

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. HALUK KİPER

**DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA HİSTAMİN STİMÜLASYONUNDAN
ÖNCE VE SONRA GASTRİK ASİT VE KAN GASTRİN DEĞERLERİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Dr. ENVER İHTİYAR

ESKİŞEHİR - 1987

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Doç.Dr.HALUK KİPER

DENEYSEL HEMORAJİK ŞOKTA HİSTAMİN STİMÜLASYONUNDAN
ÖNCE VE SONRA GASTRİK ASİT VE KAN GASTRİN DEĞERLERİ
(Deneysel çalışma)

UZMANLIK TEZİ
Dr.ENVER İHTİYAR

E S K İ Ş E H İ R - 1987

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1 - 2
GENEL BİLGİLER.....	3 - 16
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17 - 19
BULGULAR.....	20 - 30
TARTIŞMA.....	31 - 38
SONUÇ.....	39 - 40
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42 - 47

GİRİŞ

Kanama şoku hipovolemik şok tipleri içinde en çok görülenidir. Kanama şoku teriminden sağlıklı bir kişide fazla kan kaybı ile oluşan tablo anlaşılır. Cerrahi de kanama şokunun en sık nedenleri trafik kazaları, künt yada delici alet yaralanmaları, massif kanamaya neden olan malign veya benign hastalıklar, bazı cerrahi işlemler sırasında damar yaralanmalarıdır. Cerrahi kliniklerinde en sık görülen şok tipini de hipovolemik şok oluşturur¹. Kan kaybı sonucu hipovolemi olmakta ve doku perfüzyonu azalmaktadır. Meydana gelen hemodinamik, biyokimyasal ve histopatolojik değişimler kanamanın süratine, miktarına ve süresine bağlıdır^{2,3,4}.

Yukarıdaki kriterlere bağlı olmak şartı ile değişik organlarda meydana gelen biokimyasal ve histo-patolojik değişiklikler farklı olmaktadır.

Biz hemorajik şok sırasında mide asit sekresyonu ve kan gastrin düzeyini inceledik ve bu ölçümleri histamin stimülasyonundan sonra tekrarladık. Literatürde, şokta mide asit düzeyini inceleyen yayınlar bulunmaktadır³. Ancak taramamız sırasında histamin stimülasyonundan sonra midenin sekresyon durumunun ne olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Bu konuya açıklık getirmek amacıyla şok öncesinde ve şokta subcutan olarak verilen histaminden sonra midenin sekresyon durumunu total hacim olarak ve asit sekresyonu yönünden değerlendirirdik. Ayrıca şok öncesi, şok ve stimülasyondan sonraki serum gastrin değerlerini de inceledik.

GENEL BİLGİLER

Tarihsel gelişimi içerisinde çeşitli otörler tarafından değişik sınıflandırılan şokta, bugün için sıklıkla kullanılan sınıflandırmayı

- Hipovolemik şok (Hemorajik)
- Kardiyojenik şok
- Septik şok
- Vazojenik şok (Norojenik) olarak ifade edebiliriz

5, 6.

Şokun ilk devrelerinde organizmada görülen tüm değişiklikler, beyin ve kalp gibi hayati organlara yeterli kan gönderebilmeye yönelimdir. Gerek hayvanlarda kanatılarak yapılan deneylerde, gerekse insanlardaki hemorajik veya hipovolemik şoklarda dolayan kan hacmindeki azalma ile birlikte kalbe dönen kan hacmi de azalarak santral venöz basınçta, sağ atrial basınçta düşme olur, kalbe dönen kan miktarı azaldığı için dokulara giden kan hacmi de azalır^{7,8}. Bu sırada sempatik sistem etkisi ile venül ve arteriollerdeki vazokonstrüksiyon sonucu periferik dirençte artma olur⁹. Sempatik sinir sistemi aynı zamanda miyokard kontraksiyonunu da arttırır. Başlangıçta vazokonstrüksiyon hipoksiye en çok dirençli olan deri ve

böbrek gibi dokuları seçer. Böylece şokta klinik tablo meydana çıkar. Derideki vazokonstriksiyon sonucu deri solar, siyanotiktir. Santral sinir sistemine sempatik sistem etkisiyle hastada telaş, anksiyete gelişir. Ter bezlerinin sempatik stimülasyonu sonucu terleme, kan dolaşımının azalması soğukluk olur^{1,10}. Derideki soğukluk, solukluk ve ıslaklık hastanın kan basıncı ne olursa olsun hastada hipovolemi ve vazokonstriksiyonun olduğunu, doku perfüzyonunun azaldığını gösterir.

Sağlıklı bir kimsede dolaşan kan hacminin %15'i pulmoner sistemde, sistemik kan dolaşımının %60'ı da geniş venlerde bulunur. Venül ve arteriollerde olan vazokonstriksiyon vasküler kapasiteyi %10-20 azaltarak kalbe dönen kanı bu miktarda arttırır. Bu özellik kan hacminin %15-25 azalmasının sağlıklı bir şekilde tolere edilebileceğini izah eder. Vazokonstriksiyon yapan sempatik adrenal cevap, arkus aorta, karotis sinüsü, hipotalamus, adrenal medulla boyunca ve daha birçok yerlerde bulunan baroreseptörlerin uyarılması ile olur. Kan basıncı ister kalbe venöz dönüşün azalması ile (Kanama), ister kalp kuvvetinde azalma (Kardiyojenik şok), isterse vazodilatasyon sonucu kanın periferde toplanması ile olsun baroreseptörler uyarılır. Bu uyarı glossofaringeus ve vagus yolu ile sempatik sinir merkezlerine gidip oradan sürenallere uyarı gelerek epinefrin ve sempatik postganglionik sinir uçlarına etki ile norepinefrin sekresyonuna yol açar. Baroreseptörler şokta oluşan karışık hemodinamik değişiklikleri açıklıyabilmek için anatomik olarak varlıkları ispat edilememiş olan alfa ve beta reseptörler adı ile ikiye ayrılır⁹. Kan damarlarındaki alfa reseptörler sinir veya kanda oluşan katekolaminlerle kar-

şılaştınca vazokonstriksiyona neden olurlar. Beyinde hiç alfa reseptör yoktur. Kalpte ise çok azdır. Reseptörlerin en çok bulunduğu dokular hipoksiye en dayanıklı olan dokulardır. Beta reseptörler yalnız kanda oluşan katekolaminlerle uyarılır ve periferde çizgili kastaki arteriollerde vazodilatasyon, venlerde daralma yapar. Merkezde yani kalpte miyokard kasılmasını kuvvetlendirir ve süratini arttırır⁹. Norepinefrin daha çok alfa, izoproterenol beta, epinefrin ise hem alfa hemde beta reseptörleri uyarır⁹.

Sağlıklı, arteriel tansiyonu 120/80 mmHg civarında olan bir kimsede şok nedenlerinin birisi ile kan basıncının 80 mmHg nin altına düşmesi hastanın şoka girdiğini gösterir. Düşük tansiyona ek olarak nabızda zayıflama mevcuttur. Bu ise kalp atım hacminin düştüğünü gösterir¹¹.

Septik ve travmatik şokun erken devrelerinde hızlı ventilasyon nedeni ile hafif veya orta şiddette respiratuar alkalozis vardır. Metabolik asidoz ya hafiftir veya yoktur. Bu halde kısa zamanda fazla miktarda sodyumbikarbonat verilirse ionize kalsiyum seviyesi birden düşer, bu da kardiovasküler kollapsa neden olabilir¹².

Korkudan, endişeden ve endotoksin ve katekolaminlerin solunum merkezini uyarması nedeni ile solunum sürati iyice artar. Bu hiperventilasyon oldukça ağır respiratuar alkaloziye neden olur. Daha sonra dokularda yeterli dolaşım olmaması nedeni ile anaerobik metabolizma sonucu laktik asit toplanarak metabolik asidoz oluşur. Bu devrede eğer akciğerler azalan bikarbonatı dekompanse edemezlerse ağır asidoz gelişerek pH 7.20-7.25'e düşer, kardiovasküler ve metabolik fonksiyon-

ları güçleştirir. Diğer taraftan, hiperventilasyon fazla olursa, gelişen ağır respiratuar alkoloziz kalbe ve beyne giden kan miktarını azaltır¹³.

Vucudun, kan hacmini düzeltmeye çalışırken aldığı ilk tedbirlerden birisi böbreğe giden kanı azaltarak idrar miktarını azaltmak ve tübüler reabsorbsiyonu arttırmaktır^{1,5,10}.

Hipovolemi ve şok meydana gelince derhal intersiyel doku sıvısı vasküler yatağa sızmaya başlar. Sağlıklı genç bir kimsede ilk saatlerde bu sıvı sızması çok süratli, saatte 500-1000 cm³ olabilir. İntersiyel sıvı miktarı yarıya düşüncüye veya dolayan kan hacmi yeterli oluncaya kadar, sızma yavaşlıyarak devam eder¹².

İntersiyel dokuda sıvı dolaşıma geçerken hücrelerden de sıvı intersiyel dokuya geçer. Bu geçiş daha yavaş ve azdır. Saatte 50-200 cm³ ü geçmez. Tabii bu kadar az sıvı dolaşımın düzelmesine fazla yardım edemez ama subakut veya kronik kan ve sıvı kaybında çok önemli olabilir^{6,12,14}.

