

DERLEME

Otonom sinir sisteminin mide mukozasına etkileri

Necat Koyun

Van Devlet Hastanesi, Anatomi Uzmanı

Özet

Peptik ülser hastalığının medikal tedavisinde önemli ilerlemeler olduğu halde, patogenezinin anlaşılmasında henüz fazla adım atılamamıştır. Bununla birlikte sempatik ve parasempatik sinir sisteminin ülser etiyolojisindeki önemini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, otonom sinir sisteminin mide ülser oluşumuna etkisini incelemek amacıyla bir literatur araştırması yapılmıştır.

Anahtar Kelime; simpatektomi, vagotomi, mide, otonom sinir sistemi

The effect of the autonomic nerve system on the gastric mucosa

Although there are very important progress in the medical treatment of the peptic ulcer, the pathogenesis of the gastric lesion has been unclear. However, the studies examining the autonomic nerve system which has a role in the etiology of the gastric ulcer are available in the literature. The purpose of the present study is to review the literature about the effect of the autonomic nerve system on the gastric ulcer.

Key words: sympathectomy, vagotomy, stomach, autonomic nerve system

Özellikle gelişmiş ülkelerde yaygın olarak görülen peptik ülserler takip, tedavi ve kişinin günlük fonksiyonlarını engelleme bakımından oldukça sık problemler ortaya çıkarmaktadır. Peptik ülser hastalığının klinik takibinde önemli ilerlemeler olduğu halde, patogenezinin anlaşılmasında henüz fazla adım atılamamıştır. Yıllar önce geçerli olan bazı genellemeler hala değerlidir. Genel olarak ülserin, mide ve duodenum mukozası için koruyucu olan faktörlerle agresif faktörler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Mukozal savunma mekanizmalarını; mukus salgısı, bikarbonat salgısı, mukozal kan akımı ve mukozal hücre yenilenmesi oluşturur. Mukus salgısının azalması, bikarbonat salgısının azalması veya yapısının bozulması, mukozal kan akımının ve hücre yenilenme kapasitesinin azalması gastrik ülser etiyolojisinde önemli rol oynar. Asit ve pepsin içeriği ise agresif faktörler arasında yer alan diğer önemli maddelerdir.

Asit ve pepsin sekresyonu sinirsel ve hormonal olmak üzere iki mekanizma ile kontrol edilir. Sinirsel kontrolden n. vagus, hormonal kontrolden ise antrum pyloricum'un mukozasından salgılanan gastrin isimli hormon sorumludur. Bu yüzden kronik mide ve duodenum ülserlerinin cerrahi tedavisinde; n. vagus'un kesilmesi (vagotomi) ve antrum pyloricum'daki mukozanın gastrin salgılayan kısmının çıkartılması (parsiyel gastrektomi) ile asit sekresyonunun miktarı azaltılmaya çalışılmıştır (1).

Buna rağmen sempatik sinir sisteminin ülser etiyolojisindeki önemi hakkında detaylı çalışmalar sınırlı sayıdadır (2). Sempatik sinir sistemi hakkındaki çalışmalara göre, kimyasal veya cerrahi simpatektomi sonucunda gastrik mukozanın hücre proliferasyonu inhibe olmuştur. Bir hipoteze göre, vasküler olaylar stressle ilgili erozyonların patogenesinde önemli bir yere sahiptir. Şiddetli stres sonucu vasküler şok, gastrik kan dolaşımının bozulması, gastrik anoksi, fokal olarak dokunun kendi kendini sindirmesi gelişmekte ve sonuç olarak erozyonlar oluşmaktadır. Gastrik kan akımının düzenlenmesinde esas rolü sempatik sinir sistemi

Yazışma Adresi:

Dr. Necat Koyun
Van Devlet Hastanesi, Anatomi Uzmanı, Van

oynadığından bu olay sempatik sinir sisteminin ülser patogenesisindeki önemini belirtmektedir (3). Aynı zamanda midenin ağrı duyusu sempatik liflerle taşınır. Vagotomiden sonra tekrarlayan peptik ülserlerde yine mide ağrısı vardır. Ağrı ancak bilateral sempatektomi ile kesilebilir.

