayvanlarda mukozal hasar önlenebilmiştir^{14,38}. Mideye safra reflusu olduğu zaman asit sekresyonunun daha da arttığı tesbit edilmiştir^{56,81}. Bunun nedeni olarak safranin histamin ile beraber gastrini de açığa çıkarması gösterilmiştir^{7,46}. Buna rağmen safra reflusunun fizyolojik bir olay olabileceği ve mide hastalıklarına eşlik etmesi gerekmediği de belirtilmiştir¹⁰.

Köpeklerde mezenter arter tıkanması yapılarak barsak iskemisi oluşturulduğunda hayvanların midelerinde yüksek yoğunlukta asit fosfataz aktiviteleri tesbit edilmiştir¹⁴. Asit fosfatazi yüksek olan midelerde akut ülserler de fazla gözlenmiştir. Lezyonlar pilor bağlandıktan veya tripsin inhibitörü verildikten sonra önlenebilmiştir^{14,38}.

Yukardaki bulguların aksine, savaş yaralıları ülserli hastaların midelerinde asit fosfataz aktivitesinin, yaralanmanın şiddeti, ülser ve kanama ile değişmediği rapor edilmiştir⁹⁵. Aynı grup hastaların midelerinde safra pigmenti kantitatif metodlarla incelenmiş ve ilk 24 saatte safra bulunamamıştır⁹⁵.

Safra tuzları, şok oluşturulan hayvanlarda ağır lezyonlar yapmıştır^{74,75}. Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında SÜS patogenezi Şekil III'de şematize edilmiştir.

Bütün bu çalışmalara rağmen stres ülserinin sebebi henüz aydınlatılamamıştır. Muhtemelen stres ülserinin bir patonamik sebepten değil, vücut yaralanması sonucu genel bir çöküşün gastrointestinal sistemdeki son ürünü olarak meydana gelebileceği ileri sürülmektedir⁹⁵.



KAYNAKLAR

1. Altemeier, W.A., Fullen, V.D., Mc Donough, J.J. Sepsis and gastrointestinal bleeding, **Ann. Surg.**, 175 (5), 759 - 770, 1972.
2. Archibald, L.H., Noody, F.G., Simons, M. Effect of isoproterenol on canine gastric acid secretions and blood flow, **Surg. Forum**, 25, 409 - 411, 1974.
3. Archibald, L.H., Moody, F.G., Simons, M., The measurement of gastric mucosal blood flow by radioactive microspheres, **J. Appl. Physiol.**, 38 (6), 1051 - 6, 1975.
4. Artz, C.P., Fittz, C.T., Gastrointestinal ulcerations associated with central nervous system lesion and with burns, **Surg. Clin. North. Am**, 46, 309, 1966.
5. Balibrea, J.L., Gomez, J., Alemany, J.R. et al. Restraint induced stress ulcer. I. Hypothalamic, urinary and adrenal biochemical studies, **World J. Surg.**, 4 (1), 83 - 89, 1980.
6. Balibrea, J.L., Merchan, J., Gomez J., et al Restraint induced stress ulcer. I. Biochemical and ultrastructural studies of gastric mucosa, **World J. Surg.**, 4 (1), 91 - 103, 1980.
7. Bedi, B.S., Debas, H.T., Cillespie, G., et al. Effect of bile salt on antral gastrin release, **Gastroenterology**, 60, 256, 1971.
8. Bell, P., Battersby, A. The effect of arterial pCO₂ on gastric mucosal blood flow measured by clearance of cr⁸⁵, **Surgery**, 62, 468, 1967.
9. Bell, P.R.F., Battersby, C. Effect of vagotomy on gastric mucosal blood flow **Gastroenterology**, 54, 1032, 1968.
10. Beneventano, T., Schein, C. Pyloric sphincter incompetence in man, **Gastroenterology**, 59, 518, 1970.
11. 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.
12. Bodily, K., Fischer, R.P. The prevention of stress ulcers by metiamide, an H₂ receptor antagonist, **J. Surg. Res.**, 20 (3), 203 - 209, 1976.