İskemiye dayanıklı dokulardaki vazokonstriksiyon, hayati önemi olan organlarda kan dolaşımını yeterli derecede tutmaya yarayabilir ama uzun sürerse dolaşımı azalmış dokularda harabiyet veya nekroza neden olur⁶. Şok ne kadar uzun sürerse ölen hücre sayısında o kadar çok olur. Ayrıca kan dolaşımı bozulan organlarda hücrelerdeki değişiklikler kapiller permeabilite artması, lizozomların parçalanması, vazoaktif maddelerin bilhassa kinin ve histaminin hücrelerden çıkmasına neden olur. Bu vazoaktif maddeler mikrosirkülasyondaki bozukluğu dahada arttırır¹⁵.

Kapillerlerdeki değişiklik ve harabiyet permeabilite-

lerini arttırır. Bunun sonucu protein ve sıvı, damar içinden intersisyel dokuya çıkar. Protein azalması onkotik basıncı düşürür, basıncın düşmeside sıvının damar dışına, dokulara sızmasına sebep olur. Kapillerden sızma hastada ödem yapar. Hipovolemiyi düzeltmek için verilen sıvı ödemi gittikçe arttırır, hastanın tansiyonu, santral venöz basıncı ve kalp atım hacmi çok az değişirken, hastanın kilosu artar^{16,17}.

İskemik, hipoksik, kimyasal ve fiziksel etkenler hücre zarının selektif permeabilite özelliğini yok eder. Bu nedenle potasyum hücreyi terkeder yerine sodyum girer. Su da sodyumu takip ettiği için intersisyel ve intravasküler sıvı hacmi azalır. Sıvının hasta hücrelere girmesi hücre dışı sıvısının azalmasına rağmen devam ederek hipovolemiyi arttırır¹³.

Şokun geç devrelerinde eritrositlerin kapillerlerde agregasyonu sonucu eritrosit hacminde ve dolayısıyla kan hacminde azalma olur. Şokun başlangıcındaki proksimal arteriollerde daralmadan dolayı dokularda iskemik anoksi gelişir, daha sonra arterioller açılır fakat post kapiller sfinkterlerde spazm devam ettiği için kan kapillerlerde birikir ve anoksi bu duraklamaya bağlı olarak devam eder. Şoklu hastada kan hacmini ölçmek imkanı olursa bu noktalar göz önüne tutularak efektif kan hacmi ona göre hesaplanmalıdır. Radioaktif Cr⁵¹ ile işaretlenmiş eritrositlerin post kapiller sfinkterlerde spazm ve kanın kapillerlerde birikmesi nedeni ile hızla dolaşım dışı kaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda dolaşım yavaşladığı için Cr⁵¹ ile işaretlenmiş eritrositler organizmaya daha yavaş dağılır. Yavaşlıyan kan akımı nedeni ile doku perfüzyonu bozulur, hele hipovolemi, kalp bozukluğu var ve kalp atım hacmi azalmış

ise perfüzyon dahada bozulacaktır^{16,17}.

Harabolmuş, hipoksik doku kapillerlerinde, trombosit agregasyonu dolaşımı güçleştirdiği gibi, emboli oluşarak akciğerlere veya karaciğere de gidebilir. Trombositler toplanınca mikrosirkülasyonun bir kısmı tıkanır, eritrosit ve fibrinin toplanması için çekirdek teşkil eder. Ayrıca vazoaaktif maddelerin, bilhassa serotoninin çıkmasına neden olur^{15,17,18}.

Harabolan hücre ve dokular, kininler ve histamin gibi vazoaaktif maddelerin çıkmasına neden olur. Normalde mast hücrelerinde antihistaminikler tarafından histamine dönüşmeleri önlenen prohistamin, harabolan veya anoksik hücrelerde histamin olarak ortaya çıkar. Harabolan hücrelerin lizozomlarından çıkan proteolitik enzimler kan dolaşımına geçer, inaktif kininogenleri aktif kinin'e çevirir. Bu kininler, bilhassa çok kuvvetli bir vazodilatatör olan bradikinin şokta olan vasküller değişikliklerden sorumlu olduğu bilinmektedir¹⁵.

Histamin ve gastrin gibi maddelerin mide sekresyonu üzerine etkilerinin başlıca dolaşım değişiklikleri husule getirecekmi yoksa parietal hücre üzerine doğrudan doğruya etki yapacakmı gösterdikleri henüz acıkça belli değildir. Mide sekresyonunun hızı, gerçekte mukoza kan akımı ile düz orantı şeklinde bir ilişki gösterir³. Yapılan bir çalışmada histamin infüzyonundan onbeş dakika sonra mideye gelen total kan miktarının üç kattan daha fazla arttığı bulunmuştur¹⁹.

Şok oluşturulan bir hayvanda üst gastro-intestinal sistemde bölgesel kan akımı incelendiğinde kanamadan 50 dakika sonra özofagus, korpus, antrum ve duodenumdaki total kan akımı siddetli bir şekilde azalmaktadır²⁰. Kanama süresince mu-

kozal kan akımındaki bu bozukluğa rağmen gastro-intestinal sistem mukozasında makroskopik değişiklikler pek görülmez. Şok oluşturulan hayvanlardan alınan kan tekrar hayvanlara verildiğinde özellikle korpustan mukozal kan akımının önemli ölçüde düzelmesine bağlı olarak bu bölgede yaygın peteşial kanama odakları görülebilir. Bu esnada özofagus, antrum ve duodenumdaki bozulan kan akımında düzelir. Müsküler tabakadaki akım durumu hemen daima kanama ve transfizyon süresince mukozal tabakadakine paraleldir²⁰.

Deneysel incelemelere ilaveten klinik olarakta hemorajik şokta hızla gastrik erezyon ve ülserasyonlar gelişmektedir. Karakteristik olarak bu tip mukozal hasarlar midenin proksimal kısmında nadiren özofagus, antrum yada duodenumda lokalize olmaya eğilimlidir.

Hemorajik şokta asit sekresyonu ve gastrik dokudaki kan akımı belirgin olarak azalmaktadır. Bu azalış fundus mukozasında antral mukozaya oranla daha belirgin olmaktadır. Retransfizyonla bölgesel kan akımı artmasına rağmen bu artış preşok sırasındaki seviyeye erişememektedir^{3,20}.

Son zamanlarda Menguy ve Masters gastrik mukozanın enerji metabolizmasında şok sırasında azalma göstermişlerdir. Ayrıca tam gastrik iskemide korpus ve fundusta antruma göre daha hızlı adenin nükleititlerin defosforilizasyonunun yapıldığı bunun için enerji defizitinin fundusta, antruma oranla daha fazla olduğu ve bunun sonucu olarakta stres ülserlerinin midenin proksimal bölgesini seçtiği aynı araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır^{21,22,23}.

Skillman ve arkadaşlarına göre hemorajik şokun kısa

periyodunda belirli kimyasal ajanlar aynı yolla gastrik mukozal bariyerde H iyon Back-Diffüzyonunu arttırmaktadırlar. Onlar akut stres ülserin patogeneğinde önemli rol oynayabilen, özellikle bozuk damar perfüzyonu varlığında, midenin bariyer fonksiyonunun bozulduğunu düşünmektedirler²⁰.

Slater ve arkadaşlarına göre transfizyondan sonra mide kan akımında artış otonom sinir sistemi aktivitesinin reduksiyonuna bağlıdır²⁰. Halbuki Womack arterio-venöz fistül ve mukozal kanama arasında yakın ilişkiyi düşünmektedir. Womack korpustan farklı olan duodenum ve antrumun submukozal damarlarının anastomoz ağı yönünden daha zengin olduğunu, hatta hafif mukozal laserasyonun kanamayla sonuçlanabileceğini özellikle aktif kanama süresince gözlemiştir²⁰.

Hemorajik şoku izliyen gastrik mukozadaki ard arda olan değişiklikler diğer araştırmacılar tarafındanda kaydedilmiştir²⁰. Harjola ve Sivula şok oluşturulan tavşanların in vivo incelenmesinde, önce vazokonstriksiyon, daha sonrada hemorajik lezyonlar meydana geldiğini gözlemişlerdir²⁰. Hemorajik şok oluşturulan domuzlarda Goodman ve Osborne lokal iskemiden peteşiyel ve sonuçta erezyona kadar çeşitli safhaları gözlediler²⁰. Şok ciddi travma ve sepsise giren hastalarda Lucas, Sugawa ve Walt kanamadan önce ve sonra aynı değişiklikleri gözlediler²⁰. Mukozal solgunluk ve hipereminin bulunduğu odakların hemen daima ilk önce midenin proksimalinde olduğunu 24 saatte peteşi ve erezyonlar, 48 saatte ise daha derin erezyonlar oluştuğunu izlediler. Bu lezyonlar korpus ve antrumun birleştiği yerin proksimalinde olmakta nadir olarak etrafa yayılmaktadır^{20,21,22,23,24,25,26,27}.

Bu araştırmaların gösterdiği gibi, Şoku izliyen karakteristik mukozal lezyonlar korpusta lokalizedir. Çünkü korpus iskemiye daha duyarlı olduğundan iskemi korpusu özellikle seer^{3,20,28,29}.Büyük kapiller defektin veya kanamadan sonra mukozal bozukluğa bağlı artmış olan kapiller permeabilitenin bir sonucu olarak aktif mukozal kanama korpusta başlıyabilir. Transfizyondan sonra kan akımı dzelinece daha önce hemoraji nedeniyle özellikle korpus ve fundusta oluşan mukoza defektlerinden kanamanın başladığı dřnlmektedir²⁰.