Vagotominin Mide Mukozası Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; stress ülserlerinin oluşumunda hücre kaybının artması ve hücre proliferasyonunun inhibisyonu önemli rol oynamaktadır. Sinir sistemi veya hümmoral maddelerin aracılık ettiği düzenleyici mekanizmalar hücre proliferasyonunu kontrol eder. Parasempatik aktivite, hücre proliferasyonuna inhibe edici yönde etki gösterir (4). Spesifik olarak rat ön mide üzerine vagotominin etkisi incelenmiştir (5,6). Vagotomi yapılan ratlarda ön midede tunica mucosa'nın incelendiği ve bütün tabakaları ile birlikte bütünlüğünü kaybettiği bulunmuştur. Aynı zamanda stratum corneum'un stratum granulosum'dan ve lamina propria'nın, lamina muscularis mucosa'dan ayrıldığı görülmüştür (6). Bununla birlikte, bu görüş yeterince destek bulmamış ve ön midedeki değişikliğin az olduğu sonucuna varılmıştır (5).

Birçok araştırmacı tarafından vagotomi sonrası parietal hücreler incelenmiş ve bu hücrelerin miktarında ve salgı aktivitesinde relatif olarak azalma olduğu tespit edilmiştir (7-10). Vagotomili ratlarda parietal hücrelerinin sayısı ve yapı bakımından kontrol grubuna göre değişmediği görülür (11). Hypotalamus'un kronik stimülasyonu müköz boyun hücreleri ve esas hücrelerin hiperplazisine neden olmakta ve vagotomi bu etkileri azaltmaktadır (4). Unilateral trunkal vagotomi yapılan ratlarda mide endokrin hücrelerinin bölgesel alanlarının daha küçük olduğu görülür. Buradan, N. vagusun endokrin hücrelerinin büyümesini, proliferasyonunu ve fonksiyonunu etkilediği sonucu çıkmaktadır (12).

Vagotominin mide mukozası ve gastrik bezler üzerinde de etkileri bulunmaktadır (4,6,12). Vagotomi yapılan tüm gruplarda mukozanın incelendiği, lamina propria'nın ise değişiklik gösterdiği gözlenir (9). Abdominal trunkal bilateral vagotomili ratlarda; mukozanın genel bütünlüğünün kaybolduğu, tubuler bez yapının kısmen bozulduğu, bez lümeninin daraldığı (bezlerin parankimasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı) ve nukleuslarda değişikliklerin olduğu ayrıca yüzey epitelinin döküldüğü ve bazal gastrik sekresyonun azaldığı görülür (5,6) (Resim.1). Diğer yandan, trunkal vagotomi sonrasında ratların midesinde mikroskobik olarak ciddi gastrik bez atrofi ve kistik olarak genişlemiş adenomatöz lezyonların geliştiği gözlenir (13). Vagotominin pylorik bez uzunluğunda önemli bir etkisi olmadığını sadece inflamatuvar değişimlerin azalmasına öncülük ettiği de ileri sürülmektedir (8). Bilateral subdiafragmatik vagotomi gastrik bez alanlarındaki mukozal ve epitelyal PAS boyanabilir materyal yapısında önemli bir azalmaya neden olur (5,14).

Vagotominin gastrik lezyonlar üzerindeki rolü:

Parasempatik nöronların aktivitesinde dikkate değer artışlar gastrik lezyonlara sebep olurken vagotomi bu etkiyi ortadan kaldırır ve gastrik lezyon oluşumunu azaltır (5,10,12,15). Stress sonrası istirahat periyodunda, serum gastrin seviyesinde yükselme olmakta ve hemorajik gastrik erozyonların insidansında artış bulunmaktadır. Bu durumdan vagal aktivite sorumlu tutulmuştur (5). Bazı çalışmalarla bu durum desteklenmiştir. Ülser oluşumu için gerekli olan gastrik asit sekresyonu vagal stimülasyona bağlı olarak ortaya çıkmakta, vagotomili ratlarda ise asit sekresyonu azalmaktadır (5,16). Vagotomi gastrik asit sekresyonunun sefalik fazını ortadan kaldırmaktadır (16). Mide ülserinde gastrik bezlerin parietal ve zimojen hücrelerinde artış gözlenmiş ve vagotomi ile bu etkilerin ortadan kalktığı görülmüştür (10). Kimyasal olarak oluşturulmuş gastrik mukozal hasarın bilateral cerrahi vagotomi ile daha da arttığı ortaya konulmuştur (17). Burada, cerrahi vagotomi kimyasal maddelere bağlı vasküler geçirgenliği anlamlı olarak arttırmaktadır. Cysteamine ile oluşturulan gastrik erozyonlarda, vagotominin erozyon oluşumunu azalttığı yönünde bulgular kaydedilmiştir. Cysteamine verilen ratlarda lezyon sahasında mukozanın tamamen kaybolduğu ve mukoza bütünlüğünün ve devamlılığının ortadan kalktığı izlenirken vagotomiden sonra bu erozyon alanları mukozanın üst yarısında ve yüzeysel olarak gözlenir. Böylece, erozyon alanı tunica muscularis'e inmemiş olur (5).

