

## Stres Ülser Patogenezi

Adnan İŞGÖR \*

Çeşitli streslerin etkisi iie öncelikle midede olmak üzere gastrointestinal sistemde çeşitli ülserler oluşur, ülserler ayrı ayrı ve küçük alanlarda olup çoğunlukla mukozayı bazen de submukozayı tutar. Klinikte en sık görülen semptom kanamadır (% 85) (9). Üst gastrointestinal sistem kanamalarının % 20-30'unu oluştururlar (25, 37) ve mortaliteleri % 35-71 arasındadır (9).

Gastrointestinal sistemin akut ülserlerine, "Akut Gastrointestinal Fokal Nekroz Sendromu" (41), "Akut Gastrik Mukozal Lezyon" (37), "Akut Erozif Gastrit" (36) gibi isimler verilmiştir.

Bu ülserler etyolojik olarak 5 grupta toplanabilirler (9, 37).

1. Stres Ülserleri: Majör operasyon, majör travma, şok ve organ yetersizliği (karaciğer, böbrek, akciğer, kalp) gibi durumlarda ortaya çıkar. Bunlardan herhangi biri sepsis ile komplike olursa ülserlerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Daha çok mide korpus ve fundusuna yerleşir (13). Özellikle bu grup cerrahlar açısından önem taşır.

2. Steroid Ülserleri: Uzun süreli kortikosteroid alanlarda görülür. Sıklıkla midenin antrumuna yerleşirler ve diğer anti-inflamatuar ilaçlarda görülen lezyonlarla aynıdır.

3. Cushing ülseri: Santral sinir sistemi travmaları ve beyin ameliyatlarından sonra ortaya çıkar. Yaygın gastroduodenit ve soliter derin ülserler şeklindedir. Ortaya çıkışları hipotalamus ve vagal stimülasyona bağlıdır (13).

4. Curling Ülseri: Yanıklı hastalarda oluşan ülserlerdir. Vücut yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını tutan yanıklı hastaların yaklaşık % 20'sinde gastrointestinal sistemde kanama veya perforasyon gibi komplikasyonlar oluşur. Endoskopik muayenede % 80 hastada tüm mukozal yüzde makroskopik gastroduodenit vardır. Birkaç gün sonra mukozada ülserler görülür ve etrafında reaktifite yoktur. Ülser tabanında bakteriyel invazyon görülür (13).

5. İlaç ve Alkole Bağlı Akut Mukozal Lezyonlar: İlaçlar içinde en önemli olanlar aspirin, indometazin ve fenilbütazondur.

Bazı faktörlerin sorumlu tutulduğu stres ülser patogenezi tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Bu faktörler 5 grupta toplanabilir.

### 1. Gastrik Mukozal İskemi:

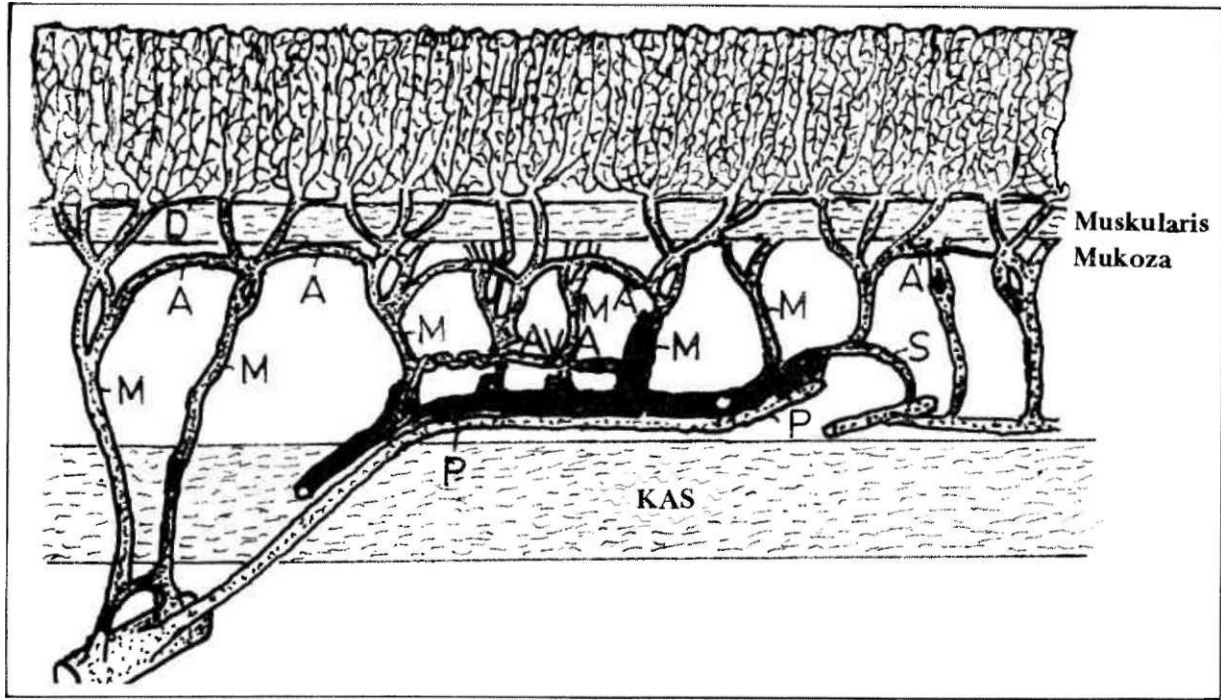
Ana gastrik damarların serozaya girdikten sonraki dağılımı patofizyoloji açısından önem taşıdığından kısaca tekrar edilecektir (15), (Şekil - 1).