Mukozal kan akımına karşılık muskularis tabakadaki kan akımının fizyopatolojisi henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Deneysel araştırmaların sonuçlarına göre mukozal kan akımı deney süresince total doku kan akımının takriben %90'ı civarındadır.Bu yüzden müsküler kan akımı değişiklikleri mukozal kan akımı değişikliklerinden daha az zararlı olmaktadır. Ayrıca müsküler tabakadaki dolayışım kanama ve kan transfizyonu süresince mukozal tabakadakine paraleldir²⁰.

Hemorajik Şok sırasında, lümen içinde asit bulunduğunda gastrik fundusun intramural pH sında derin bir düşüş meydana gelir. Nötral tampon ihtiva eden poşlardaki intramural pH daki düşüş asit ihtiva eden poşlardaki pH düşüşünden önemli derecede az olduğundan, pH da meydana gelen bu azalma tamamen sistemik asidoza yada laktik asit gibi asit metabolitlerin lokal toplanmasına bağlı değildir^{29,30,31}.Bu durum, lümen içinde asit bulunduğunda, intramural pH daki ilave düşüşün, lüminal H iyonunun mukoza içine diffizyonu sonucu oluştuğunu dřndrmektedir²⁹. Gerçekten de hemorajik Şok süresince ve özellikle Şoktan sonra fundik poşlar içindeki H iyonu-

nun net kaybolma hızında bir artış olduğu görülmektedir^{27,29}. Şok sırasında antral poşlardaki intramural pH da azalmaktadır ancak bu düşüş fundusa oranla önemli derecede az olmaktadır. Bu farkın nedenlerinden biriside tavşanlarda antral mukozanın asit'e permeabilitesinin daha düşük olmasıdır^{29,32,33}. Kiviliakso ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada fundik poşlardaki birim yüzey alanından absolute H iyonu kaybı, antral poşlardan iki kat daha fazla olmaktadır. Bununla beraber nötral tampon ihtiva eden poşlarla yapılan deneylerin verileri bazı endojen asitlerin toplanmasının şok sırasında fundik mukozanın daha büyük olan asidifikasyonuna yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan lüminal H iyonunun Back-Diffüzyonunun elimine edildiği durumlarda fundusta meydana gelen intramural pH azalmasının antrumda meydana gelenden önemli derecede fazla oluşunu izah etmek güçtür^{29,31}. Tavşanlarda en azından hemorajik şokun erken fazında laktik asit'in daha çok fundik mukozada toplanıyor gibi görüldüğünden bu pH azalmasının sebebi olabilir. Aynı zamanda daha önceden oluşmuş olupta parietal hücrelerde yada gastrik glantların derin kısımlarında biriken HCL'nin de hemorajik şok sırasında fundik mukozanın ilave asidifikasyonuna yardımcı olması mümkündür²⁹. Her ne kadar anestezi altındaki köpeklerde hemorajik şok sırasında antral kan akımının fundusunkine oranla daha az bozulabileceğini düşündüren bulgular var isede, tavşanlarda yapılan çalışmalar, antral mukozanın aşırı asidifikasyondan korunmasında bu mekanizmanın önemli bir rol oynadığını desteklememektedir^{25,26,27,28,29}.

Bu bulgular aralarında insan ve köpeklerinde bulundu-

ğu diğer türlerle mukayese edildiğinde tavşan gastrik mukozasının relatif olarak permeabl bir membran olduğu ortaya çıkmaktadır^{3,29,33,34}. Köpeklerde yapılan bir seri deneyde, köpek gastrik mukozasında da intramural pH da benzer bir düşüş görüldüğü ancak bunun meydana gelmesi için daha uzun bir süre gerektiği bulunmuştur^{29,33,34}. Bu bulgular tavşanlardaki 15-30 dakikalık sürenin aksine, köpeklerde akut gastrik ülserasyonların oluşması için bir kaç saat süren bir hipovolemik şok dönemine ihtiyaç olduğunu gösterir. Bununla birlikte lüminal sekresyona safra tuzları eklendiğinde köpek mukozası daha permeabl bir hale getirilmekte ve bir kez şok durumu elde edildikten sonra intramural pH da daha hızlı ve derin bir düşüş meydana gelmektedir. Bu mukozada şiddetli ülserasyonla birlikte^{3,29,33,34}. Köpeklerin çoğunda deneysel modellerle akut ülserasyonların oluşabilmesi için safra asitlerine yada diğer bariyer kırıcılarına ihtiyaç vardır^{33,34}.

Starlinger ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada H iyon Back-Diffüzyonunun tavşanlarda gastrik mukozal kan akımını etkilediği ve lüminal H iyon konsantrasyonu 80 mM ye doğru çıkarken gastrik mukozal kan akımında artmakta olduğu bunun ötesindeki değerlerde azalmakta olduğu gösterilmiştir³⁵. Back-Diffüzyon ile gastrik mukozal kan akımı arasındaki denge bir vazokonstriktör ajan veya yüksek lüminal H iyon ile bozulduğunda pH düşmekte ve gross ülserasyonlar oluşmaktadır³⁵.

Intramural pH'nın asit Back-Diffüzyonuyla meydana gelen gastrik mukozal asidozunun hassas bir indikatörü olduğu bilinmektedir^{29,30,31,35}.

Fundusta pH'nın 6.9 gibi kritik seviyelere düşmesi yüksek oranda ülserasyonla birlikte dir. Stümüle edilen ve istirahat halindeki midelerle yapılan deneylerde de akut ülserasyonların gelişmesinde Back-Diffüzyona uğrayan H iyon miktarının tek başına bir faktör olmadığı gösterilmiştir^{33,34,35}. Hidrojen iyon Back-Diffüzyonunun oluşturduğu gastrik mukozal kan akımındaki artışı doku asidifikasyonununmu yoksa vazoaaktif maddelerin lokal salınımının mı meydana getirdiği anlaşılammıştır³⁵. H iyonları muhtemelen Ca iyonu akımında değişiklikler meydana getirerek vasküler tonusu etkiler³⁵.

H iyon Back-Diffüzyonu arttığı zaman venöz kan akımında histamin gibi vazoaaktif maddelerin arttığı saptanmıştır. Bunun H iyonu Back-Diffüzyonu ile meydana gelen vazodilatasyondan kısmen sorumlu olabileceği Bruggeman ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür³⁵.

Starlinger ve arkadaşları H iyon Back-Diffüzyonu ile gastrik mukozal kan akımında meydana gelen artışın, mukozayı aşırı asidifikasyondan koruyan bir mekanizma olduğuna inanmaktadır³⁵. Bu mekanizma H iyonunu dilusyon tamponlama veya hızla ortadan uzaklaştırma şeklinde işleyebilir³⁵. Aşırı derecede H iyonunun Back-Diffüzyonu ile bu mekanizma yenilgiye uğradığı zaman staz ve o anda meydana gelen vazokonstriksiyon ile mukozada harabiyet meydana gelebilmektedir^{29,30,35}.

İnsan vücudunda asit salgılanmasını düzenleyen üç madde mevcuttur. Bunlar asetilkolin, gastrin ve histamindir. Bunlardan vagal uyarı (Asetilkolin ile olur) aynı zamanda hücredeki gastrin ve histaminin etkiliyeceği reseptörleri daha duyarlı hale getirir³⁶.

Gastrin midede pepsin ve intrinsik faktör salınımına orta derecede etkiliyken asit salgısı için güçlü bir uyarıcıdır. Gastrin salgılanması asit sekresyonunun gastrik fazında rol oynayan en önemli mekanizmadır. Yapılan araştırmalarda Santral sinir sistemi yaralanmasından sonra gastrin sekresyonunun arttığı, diğer yaralanmalarda böyle bir durumun olmadığı saptanmıştır³⁷. Santral sinir sistemi yaralanmasını takiben gastrin konsantrasyonu artması hiç değilse kısmen bu yaralanmadan sonra gastrik asit sekresyonundaki artışla açıklanabilir^{37,38,39}. Son zamanlarda GH-RIH'un insanda serum gastrin seviyesinin supresyonuna neden olduğu, köpeklerde ve kedilerde pentagastrin ve histamine gastrik sekresyon cevabını inhibe ettiği gösterilmiştir^{40,41,42}.

Code tarafından 1965 yılında yapılan bir çalışmada mide asit sekresyonunun uyarılmasında vagus ve gastrinin etkilerinin histamin üzerinden olduğu savunulmaktadır⁴³. Örneğin, gastrin hem mukozal histamin depolarını uyararak hemde mukozal histidin dekarboksilazı aktive ederek histamin salınımına yol açmakta ve salınan histamin parietal hücreyi uyarmaktadır^{43,44,45}. Buna karşılık bazı araştırmacılar gastrinin parietal hücreyi uyarmasının yanı sıra, histamin depoları ve histidin dekarboksilazı da aktive ettiğini, ancak fizyolojik koşullarda bunun asit salgısına etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir^{43,44,45}.