13. Bondarenko, Y.I. Role of acetylcholine in the pathogenesis of stress ulcers of the gastrointestinal tract, **Bull. Exp. Biol. Med.**, 71, 29, 1971.
14. Bounous, G., Sutherland, G., Mc Ardle, A. et al. The prophylactic use an "elemental", diet in experimental hemorrhagi shock and intestinal ischemia, **Ann. Surg.**, 166, 312, 1967.
15. Chernow, M.S., Hale, H.W., Wood, M. Prevention of stress ulcers. **Am. J. Surg.** 122, 674, 1971.
16. Curling, T. On acute ulceration of the duodenum in cases of burns **M. Clin. Tr.** (London, 25: 260, 1842. (Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., et al Current problems in surgery: The stress ulcers syndrome. Chicago. Year Book Med. Pub. Inc., 1973, 4.
17. Cushing, H. Peptic ulcers and the interbrain. **Surg. Gynec. Obs.**, 55;1, 1932. (Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., Glass, G.B.J.: Current problems in surgery: The stress ulcers syndrome. Chicago: Year Book Med. Pub. Inc., 1973, 4.
18. Davenport, H. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea, **Gastroenterology**, 54, 175, 1968.
19. Davenport, H.W., Barr, L.L. Failure of ischemia to break the dog's gastric mucosal barrier, **Gastroenterology**, 65, 619, 1973.
20. Davis, R., The effects of intracranial disease on gastric secretion, **Brain**, 83, 751, 1960.
21. Davis, R., Brooks, F.P., Experimental peptic ulcer associated with lesions or stimulation of the central nervous system, **Surg. Gynecol. Obstet.**, 116 (4), 307 - 320, 1963.
22. Day, S., Mac Millan, B., Altemier, W., Curling's Ulcer. An Experiment of Nature fore ward by o. Wangesteen. Springfield, III. Charles C. Thomas, Pub. 1972 (Strample, J.P., Mori, H., Lev, R., Glas, G.B.J. **Current problems in surgery.** The Stras Syndrom. 4 April 1973. Year Book Med., Pub. Inc.
23. Delaney, J.P., Grim, E. Experimentally induced variations in canine gastric blood flow and its distribution, **Am. J. Physiol.**, 208, 353 - 358, 1965.
24. Drapamas, T., Woolverton, W.C., Reeder, J.W. et al. Experiences with surgical management of acute gastric mucosal hemorrhage, A unified concept in the pathophysiology, **Ann. Surg.**, 173, (5), 628 - 640. 1971.
25. Eiseman, B., Heyman, R.L. Stres ulcers: A continuity challenge, **N. Engl. J. Med.** 282, 372 - 374, 1970.
26. Fantozzi, R., Masini, E., Moroni, F., et al. Modulation of the spontaneous histamine release by adrenergic and cholinergic drugs, **Agents and Actions**, 8, 347, 1978.
27. Ferguson, W.W., Edmons, A.W., Starling, J.R., et al. Protective effects of prostaglandin E₁ (PGE) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration, **Ann. Surg.**, 177, 648, 1973.