a) Mukozal Kapiller Yatak: Mukozal membran zengin kan akımına sahiptir. Kapiller damarlar birbirleriyle birleşerek vasküler sünger gibi tüm glandüler tabakayı kaplar. Bu yapı tüm mide mukozasında görülür.

b) Mukozal Arterler: Mukoza kapillerleri submukozayı oblik geçen ve mükülaris mukozayı penetre olan uzun mukozal arterlerle beslenir. Midenin ön ve arka duvarında, mukozal arterler submukozadaki damar pleksusundan çıkar. Bu pleksus damarlarını büyük ve küçük kurvaturdaki arteryel zincirden alır. Pilorik antrumda da aynı yapı vardır. Ancak submukozal pleksus daha küçük damarlardan oluşur. Küçük kurvaturda ise mukozal arterler direk olarak sağ ve sol gastrik arterlerden çıkar ve submukozal pleksus yapmadan mukozaya ulaşırlar. Bu durumda bazı damarların oklüzyonu ile küçük kuvaturda diğer bölgelere göre daha çok iskemik olur. Mukozal arterler mükülaris mukozanın submukoza ve glandüler yüzünde serbest anastomozlar yaparlar. Bu yolla büyük miktarlardaki kan mukozaya gelebildiği gibi, kanın bir noktadan diğerine transferi de sağlanır.

c) İntra-mural Arterio-venöz Santları: Midede bulunur ve kısa devre yapan ve mukozal arterlerle birleşerek venlerle birleştiği arterio-venöz santlarıdır. Ancak kanı kısa sürede mukozaya ulaştırmanın yanı sıra

\* S.N. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bolu.



Şekil - 1. Mide duvarının vasküler yapısı. Sol kısım küçük kurvaturu, sağ kısım ön ve arka duvarı temsil etmektedir. A - mukozal Arter anastomozları. D-Glandiiler damar anastomozları. S-Yan anastomozlar. M-Mukozal arterler. P-Submukozal pleksus. AVA-Arteriovenöz birleşim.

uzaklaştırmaktır. Mukozanın enerji ihtiyacı arttığında yeterli kanı sağlamak için santiar kapanır.

