

DERLEME

Stres Ülseri ve Nöropeptidler

Naciye İşbil BÜYÜKÇOŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktör olan stresin neden olduğu hastalıklardan birisi gastrik ülserdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda stres ülserlerinin hem beyin hem de gastrointestinal sistemde bulunan nöropeptidlerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen stres ülser patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Gastrik asit salgısını ve motiliteyi azaltıcı, mukus salgısını ve gastrik kan akımını arttırıcı etkiye sahip olan çeşitli nöropeptidler bulunmaktadır. Bu etkilere sahip nöropeptidlerin stres ülseri oluşumunun ve gelişiminin önlenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stres ülseri. Nöropeptidler.

The role of neuroptides in stress ulcer pathogenesis

SUMMARY

Gastric ulcer is one of the diseases caused by stress, an important underlying factor for many diseases. In the studies that were conducted in recent years, it is suggested that there is a relationship between stress ulcers and neuroptides, which are found both in the brain and the gastrointestinal system. Although, the pathological mechanism of stress ulcer is not clear, it is widely considered to be multi-factorial. There are various kinds of neuroptides which can cause a decrease in gastric acid secretion and motility, and an increase in mucus secretion and gastric blood flow. Having these kind of effects, the neuroptides are suggested to play an important role in preventing the occurrence and development of stress ulcer.

Key Words: Stress ulcer. Neuroptides.

Çağımızın sorunu olan stres pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir. Stres ülserleri genellikle yanık, Santral Sinir Sistemi (SSS) travması, sepsis, solunum güçlüğü, hipotansiyon veya büyük bir ameliyatı takip eden bir komplikasyon olarak ortaya çıkan klinik bir olaydır¹. İlk kez 1932'de Cushing ve arkadaşları beyin ameliyatlarından sonra akut mide ve duodenum ülseri oluştuğunu göstererek nöropsişik etkenlere dikkati çekmişlerdir². Bundan sonra stres ülseri konusuna ilgi yoğunlaşmıştır.

Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir³. Hayvanlardaki bu modellerin kullanımı ile insanlarda stres ülseri etyolojisinin açıklanabileceği düşünülmüştür⁴.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda stres ülserlerinin mukozayı koruyucu faktörlerle hasarlayıcı faktörler

arasındaki dengenin bozulması sonucunda, özellikle koruyucu faktörlerin azalması sonucunda geliştiği görüşü benimsenmektedir⁵. HCl, reflü olan safra, çeşitli içerik ve sıcaklıkta yiyecekler, mikroorganizmalar, alkol ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi luminal içeriği hasarlayıcı ajanlara karşı çok sayıda gastroduodenal defans komponenti vardır. Bunlar mukus-bikarbonat bariyeri, yüzey epitel hücreleri, mukozanın yenilenmesi, kan akımı, asit-baz balansı, endojen sülfidril ve epidermal büyüme faktörü gibi faktörlerdir⁶.

Stres ülserlerinde intrakranial hasar olanlar dışında asit hipersekresyonuna ait kesin kanıtlar bulunamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar alınmış olmasına rağmen, asidin stres ülserlerinde esas etkili faktör olmadığı, sadece izin verici bir rol oynadığı görüşü benimsenmektedir⁷. Stresin diğer etkileri mast hücre degranülasyonu sonucu histamin açığa çıkması, hipermotilitenin gelişmesi, mukus tabakasının azalması ve gastrik mukozal kan akımının bozulmasıdır⁸. Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir^{9,10}. Gastrik mukozal kan akımının gastrik mukozal hasara karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu ve lokal olarak salınan prostaglandinler, nöropeptidler ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör mediatörlerin mukozal direnci sağlamada önemli etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür¹¹.

Geliş Tarihi: 13.08.2002
Kabul Tarihi: 14.01.2003

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji A.B.D.
16059 Görükle/ Bursa
Tel: 0-224-442 88 40
e-posta: nisbil@uludag.edu.tr

Selye ilk olarak stres nedeniyle oluşan gastrik ülser ile hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenindeki ilişkiyi açıkladığından beri bu alanda çok sayıda araştırma yapılmış ve stres ülserlerinin nöroendokrin mekanizmasına hipotalamus-hipofiz-tiroid ve hipotalamus-hipofiz-gonad eksenlerinin de dahil olduğu gösterilmiştir¹².