28. Ferguson, W.W., Strling, J.B., Wangensteen, S.L. Role of lysosomal enzyme release in the pathogenesis of stress induced gastric ulceration, *Surg Forum*, 23, 380, 1972.
29. Fischer, R., Criffen, W., Clark, A. Early dialysis in the treatment of acute renal failure, *Surg. Gynec. Obst.*, 123, 1019, 1966.
30. Fitts, C., Cathcart, R., Artz, C., et al. Acute gastrointestinal tract ulceration: Cushing's ulcer, steroid ulcer, Curling's ulcer, and Stress ulcer, *A.M. J. Surg*, 37, 218, 1971.
31. Fogelman, M., Garvey, J. Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease: Analysis and review of 88 cases, *A.M. J. Surg*, 112, 651, 1966.
32. French, J.D., Porter, R.W., Von Amerongen, F.K., et al. Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions: A clinical and experimental study, *Surgery*, 3, 395, 1952.
33. Furchgoot, 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.
34. Gerety, D.C., Guth, P.H. Restraint - induced gastric erosions. Role of acid back diffusion, *A.M. J. Dig. Dis.*, 17, 1012, 1972.
35. Glass, G.B.J., Rich, M., Stephanson, L. Comparative study of muco-proteins of human gastric juice and serum, *Gastroenterology*, 34, 598, 1958.
36. Glass, G.B.J., Mori, H., Pamer, T. Measurement of sulfated and nonsulfated glycoproteins in human gastric juice under fasting conditions and following stimulation with histamine, pentagastrin, and insulin, *Digestion*, 2, 124, 1969.
37. Goodman, A., Osborne, M. An experimental model and clinical delimitation of stress ulceration, *Surg. Gynec. Obst.*, 134, (4), 563 - 571, 1972.
38. Guilbert, J., Bounous, G.J., Gurd, F. Role of intestinal chyme in the pathogenesis of gastric ulceration following experimental hemorrhagic shock, *J. Trauma*, 9, 123, 1969.
39. Guth, P.H., Hall, P. Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer, *Gastroenterology*, 50, 562, 1966.
40. Guth, P.H., Kozbur, X. Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. Role of gastric acid, *A.M. J. Dig. Dis.*, 14, 113, 1969.
41. Guth, P.H., Smith, E. Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat, *Gastroenterology*, 69, 935, 1975.
42. Hase, T., Mass, B.J. Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats, *Gastroenterology*, 65, 224, 1973.
43. Heap, B.J., Kierman, J.A., Histological histochemical and pharmacological observations on mast cells in the stomach of the rat, *J. Anat.*, 115, 315, 1972.

44. Jacobson, E. The circulation of the stomach, *Gastroenterology*, 48, 85, 1965.
45. Jessell, T.M. and Iversen, L.L. Opiate analgesics inhibit substance release from rat trigeminal nucleus, *Nature*, 268, 549, 1977.
46. Johnson, L.R., Cuerholt, B.F. Release of histamine into gastric venous blood following injury by acetic or salicylic acid, *Gastroenterology*, 52, 505, 1967.
47. Kawaruda, Y., Weiss, R., Matsumoto, T. Patophysiology of stress ulcer Pharmacologic doses of steroid, *A.M. J. Surg.*, 129, 249, 1975.
48. Kirtley, J.A., Scott, H.W., Sawyers, J.L., et al. The surgical management of stress ulcer, *Ann. Surg.*, 169, 801, 1969.
49. Kohler, J. The Reuctant Surgeon-A **Biography of John Hunter**, New York: Boubleday and Camp. Inc., 1960, 163. (Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., Glass, J.B.J.: Current problems in surgery: The Stress Ulcers Syndrome. P. 4, 1973. Year Book Med. Pub. Inc.
50. Koppanyi, T., Murrpyh, W.S. The effect of morphine on the anal sphincters, *Science*, 78, 14, 1933.
51. Kunzman, J. Management of bleeding stress ulcers, *A.M. J. Surg.*, 119, 637, 1970.
52. Leonard, A.S., Long, D., French, L.A., et al. Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation-Origin of stress ulcer, *Surgery*, 56, 109, 1964.
53. Leonard, A.S., Long, D.M., Thomas, F. et al. The influence of the hypothalamus on gastric hydrochloric acid secretion, *JAMA*, 183, (12), 1016, 1963.
54. Li, C.H. Beta-endorphin pituitary peptide with potent morphine-like activity, *Arch. Biochem. Biophys*, 183, 692, 1977.
55. Long, D.M., Leonard, A.S., Chou, S.N. et al. Hypothalamus and gastric ulceration. I. Gastric effects of hypothalamic lesion, *Arch. Neurol.*, 7, 167, 1962.
56. Lucas, G., Sugawa, C., Friend, W. et al. Therapuetic implications of the gastric defense mechanism in stress patients, *Am. J. Surg.*, 123, (1), 25 - 34, 1972.
57. Manjo, G., Palade, G.E., Schoefl, G.I. Studies on inflammation. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: A topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 11, 607, 1961.
58. Martini, K., Atik, M. The significance of low platelet adhesiveness in massive gastrointestinal bleeding, *Surg. Forum*, 22, 324, 1971.
59. Menguy, R., and Desbaillets, L. The gastric mucus barrier. Influence of protein-bound carbohydrate in mucus on the rate of proteolysis of gastric mucus, *Ann. Surg.*, 475, 1968.