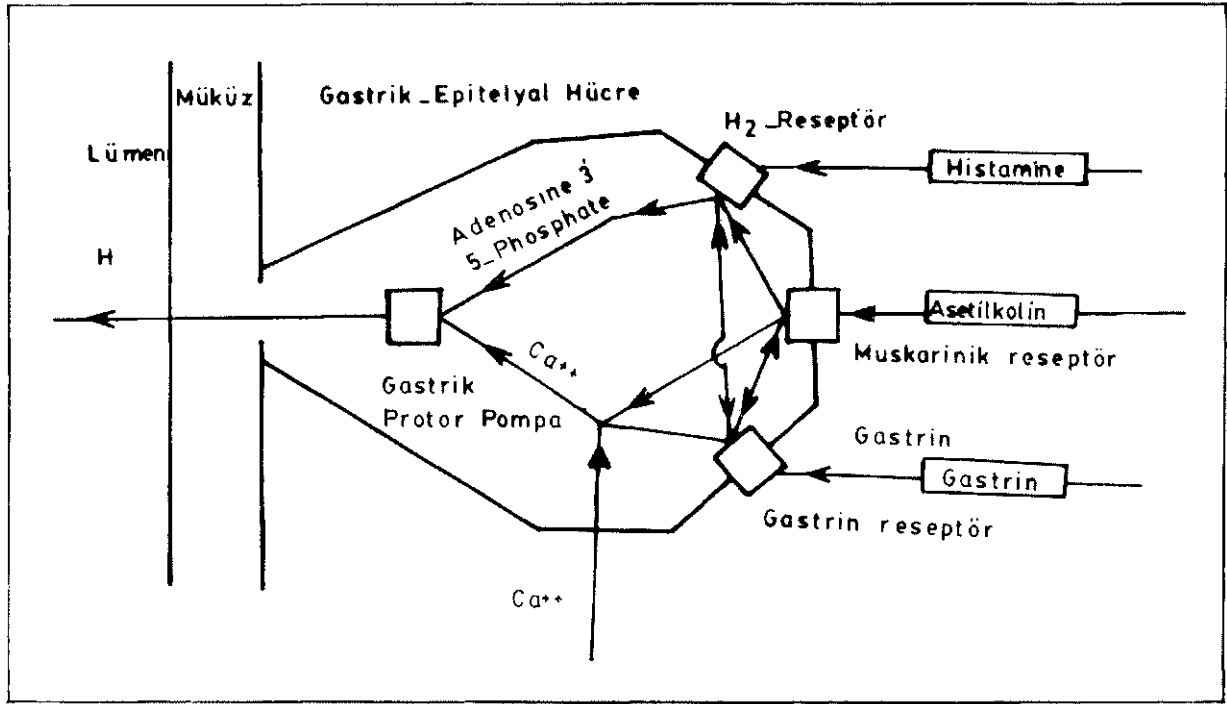
İlk defa Virchow gastrik mukozal iskemisinin peptik ülser patogeneğinde rolü olduğunu ileri sürdü. Stresin sebep olduğu sempatik uyarı sonucu dolaşımda artan katekolaminler direk vazokonstriktif etkiyle (44) ve submukozal santiarın açılmasına (30) neden olarak gastrik mukozal kan akımını azaltırlar. Diğer taraftan stres sırasında oluşan vagal aktivite, midede belirgin müsküler kontraksiyona yol açıp intramural damarlara bası yaparak mukozal iskemiye arttırır (11). Ayrıca stres ve vagal aktivite sonucu mast hücrelerinde degranülasyon olur ve histamin (18) ile serotonin (32) açığa çıkar. Histamin ve serotonin mikrosirkülasyondaki mevcut bozukluğu daha da arttırlar. Wangenstein (44) ve Nicoloff (29) sol gastrik arterden beş gün süreyle epinefrin infüzyonu sonucunda küçük kurvaturda gastrik ülserler olduğunu gördüler. Bu etki aynı anda asit sekresyonunun uyarılması ile belirginleşti. Buna karşın Forrest ve Code (10) katekolamin infüzyonu ile Heidenheim poşunda histamin ile stimüle asit sekresyonunun inhibe olduğunu saptadılar ve ülser oluşunu katekolaminlerin gastrik kan akımını azaltmasına bağladılar. Menguy ve arkadaşları (26) sıçanlarda, hipovoleminin mide mukozasında, karaciğer ve kasa oranla daha çok iskemiye yol açtığını, oluşan enerji eksikliğinin hücrel nekroza neden olduğunu, Linandi ve arkadaşları (19) bu enerji açığının DNA ve

RNA sentezini bozduğunu, sonuçta hücre çoğalma yeteneğinin kaybolduğunu belirttiler. Yine stres ülselerlerinin iskemik kökeni Lucas ve arkadaşları (20), insanlarda direk gastroskopik incelemeler ile gösterildi. Ancak stres ülselerinin ortaya çıkmasında, tek sorumlu gastrik mukozal iskemi değildir (13).

## 2. Mide Asit Sekresyonu:

Mide asit sekresyonundaki ana basamaklar Sekilide görülmektedir. **H<sub>2</sub>**, muskarinik, gastrin reseptörlerinden birinin stimülasyonu diğer reseptörleri de etkiler ve ortaya ikincil taşıyıcılar çıkar (kalsiyum iyonu ve siklik AMP). Böylece gastrik protor pompa aktive edilerek H<sup>+</sup> iyonunun lümene geçişi sağlanır (42).

Bazı araştırmacılara göre stres sırasında, vagal aktiviteye bağlı oluşan hipersekresyon sonucu H<sup>+</sup> iyonlarının lümene geçmesiyle PH düşer ve pepsinin de aktive olmasıyla mukozanın sindirilmesi kolaylaşır. Sonuçta ülserler ortaya çıkar (24, 35, 13, 2). Robbins ve arkadaşları (35) streste titre edilebilen asitte belirgin yükselme saptadılar. Buna karşın Lewin (18) stres ülselerinin düşük mide PH'sında daha fazla görüldüğünü ileri sürdü. Yine hareketsizlik stresi uygulanan farelerin bir kısmında mide asit sekresyonu kontrol ortalamasından yüksek, bir kısmında ise düşük bulundu. Ancak her iki grupta da belirgin



Şekil - 2. Asit sekresyonunun şematik gösterilmesi.

