

Stres Ülseri

Naciye İşbil*, Kasım Özlük**

ÖZET. Stres ülserlerinin patofizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmasına rağmen, hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu derlemede büyük streslere karşı organizmanın bir cevabı olarak ortaya çıkan ülserler hakkındaki temel bilgiler ve gelişmeler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler .Stres ülseri.

Stress Ulcer

SUMMARY. Although different theories have been noticed about pathophysiology of stress ulcer, it is not exactly defined yet. In this article, we observed basic concepts and developments about ulcers which developed multifactorial mechanisms into the organism against to the severe stress.

Key Words .Stress ulcer.

Stres ülserlerinin ilk olarak Celsus çağında sa-
vaşlarda görüldüğü bildirilmiştir¹. 1823'de J.
Swan adlı araştırmacı ilk klinik vakayı tanımla-
mıştır. Buna 1839'da Cooper ve 1840'da
Lang'ın yayınları izlemiştir. 1842'de Curling yan-
ıklardan sonra gelişen akut gastroduodenal
ülseri tanımlamıştır². 1867'de Billroth post-
operatif dönemde sepsis nedeniyle gelişen ilk
olguyu bildirmiştir. 1932'de Cushing, santral sinir
sistemi ve hipotalamus lezyonlarında gelişen
akut gastrointestinal ülserler üzerinde ilk maka-
leyi yayınlamıştır³. 1948'de Selye, stres anlamını
ve genel adaptasyon sendromunu tanımlayarak
stres ülserlerinin anlaşılmasında büyük aşama
yapmış ve yeni bir dönem açmıştır. Selye stresin
üç özelliğini tanımlamıştır⁴. Bunlar;

- 1- Adrenal bezlerin büyümesi,
- 2- Lenf düğümleri, timus ve dalağın atrofişi,
- 3- Gastrointestinal kanalda erozyonlar veya akut ülserlerdir.

Akut gastrik mukozal hasarlar ve ülserler; "akut
eroziv gastrit", "akut hemorajik gastrit", "Cushing
ülseri", "akut peptik ülser" ve "stres ülseri" olarak

çeşitli şekillerde isimlendirilir. Böylece stres
ülseri adı, çok yönlü gastrik erozyonları veya çe-
şitli başka sebeplerle stresde kalan hastalarda
görülen ülserleri tanımlamaktadır. Patolojik ola-
rak gastroduodenal erozyon, muskularis muko-
zaya penetre olmayan mukozal defekt ile
sınırlanmaktadır⁵.

Stres ülserleri, vakaların çoğunda midede
lokalize olmaktadır. Bir çok vakada ülser sayısı
değişik olmakla beraber, bazılarında ülser yerine
peteşiel kanamalar ve ekimozlar görülür. Stres
ülserlerinde delinmeye oldukça az rastlan-
maktadır (% 0.7)⁶. Stres nedenli gastrointestinal
kanama, klinik olarak da gözlenen bir olaydır⁷.
Mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış
olmasına rağmen, bilgiler stres ülser pato-
genезinin multifaktöriyel olduğunu destek-
lemektedir. Stres ülserleri genellikle şiddetli
travma, yanık, cerrahi operasyonlar, infeksi-
yonlar, solunum güçlüğü, hipotansiyon ve
sarılık nedeniyle gelişen strese bağlı olarak ya
da bazı ilaçların alınması sonucunda meydana
gelir⁵.

* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

** Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Stres ülserini oluşturan esas faktörler olarak gastrik hipersekresyon⁸, gastrik mukozal permeabilitenin artması⁹ ve mukozal iskemiye neden olan gastrik mukozal kan akımının azalması¹⁰ kabul edilmektedir. Gastrik ülserle birlikte olan asit sekresyonundaki artış, stres altındaki hayvanlarda da gözlenmiştir¹¹. Stres sırasında vagustaki hiperaktivite ve direkt elektriksel vagal stimülasyon, sıçanlarda asit sekresyonunu artırır¹². Bununla beraber, stres şartlarında asit sekresyonunda azalma gözleyen araştırmacılar da vardır¹³. Ancak gastrik asit sekresyonunun, stres nedenli gastrik ülser oluşumunun asıl nedeni olmadığı ve sadece izin verici bir rol oynadığı sanılmaktadır¹⁴.