60. Menguy, R., Desbaillets, L. and Masters, Y.F. Mechanism of stress ulcer influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa, *Gastroenterology*, 66, 46, 1974.
61. Menguy, R., and Masters, Y. Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs Pathogenesis of steroid ulcer, *Surgery*, 54, 19, 1963.
62. Menguy, R., Masters, Y.F. Gastric mucosal energy metabolism and "Stress ulceration", *Ann. Surg.*, 103, 147, 1974.
63. Moody, F., and aldrete, J. Hydrogen permeability of canine gastric secretory epithelium during formation of acute superficial erosions, *Surgery*, 70, 154, 1971.
64. Moody, F.G., Cheung, L.Y., Simons, M.A., Zelewsky, C. Stress and the acute gastric mucosal lesion., *Dig. Dis.*, 21, 148, 1970.
65. Mullane, J.F., Ritchie, W.P., Solis, R.T. et al. Experimental biliary obstruction and stress ulcer formation., *J. Surg., Res.*, 12, 180, 1972.
66. Norton, L., Fuchs, E., and Eiseman, B. Gastric secretory response to pressure on vagal nuclei, *Am J. Surg.*, 123, 13 - 18, 1972.
67. Norton, L., Greer, J., and Eiseman, B. Gastric secretory response to head injuries. *Arch. Surg.*, 101, 200, 1970.
68. O'Brien, P. and Silen, W. Effect of bile salts and aspirin on the gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology*, 64, 246, 1973.
69. Okabe, S., Saziki, R., Takagi, K. Effects of adrenergic blocking agents on gastric secretion and stress induced gastric ulcers in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 20, 10, 1970.
70. O'Neill, J.A., Pruitt, B.A., Moncrief, J.A. et al. Studies related to the pathogenesis of Curling's ulcer. *J. Trauma*, 7, (7), 225, 1967.
71. O'Neill, J., Ritchey, C., Mason, A., et al. Effect of thermal burns on gastric mucous production. *Surg. Gynec. Obst.*, 131, 29, 1970.
72. Overhott, B., and Pollard, H. Acid diffusion in to the human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 54, 182, 1968.
73. Özdemir, I.A., Zimmermann, B. The effect of adrenalectomy and endocrine substances on restraint-induced acute gastric ulceration. *Surg. Forum*, 21, 304, 1970.
74. Özdemir, I.A., Zimmermann, B. Serotonin and restraint-induced gastrointestinal ulceration and microcirculatory ischemia. *Surg. Forum*, 22, 319, 1971.
75. Painter, N.S., Truelove, S.C.L. The intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the colon. II. The effect of morphine. *Cut*, 5, 207, 1964.
76. Porter, R.W., Novius, H.J., French, J.D. Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretion of the stomach, *Surgery*, 33, 875, 1953.