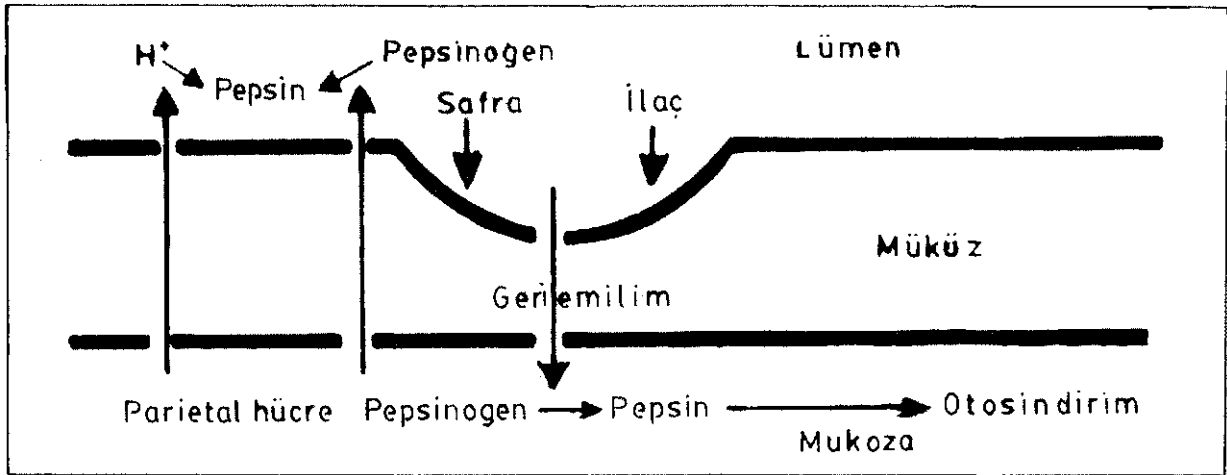
ülser oluştu (16). Çalışmalarda asit düzeyinin farklı bulunması şu şekilde açıklanmaktadır. Stresin başlattığı vagal aktivite sonucu midede HCl sekresyonu artar. Bu devrede asit sekresyonu yüksek bulunur. Diğer yandan stresli durumlarda HCl sekresyonu H<sup>+</sup> iyonu geri emilimi ile beraberdir (21, 37, 40, 17). Eğer emilim fazlaysa hipoasidite olacaktır. Öyleyse hipoasidite asit yapımının azlığından değil H<sup>+</sup> iyonunun geri emiliminin fazlalığımdandır (37).

Cimetidin ve antiasitlerle yapılan çalışmaların bir kısmında stres ülserlerinin önlenemediği (12, 18), bir kısmında ise önlenemediği görüldü (14, 28). Yine, beyin ve gastrointestinal sistem peptidlerinden olan neurotensin'in santral verilmesi ile gastrik asit sekresyonunda değişikliğe yol açmadan deneysel stres ülserleri önlenildi (28). Dopamin agonistleri de gastrik asit sekresyonunu inhibe etmeden stres ülserlerini önler (14). Prostaglandin E, asit inhibe edici dozların altında stres ülserini önlediği gibi, asit inhibitörü olmayan prostaglandinler de deneysel stres ülserini önleyebilmektedir (27, 36).