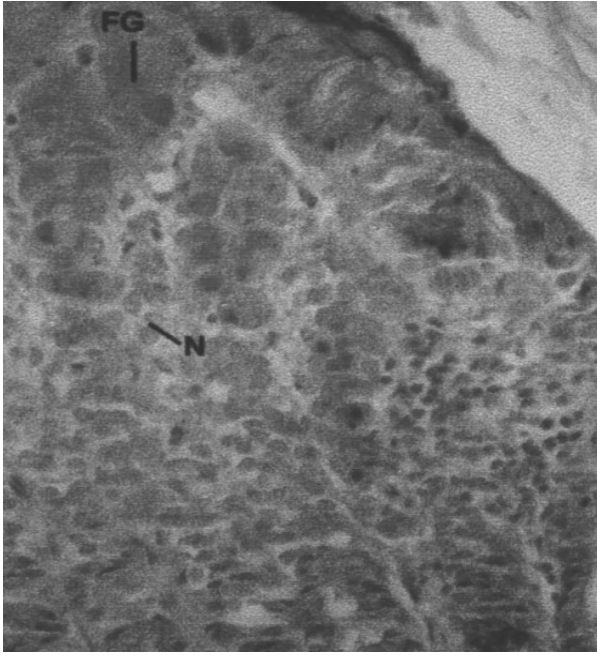
Sempatektominin Mide Mukozası Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Mide lezyonunda gastrik asit sekresyonu artmakta ve gastrik kan akımı azalmaktadır. Santral ve periferik adrenerjik sistemlerin her ikisinin de gastrik sekresyonun düzenlenmesinde görev aldığı bilinmekte ise de (16,18) mukozal savunmada alfa ve beta adrenoreseptörlerin yani sempatik sinir sisteminin rolü hakkında bilgiler yeterli değildir.

Guanethidine ile kimyasal sempatektomi uygulanan rat'larda, hücre proliferasyonu ve hücre göç hızının azaldığı, ayrıca sindirim sistemindeki hücrelerin yenilenme hızının uzadığı görülmüştür (5,19). Diğer yandan, norepinefrin (alfa reseptör situmulatorü) veya propranolol (beta reseptör blokörü) mukozada hücre proliferasyonunda uyarıcı etki gösterirken, fakat beta reseptör stimülasyonu (Epinefrin) veya alfa reseptör blokajı (fentolamin) ile de inhibitör etki görülmektedir (4,5). Sempatik sinir sistemi yüksek derecede aktif hale getirilen hipertansif ratlarda, gastrik motilite ve asit sekresyonu inhibe olmaktadır. Ayrıca, kimyasal sempatektomi ile kas, mukoza, pylor ve duodenumun norepinefrin konsantrasyonunda önemli derece azalma gözlenir (20).

Sempatektominin gastrik lezyonlar üzerindeki etkisi

Kimyasal sempatektomi ajanı olan 6-Hidroksidopamin ile ülser oluşumu artar ve histolojik olarak submukoza ve tunica muscularis mucosa'dan aşağı geçmeyen