Mide kan akımının artışı tek başına asit salınımını arttırmasa da asit salgılanması için yeterli kan akımının olması gerekir. Asit cevabı arttıran histamin, gastrin ve asetilkolin, mide kan akımını da damar düz kasını etkiliyerek

veya lokal vazodilatatör maddelerin salınmasına yol açarak arttıırırlar. Sekretin, glukagon ve prostoglandinler asit salgılanmasını azaltırken mide kan akımını da yavaşlatırlar⁴⁶.

Ölçülen mide asiditesi, salgılanan total asit ile mukozadan geri diffüzyona uğrıyan asit arasındaki net farkı yansıtır. Sağlıklı insanlarda geri diffüzyon önemsiz düzeyde iken stres ülserinde mukoza bütünlüğü bozulduğu için bol miktarda H iyonu geri diffüzyona uğramaktadır⁴⁷. Bunun sonucunda mide duvarında H iyonları histamin ve vazoaktif aminlerin salınmasına yol açar. Böylece kapiller dilatasyon, ödem ve iskemi artarak ülser oluşumu hızlanır. Bunlara ek olarak H iyonları doğrudan enterik noronları uyararak yerel intramural refleksler aracılığı ile asit salgılanmasını, konjesyonu ve iskemiye arttırır. Pepsinojen salgısının artmasında zedelenmede rol oynar^{35,47}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp fakültesi genel cerrahi deney laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 18 ± 3 kg olan her iki cinsten 21 köpek kullanıldı. Köpekler kontrol ve deney olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu 8, deney grubu ise 9 köpekten oluştu. Deney esnasında ölen 4 köpek değerlendirilmeye alınmadı. Deney sonunda bütün köpekler öldürüldü. Köpekler 12 saat aç bırakılarak deney öncesi, 6 mg/kg İM olarak ketamin enjekte edildi⁴⁸. Ortalama 15 dakikada yeterli analjezi ve anestezi sağlandı. Operasyon süresince gerekli anestetik maddeyi verebilmek için sırt üstü pozisyonda yatan köpekte vena basilika mediana sinistra ya katater yerleştirildi⁴⁹. Operasyon süresince gerekli anestezi, 1000 cc %09 NaCl içine 2 gr pentotal (sodium thiopentone BP ABBOT) konularak hazırlanan solusyondan damla damla verilerek sağlandı. Arteriyel kan basıncını ölçmek için sağ femoral arterden aorta abdominalise kateter yerleştirildi. Femoral ven askıya alınarak hayvanları şoka sokmak için kan alınımında kullanıldı. Aorta abdominalise yerleştirilen kateter devamlı arteriyel kan basıncı ölçümü için cıvalı manometreye bağlandı.

Sırasıyla:

-Nabız ve KB (Kan basıncı) ölçümleri yapıldı.

-Gastrin düzeyini saptamak için yeterli miktarda kan örneği alındı.

Daha sonra bütün hayvanlara bölge temizliği yapıldıktan sonra orta hat kesisi ile karına girildi.Kontrol grubunda pilor bağlandıktan sonra mide suyu toplamak için gastrostomi yapıldı.Mide içeriği boşaltıldı ve mide 25-30 cc SF ile yıkandı. Onbeş dakika aralarla bir saat müddetle mide suyu toplandı. Linossier metodu ile total ve serbest asit tayini yapıldı⁵⁰. Daha sonra subcutan olarak 0.01 mg/kg Histamin verildi⁵¹.Histamin verildikten 10 dakika sonra 1 saat müddetle 15 dakikada bir mide suyu sekresyonu toplanarak total asidite ve serbest asidite tayini yapıldı, histamin enjeksiyonundan sonra 15 ve 30'uncu dakikalarda kanda gastrin düzeyini belirlemek için yeterli kan numunesi alındı.

Deney grubunda midenin hazırlanması, asit ve gastrin tayinleri kontrol grubundaki gibi yapıldıktan sonra total kan volümü vucut ağırlığının %7 si olarak kabul edilen köpekler kan basınçları 30 mmHg nin altına düşecek şekilde kanatıldı. Şokta 1 saat müddetle her 15 dakikada bir mide suyu toplanıp total ve serbest asit tayini yapıldı.Şokta geçen 1 saatin sonunda gastrin tayini için kan örneği alındıktan sonra subcutan olarak 0.01 mg/kg histamin yapıldı ve histamin yapıldıktan 10 dakika sonra 1 saat müddetle mide suyu toplanıp total ve serbest asit tayini yapıldı.Stimülasyondan 15 ve 30 dakika sonra kanda gastrin düzeyini ölçmek için kan örneği alındı. Toplanmış olan tüm kan örnekleri santrifüje edilip

serumları ayrıldıktan sonra bu serumlardan hematoloji laboratuvarında Radioimmunoassay yöntemi ile gastrin düzeyleri ölçüldü.

Değerlendirmeler Anadolu üniversitesi Tıp fakültesi istatistik bölümünde iki yönlü varyans analizi yöntemine göre yapılmıştır⁵².

BULGULAR

Kontrol grubunda mide suyu sekresyon miktarları TABLO-1 de gösterilmiştir. Buna göre histamin verilmeden önce mide suyu sekresyon miktarı ortalama 16.13 cc iken histamin verildikten sonra toplanan 1 saatlik mide suyu sekresyonu ortalama 46.62 cc dir. Bu fark istatistik olarakta önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

TABLO-1 Kontrol grubunda mide suyu sekresyon miktarları

	Bir saatlim mide suyu sekresyunu	Histamin verildikten sonra bir saatlik mide suyu sekresyonu
1	19 cc	62 cc
2	8 cc	20 cc
3	11 cc	34 cc
4	9 cc	36 cc
5	26 cc	110 cc
6	16 cc	70 cc
7	19 cc	36 cc
8	21.1 cc	5 cc
ort.	16.13 cc	46.62 cc

Stimülasyondan sonra total ve serbest asit miktarları stimülasyon öncesine göre artmıştır (TABLO-2) (TABLO-3). Stimü-

lasyon öncesi total asit miktarı ortalama 71.41 mEq/lt iken stimülasyondan sonra ortalama total asit miktarı 87.41 mEq/lt

TABLO-2 Kontrol grubunda total asit miktarları

	Bazal şartlarda total asit mik. mEq/lt	Histamin stimü. sonra tot.asit. mEq/lt
1	70	80.6
2	84.4	112.6
3	76.2	98.8
4	61.6	88.4
5	53.2	105.6
6	57	80.8
7	87.6	113.2
8	81.3	19.14
ort.	71.41	87.41

TABLO-3 Kontrol grubunda serbest asit miktarları

	Bazal şartlarda serbest asit mEq/lt	Histamin stimü. sonra ser.asit. mEq/lt
1	30	60.4
2	44.4	61.2
3	28.4	32.6
4	52.4	64.8
5	36.4	80.4
6	40.8	64.8
7	68	76.4
8	52.1	10.4
ort.	44.06	56.38

dir. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P 0.05).

Stimülasyon öncesi serbest asit miktarı ortalama 44.06 mEq/lt iken stimülasyondan sonra ortalama serbest asit miktarı 56.38 mEq/lt dir. Bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$) (TABLO-4).

TABLO-4 Kontrol grubunda serbest asit düzeyinin iki farklı ölçümlerinin karşılaştırılması

Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	S.Sapma (s)	S.Hata (SHx)
8	56.39	21.88	7.73
t:1.378	SD:7	P>0.05 n.s	

TABLO-5 Kontrol grubunda üç farklı ölçümde gastrin değerleri

	Başlangıç değerleri pg/ml	Histamin stimü. 15' sonra pg/ml	Histamin stimü. 30' sonra pg/ml
1	7.771	53.085	18.667
2	57.719	37.065	78.000
3	71.234	53.794	72.851
4	8.884	0.0	0.0
5	32.610	27.188	32.832
6	106.667	91.692	127.243
7	37.502	16.699	70.076
8	14.862	9.766	6.287
ort.	42.156	36.161	50.744

Serum gastrin değerleri ortalaması kontrol grubunda deney öncesi 42.156 pg/ml, histamin verildikten 15 dakika sonra 36.161 pg/ml ve 30 dakika sonra 50.744 pg/ml olup (TABLO-5)

başlangıç değerleri ile histamin verildikten 15 ve 30 dakika sonraki değerler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($P > 0.05$) (TABLO-6) (TABLO-7).

TABLO-6 Kontrol grubunda gastrin düzeyinin 3 farklı zamanda ölçümlerinin karşılaştırılması. İki yönlü varyans analizi tablosu

DEĞ.KAY	S.D	KT	KO	F	P
BLOKLAR	7	24385.08	3483.58	13.87	$P < 0.001$
İŞLEMLER	2	859.67	429.84	1.71	$P > 0.05$
HATA	14	3515.46	251.1		
GENEL	23	28760.21			

TABLO-7 İşlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

İşlem adı	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	St.Hata SHx	Karşılaştırma
İŞLEM 1	8	42.16	12.24	A
İŞLEM 2	8	36.16	10.48	A
İŞLEM 3	8	50.74	15.44	A

Deney grubunda mide suyu sekresyon miktarları (TABLO-8) de gösterilmiştir. Buna göre histamin verilmeden önce mide suyu sekresyon miktarı ortalaması 18.58 cc iken şokta 1 saatlik mide suyu sekresyon miktarı ortalaması 4.23 cc, şokta histamin verildikten sonra bir saatlik mide suyu sekresyon miktarı ortalaması 8.68 cc olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarakta önemli bulunmuştur ($P < 0.001$) (TABLO-9) (TABLO-10).