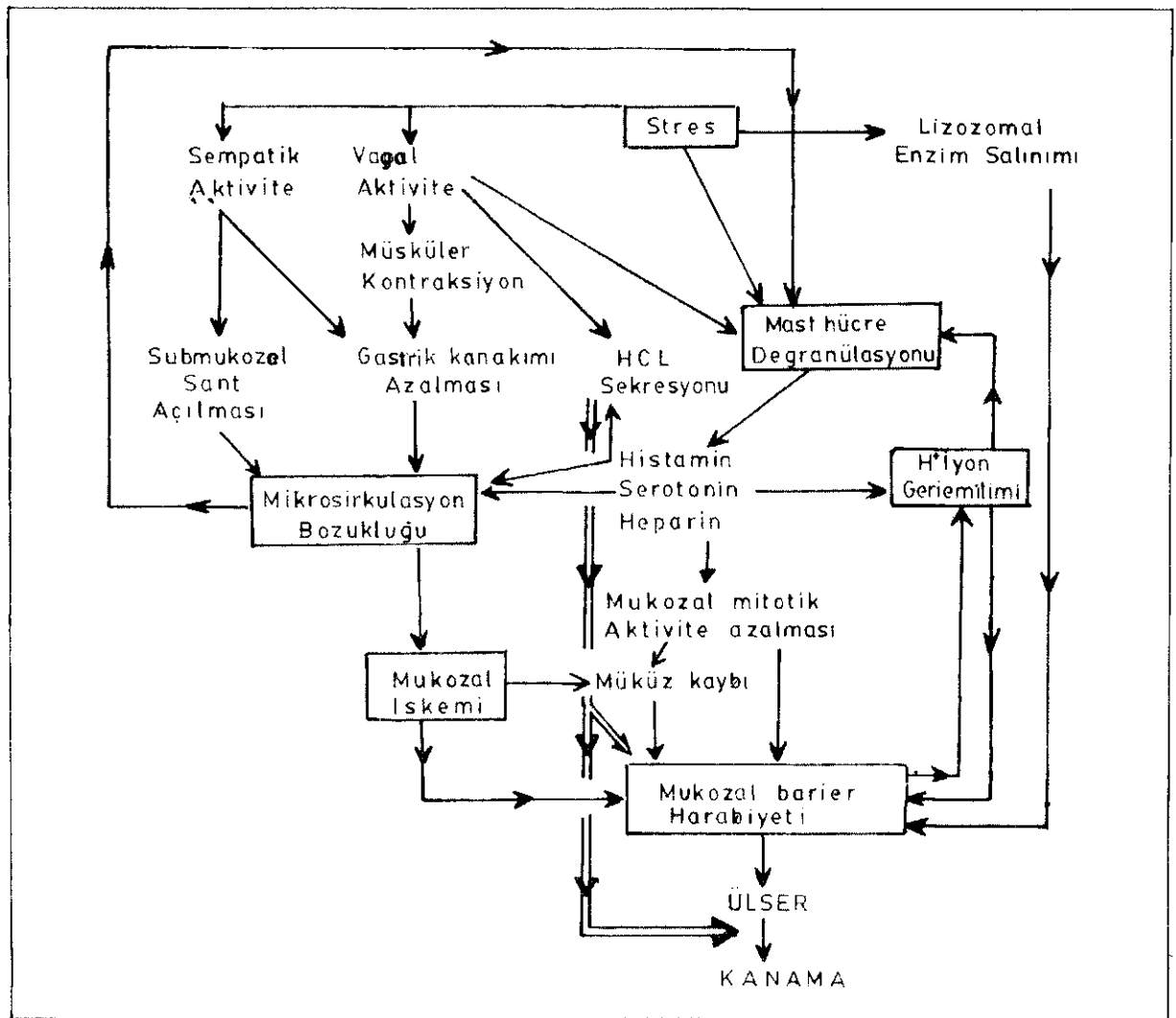
Görüldüğü gibi gastrik asit sekresyonunun stres ülser patogeneziindeki yeri tam açıklığa kavuşmamıştır. Ancak yaygın kanı bu tip gastrik ülserlerde asit sekresyonunun önemli bir faktör olmadığıdır (14). Ancak yüksek asidite kanamadan sorumlu olabilir (16, 22, 2).

### 3. İyonu Geri Emilimi

Aspirin (5), alkol (6), safra tuzları (7) gibi maddelerin gastrik mukozadan H<sup>+</sup> iyonu geri emilimini arttırarak gastrik ülserlere neden olabileceğinin gösterilmesinden sonra, bu konunun stres ülser patogeneziindeki yeri taraftar bulmaya başladı (4, 40). Daha önce de belirtildiği gibi stres sırasında HCl sekresyonu artarken H<sup>+</sup> iyonu geri emilimi de artmaktadır. H<sup>+</sup> iyonunun yüzey hücrelerine geri emilimi ile lamina propria asidifikasyon olur, eğer geri emilen H<sup>+</sup> iyonunu nötralize edecek yeterli bikarbonat yoksa yüzey hücrelerinde harabiyet oluşur (36). Ancak, yeterli bikarbonat ve geri emilime uğramış fazla H<sup>+</sup> iyonunun mukozadan temizlenmesi için, yeterli kan akımına ihtiyaç vardır (17). Yine H<sup>+</sup> iyonun epitelial hücre yüzeyine geri emilimi, pepsinojenin pepsine dönmesine ve mukozanın otosindirime neden olur (17, 42), (Şekil - 3). Göney ve arkadaşları (12), H<sup>+</sup> reseptör antagonisti verilmeyen ratlarda H<sup>+</sup> iyonu geri emiliminin önemli ölçüde artmış olduğunu, H<sup>+</sup> reseptör antagonisti verilenlerde ise H<sup>+</sup> iyonu geri emilimindeki azalmaya paralel olarak stres ülserlerinin önemli oranda önlendiğini gösterdiler. Requena ve arkadaşları (34), vasküler düz kas potasyum ve vitamin A eksikliğinin gastrik mukozal direnci bozduğu ve H<sup>+</sup> iyonu geri emimine yol açarak stres ülserine neden olduğunu gösterdiler. Hücre içi potasyum kaybını önleyen ve membran stabilizasyonun sağlayan difenilhidantoin vitamin A'nın ayrı ayrı veya beraber verilmesi ile stres ülserlerinin önemli ölçüde önlendiğini saptadılar.