Stresin diğer bir etkisi, mast hücre degranülasyonudur¹⁵. Rasanen ve Hirvanen, elektriksel vagal stimülasyonun gastrointestinal kanalda mast hücrelerini degranüle ettiğini ve asit sekresyonunu önemli derecede arttırdığını göstermişlerdir¹⁶. Bazı araştırmacılar, vagal yollu mast hücre degranülasyonunun, sıçanlarda stres nedenli gastrik ülserin esas nedeni olduğunu ileri sürerler¹⁷. Mast hücrelerinden salınan histamin, histamin-reseptör aktivasyonu yoluyla lokal gastrik kan akımına zarar verir¹⁸. Deneysel çalışmalar, mukozal kan akımının gastrik ülser patogenezinde önemli rol oynadığını belirtmektedir. Pek çok araştırmacı, stres ülseri oluşumunda gastrik mukozal iskeminin esas faktör olduğunu düşünmektedir^{10,19}. Margaretten ve McKay²⁰ ile Sharnoff²¹, gastrik duvar iskemisine katkıda bulunan faktör olarak trombus oluşumunu ileri sürmüşlerdir. Bazıları ise gastrik duvar mast hücre degranülasyonu ve gastrik ülser arasında ilişki olmadığı görüşünü savunmaktadırlar²².

Stres ülserlerinin etyolojisinde hipotalamusun önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Anterior ve posterior hipotalamusun direkt elektriksel stimülasyonu, peptik ülser ve gastrik sekresyona neden olmaktadır²³. Nishizaki ve Vatanabe²⁴, anterior hipotalamusun parasempatik impulsların orijini olabileceğini, posterior hipotalamusun ise sempatik deşarjla ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. İnatom ve ark.²⁵ tarafından stres ülserlerinin gelişimi için olası üç yol öne sürülmektedir;

- 1- Anterior hipotalamo-vagal sistem,
- 2- Posterior hipotalamo-sempatik aks,
- 3- Posterior hipotalamo-hipofiz-adrenal sistem.

Otonom sinir sisteminin kolinerjik bölümünün cerrahi ya da farmakolojik blokajı strese bağlı ülserlerin ortaya çıkmasını önlemektedir²⁶. Adre-

nerjik bölümünün ise strese bağlı ülser etyoloji ve patogenezindeki yeri kesinlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar simpatoadrenerjik sistemin, stres nedenli ülserlerin gelişiminde koruyucu rolü olabileceğine dair bulgular elde etmişlerdir²⁷. Katekolomin reseptörlerinin direkt uyarılması ya da periferik sempatik deşarjın artması yoluyla indirekt aktivasyon strese bağlı gastrik ülserlerde iyi yönde etki göstermektedir^{27,28}.

Gastrik ülser patogenezinde adrenaller ve mide arasında bir ilişki olduğu ve gastrik ülser insidansındaki artışın, adrenokortikal aktivitedeki artışla orantılı olduğu belirtilmektedir. Stres stimulusunun gastrik etkisinin hipotalamo-hipofiz-adrenal korteks yoluyla olduğu ileri sürülmüştür. Stres hipotalamustan kortikotropik serbestleştirici faktörün (CRF) salınımını arttırarak, anterior hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal korteksten glukokortikoidlerin sekresyonunu arttırmaktadır. Glukokortikoidler de mideye ulaşıp asit ile pepsin sekresyonunu stimüle etmektedirler. Buna karşıt olan görüş ise; adrenalektominin, hipotalamo-hipofiz-adrenal sisteminin glukokortikoid negatif-feedback regülasyonunu ortadan kaldırmasıdır. Adrenalektomi, CRF ve ACTH'nin sentez ve salınımında artışa ve onların etkilerinin artmasına neden olmaktadır²⁹. CRF'nin ülser oluşumunda koruyucu etkisi olduğu düşünülmekte ve adrenalektomi nedeniyle artan CRF'nin stres nedenli gastrik ülser gelişiminde koruyucu etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir³⁰. Adrenalektominin stres ülserine etkisi ile ilgili literatür bilgileri uyumlu değildir. Bu durum deneylerde farklı prosedürler kullanılmasına ve farklı türlerle çalışılmasına bağlanmaktadır³¹.

Yard. Doç. Dr. Naciye İŞBİL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloj ABD
Tel: (0224) 442 82 00 / 21147
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Kirtley JR: The surgical management of stress ulcers. *Idem*. 169:801, 1969.
2. Curling TB: On acute ulceration of the duodenum in burn cases. *Med Clin Trans*. 25: 260, 1842.
3. Cushing H: Peptic ulcer and the interbrain. *S.G.O.* 55:1, 1932.
4. Selye H: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 138: 32-36, 1936.
5. David CH Sun: Etiology and pathology of peptic ulcer, in Henry L. Bockus MD (ed): *Gastroenterology*. W.B. Saunders Company, 1974, pp. 579-600.