Deney grubunda şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik ortalama mide suyu sekresyonu 8.68 cc iken kontrol gru-

bunda histamin verildikten sonra 1 saatlik mide suyu sekresyonu ortalaması 46.62 cc dir (TABLO-11). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.01$).

TABLO-8 Deney grubunda 3 farklı zamanda mide suyu sekresyon miktarları

	1 saatlik mide suyu sekresyonu	Şokta 1 saatlik mide suyu sekresyonu	Şokta histamin sitü. sonra 1 sa. mide suyu sek.
1	11 cc	2 cc	2.5 cc
2	18 cc	3.2 cc	5.3 cc
3	35 cc	8.5 cc	19.4 cc
4	8.7 cc	5.3 cc	22.1 cc
5	21.4 cc	4.2 cc	5.6 cc
6	22.4 cc	4.1 cc	11 cc
7	13 cc	4.2 cc	3.7 cc
8	14.3 cc	1.9 cc	2.3 cc
9	23.5 cc	4.7 cc	6.3 cc
ORT.	18.58 cc	4.23 cc	8.68 cc

TABLO-9 Deney grubunda mide suyu sekresyonunun üç farklı zamanda ölçümlerinin karşılaştırılması. İki yönlü varyans analiz tablosu

DEG. KAY	S.D	KT	KO	F	P
BLOKLAR	8	538.19	67.27	2.42	$P > 0.05$ n.s
İŞLEM	2	971.83	485.92	17.48	$P < 0.001$
HATA	16	444.79	27.8		
GENEL	26	1954.81			

TABLO-10 İşlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

İşlem adı	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	St.Hata (SHx)	Karşılaştırma
İŞLEM 1	9	18.59	2.69	C
İŞLEM 2	9	4.23	0.66	A
İŞLEM 3	9	8.69	2.45	B

TABLO-11 Deney ve kontrol grubunda stimülasyondan sonra mide suyu sekresyon miktarlarının karşılaştırılması

	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	S.Sapma (s)	S.Hata (SHx)
DENEY GR.	9	8.69	7.34	2.45
KONTROL GR.	8	46.63	33.01	11.67
	t:3.37	SD:15	P<0.01	

Deney grubunda total ve serbest asit miktarları TABLO-12 ve TABLO-13 de gösterilmiştir. Buna göre bazal şartlarda ortalama total asit miktarı 34.05 mEq/lt iken şokta 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama total asit miktarı 21.42 mEq/lt ye düşmüş, şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama total asit miktarı 37.81 mEq/lt ye çıkmıştır. Bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$) (TABLO-14) (TABLO-15).

Kontrol grubunda histamin stimülasyonundan sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama total asit miktarı 87.41 mEq/lt iken deney grubunda şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama total asit miktarı 37.81 mEq/lt dir. Bu fark istatistiksel ola-

rakta anlamlı bulunmuştur ($P < 0.01$).

TABLO-12 Deney grubunda 3 farklı zamanda ölçülen total asit miktarı

	Bazal şartlarda total asit mik. mEq/lt	Şokta ölçülen total asit mik. mEq/lt	Şokta histamin sti. sonra total asit mik. mEq/lt
1	50.4	32	12
2	32.44	13.24	24
3	90.8	69.6	97.22
4	14.8	26.20	76.60
5	18.2	9	13.6
6	45.4	17.57	67.5
7	14.4	8.06	12.25
8	20.25	6.11	14
9	19.8	11	23.2
ORT.	34.05	21.42	37.81

Bazal şartlarda ortalama serbest asit miktarı 19.96 mEq/lt iken şokta 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama serbest asit miktarı 13.50 mEq/lt ye düşmüş, şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama serbest asit miktarı 26.57 mEq/lt ye çıkmıştır. Bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$) (TABLO-16) (TABLO-17).

Kontrol grubunda histamin stimülasyonundan sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama serbest asit miktarı 56.38 mEq/lt iken deney grubunda şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik mide sekresyonundan ölçülen ortalama serbest asit miktarı 26.57 mEq/lt dir. Bu fark istatistiksel ola-

rak önemli bulunmuştur ($P < 0.001$).

TABLO-13 Deney grubunda 3 farklı zamanda ölçülen serbest asit miktarı

	Bazal şartlarda serbest asit mik mEq/lt	Şokta ölçülen serbest asit mik mEq/lt	Şokta histamin sti. sonra serbest asit mEq/lt
1	16.2	16	4
2	12.43	6.01	10.6
3	78.8	51.6	79.20
4	8.6	22.40	70.2
5	6.4	2	5
6	24.8	10.90	46
7	9	3.87	4.19
8	10.25	2.77	7.2
9	13.2	6	12.8
ORT.	19.96	13.50	26.57

TABLO-14 Deney grubunda total asit düzeyinin 3 farklı zamanda ölçümlerinin karşılaştırılması. İki yönlü varyans analiz tablosu

DEG. KAY	S.D	KT	KO	F	P
BLOKLAR	8	13356.15	1669.52	7.28	$P < 0.001$
İŞLEMLER	2	1328.17	664.09	2.89	$P > 0.05$
HATA	16	3670.5	229.41		
GENEL	26	18354.82			

Deney grubunda serum gastrin değerleri ortalaması deney öncesi 40.205 pg/ml, şokta 47.38 pg/ml, şokta histamin verildikten 15 dakika sonra 67.674, 30 dakika sonra ise 75.977

TABLO-15 İşlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

İşlem adı	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	St.Hata (SHx)	Karşılaştırma
İŞLEM 1	9	34.05	8.35	A
İŞLEM 2	9	21.42	6.68	A
İŞLEM 3	9	37.82	11.05	A

TABLO-16 Deney grubunda serbest asit düzeyinin 3 farklı zamanda ölçümlerinin karşılaştırılması. İki yönlü varyans analiz tablosu.

DEG.KAY	S.D	KT	KO	F	P
BLOKLAR	8	10819.73	1352.47	8.16	$P < 0.001$
İŞLEMLER	2	767.71	383.86	2.32	$P > 0.05$
HATA	16	2651.94	165.75		
GENEL	26	14239.38			

TABLO-17 İşlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

İşlem adı	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	St.Hata (SHx)	Karşılaştırma
İŞLEM 1	9	19.96	7.57	A
İŞLEM 2	9	13.52	5.26	A
İŞLEM 3	9	26.58	10.1	A

pg/ml olmuştur (TABLO-18). Bu değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0.05$) (TABLO-19) (TABLO-20).

TABLO-18 Deney grubunda 4 farklı zamanda ölçülen gastrin değerleri

Deney öncesi pg/ml	Şokta pg/ml	Şokta histamin sti. 15 dakika sonra pg/ml	Şokta histamin sti. 30 dakika sonra pg/ml
1 65.377	44.471	58.699	19.232
2 67.857	46.800	76.762	58.030
3 36.423	97.727	88.076	84.045
4 18.789	97.666	167.673	178.196
5 12.705	0.0	84.167	102.768
6 38.338	0.0	10.031	0.0
7 41.175	51.546	18.218	96.746
8 38.366	16.699	31.932	45.229
9 42.820	71.599	73.510	99.552
ORT.40.205	47.38	67.674	75.977

TABLO-19 Deney grubunda gastrin düzeyinin 4 farklı zamanda ölçümlerinin karşılaştırılması. İki yönlü varyans analiz tablosu.

DEĞ.KAY	S.D	KT	KO	F	P
BLOKLAR	8	27302.98	3412.87	3.05	P<0.05
İŞLEMLER	3	7612.74	2537.58	2.27	P>0.05
HATA	24	26856.5	1119.02		
GENEL	35	61772.22			

Kontrol grubunda histamin verildikten 15 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalaması 36.161 pg/ml iken deney grubunda şokta histamin verildikten 15 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalaması 67.674 pg/ml dir. Bu fark istatistik olarakta önemli bulunmuştur ($P<0.05$).

Kontrol grubunda histamin verildikten 30 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalaması 50.744 pg/ml iken deney grubunda şokta histamin verildikten 30 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalaması 75.977 pg/ml olmuştur. Bu fark istatistik olarak anlamsız bulunmuştur ($P > 0.05$).

TABLO-20 İşlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

İşlem adı	Birim sayısı (n)	Ortalama (x)	St.Hata (SHx)	Karşılaştırma
İŞLEM 1	9	40.21	6.06	A
İŞLEM 2	9	47.39	12.42	A
İŞLEM 3	9	67.67	15.78	A
İŞLEM 4	9	75.98	17.67	A

TARTIŞMA

Çalışmalar akut gastrik stres ülseri oluşmasında gastrik asit mevcudiyetinin esas olduğunu ve asit'in mukozaya diffüze olarak ülserasyona yol açtığını göstermektedir. Mukozal bariyerin intragastrik safra tuzları, aspirin yada etanol v.b ile bozulmasıyla H iyonu Back-Diffüzyonu artar ve mukozanın ülsere hassasiyetinde de artma olur. Gastrik mukozası daha dayanıklı olan köpek, domuz ve insanda ülserasyonun gelişmesi için bu tür bir bozulma gerekirken, mukozası daha dirençsiz olan tavşan ve farede bu etmenler olmasa bile ülserasyon oluşabilmektedir. Ne varki, mukozanın H iyonuna cevabı uniform değildir. Normal şartlarda zararsız derecede olan lüminal asidite ve H iyonu Back-Diffüzyonu, bazan ciddi mukoza hasarına neden olabilir⁵³.