Şekil - 3. Müköz yapısındaki bozulma sonucu yüzey hücrelerinde otosindirim.



Şekil -4. Stres ülser patogenezi

#### 4. Koruyucu Mukozal Faktörlerin Kaybı:

Mide müküz tabakası epitelyal hücrelerden ve müküz boyun hücrelerinden sürekli olarak salgılanır. Müküz, molekül ağırlığı 2.000.000 olan büyük glikoprotein moleküllerinden oluşur. Bu tabaka paryetal ve esas hücrelerden salınan H<sup>+</sup> iyonu ve pepsin moleküllerinin lümenine doğru tek yönlü akımını sağlar (43). Yine sağlıklı modedeki müküz, asit lümenle (PH: 1.5-3.5) epitelyal hücre yüzeyi (PH: 6.7-7.0) arasındaki PH gradientini sağlar. Ayrıca bu gradient epitelyal hücrelerden salınan bikarbonatla stabilize edilir (1). Böylece sağlıklı epitelyal hücre fonksiyonu için gerekli ortam yaratılmış olur. Bu ortamdaki müküz pepsin ojenin aktivasyonu ve pepsinin yüzey hücrelerine doğru geri emilimini önler. Müküz tabakasının özelliğinde bozulma ülser oluşumunda anahtar rolü oynayabilir.

Steroidler köpek midesinde epitelyal yenilenmeyi ve gastrik müküz sekresyonunu azaltarak mukozal integriteyi bozar (37). Aspirin; ATP yapımını, iyonların aktif transportunu, bikarbonat sekresyonunu ve prostaglandin yapımını inhibe ederek mukozal integriteyi bozar (13). Yine uzun süre aspirin kullanılması sonucu müküzdeki protein, karbonhidrat dengesi bozulur ve müküz yapımı azalır.

Etanol de stres ülserine neden olabilir. Etanol konsantrasyonu % 14e çıktığında patolojik iyon geçişi başlar. % 5 civarında ise bikarbonat sekresyonu azalır. Yine polisakkarit bileşimini bozarak müküz kalınlığını azaltır. Ayrıca hiperozmoz ve sekonder histamin cevabına sebep olarak mukozal bariyerin daha da bozulmasına neden olur (13).

Safra asitleri ve tuzları, lizolesitin ve serbest yağ asitleri mukozal bariyeri bozan maddelerdir (13, 38).

Mide duvarındaki endojenprostaglandinler PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> dir. Eksiklikleri müküzün polisakkarit içeriğini değiştirdiği gibi müküz tabakasının incelmeye de sebep olur. Prostaglandin sentezini bozan en önemli ilaç grubu antiinflamatuvar ilaçlardır (13). Prostaglandin E<sub>1</sub>, mide müküz ve alkali yapımını arttırarak ve sodyum transportunu stimüle ederek epitelyal hücreler arası elektriki potansiyel farkını sabit tutup, hücre integritesini sağlar ve stres ülserini önler (27, 36).

Lucas ve Sugavva (22) stresli hastalarda, mide lümeni ve epitelde ki mukosubstansların yaygın kanama ve ödem gösteren bölgelerde azaldığını, nekroz

bölgelerinde tamamen kaybolduğunu gösterdiler. Ludwig ve Lipkin (23) kobaylarda, Chu-Jeng-Chiu (4) sıçanlarda, hareketsizlik stresi sonucunda mide mukozasında PAS pozitif mukosubstanslarda azalma olduğunu, bunun DNA ve RNA sentezindeki azalmaya paralellik gösterdiğini saptadılar. DNA ve RNA sentezini arttırıp, mün sekresyonunu stimüle edebilen büyüme hormonu ile stres ülserleri önemli oranda önlenildi (33).

Lizozomlardaki hidroliz ve proteaz gibi enzimler, iskemik durumlarda salınarak hücrede çeşitli harabiyetler yaparlar. Sıçanlarda, stres ülserinde gastrik mukozadaki katepsin D lizozomal enziminde azalma olur. Lizozom stabilizasyonu sağlayan metilprednizolon ve Prostaglandin E<sub>1</sub> bu salınımı önleyerek stres ülser insidansını azaltırlar (8).