1970 yılından bu güne kadar 60'ın üzerinde biyolojik olarak aktif peptid biyoassay, immünohistokimyasal, kimyasal ve moleküler biyolojik metodlarla beyin ve/veya medulla spinalisde karakterize edilmiştir¹³. Bu peptidler ve reseptörleri hipotalamus ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi visseral fonksiyonları etkilediği bilinen yapılarda yoğun olarak bulunmaktadır¹⁴. Otonom regülasyona dahil olan bu beyin bölgeleri ile periferik dokulardaki gastrointestinal (Gİ) kanalın kontraktıl ve sekretör fonksiyonları ile ilgili yerlerdeki peptidler çift dağılımlıdır¹⁵. Bunlara beyin-barsak (brain-gut) peptidleri ya da Gİ peptidler/ nöropeptidler adı verilmektedir^{15,16} (Tablo I). Hem beyin hem de beyin-barsak peptidleri gastrik sekresyonu etkileyebilir, aynı zamanda mukozal sağlamlığın ve tamirin kontrolünde önemli olabilir. Bu nedenle gastrik mukozal hasarlar ile ilişkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Tablo I- Beyin-barsak peptidleri (Gİ nöropeptidler)

Kolesistokinin
P maddesi
Nörotensin
Enkefalinler (methionin enkefalin, Leucine enkefalin)
Motilin
Bombesin
Nöropeptid Y
Somatostatin
Gastrin
Gastrin serbestleştirici peptid (GRP)
Glukagon ve glukagon benzeri peptidler (GLP-1, GLP-2)
Nörokinin A (K maddesi)
Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)
Pankreatik polipeptid
Peptid YY (PYY)
Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)
Peptid histidin izolösün (PHI) yada peptid histidin metionin (PHM)
Pitüiter adenil siklaz aktive edici peptid (PACAP)
Amylin
Leptin
Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)

Çeşitli Gİ nöropeptidlerin gastroprotektif etkilerinde ekstrinsik afferent nöronların stimülasyonu gereklidir. Gastrik mukozal herhangi bir nedenle hasara uğradığında ekstrinsik afferent nöronlar aktive olup bir acil yardım sistemi oluştururlar^{17,18}. Bu kemosenitif afferentler spesifik olarak kapsaisin ile aktive edilmektedir. Kapsaisine-sensitif afferentlerin homeostatik etkilerinin çoğuna mide duvarındaki periferik uçlarından salınan peptidler ile ulaşılır. Bu afferentler stimüle olduklarında gastrik kan akımını artırır, mukozal defans ve tamir mekanizmalarını aktive ederler¹⁷. Çeşitli nörokimyasal

ve farmakolojik çalışmalar sonucunda kapsaisine-sensitif afferentlerin gastrik mukozal direnci, periferik sinir uçlarından salınan kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP), P maddesi ve nörokinin A yoluyla sağladığı belirtilmiştir^{17,19}. Küçük dozlarda kapsaisin sıçan midesinde duysal sinir uçlarını stimüle ederek buradan vazodilatör peptidlerin salınımını uyarır ve böylece lokal mikrosirkülasyon artar¹⁹. Bu olay, hasarı mukozal yüzeyine sınırlandırır ve mukozanın hızlı bir şekilde tamiri ve iyileşmesi için uygun şartlar yaratır¹⁷. Gastrik mukozal kan akımının devam ettirilmesinde duysal nöropeptidler ile NO ilişkisi önemlidir^{19,20}. Bu duysal nöropeptidlerin gastroprotektif etkisi NO sentez inhibitörleriyle inhibe edilmektedir¹⁸.

Gastrik asit salgısını ve motiliteyi azaltıcı, mukus salgısını ve gastrik kan akımını artırıcı etkiye sahip olan nöropeptidlerin stres ülseri oluşumunun ve gelişiminin önlenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar stres ülserlerinin esas olarak beyin-barsak peptidleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Hem bunların hem de diğer nöropeptidlerin etkileri, regüle ettikleri düşünülen beyin bölgelerine direkt mikroenjeksiyonları, intraserebroventriküler (i.c.v.) ya da intrasisternal (i.c.) enjeksiyonları ile ortaya çıkartılmaya çalışılmıştır.