Dr.Kiper yapmış olduğu "Yanık stresinde mide mukozasından H iyonu Back-Diffüzyonu ile ilgili bir çalışmada", mide ülserinin gelişiminde mide mukozasından H iyonu Back-Diffüzyonunda artma olduğu ve bu değişimin özellikle şok, sepsis ve ağır travmalardan sonra saptandığını ileri sürmüştür. Çalışmada radiohidrojen kullanılarak standart yanıklı köpekte H iyonu Back-Diffüzyonu saptanmış ve H iyonu geri emiliminin

kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir⁴⁷.

Bu şekilde mukozanın H iyonlarına olan direnci, mukozaya diffüze olan H iyon miktarı kadar önemlidir. H iyon Back-Diffüzyonu, mukozaya direncini bozacak olursa, mukozada asidifikasyon oluşur ve doku yıkımı meydana gelir. Mukozanın H iyonuna cevabını düzenleyen temel faktörler, mukozada bikarbonatın bulunması ve mukozal kan akımıdır. Bikarbonat, epitel yüzeyinde alkali bir tampon görevi yaparak, H iyonlarına karşı ilk savunma hattını oluşturarak mukozal korunmada rol oynar. Ayrıca bikarbonatın intrasellüler bir tampon olarak da rol oynadığı düşünülmektedir⁵³.

Deneysel incelemelerin yanı sıra klinik olarakta hemorajik şokta hızla gastrik erezyon ve ülserasyonun geliştiği gösterilmiştir. Karakteristik olarak bu tip mukozal hasarlar midenin proksimal kısmında nadiren özofagus, antrum yada duodenum da lokalize olmaya eğilimlidir²⁰. Ancak araştırmacıların çoğu hemorajik şokta gastrik lezyonların korpus ve fundus bölgesinde olduğunu antrum bölgesinde ise yok denecek kadar az mukozal lezyonlara raslanabileceğini bildirmektedirler^{24,25,54}.

Tadao Manabe ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hemorajik şoktan sonra özofagus, korpus ve antrum da mukozal kan akımı ve duodenumda total kan akımında aynı derecede azalmanın olduğunu gösterdiler²⁰. Hemorajik şoku izleyen gastrik mukozadaki ard arda olan değişiklikler diğer araştırmacılar tarafından kaydedildi^{20,21,22,23,24,25,26}. Harjola ve sivula tarafından tavşanlarda yapılan diğer bir

çalışmada hemorajik şokta midede önce vazokonstrüksiyon, daha sonra da hemorajik lezyonların meydana geldiği, bu lezyonların corpus ve fundus bölgesinde yoğunluk kazandığı gösterilmiştir²⁰.

Makoto Itoh, J.Sales ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmalarda hemorajik şokta gastrik mukozal kan akımının azaldığı, bu azalmanın fundus bölgesinde antrum bölgesine nazaran daha fazla olduğu bu nedenle fundus bölgesinde üyserasyonların daha fazla meydana geldiği savunulmaktadır^{25,26}.

Rene Menguy ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir seri çalışmada farelerde hemorajik şok esnasında 15. dakikada gastrik mukozada glukojenin çok düşük konsantrasyonlarda olduğunu, glikoz monofosfat seviyelerindeki artmanın karaciğerde gastrik mukozal dokuya göre daha aşikar olduğunu, laktik piruvatlarda ise artışın gastrik mukozal dokuda hepatik dokudan daha az olduğunu göstermişler ve hemorajik şok sırasında oluşan stres ülserlerini enerji yetmezliği hipoteziyle izah etmeye çalışmışlardır²¹. Yine aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında iskeminin neden olduğu karakteristik enerji açığının antrum mukozasında korpus ve fundustan anlamlı derecede az olduğunu göstermişler²², sıçanlar üzerinde olan diğer bir çalışmalarında ise hemorajik şok indüksiyonundan 15 dakika sonra gastrik mukozal ATP düzeylerinde düşme bulmuşlar bu eksikliğin epitel hücre nekrozuna yol açtığını vurgulamışlardır²³. Araştırmacılar, yüksek enerjili fosfatların eksikliğinin parietal hücre içeren mukozada, antral mukozadan anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişler, stres ülserlerinin ka-

rakteristik olarak antrumunu tutmayışının, antral mukozanın hemorajik şokun parsiyel iskemisini ve komplet iskemiye daha iyi tolere etmesi ile izah etmişlerdir²³.

Donalt M.Moran ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, şok sırasında intrasellüler oksijen basıncı ve transmembran potansiyel farkının azaldığı gösterilmiştir. Her iki etkide akut stres erezyonun oluşumunda rol oynadığı, lezyon oluşumunun kesin mekanizması bilinmemekle beraber yüzeysel epitelin de metabolik hasar sonucu oksijen kullanımı ihtiyacının arttığı, bununda iskemi ile kısıtlandığı belirtilmiştir³⁰.

Mersereau hemorajik şok sırasında gastrik lezyonun sadece 10 mEq/lit asit konsantrasyonlarında oluştuğu, daha düşük konsantrasyonlarda iken total iskeminin bile ülserasyona yol açmayacağını göstermiştir²⁷.

Zavago ve arkadaşları mide iskemisinde enerji gerektiren sellüler fonksiyonlardaki değişmelerin fundusta daha fazla olduğunu, fundustaki mukus membranın bu şartlar altında H konsantrasyon gradientini koruyamadığını, böylece H iyon Back-Diffüzyonu olduğunu ve mukoz membranda kalıcı hasar geliştiğini vurgulamışlardır^{27,28}.

Aktif olarak sekresyon yapan bir mukozada, intramural pH'nın lüminal asit'e cevabı farklıdır. Submaksimal histamin stimülasyonundan sonra, H iyon sekresyonu ve Back-Diffüzyonu kabaca eşittir ve H iyonunda net gros bir akım olmaz. Bu koşullar altında mukoza asidifiye olmaz ve asitle karşılaşma durumunda hasar meydana gelmez. Aktif olarak sekresyon yapan parietal hücrelerin oluşturduğu alkalin bikarbonat dalgası, geri

diffüze olan H iyonlarını nötralize etmeye ve mukozayı ülserasyona karşı korumaya yeterlidir⁵³.

Akut gastrointestinal ülserasyon çeşitli sistemik durumlarda olabilir. Hamza ve Den Besten köpeklerde, midenin distali bağlandıktan sonra köpek safrası, taurakolik asit veya taurakolik asit ve HCL kombinasyonu verildikten sonra hemorajik şok oluşturmuş ve stres ülserlerin geliştiğini göstermişlerdir³³. Safra reflüsünü önlemek için duodenumu oklüzyona uğratılan hiç bir hayvanda şok durumunda ülserasyon gelişmediği için onlar safra tuzlarının şoktan sonra stres ülseri formasyonu ile etyolojik olarak ilgilidir. Hidrojen ve safra tuzlarının stres ülseri etyolojisindeki rolünü ortaya çıkartmak amacıyla Shirazi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, stres ülserlerinin oluşabilmesi için safra ile beraber üç faktörün daha önemli olduğunu göstermişlerdir³.

- Hidrojenin bulunması
- Hidrojen iyonuna mukozal permeabilitenin artması
- Değiştirilen mukozal kan akımı (Şoka sekonder)

Bu üç faktörün önemi Ritchie tarafından bildirilmiştir³. Aynı araştırmacılar bu üç faktörden birinin ortadan kaldırılması ile stres ülserlerinin önlendiğini göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacıların yapmış olduğu bir başka deneysel çalışmada şokun asit sekresyonunu azaltmasına rağmen, şok sırasında H iyonu sekresyonunun devam ettiği ve retransfizyon akımı tekrar eski haline kısmen döndürür ise de gastrik kan akımının kontrol düzeylerinin altında kaldığını vurgulamışlardır³.

Ritchie ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, hemorajik şok esnasında gastrik mukozada H ve Na perme-

abilitesinin arttığı şokta mide suyunda H iyonunda net azalma, Na ve K iyonlarında ise net artma olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar stres ülserlerini gastrik mukozal iskemi ve buna bağlı olarak artan H iyon Back-Diffüzyonuna bağlamışlardır⁵⁵.

Total ve serbest asit yönünden kontrol grubunda bazal şartlarda total asit ortalaması 71.41 mEq/lt, serbest asit ortalaması 44.06 mEq/lt iken histamin verildikten sonra ortalama total asit 87.41 mEq/lt ye serbest asit ise 56.38 mEq/lt ye yükselmiştir. Deney grubunda ise şokta total asit ortalaması 21.42 mEq/lt den histamin stimülasyonundan sonra 37.81 mEq/lt ye yükselmiş, serbest asit ortalaması ise 13.50 mEq/lt den histamin stimülasyonundan sonra 26.57 mEq/lt ye yükselmiştir. Yani şokta kontrol grubuna göre hem histamin stimülasyonundan önce hemde stimülasyondan sonra ölçülen total ve serbest asit miktarları azalmıştır. Bu Shirazi ve arkadaşlarının belirttiği gibi gastrik mukozada kan akımında azalma³ veya H iyon Back-Diffüzyonunda artmadan kaynaklanabilir^{29,32,55}. Şüphe her iki etkinin sonuçları aynı anda görülecektir.