6. Crawford FA, Hamman JW, Shinleton WW: The stress ulcer syndrom, clinical and pathologic review. *Am J Surg.* 121: 644, 1971.
7. Fletcher DG, Harkins HN: Acute peptic ulcer as complication of major surgery, stress or trauma. *Surgery.* 36: 212-226, 1954.
8. Goldman H, Rosof CB: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *Am J Pathol* 52: 227-244, 1968.
9. Gordon MJ, Skillman JJ, Zervas NT, et al: Divergent nature of gastric mucosal permeability and gastric acid secretion in sickpatients with general surgical and neurosurgical disease. *Ann Surg.* 178: 285-294, 1973.
10. Guth PH: Gastric blood plow in restraint stress. *Am J Dig Dis.* 17: 807-813, 1972.
11. Brodie DA, Marshall RW, Moreno DM: Effect of restraint on gastric acidity in the rat. *Am J Physiol.* 202: 812-814, 1962.
12. Watanabe K: Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stress ulceration in rats. *Chem Pharm Bull.* 14: 101-107, 1966.
13. Gerety DC, Guth PH: Restraint induced gastric erosions: Role of acid back diffusion. *Am J Dig Dis.* 17: 1012-1018, 1972.
14. Nemeroff CB, Hernandez DE, Orlando RC, Prange AJ: Cytoprotective effect of centrally administered neurotensin on stress-induced gastric ulcers. *Am J Physiol.* 242: 342, 1982.
15. Schwartz JC: Gastric histamine in the pathogenesis of experimental ulcers, in Pfeiffer CJ (ed): *Peptic ulcer.* Copenhagen: Munksgaard, 1971, pp. 190-198.
16. Rasanen T, Hirvanen J: The effect of electrical stimulation of the vagus nerves on the mast cell in the rat gastric mucosa, in Gregor O, Riedl O (ed): *Modern gastroenterology.* Hew York: Raven Press, 1969, 76-79.
17. Rasanen T, Taskinen E: Reserpine and gastrointestinal mucosal mast cells. *Acta Physiol Scand.* 68: 360-364, 1966.
18. Main IHM, Whittle BJR: A study of the vascular and acid secretory responses of the rat gastric mucosa to histamine. *J Physiol.* 257: 407-428, 1976.
19. Piasecki CK, Thrasivoulou C: Spasm of gastric muscularis mucosae might play a key role in causing foçal mucosal ischemia and ulceration. An experimental study in guinea pigs. *Dig Dis Sci.* 38(7): 1183-1189, 1993.
20. Margaretten W, McKay DG: Thombotic ulceration of gastrointestinal tract. *Arch Intern Med.* 127:250-253, 1971.
21. Sharnoff JG, DeBlasio G, Rosenberg M, DeBlasio M: 'Stress' ulcers and heparin prophylaxis. *Br Med J.* 1: 444, 1972.
22. Guth PH: The role of the microcirculation and the mast cell in stress ulcer, in Pfeiffer CJ (ed): *Peptic ulcer.* Copenhagen: Munksgaard, 1971, pp. 221-236.
23. Feldman S, Behar AJ, Birnbaum D: Gastrik lesions following hypotolamic stimulation. *Arch Neurol.* 4: 308-317, 1961.
24. Nishizaki H, Watanabe Y: Influence of gastroduodenal devascularization on the prevention of experimental duodenal ulcers in animals, in Umeharas, Ito H(ed): *Advance experimental ulcer.* Tokyo: ICEU, 1982, 561-569.
25. Inatomi N, Ishihara Y, Okabe S: Effects of anti-ulcer agents on thermal-cortisone-induced ulcers in rats. *Jpn J Pharmacol.* 29: 486-488, 1979.
26. Gatón J, de la Gandara F, Velasco A: The role of the neurotransmitters acetylcholine and noradrenalin in the pathogenesis of stress ulcers. *Comp Biochem hysiol.* 106(1): 125, 1993.
27. Hernandez DE, Adcock JW, Nemeroff CB, Prange AJ: The role of the adrenal gland in cytoprotection against stress-induced gastric ulcers in rats. *J Neurosci Res.* 11: 193, 1984.
28. Hernandez DE, Nemeroff CB, Orlando RC, Prange AJ: The effect of centrally administered neuropeptides on the development of stress-induced gastric ulcers in rats. *J Neurosci Res.* 9: 145, 1983.
29. Birnberg NC, Lissitzky JC, Hinman M, Herbert E: Glucocorticoids regulate proopiomelanocortin gene exwpression in vivo at the level of transcription and secretion. *Proc Natl Acad Sci. USA* 80: 6982-6986, 1983.
30. 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.
31. Redei E, Pare WP, Aird F, Kluczynski J: Strain differences in hypothalamic-pituitary-adrenal activity and stress ulcer. *Am J Physiol.* 266: R353-R360, 1994.