Bazı nöropeptidler gastrik asit sekresyonunu artırır, bazıları ise inhibe ederler. İlginç bir şekilde bu sekretör ve antisekretör peptidlerin bazılarının çeşitli kimyasal ve psikodavranışsal faktörlerle oluşturulan gastrik ülserlere karşı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine dayanarak stres ülserlerinde koruyucu ve/veya tedavi edici etkisi olduğu düşünülen nöropeptidlerin tek tek açıklanması yararlı olacaktır.

Gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği gözlenen ilk nöropeptid olan nörotensinin bu etkisi sıçanlara i.c.v. enjeksiyonu ile gözlenmiştir²¹. Santral olarak uygulanan nörotensin stres ülserlerini önleyici etki göstermektedir ve bu sitoprotektif etkinin gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu ile değil prostaglandin sentezini artırarak ve dopaminerjik sistemi aktive ederek oluşturulduğu belirlenmiştir^{11,22}. Kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) stres sırasında vücudun biyolojik fonksiyonlarını adapte edici integratif özelliklere sahip bir regülatör olarak görev yaptığı açıklanmıştır²³. CRH i.c.v. enjekte edildiğinde stresin neden olduğu gastrik lezyonları azaltır ve bu etkisini hipotalamikohipofizer adrenal sistem aktivasyonu ile oluşturmaktadır²⁴. Ayrıca i.c.v. CRH gastrik sekresyonu inhibe etmektedir²⁵. CRH ile sinerjik olan arginin vazopressin (AVP)'nin etkisi de hipotalamikohipofizer adrenal sistem ile ilişkilidir²⁶. Hem periferik hem de santral olarak uygulandığında gastrik asit sekresyonunu azalttığı gözlenmiştir²⁷. AVP eksikliği olan Brattleboro herediter diabetes insipiduslu sıçanlarda stres ülserlerine yatkınlık normal sıçanlardankinden daha fazla bulunmuştur²⁸. AVP'nin stres ülseri üzerine olan etkileri ile ilgili birbirine zıt bilgiler bulunmaktadır, ancak hem santral hem de periferik olarak uygulanan AVP'nin stres ülserlerini azalttığı ve bu etkisini V₁ reseptörleri yoluyla oluşturduğu gözlenmiştir^{29,30}.

Stres Ülseri ve Nöropeptidler

Gastrointestinal sistem aktivitelerinde genel olarak inhibitör etkiye sahip bir nöropeptid olan somatostatinin asit sekresyonunu inhibe edici, mukus yapımını artırıcı ve PGE₂ sentezini artırıcı etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{31,32}. Bunlarla uyumlu olarak somatostatin ve analogu olan octreotide'in stresin neden olduğu mukozal hasarı azalttığı ve bu etkide mediatör olarak prostaglandinlerin rol oynadığı saptanmıştır^{32,33}. Gastrik asit sekresyonunu inhibe eden çeşitli maddelerin somatostatin sekresyonunu artırarak etki gösterdikleri düşünülmektedir. İlginç olarak gastrin ve analoglarının vagal kolinerjik aktivite yoluyla gastrik asit sekresyonunu artırıyor olmalarına karşın gastrik mukozal defans mekanizmalarını da artırdıkları belirlenmiştir. Gastrinin özellikle etanolle oluşturulan gastrik hasarlardaki gastroprotektif etkisinin PGE₂ ve NO yoluyla oluşturulduğu ve afferent nöronların bu etkiye dahil olmadığı ileri sürülmüştür³⁴. Aksine bu etkiye afferent nöronların, CGRP ve NO'nun iştirak ettiğini ileri süren araştırmalar vardır³⁵. Bombesin ve bombesin benzeri peptidlerin (gastrin serbestleştirici peptid- GRP, alytesin, ranatensin, litorin gibi) serebrospinal sıvıya enjekte edildiklerinde gastrik asit sekresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir³⁶. Bombesin ve bombesin benzeri peptidlerin CRH ve AVP gibi bir "stres hormonu" olduğu ve stresle oluşturulan fizyolojik değişikliklerin bir kısmı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bu etkilerinin CRH ve/veya AVP nöronlarının aktivasyonu ile oluşturulduğu ileri sürülmüştür³⁷. Ayrıca bombesinin endojen gastrin salınımını artırarak mukozal defansda rol oynadığı ve bu etkinin NO sentez inhibisyonuyla önlendiği gösterilmiştir³⁸.