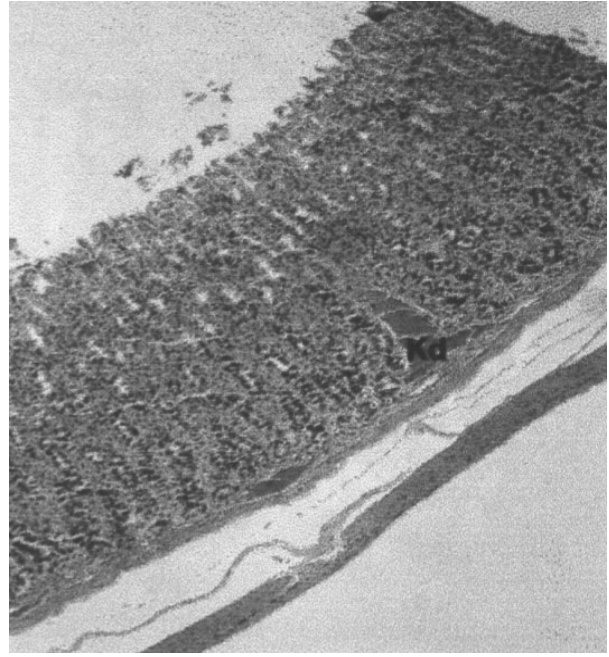


Resim 1. Vagotomi sonrası, rat fundus bölgesinde gastrik bezler. Foveola gastrica (FG), nucleus (N). Boyası: PAS, 400. Koyun N ve Ekinci N. Rat midesinin otonomik denervasyonu. Anatomik ve histolojik bir çalışma. Van Tıp Dergisi 2004; 1:113-118). (Yazarların izni alınmıştır.)

erozyonlar görülür (15, 21-24). 6-hidroksidopamin verilen hipertansif ratlarda kolinerjik nöronların aktivitesinin kolaylaştığı görülmüştür. Bu ise gastrointestinal sistemde, kolinerjik nöronların aktivitesinin adrenerjik nöronlar tarafından düzenlendiği fikrini uyandırmıştır (15). Yüksek tansiyon oluşturulan ratlarda, mide ve duodenumun sempatik sinir sistemin etkisine bağlı olarak cysamine'e dirençli olduğu tespit edilmiştir (25). Sempatik aktivasyon prostoglandin sentezini artırmakta ve gastrik asit sekresyonunu inhibe etmektedir. Bu olayda, 6-hidroksidopamin antral ülserleri önemli derecede azaltmakta fakat korpus erozyonlarına minimal derecede etki etmektedir. Buna karşılık, preganglionik splanknektomi antral ülserleri oldukça arttırmakta, korpusdaki erozyonları ise fazla etkilememektedir. Bu ise sempatik sinir sisteminin mediatörü olan norepinefrinin alfa-1 ve alfa-2 reseptörler yolu ile vasokonstriksiyona sebep olduğu akla getirmekte ve böylece bu iki reseptörün blokajı ile de antral ülserin önlenebileceği düşünülmüştür (26).

Guanethidine ile kimyasal sempatektomi oluşturulmuş ratlarda, uzamış hareketsizlik stressi oluşturularak deneysel gastrik erozyonlar elde edilmiştir. Bu hayvanların çoğunda, gastrik mukozada hemorajik erozyonlar gözlenirken erozyon yüzeyinde ise hemoglobin hema-tine dönüşmektedir. Bu olayda sempatektomi sonrasında, stresin indüklediği ülserlere karşı mide mukozası çok hassas hale gelmektedir (3).

Ülser oluşumunda önemli bir yeri olan gastrik asit



Resim 2. Sempatektomi grubu. Fundus bölgesinde mukozal ve submukozal damarlarda konjesyon (Kd). Boyası: H-E, 100. Koyun N ve Ekinci N. Rat midesinin otonomik denervasyonu. Anatomik ve histolojik bir çalışma. Van Tıp Dergisi 2004; 1:113-118. (Yazarların izni alınmıştır.)

sekresyonu ve gastrik kan akımı üzerine sempatik sinir sisteminin etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (2,21-30). Sempatektomi gastrik mukozada adrenerjik sinir sonlanmalarında yıkım yaparak gastrik asit sıvısını arttırmaktadır. Bu olayda, kimyasal sempatektomi sonucu bir haftada sinir sonlanmalarında tam dejenerasyon görülürken rejenerasyon 9 haftada tamamlanmaktadır (27). Ratlarda, sempatik innervasyon gastrik asit sekresyonu üzerine kesin inhibitör etkiye sahip olup deneysel peptik ülserasyon insidansını azaltır (2). Kimyasal sempatektominin hem asit hem de pepsin üzerine düzenleyici etkisi olduğu, bunun paralelinde spontan gastrik lezyonlarını da artırdığı düşünülmektedir (21).