Çalışmamızda kontrol grubunda histamin verildikten sonra mide suyu sekresyonunda önemli derecede artış bulundu ($p < 0.001$). Deney grubunda ise şokta mide suyu sekresyonunda bariz bir azalma görüldü. Bu bulgu literatür verilerine uygun düşmektedir³. Şokta histamin verildikten sonra ise mide suyu sekresyonu stimülasyondan önceki seviyelerinin üstüne çıktı ($P < 0.001$).

Deney grubunda, deney öncesi, şok ve şokta histamin stimülasyonundan sonra ölçülen mide suyu sekresyonu miktarı istatistik açıdan önemli derecede farklı bulundu ($P < 0.001$).

Şokta histamin verildikten sonraki mide suyu sekresyonu ile kontrol grubunda histamin verildikten sonraki mide suyu sekresyonu karşılaştırıldığında kontrol grubunda mide suyu sekresyonu artışının deney grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde fazla olduğu ($P < 0.01$) saptandı. Bu bulgular Jacobson ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmanın sonuçlarına uyumluluk göstermektedir¹⁹.

Deney grubunda, şokta histamin stimülasyonundan sonra mide total ve serbest asit'inin şoktaki seviyelerinin çok üzerine çıktığı görülmektedir. Bu bize şokta bile mide asit sekresyonunun histamin stimülasyonuna cevap verdiğini fakat bu cevabın stimülasyondan beklenen ölçüde olmadığını göstermiştir ($P > 0.05$). Kontrol grubunda histamin stimülasyonundan sonra 1 saat süreyle toplanan mide sekresyonundan ölçülen ortalama total ve serbest asit değerleri ile deney grubunda şokta histamin stimülasyonundan sonra 1 saat süreyle toplanan mide sekresyonundan ölçülen ortalama total ve serbest asit değerleri karşılaştırıldığında total ve serbest asit düzeyinin deney grubunda önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($P < 0.01$).

Literatür taramamızda şokta histamin verildikten sonra mide total ve serbest asit düzeyinin ne olduğunu gösteren bir çalışmaya raslıyamadık. Histaminin ATP yi etkiliyerek c-AMP meydana getirmek suretiyle asit sekresyonunu sağladığı bilinmektedir⁴⁵. Hemorajik şokta mide mukozasında özellikle parietal hücre bölgesinde (Korpus ve fundus) ATP düzeylerinde düşme olduğu saptanmıştır²³. Histamin stimülasyonundan sonra asit salgısında beklenen artışın olmayışı mide kan akımında azalma, H iyonu Back-Diffüzyonu artması yanı sıra parietal

hücrelerde ATP azalmasına da bağlanabilir.

Serum gastrin değerleri ortalaması kontrol grubunda deney öncesi 42.156 pg/ml iken histamin stimülasyonundan 15 dakika sonraki gastrin değerleri ortalaması 36.161 pg/ml ye düşmüş, 30 dakika sonraki gastrin değerleri ortalaması ise 50.744 pg/ml ye yükselmiştir. Histamin verildikten 15 dakika sonra gerek mide suyu sekresyonu gerekse total ve serbest asit miktarında artma olmuştur. Gastrin değerindeki bu azalma mide sekresyon ve asit miktarındaki artmaya bağlı olabilir. Fakat histamin verildikten 30 dakika sonra ortalama gastrin değerlerindeki yükselmeye asit çalışmak için mide suyunun 15 dakikalık aralarla boşaltılması dolayısıyla antral pH'nın yükseltilmesi ve antrumun manüple edilmesi neden olabilir.

Şokta hayvanlarda (Deney grubu) kan gastrin düzeyi ortalaması deney öncesi ortalama kan gastrin değerlerinin üzerinde bulunmuştur. Şokta histamin verildikten 15 dakika sonraki değerler şoktaki değerlerin üzerinde 30 dakika sonraki değerler ise 15 dakika sonraki değerlerin üzerindedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda histamin verdikten 15 dakika sonraki ortalama kan gastrin değerleri ile deney grubunda şokta histamin verildikten 15 dakika sonraki ortalama kan gastrin değerleri karşılaştırıldığında önemli fark olduğu ortaya çıkmaktadır ($P < 0.05$). Şokta asit sekresyonunun histamin stimülasyonundan sonra bile düşük seviyelerde kalmaya devam etmesi gastrin düzeylerinin kontrol grubuna göre şokta daha yüksek bulunmasının sebebi olabilir.

SONUÇ

Yaptığımız deneysel çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre:

Kontrol grubunu oluşturan 8 köpekte

- 1- Histamin verildikten sonra toplanan 1 saatlik mide suyu ortalaması başlangıç değerlerinin çok üzerinde olup bu fark istatistik olarakta önemli bulundu.
- 2- Stimülasyondan sonra total ve serbest asit miktarları stimülasyon öncesine göre arttı. Ancak bu artış stimülasyondan beklenen derecede olmayıp istatistiksel olarakta anlamlı bulunmamıştır.
- 3- Serum gastrin değerleri ortalaması histamin verildikten 15 dakika sonra başlangıç değerlerinin altına düşmüş ancak 30 dakika sonra ise başlangıç değerlerinin üzerine çıkmıştır. Değerler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Deney grubunu oluşturan 9 köpekte

- 1- Şokta 1 saatlik mide suyu sekresyon miktarı ortalaması şok öncesine göre düşük, şokta histamin verildikten sonra toplanan 1 saatlik mide suyu ortalaması ise şoktaki seviyelerden yüksek bulundu. Bu fark

- istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 2-Deney grubunda, şokta histamin verildikten sonra 1 saatlik ortalama mide suyu sekresyonu, kontrol grubunda histamin verildikten sonra 1 saatlik mide suyu sekresyonu ortalamasından önemli derecede düşük bulunmuş olup bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.
- 3-Şokta total ve serbest asit değerleri şok öncesine göre düşük bulundu.
- 4-Şokta histamin stimülasyonundan sonra total ve serbest asit miktarları bazal şartlardaki miktarların bile üzerinde olup bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.
- 5-Deney grubunda şokta histamin verildikten sonra ölçülen total ve serbest asit miktarı ortalamasının kontrol grubunda histamin stimülasyonundan sonra ölçülen total ve serbest asit miktarı ortalamasından küçük olduğu, bu farkın istatistik olarak anlamlı bulunduğu saptandı.
- 6-Deney grubunda şokta kan gastrin değerleri ortalaması deney öncesine göre yüksek, histamin stimülasyonundan 15 ve 30'uncu dakikalardaki kan gastrin değeri ortalaması şoktaki seviyelerin üzerinde bulunmuştur.
- 7-Deney grubunda, şokta histamin verildikten 15 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalaması, kontrol grubunda histamin verildikten 15 dakika sonraki serum gastrin değerleri ortalamasından büyük olmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

ÖZET

Bu çalışmada şokta mide sekresyon kapasitesinin ne olduğunu belirlemek amacıyla hemorajik şok oluşturulan deney hayvanlarında mide suyu sekresyon miktarı ile mide asit sekresyonu ve kan gastrin düzeyini inceledik. Bu ölçümleri histamin stimülasyonundan sonra tekrarladık. Şok öncesi ve şokta histamin stimülasyonundan sonra mide sekresyon durumu, total hacim olarak ve asit sekresyonu yönünden değerlendirildik. Ayrıca şok öncesi, şok ve stimülasyondan sonraki serum gastrin değerlerini inceledik.

Kontrol grubunda stimülasyondan sonra gerek mide suyu sekresyon miktarı gerekse total ve serbest asit de önemli düzeyde artma görüldü. Kan gastrin değerlerinde ise stimülasyondan 15 dakika sonra başlangıç değerlerinin altına 30 dakika sonra ise başlangıç değerlerinin üstünde olduğu saptandı.

Deney grubunda ise, şokta gerek mide suyu sekresyonu gerekse total ve serbest asit miktarlarında önemli ölçüde azalma oldu. Gastrin değerleri şokta ve stimülasyondan sonra yükseldi.

KAYNAKLAR

- 1-Değerli, Ü. :Şok. İstanbul tıp fakültesi klinik ders kitapları (genel cerrahi), İstanbul, 1976, s:37-57.
- 2-Öner, C., Or, F. :İstanbul tıp fakültesi klinik ders kitapları (Anesziyoloji ve reanimasyon). İstanbul, 1975, s:45-53.
- 3-Shirazi, S. S., Mueller, T. M., Hardy, B. M. :Canine gastric acid secretion and blood flow measurement in hemoragic shock. Gastroenterology, 73:75-78, 1977.
- 4-Yıkılmaz, F., Kiper, H., Karahüseyinoğlu, E., Yaşar, B., Paşaoğlu, E. :Deneysel hemorajik şokta erken ototransfizyonun hemodinamik ve biyoşimik etkileri. Anadolu Tıp Dergisi 7:173-188, 1985.
- 5-Maclean, L. D. :Shock causes of management of circulatory collapse. Ed. :Sabiston, D. C. :Texbook of Surgery. Saunders company, Philadelphia, 1972, p:65-93.
- 6-İliçin, G., Bozer, A. Y. :Şok/Patogenez ve tedavisi. Hacettepe Üniversitesi yayınları. Ankara, 1980, s:3-213.
- 7-Blalock, A. :Experimental shock, the cause of the low blood pressure produced by muscle injury. Archives of Surge-

ry,20:959-996,1930.