Stres ülserlerini inhibe ettiği gösterilen diğer bir peptid grubu opioid peptidlerdir^{39,40}. Endojen opioidler stres sırasında salıverilerek stresin patolojik etkilerini azaltmaktadırlar³⁹. Bu etkileri hem santral hem de periferik olarak uygulandıklarında gösterilmiştir. Ayrıca i.c.v. ve intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonları gastrik asit sekresyonunu azaltmış, i.p. enjeksiyonları aynı zamanda gastrik mukozada prostaglandin üretimini artırmıştır⁴⁰.

Nöropeptid Y hem i.c.v. hem de i.v. uygulandığında gastrik asit sekresyonunu inhibe etmekte ve stresle oluşturulan gastrik lezyonları azaltmaktadır⁴¹. Santral nöropeptid Y'nin mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırıcı etkisi de bulunmaktadır ve böylece defansif komponentleri etkileyerek ve en az bir agresif faktörü yani asit çıkışıını inhibe ederek etki gösterdiği ileri sürülmüştür⁴².

CGRP çeşitli ülser modellerinde antisekretör ve antiülser etkiler göstermektedir ve bu etkilerini kısmen somatostatin yoluyla oluşturduğu ileri sürülmüştür⁴³. CGRP gastrik ülserlere karşı lokal defans mekanizmasına dahil olan kapsaisine sensitif nöronlarda bulunan bir peptiddir. Aynı şekilde P maddesi ve nörokinin A adı verilen taşıkininlerin de bu nöronlarda bulunduğu ve bu nöropeptidlerin gastroprotektif etkilerinin mukozal kan akımına bağlı olduğu belirtilmiştir^{17,19}. Yapısal olarak CGRP'e benzeyen ve onunla aynı biyolojik etkileri oluşturan, son yıllarda fark edilen bir nöropeptid olan amylinin periferik ve santral olarak uygulandığında çeşitli deneysel ülser modellerinde inhibitör etkiye sahip

olduğu gösterilmiştir. Amylin gastroprotektif etkisini CGRP ile aynı reseptör aktivasyonu ile yapmaktadır ve bu nedenle, etkinin kapsaisine-sensitif nöronlarla oluşturulduğu, kısmen de dopaminerjik ve parasempatik sistemin bu etkiye aracılık ettiği ileri sürülmüştür^{44,45}. Amylin gastrik asit sekresyonunu inhibe etmekte ve gastrik motiliteyi de azaltmaktadır⁴⁶.

Son yıllarda ilgi çeken bir diğer peptid, glukagon-benzeri peptidler grubunun üyesi olan glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1)'dir. Esas olarak insülin sekresyonunu artırıcı etkisi nedeniyle tip-II diyabette tedavi edici potansiyel bir ajan olduğu ileri sürülen GLP-1 gastrik motilite ve asit sekresyonunu inhibe etmektedir^{47,48}. GLP-1'in gastrik fonksiyonlardaki inhibitör etkilerinin santral sinir sistemi ve kapsaisine-sensitif afferentlerle oluşturulduğu ileri sürülmüştür⁴⁸. Ayrıca GLP-1 içeren nöronların bazı deneysel stres modellerinde aktive olduğu ve hipotalamik stres cevaplarına kısmen dahil olabileceği ileri sürülmektedir⁴⁹.

Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)'un stresin neden olduğu gastrik erozyonların gelişiminde rolü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir^{50,51}. TRH antiserumu i.c.v. uygulandığında stres nedeni ülser gelişimini inhibe etmekte ve TRH'un stres ülseri gelişimindeki etkisinin kolinerjik mekanizmalarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir⁵¹. Ancak bazı çalışmalarda i.c.v. TRH'un düşük dozlarının etanolle oluşturulan gastrik hasarlarda mukozal direnci artırdığı ve gastroprotektif olduğu belirtilmiştir⁵². İntrasisternal enjekte edildiğinde gastrik fonksiyonlarda TRH'a benzer etkiler oluşturduğu gözlenen diğer bir peptid, peptid YY (PYY)'dir⁵³.

Kolesistokinin (CCK) de gastrik mukozal direncin devamlılığında fizyolojik öneme sahip bir peptiddir ve deneysel olarak oluşturulan çeşitli hayvan modellerinde akut hasara karşı gastrik mukozayı koruduğu ileri sürülmüştür^{54,55}. Bu etkinin CCK-A reseptörlerinin aktivasyonu ile ve somatostatinin gastrik lümene salınımının artmasıyla beraber olduğu kabul edilmiştir⁵⁴. Son yıllarda ilgi çeken, esas olarak yiyecek alımının kontrolünde önemli olduğu düşünülen bir nöropeptid olan leptinin mideden kolesistokinin etkisiyle salıverildiği ve bazı ajanlara karşı gastrik defansa neden olduğu yayınlanmıştır. Bu etki CCK-B reseptörlerine, vagal aktivite ve duysal sinirlere bağlıdır ve hiperemi muhtemelen NO ile oluşturulmaktadır⁵⁶.

Şüphesiz ki nöropeptidlerle stres ülseri arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayabilmek için çok daha fazla araştırmaya gerek bulunmaktadır. Ancak çeşitli nöropeptidlerin stres ülseri patogenezinde önemli rolü olduğunun gösterilmesi ile bu nöropeptidlerin klinikte stres ülserlerinin tedavisinde alternatif bir yaklaşım sağlayabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. David CH: Etiology and pathology of peptic ulcer, in Henry L, Bockus MD (ed): Gastroenterology. W.B. Saunders Company, 1974, pp 579-600.