Diğer yandan, sempatektominin fundus epitel proliferasyonunu inhibe ettiği fakat gastrik pH ve serum gastrin konsantrasyonu üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (2). Bu sonuçlara göre, stres ülserinin profilaksisinde gastrik sempatektominin kullanılacağı görüşü savunulmuştur (23).

Hipertansif ratlarda, gastrik lezyonun önlenmesinde midedeki sempatik hiperfonksiyon, parasempatik hipofonksiyon ve dopaminerjik etkinin rolü bulunmaktadır (24). Epidermal growth factor'ün yaptığı koruyucu ve hiperemik etki kimyasal sempatektomi ile bozulmaktadır (18). Sempatik innervasyon gastrik asit salınımı üzerinde inhibitör etkiye sahip bulunmakta ve bu etki kimyasal sempatektomi ile ortadan kaldırılmaktadır (2,22,26-30).

Cysteamine ile lezyon oluşturulmuş ratlarda, kimyasal sempatektomi sonrasında; ön mideden kardialya geçişte lenfosit toplulukları, fundus mukozasında geniş erozyon alanları, submukozal damarlarda ise dilatasyon ve konjesyon olduğu dikkati çeker (5) (Resim.2).

Vagotomi ve Sempatektominin Gastrik Lezyon Oluşumuna Etkisi

Vagotomi ve kimyasal sempatektomi birlikte uygulanan rat'larda gastrik asit sekresyonunda artma ve buna bağlı olarak ülser oluşumu insidansında yükselme görülür. Bu olayda, kimyasal sempatektomi vagotominin inhibitör etkilerini azaltmakta ancak tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Bu bulgulara dayanarak sempatik sinir sisteminin hipersekresyon ve deneysel ülser oluşumunda koruyucu bir rol oynadığı, bunu da vagus'un stimülatör etkilerini düzenleyerek yaptığı düşünülmektedir (2,20).

Cysteamine ile indüklenmiş ve gastrik mukozal lezyon oluşturulmuş rat'larda, kimyasal sempatektomi ve vagotomiden sonra histolojik olarak; kardial bölgesinde tipik erozyonların yerine yüzey epiteli ve mide mukozası glanduler yapısında bozulma gözlenirken, lamina muscularis mucosa'da yüzeye doğru uzanan lenfosit toplanması ve lamina propria'nın yapısında bozulma tespit edilir. Ayrıca, pylor bölgesinde sınırları düzgün fokal erozyon alanı, yüzey epitelinin döküldüğü ve gastrik bezlerin yapısının bozulduğu gözlenir (5).

Sonuç

Bütün bu çalışmaların neticesi olarak; N. vagus'un parietal hücre ve mukus yapımı üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu, gastrik lezyonları artırdığı görülmektedir.

Sempatik sinir sisteminin ise kan dolaşımını düzenleyerek gastrik lezyon oluşumunda koruyucu bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1991; 667-738
2. Marcos FM, Lloyd MN, Nicholas G, et. al. Role of the sympathetic nervous system in peptic ulcer production in rats. *Surgery*, 1978; 83(2):194-199.
3. Toth T, The effect of chemosympathectomy on the incidence of stress-induced gastric erosions. *Br J Exp Path* 1986; 67:349-352.
4. Junichiro H, Masahiro I, Ichiro S, The effect of the autonomic nervous system on cell proliferation of the gastric mucosa in stress ulcer formation. *J Auton Nerv Syst* 1993; 43:179-188.
5. Koyun N, Ekinci N, Rat midesinin otonomik denervasyonu. Anatomik ve histolojik bir çalışma. *Van Tıp Dergisi* 2004; 1(4):113-118.
6. Ekinci N, Köktürk İ, Beyaz sıçanlarda abdominal truncal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989; 11: 277-286.