#### 5. MAST HÜCRELERİ

İnsan ve hayvanlarda strese cevap olarak mast hücrelerinde degranülasyon olur (39) ve ortamala histamin Serotonin, heparin, adrenalin ve nor-adrenalin salınır. Az miktardaki adrenalin ve nor-adrenalin splanknik bölgedeki vazokonstrüksiyona yardım ederek midedeki mikrosirkülasyon bozukluğunu arttırır. Heparin, midede mitotik aktiviteyi inhibe ederek hücre çoğalma hızını azaltır (4). Histamin bir yandan H iyon sekresyonunu arttırırken, diğer yandan post kapiller venokonstrüksiyona, kapiller dilatasyona ve permeabilite artışına neden olur. Böylece mide kan akımı daha da azalır ve plazma proteinlerinin lümenine geçişi hızlanır (18, 41). Serotonin bir yandan venokonstrüksiyon ve kapiller konjesyon yaparak mikrosirkülasyondaki mevcut bozukluğu arttırırken (31), diğer yandan H iyonu geri emilimine yol açarak hem mast hücre degranülasyonunu arttırır hem de kapiller permeabilitedeki artışı iletir (41, 45). Öyleyse histamin ve Serotonin hem mikrosirkülasyondaki mevcut bozukluğu arttırmakta hem de karşıt etkililerle hipo veya hiper asidiite yaratabilmektedir. Cho ve Ogle (3) çinko sülfat ön tedavisi ile gastrik mukozal mast hücre degranülasyonunda azalmaya paralel olarak stres ülser insidansında azalma saptadılar.

Şimdiye kadar ki gözlemlerden anlaşıldığı gibi stres ülser patogenezinde bir çok etken rol oynar. Stres ülserlerinin önlenememesi bu etkenlerin çokluğuna bağlanabilir. Bu çeşitli etkenleri genel bir şema altında toplayabiliriz

#### KAYNAKLAR

1. Allen A and Garner A: Mucus and bicarbonate secretion in stomach and their possible role in mucosal protection. Gut, 21: 249, 1980.
2. Bovven JC and Rees CW: Acute Stress ulceration of the Stomach: Cclinical correlates. Scan. J. Gastroenterology 19: 29, 1984.
3. Cho CH, CW Ogle: The effect of ZnSO<sub>4</sub> on vagal induced mast cell change and ulcer in the rat stomach. Eur. J. Pharmac. 43: 3, 1975.
4. Chu-Jeng-Chiu, H Mc Ardle, RA Brown: Gastric mucosal changes following burns in rats. A morphological and metabolic approach to the stress ulcer problem. Arch. Surg. 103: 147, 1971.