2. Cushing H: Peptic ulcer and the interbrain. *Surg Gynecol Obstet.* 5: 1-34, 1932.
3. Brodie DA: Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. *Gastroenterology.* 43:107-109, 1962.
4. Szabo S, Cho CH: Animals models for studying the role of eicosanoid in ulcer disease, in Hillier K (ed): *Eicosanoids and the gastrointestinal tract.* Lancaster: MTP Press Ltd., 1988, pp75-102.
5. Miller TA: Mechanisms of stress- related mucosal damage. *Am J Med.* 83 (supl 6A): 8-14, 1987.
6. Shrock CJ, Rees WDW: Overview of gastroduodenal mucosal protection. *Am J Med.* 84 (supl 2A): 25-34, 1988.
7. Goldman H, Rosoff CB: Pathogenesis of acute gastric stress ulcer. *Am J Pathol.* 52: 227-243, 1968.
8. Cho CH, Koo MWL, Garg GP, Ogle CW: Stress-induced gastric ulceration: Its aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 27: 257-262, 1992.
9. Guth PH: Gastric blood flow in restraint stress. *Am J Dig Dis.* 17: 807-813, 1972.
10. Whittle BJR: Protective mechanisms of the gastric mucosa, in Gustavsson S, Kumar D, Graham DY (ed): *The stomach.* New York: Churchill Livingstone, 1992, pp 81-101.
11. Hernandez DE, Stanley DA, Melvin JA, Prange AJ: Role of brain neurotransmitters on neurotensin-induced gastric cytoprotection. *Pharmacol Biochem Behav.* 22:509-513, 1985.
12. Selye H: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 138: 32-36, 1936.
13. Krieger DT: Brain peptides: What, where, and why. *Science.* 222: 975-985, 1983.
14. Diz DI, Barnes KL, Ferrario CM: Functional characteristics of neuropeptides in the dorsal medulla oblongata and vagus nerve. *Fed Proc.* 46: 30-35, 1987.
15. Polak JM, Bloom SR: Neuropeptides of the gut: A newly discovered major control system. *World J Surg.* 3: 393-406, 1979.
16. Mulvihill SJ, Debas HT: Regulatory peptides of the gut, in Greenspan FS, Strewler GJ (ed): *Basic and Clinical Endocrinology* (5. Edition). Stamford: Appleton and Lange, 1997, pp 575-591.
17. Holzer P: Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology.* 114: 823-839, 1998.
18. Holzer P, Pabst MA: Visceral afferent neurons: Role in gastric mucosal protection. *News in Physiol Sci.* 14(5): 201-206, 1999.
19. Ehrlich K, Plate S, Stroff T, Gretzer B, Respondek M, Peskar BM: Peptidergic and cholinergic neurons and mediators in peptone-induced gastroprotection: role of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol.* 274 (37): G955-G964, 1998.
20. Tepperman BL, Whittle BJR: Endogenous nitric oxide and sensory neuropeptides interact in the modulation of the rat gastric microcirculation. *Br J Pharmacol.* 105(1): 171-175, 1992.
21. Osumi Y, Nagasaka Y, Fu WLH, Fujiwara M: Inhibition of gastric acid secretion and mucosal blood flow induced by intraventricularly applied neurotensin in rats. *Life Sci.* 23: 2275-2280, 1978.
22. Kauffman GL: Stress, the brain, and the gastric mucosa. *Am J Surg.* 174: 271-275, 1997.
23. Axelrod J, Reisine TD: Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 224: 452-459, 1984.
24. Shibasaki T, Yamauchi N, Hotta M, et al.: Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats. *Life Sci.* 47:925-932, 1990.
25. Tache Y, Goto Y, Guinon M, et al.: Inhibition of gastric acid secretion in rats and dogs by corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology.* 86: 281-286, 1984.
26. Rivier C, Vale W: Neuroendocrine interaction between corticotropin releasing factor and vasopressin on adrenocorticotrophic hormone secretion in the rat, in Schrier RW (ed): *Vasopressin.* New York. Raven 1985, pp 181-188.
27. Caltabiano S, Brennan FT, Kinter LB: In vitro inhibition of gastric acid secretion by vasopressin. *Eur J Pharmacol.* 139: 281-286, 1987.
28. Honda K, Fukuda S, Ishikawa S, et al.: Role of endogenous vasopressin in development of gastric ulcer induced by restraint and water immersion. *Am J Physiol.* 266(35): R1448-R1453, 1994.
29. İşbil-Büyükçöşkun N, Özlük K: Şıçanlarda strese bağıli gastrik mukozal hasarda intraperitoneal olarak uygulanan vazopressinin etkisi. *Turk J Gastroenterol.* 9(4): 331-334, 1998.
30. İşbil-Büyükçöşkun N, Özlük K: Role of intracerebroventricular vasopressin in the development of stress-induced gastric lesions in rats. *Physiol Res.* 48: 451-455, 1999.
31. Jenkins SA, Taylor BA, Nott DM, et al.: Manegment of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide a report of few case. *Gut.* 33: 404-407, 1992.
32. Johanssen C, Aly A: Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. *Wur J Clin Invest.* 12: 37-39, 1982.
33. Ligumsky M, Goto Y, Debas H, Yamada T: Prostaglandins mediate inhibition of gastric acid secretion by somatostatin in the rat. *Science.* 219: 301-303, 1983.
34. Konturek SJ, Brzozowski T, Bielanski W, Schally AV: Role of endogenous gastrin in gastroprotection. *Eur J Pharmacol.* 278:203-212, 1995.
35. Stroff T, Plate S, Respondek M, Muller KM, Peskar BM: Protection by gastrin in the rat stomach involves afferent neurons, calcitonin gene-related peptide, and nitric oxide. *Gastroenterology.* 109(1): 89-97, 1995.
36. Guglietta A, Strunk CL, Irons BJ, Lazarus LH: Central neuromodulation of gastric acid secretion by bombesin-like peptides. *Peptides.* 6(suppl.3): 75-81, 1985.
37. Merali Z, Kent P, Anisman H: Role of bombesin-related peptides in the mediation or integration of the stress response. *Cell Mol Life Sci.* 59(2): 272-287, 2002.
38. Castaneda AA, Kim YS, Chang LK, Cui Y, Mercer DW: Nitric oxide synthase inhibition negates bombesin-induced gastroprotection. *Surgery.* 128(3): 422-428, 2000.
39. Glavin GB: Effects of morphine and naloxone on restraint-stress ulcers in rats. *Pharmacology.* 31(1): 57-60, 1985.
40. Ferri S, Arrigo-Reina R, Candeletti S, et al.: Central and peripheral sites of action for the protective effect of opioids of the rat stomach. *Pharmacol Res Commun.* 15(4): 409-418, 1983.
41. Penner SB, Smyth DD, Glavin GB: Effects of neuropeptide Y and [Leu³¹, Pro³⁴] neuropeptide Y on experimental gastric lesion formation and gastric secretion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 266(1): 339-343, 1993.
42. Geoghegan J, Lawson D, Pappas T: Intracerebroventricular neuropeptide Y increases meal-stimulated gastric acid and pancreatic bicarbonate. *Gastroenterology.* 98:A495, 1990.
43. Clementi G, Amico-Roxas M, Caruso A, Cutuli VMC, Maugeri S, Prato A: Protective effects of calcitonin gene-related peptide in different experimental models of gastric ulcers. *Eur J Pharmacol.* 238: 101-104, 1993.
44. Clementi G, Caruso A, Cutuli VMC, Prato A, Bernardis E, Amico-Roxas M: Effect of amylin in various experimental models of gastric ulcer. *Eur J Pharmacol.* 332(2): 209-213, 1997.
45. Guidobono F, Pagani F, Sibilia V, Sogliano A, Rapetti D, Netti C: The role of sensory neurons in the antiulcer effect of centrally injected amylin in rat. *Peptides.* 21: 1537-1541, 2000.
46. Guidobono F, Coluzzi M, Pagani F, Pecile A, Netti C: Amylin given by central and peripheral routes inhibits acid gastric secretion. *Peptides.* 15: 699-702, 1994.
47. Gutniak M, Qrskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S: Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 326: 1316-1322, 1992.
48. Meryüz N, Yeğen BÇ, Bozkurt A, Cokun T, Villanueva-Penacarrillo ML, Ulusoy NB: Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol.* 273(4):G920-G927, 1997.