7. Orrin T, Roosaar P, Arend A. et. al, Long-term changes in the rat gastric mucosa after truncal vagotomy and pyloroplasty. *Morfologia* 1998; 114(6): 63-67.
8. Babekov IM, Kalish IuI, Sadykov RA. et. al. Effect of truncal vagotomy on the state of pyloric muciferous cells. *Arkh Patol* 1984; 46(5): 60-64.
9. Nakamura R, Quantitative light and electron microscopical studies of the effect of vagotomy on parietal cells in rats. *Tohoku J Exp Med* 1985; 145(3):269-282.
10. Babekov IM, Mavlian KRS, Epitheliocytes of fundal glands and the relative volume of the parietal microflora of the stomach and small intestine mucosa in experimental chronic duodenal ulcer. *Biulleten Experimentalnoi Biologii Meditsiny*, 1987; 103(4):499-501
11. Öztürk F, Vagotomi Yapılan ve H2 Reseptör Antagonisti Verilen Ratlarda Midede Gastrin ve Somatostatin Salgılayan Hücrelerde Oluşan Değişiklikler, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri; 1991
12. Cao G, Zhu L, Liao D, The influence of vagotomy on stomach endocrine cells in rat, *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao (Journal of West China University of Medical Sciences)*, 1991; 22(3):282-286.
13. Kaminishi M, Oohara T, Chiu ML. et. al. Severe gastric mucosal changes following vagotomy with duodenogastric reflux. *J Clin Gastroenterol*, 1992; 14(1):15-24.
14. Somasundaram K, Ganguly AK, The effect of subdiaphragmatic vagotomy on the gastric mucus barrier in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14(9):735-741.
15. Shichijo K, Ito M, Taniyama K. et al. The role of sympathetic neurons for low susceptibility to stress in gastric lesions. *Life Sci* 1993; 53(1):261-267.
16. Sano M, Tobe T, Fujiwara M, The rol of vagotomy in healig of gastric ulcers induced in rats. *Jpn J Surg* 1982; 12(3):214-219.
17. Mozsik G, Karadi O, Kiraly A. et al. Vagal nerve and the gastric mucosal defense. *J Physiol* 1993; 87:329-334.
18. Brzozowski T, Konturek SJ, Sliwowski Z. et al. Role of beta-adrenoceptors in gastric mucosal integrity and gastroprotectin induced by epidermal growth factor. *Digestion* 1997; 58(4):319-331.
19. Nakajima C, Azuma T, Magami Y. et. al. The effect of chemical sympathectomy on the cell kinetics of gastric mucoza in golden hamsters. *Jpn J Gastroenterol* 1989; 86(3):685-693.
20. Orloff LA, Orloff MS, Bunnett NW. Et. al. Dopamine and norepinephrine alimentary tract changes after chemical sympathectomy and surgical vagotomy. *Life Sci* 1985; 36(17):1625-31.
21. Hanisch E, Schwille PO, Engelhardt W, Basal gastric secretion, mucosal blood flow and associated fasting blood hormones in the rat. Effect of various forms of sympathectomy. *Eur Surg Res* 1982; 14(5):358-367.
22. Anan K, Donahue PE, Doyle MD. et. al. Effects of

- afferent and efferent celiac nerves on acute gastric lesions: due to changes in blood flow?. *Am Surg* 1993; 59(8):500-504.
- 23.Hottenrott C, Seufert RM, Becker H. et. al. The effect of vagus and sympathetic nerves on blood flow in the swine stomach. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1978; 197(2):37-40.
- 24.Shichijo K, Ito M, Sekine I, The mechanism of low susceptibility to stress in gastric lesions of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1991; 49(26):2023-2029.
- 25.Shikuwa S, Naito S, Chaotien H. et al. The role of the sympathetic nervous system in cysteamine-induced gastric lesions in rat. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 162(1):206-209.
- 26.Kuratani K, Kodama H, Yamaguchi I. et. al. The differential roles of sympathetic nerve activity in the pathogenesis of antral and corpus lesions induced by indomethacin in rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271(2):695-702.
- 27.Larson GM, Ahlman BH, Bombeck CT. et al. The effect of chemical and surgical sympathectomy on gastric secretion and innervation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 89(1):27-32.
- 28.Hovendal CP, Postvagotomy acid secretion and mucosal blood flow during beta-adrenoceptor stimulation and universal chemical sympathectomy in dogs. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18(1):97-102.
- 29.Larson GM, Ahlman BH, Bombeck CT. et. al. Gastric acid secretion after chemical sympathectomy. *Surgery.* 1979; 85(5):534-42.
- 30.Hierro JH, Sanchez-Barriga J, Salona R. et. al. Possible central antisecretory action of exogenous serotonin in rats. *Rev Esp Fisiol* 1980; 36 (1):71-75
-
-