5. Davenport HW: Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. *Gastroenterology*. 46: 245, 1964.
6. Davenport HW: Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 26: 657, 1967.
7. Davenport HW: Destruction of gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology*. 54: 175, 1968.
8. Ferguson W, R Starling, SI. Wangenstein: Role of lysosomal enzyme release in the pathogenesis of stress induced gastric ulceration. *Surg. Form.*, 21: 305, 1970.
9. Fitts CT, et al.: Acute gastrointestinal tract ulceration. Cushing's ulcer, steroid ulcer, Curling's ulcer, stress ulcer. *Ann. Surg.* 37: 218, 1971.
10. Forrest AP, CR Code: Effect of post-pang, sympathectomi on canine gastric secretion. *A.M.J. Physiol.* 177: 425, 1954.
11. Goldman H, IS Chester: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *A.M.J. Pathol.* 52: 227, 1986.
12. Göney E, N Solak, ON Yiğitbaşı, H Tunalı: Stres H<sub>2</sub> reseptör antagonist! Cimetidin mide mukozası engeline etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2: 21, 1985.
13. Guldvog T: Stress ulceration: Possible pathogenetic mechanisms. *Scand.J. Gastroenterology*. 19: 9, 1984.
14. Hernandez DE, JW Adcock, RC Orlando, KS Patrick, CB Nemeroff, AJ Parange: Prevention of stress induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rats. *Life, sciences*. 35: 2453, 1984.
15. Irwine WT: Gastric functions In: *Scientific Basis of Surgery*, 2nd ed. pp: 16-17, edited by Irwine WT, Edinburgh and London, Churchill-Livingstone, 1972.
16. İşgör A, I Sayek, N Bilgin, N Bor: The effect of phenoxybenzamine on stress-induced gastric ulceration in mice. *Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* tarafından yayınlanmak üzere kabul edilmiştir.
17. Kivilaakso E: Pathogenetic mechanism in experimental gastric stress ulceration. *Scand.J. Gastroenterology*. 20: 57, 1985.
18. Levine RJ, EC Senay: Studies on the role of acid in the pathogenesis of experimental stress ulcer. *PhycosomaticMed.* 32: 61, 1970.
19. Linandi AR, M Balis, M Lipkin: Nucleic acid metabolism in the gastrointestinal tract of the mouse during fasting and restraint stress. *Exp. Mol. Pathol.* 9: 329, 1968.
20. Lucas CE, C Sugawa: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stress ulcerations. *Am. J. Surg.* 123: 25, 1972.
21. Lucas CE, C Sugawa: Prospective analysis of factor  $\beta$ , luencing the development of stress ulceration *Surg. Forum*. 21: 305, 1970.
22. Lucas CE, C Sugawa: Natural history and surgical dilemma of stress gastric bleedings. *Arch. Surg.* 102: 226, 1971.
23. Ludwig WA, M Lipkin: Biochemical and cytological alterations in gastric mucosa of guinea pigs under restraint stress. *Gastroenterology*. 56: 895, 1969.
24. McClelland RN, GT Shires: Gastric secretory and splanchnic blood flow studies in man after severe trauma and shock. *Am. J. Surg.* 121: 143, 1971.
25. Menguy R, T Gadacz, R Zajtchuk: The surgical management of acute gastric mucosal bleedings: Stress ulcer, acute erosive gastritis and acute hemorhagi gastritis. *Arch. Surg.* 99: 198, 1969.
26. Menguy R, I. Desbaillets, YF Masters: Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 66:46, 1974.
27. Miller T: Protective effect of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *Am. J. Physiol.* 245: 601, 1983.
28. Nemeroff CB, DE Hernandez, RC Orlando, AJ Parange: Cytoprotective effect of centrally administered neurotensin on stress-induced gastric ulcers. *Am. J. Physiol.* 242: 342-346, 1982.
29. Nicoloff DM, ET Peter, AS Leonard, OH Wangenstein: Cathecolamines in ulcer provocation their possible role in stress ulcer formation. *JAMA*. 191: 111, 1965.
30. Nicoloff DM: Effect of cathecolamines on gastric secretions and blood flow. *Ann. Surg.* 159: 32, 1964.
31. Özdemir AI, GW Easley, B Zimmerman: Serotonin induced chronic gastric ulcerations and influence of adrenelectomy. *Am. Surgeon*. 38: 7, 1972.
32. Özdemir At, B Zimmerman: Serotonin and restraint induced gastrointestinal ulceration and microcirculatory ischemia. *Surg. Forum*. 22: 319, 1971.
33. Parker V, JW Sidney, P Sherlock: Growth hormone and gastric erosions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 135: 259, 1970.
34. Requena R, R Forte, M Knopf: Intracelluler K and Vit. A in the prevention of stress ulcers. *Surg. Forum* 23: 388, 1972.
35. Robbins R, F Idjaldi: Studies of gastric secretion in stressed patients. *Ann. Surg.* 175: 555, 1972.
36. Schwartz IS: *Stomach* In: *Principles of surgery*, 4th ed. pp: 1154-1155, New York, Mc Graw Hill Comp. 1984.
37. Schwartz IS: *Stomach* In: *Principles of Surgery*, 2nd ed. pp: 1074-1076, New York, Mc Graw Hill Comp. 1974.
38. Schweitzer EJ, LF Johnson, JW Harman: Pathogenesis of bile induced mucosal injury in the rabbit esophagus. *Digestion and Sciences*. 30: 400, 1985.
39. Selye II: *The mast cell*, Washington, Butterworths, 1965.
40. Skillman JJ, SA Gould, W Silen: The gastric mucosal barrier clinical and experimental studies in critically ill and normal man and in the rabbit. *Ann. Surg.* 172: 564, 1970.
41. Stremple F\*, Molot, MD McNamara, JJ Murilt, GB Glass: The stress ulcer syndrome. *Arch. Surg.* 105: 177, 1972.
42. Tasman-Jones C: Pathogenesis of peptic ulcer: Mucosal defence mechanism. In: *Pathogenesis and treatment of peptic ulcer disease*, pp: 2-6, edited by Axon, A.T.R., Amsterdam, Excerpta Medica., 1985.
43. Tasman-Jones C: Gastric mucus-physical properties in cytoprotection. *Med. J. Aust.* 142: 55, 1985.
44. Wangenstein OH, et al.: Effect of vagal and sympatic stimulation and ablation on gastric blood flow. *JAMA*. 183: 107, 1963.
45. Wire L, I. Ashioni, W Ballinger: The effect of serotonin on the gastric mucosal barrier. *Surg. Forum*. 22: 321, 1971.