Stres Ülseri ve Nöropeptidler

49. Rinaman L: Interoceptive stress activates glucagon-like peptide-1 neurons that project to the hypothalamus. *Am J Physiol.* 46: R582-R590, 1999.
50. Uchida K, Mitsuma T, Morise K, et al.: The role of thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the pathogenesis of water-immersion stress in rats- inhibition of TRH release from the stomach by atropine, ranitidine or omeprazol. *Gastroenterol Jpn.* 28(1): 1-9, 1993.
51. Basso N, Bagarani M, Pekary AE, Genco A, Materia A: Role of thyrotropin-releasing hormone in stress ulcer formation in the rat. *Dig Dis Sci.* 33(7): 819-823, 1988.
52. Chi J, Kemerer J, Stephens RLJ: 5-HT in DVC: disparate effect on TRH analogue-stimulated gastric acid secretion, motility, and cytoprotection. *Am J Physiol.* 241(40): R368-R372, 1996.
53. Yang H, Kawakubo K, Tache Y: Intracisternal PYY increases gastric mucosal resistance: role of cholinergic, CGRP, and NO pathways. *Am J Physiol.* 277(3): G555-G562, 1999.
54. Konturek JW, Hengst K, Konturek SJ, Sito E, Stachura J, Domschke W: Physiological role of cholecystokinin in gastroprotection in humans. *Am J Gastroenterol.* 93(12): 2385-2390, 1998.
55. Cross JM, Chang L, Mercer DW: Effects of cholecystokinin on gastric injury and gastric mucosal blood flow. *J Gastrointest Surg.* 2(2): 198-206, 1998.
56. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielanski W, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecien S, Hahn EG: Central leptin and cholecystokinin in gastroprotection against ethanol-induced damage. *Digestion.* 62(2-3): 126-142, 2000.