77. Proudfoot, W.H., Bolick, R., Schoffstall, R., et al. Dexamethasone therapy for stress ulcer. *Transact. Southern Surg. Asan.*, 82 (1), 18, 1971.
78. Pruitt, B.A., Foley, F.D. and Moncrief, J.A. Curling's ulcer A. clinical-pathology of 323 cases. *Ann. Surg.*, 172, 523, 1970.
79. Reed, J.D., Sandres, D.J. Splanchnic nerve inhibition of gastric acid secretion and mucosal blood flow in anesthetized cats. *J. Physiol.* 219, 555, 1971.
80. Reed, J.D., Sandres, D.J. Thorpe Nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in anesthetized cats. *J. Physiol.*, 214, 1, 1971.
81. Rees, W., Rhodes, J. Bile reflux in gastro-oesophageal disease. *Clinics in Gastroenterology*, 77, 6, (1), 179, 1977.
82. Ritchie, W.P., Jr. Effect of hemorrhage on electrical and gradients in the intact stomach of the subhuman primate. *Gastroenterology*, 67, 259, 1974.
83. Ritchie, W.P., Jr., Cherry, K.J., Gibb, A. Influence of methylprednisolone sodium succinate bile acid induced acute gastric mucosal damage. *Surgery* 84, (2), 283 - 287, 1978.
84. Ritchie, W.P., Jr., Roth, R.R., Fischer, R.P. Studies on the pathogenesis of "stress ulcer", effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restrained rat. *Surgery*, 71, 445, 1972.
85. Robbins, R., Idjadi, F., Stahl, W.M. et al. Studies of gastric secretion in stressed patients. *Ann. Surg.*, 175, 555, 1972.
86. Robert, A., Bayer, R., Nezamis, J. Gastric mucous content during development of ulcers in fasting rats. *Gastroenterology*, 45, 740, 1963.
87. Rokitansky, C. *Handbuch der pathologischen anatomie, 1841 - 1846*, W.E. Svaine (trans), Philadelphia, Blackard and Lea 1855, Vol 3, p 40 (Norton L, Greer J, Eiseman B Gastric Secretory response to head injury, *Arch. Surg.*, 101, 200, 1970).
88. Safaie-Shirazi, S., Den Besten, L., Hamza, K.N. The role of vagotomy in preventing bile salt-induced stress ulcers during hemorrhagic shock. *J. Trauma*, 12, 678, 1972.
89. Sander, L.D., Enochs, M.R., Johnson, L.R. Effect of growth hormone and hypophysectomy of glucosamine synthetase during restraint, *Gastroenterology*, 70, 933, 1976.
90. Seufert, R.M., Büsing, M., Gestenbergk, L.V. et al. The effect of truncal vagotomy on stress induced lesions in piglets. *Eur. Surg. Res.* 9 (Suppl. 1), 148, 1977.
91. Shommoker, C., Miyagi, S., Povers, S. Production of acute gastric artery carbondioxide content, *Surg. Forum*, 14, 328, 1963.
92. 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.

93. Spencer, L., Morbeck, C., Sayre, C. Lesion in upper portion of the gastrointestinal tract associated with intracranial neoplasms, **Gastroenterology**, 37, 20, 1959.
94. Spencer, W Celsus, *dere medicina*, english translation, vol. 2, Cambridge, Masc: Harvard University Pwess, 1935, 101, (Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., et al. Current problems in Surgery, The stress ulcers syndrome. p. 4, April, 1973. **Year Book Med. Pub. Inc.**).
95. Stremple, J.F., Mori, H., Lev, R., et al. The stress ulcer syndrome. Current problems in Surgery. April, 1973, Year Book Med. Pub. Inc
96. Swan, J. Practical observations. Case of a severe burn. **Edinb. Med. Surg.** 19, 344, 1928. (Balibrea, J.L., Gomez, J., Alemany, J.R., et al. **World J. Surg.** 4, 83, 1980).
97. Valdman, H.B., Perry, D., Coghil, N. Lesions associated with gastroduodenal hemorrhage in relation to aspirin intake, **Br. Med. J.**, 4, 661, 1968.
98. Wangenstein, S.L., Golden, G.T. Acute "Stress" ulcers of the stomach, **A. Review. Am. Surg.** 39, 562, 1973.
99. Watts, C.C., Clark, K. Gastric acidity in the comatose patient, **J. Neurosurg.**, 30, 107, 1969.