- 8-Wilson,R.F.:Central venous pressure and blood volume determination in clinical shock.Surgery Gynecology and Obstetrick,132:631,1971.
- 9-Ahlquist,R.P.:A study of the adrenotropic receptors.American Journal of Physiology,153:586,1948.
- 10-Gann,D.S.:Endocrine and metabolic responses to injury.Ed.: Schwartz,S.I.,et al.:Principles of Surgery.Mc Graw-Hill Book Company,Newyork,1984,p:1-44.
- 11-İmamoğlu,K.:Sok.Ulusal cerrahi dergisi,4:5-10,1985.
- 12-Moore,F.D.:Travma ve cerrahi girişim karşısında vucutta meydana gelen değişiklikler.Davis-Christopher.Sabiston, 1:51-125,1972.
- 13-Stahl,W.M.J.: Shock and metabolism.Surgery,Gynecology and Obstetrics,136:210,1973.
- 14-Doğru,A.M.:Ameliyat öncesi-Ameliyat-Ameliyat sonrası sok. Ankara,s:3-65,1976.
- 15-Dale,H.H.,Richards,A.N.:Vasodilator actions of histamine and other substances.Journal of Physiology,52:100,1918.
- 16-Shires,G.T.,Canizaro,P.C.et al.:Shock.Ed.:Schwartz,S.I.,et al.:Principles of Surgery.Mc Graw-Hill Book Company, Newyork,1984,p:115-164.
- 17-Holcroft,J.W.,Trunkey,D.D.:Shock.Ed.:Dunphy,J.E.,Way,L.W.: Surgical,Diagnosis,Treatment. Beyrut,1979,p:192-202.
- 18-Garcia,P.,Balibrea,L.:Metabolic responce in shock.Surg. Gynecol.Obstet.,146:182-190,1978.
- 19-Jacobson,E.D.,Eisenberg,M.M.,Swan,K.G.:Effects of histamin on gastric blood flow in conscious dogs.Gastroentero-

- logy, 51:466-472, 1966.
- 20-Manabe, T., Suzuki, T., Hanjo, I.: Changes of upper gastrointestinal blood flow after hemorrhage in rabbits. *Surgery*, 81:446-452, 1977.
- 21-Menguy, R., Desbaillets, L., Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 66:46-55, 1974.
- 22-Menguy, R., Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcer. *Gastroenterology*, 66:509-516, 1974.
- 23-Menguy, R., Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcer. *Gastroenterology*, 66:1177-1188, 1974.
- 24-Harjola, T.P., Sivula, A.: Gastric ulceration Following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock. *Annals of Surgery*, 163:21-28, 1966.
- 25-Sales, J., Norton, L., Nolon, P., Rakin, J., Eisenman, B.: Gastric mucosal ischemia in experimental stress ulcer. *Journal of surgical research*, 18:65-74, 1975.
- 26-Itoh, M., Guth, P.H.: Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock induced gastric lesion in the rat. *Gastroenterology*, 88:1162-1167, 1985.
- 27-Zavagno, G., Cagol, P.P., Pain, P., Vallongo, K., Lise, M.I.: Variations in transmucosal gastric potential difference during hemorrhagic shock in the rat. *Eur. Surg. Res.*, 17:38-43, 1985.
- 28-Sato, M., Kamada, T., Shichiri, M., Kawano, S., Abe, H., Hagihara, B.: Measurement of hemoperfusion and oxygen sufficiency

- cy in gastric mucosa in vivo. Evidence of mucosal hypoxia as the cause of hemorrhagic shock-induced gastric mucosal lesion in rats. *Gastroenterology*, 76:814-819, 1979.
- 29-Kivilaakso, E., Fromm, D., Silen, W.: Relations hip between ulceration and intramural pH of gastric mucosa during hemorrhagic shock. *Surgery*, 84:70-78, 1978.
- 30-Moran, M. D., Larsen, K. R., Russo, J., Davis, E. K., Moody, F. G.: An Evaluation of naloxone as a gastric cytoprotective agents during hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma*, 24:728-730, 1984.
- 31-Kenneth, R. L., Moody, F. G., Cheung, L. Y.: Controlled intragastric pH and cimetidine inhibition of Histamin-stimulated gastric acid secretion in the dog. *Surgery*, 89:196-201, 1981.
- 32-Zinner, M. J., Turtine, L., Nelson, G. J.: The role of acid and ischemia in production of stress ulcers during canine hemorrhagic shock. *Surgery*, 77:807-815, 1975.
- 33-Besten, D. L., Hamza, K. N.: Effect of bile salts on ionic permeability of canine gastric mucosa during experimental shock. *Gastroenterology*, 62:417-423, 1972.
- 34-Hamza, K. N., Besten, D. L.: Bile salts producing stress ulcers during experimental shock. *Surgery*, 71:161-167, 1972.
- 35-Starlinger, M., Schiessel, R., Chen, R., Silen, W.: H^+ Back-Diffusion stimulating gastric mucosal blood flow in the rabbit fundus. *Surgery*, 89:232-236, 1981.
- 36-Hirschowitz, B. I.: Regulation of gastric secretion. Ed.: Functions of the stomach and intestine. HM+M medical and

- scientific publishers, Aylesbury, pp:145-165, 1975.
- 37-Mulvihill, J., Pappas, T., Debas, H.: Effect of increased intracranial pressure on gastric acid secretion. *The American Journal of Surgery*, 151:110-116, 1986.
- 38-Kamada, T., Fusamoto, H., Kawano, S., Noguchi, M., Hiramatsu, K., Masuzawa, M., Sato, N.: Acute gastroduodenal lesions in head injury. *The American Journal of Gastroenterology*, 68:249-253, 1977.
- 39-Halloran, G., Zfass, A., Gayle, W., Wheeler, C., Miller, D.: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: A Controlled trial of cimetidine prophylaxis. *The American Journal of Surgery*, 139:44-48, 1980.
- 40-Rayford, P., Thompson, J.: Gastrin "Collective Review". *Surg-Gynec. Obstet*, 145:257, 1977.
- 41-Bowen, J., Fleming, W., Thompson, J.: Increased gastrin release following penetrating central nervous system injury. *Surgery*, 75:720, 1974.
- 42-Konturek, S., Tasler, J., Cieszkowski, M., Coy, D., Schally, A.: Effect of growth hormone Release-inhibiting hormone on gastric secretion, mucosal blood flow and serum gastrin. *Gastroenterol*, 70:737, 1976.
- 43-Johnson, L.R.: *Gastrointestinal hormones*. Ed.: Guyton, A.C.: *Gastrointestinal physiology, physiology series one, Volume 4*, Butterworths, London, pp:14-17, 1974.
- 44-Gardner, J.D., Jackson, M.J., Batzri, S., et al.: Potential mechanisms of interaction among secretagogues. *Gastroenterology*, 74:348-354, 1978.
- 45-Ekblad, E.B., Machen, T.E., Licko, V., et al.: Histamine, cyclic

- AMP and the secretory response of the piglet gastric mucosa. Ed.: Öbrink, K. J., Flemström, G.: Gastric ion transport. Acta physiol. Scan., Uppsala, pp:69-80, 1978.
- 46-Konturek, S. J.: Gastric secretion. Ed.: Guyton, A. C.: Gastrointestinal physiology, physiology series one, Volume 4. Butterworths, London, pp:227-264, 1974.
- 47-Kiper, H.: Yanık stresinde mide mukozasından ³Hidrojen iyonu Back-Diffüzyonu. Anadolu Tıp Dergisi, 2:165-182, 1980.
- 48-Smith, S. E.: Genel farmakoloji prensipleri. Ed.: Churchill, H. C., Wylie, W. D. Çev. Ed.: Akyön, G.: Anestezi uygulaması. Ankara, s:1135-1199, 1984.
- 49-Lopukhin, Y. M.: Anesthesia in experimental animals. Çev. Ed.: Aksnova, L.: Experimental Surgery. Moscow, 1976, p:24-37.
- 50-Aras, K.: Mide suyunda total asidite ve serbest asidite miktarı tayini. Klinik biokimya, s:1001-1004, 1964.
- 51-Akçasu, A.: Histamin ve antihistaminikler. Farmakoloji ve tedavi, Kutulmuş yayın evi, s:382-388, 1973.
- 52-Özdamar, K.: Biyoistatistik, Bilim teknik yayın evi yayını. İstanbul, s:290-313; 373-457, 1985.
- 53-Kivilaakso, E.: Pathogenetic mechanisms in experimental gastric stress ulceration. Gastroenterol, 110:57-62, 1985.
- 54-Bowen, J. C.: Persistent gastric mucosal hypoxia and interstitial edema after hemorrhagic shock.: Prevention with steroid therapy. Surgery, 85:268-274, 1979.
- 55-Ritchie, W. P.: Effect of hemorrhage on electrical and pH gradients in the intact stomach of the subhuman primate. Gastroenterology, 67:259-263, 1974.