

Gastrik mukozal erozyonlar ve tiroid hormonları

Gastric mucosal erosions and thyroid hormones

Dr. Uğur BENGİSUN, Dr. Kenan KARDEŞ, Dr. Semih AYDINTUĞ, Dr. Ayhan KOYUNCU, Dr. Erdal ANADOL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET: Kritik yoğun bakım hastalarında, midedeki mukozal erozyonlardan kaynaklanan akut üst gastrointestinal sistem kanamaları yüksek risk taşır. Bu deneysel çalışmamızın amacı, midedeki mukozal erozyonların oluşmasına, dışardan verilen tiroid hormonlarının etkisini araştırmaktır. Çalışma üç gruba ayrılan toplam 36 rat üzerinde yapıldı. Grup 1: Oniki hayvandan oluşan sham grubuna stres uygulanmadı, tiroid hormonu verilmedi. Grup 2: Ondört hayvandan oluşan bu gruba stres uygulandı ancak tiroid hormonu verilmedi. Grup 3: On hayvandan oluşan tedavi grubuna 7 gün süreyle 1500 ng/100g/gün dozunda T_4 parenteral olarak stres öncesi verildi. Ratların tiroid hormon düzeyleri tayin edildi ve sonunda mideleri çıkartılarak ülser indeksleri hesaplandı. Sham grubunda stres ülseri görülmedi. T_4 verilen tedavi grubunda, ülser indeksi yalnızca stres uygulanan Grup 2'den belirgin olarak düştü (2.87 ± 2.41 ülser Grup-3'de, 10.49 ± 7.38 ülser Grup 2'de, $p < 0.05$). Sonuç olarak, bulgularımıza göre düşük tiroid hormon seviyeleri midedeki mukozal lezyonların oluşumunu belirgin olarak artırmaktadır. Dışardan hormon verilmesi ile bu lezyonlar azaltılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik mukozal erozyon, tiroid hormonu, stres

KRİTİK yoğun bakım hastalarında, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak, düşük T_3 , normal veya düşük T_4 ve genellikle düşük TSH seviyeleri ile karakterize olan bir sendrom tanımlanmıştır. Bu hastaların klinik olarak ötiroid olduğu düşünüülerek "ötiroid sick sendromu" (euthyroid sick syndrome) denilmiştir. Tiroid hormonlarındaki bu değişikliğin strese bir uyum cevabı mı, yoksa aşırı stresin bir sonucu mu olduğu kesinlik kazanmamıştır. (3,9,10).

Stres altındaki bazı hasta gruplarında ötiroid sick sendromu ile gastrik mukozal erozyonlara bağlı üst gastrointestinal kanama arasında bir korelasyon dikkati çekmiştir. Biz bu çalışmada dışardan tiroid hormonu vererek yüksek tiroid hormon düzeyleri oluşturduğumuz ratlara stres

SUMMARY: Critically ill patients are at higher risk to develop acute upper gastrointestinal bleeding from gastric mucosal erosions. This study was designed to test the effects of thyroid hormone replacement on the formation of gastric mucosal erosions in a rat model. Thirty-six rats were divided into three groups. Group 1: Non-stress sham animals ($n = 12$), Group 2: Stressed animals ($n=14$), Group 3: Animals which were given T_4 replacement (1500 ng/100g/day) prior to stress ($n = 10$). No erosions were found in the nonstress sham animals. Rats in Group 3 had a significantly lower number of gastric mucosal erosions than the stress group (2.87 ± 2.41 ulcer vs 10.49 ± 7.38 ulcers per animals, $p < 0.05$). In conclusion, low circulating thyroid hormones levels significantly increased the number of gastric mucosal lesions and T_4 replacement reverses this effect.

Key words: Gastric mucosal erosion, thyroid hormone, stress

uyguladık ve yüksek hormon seviyelerinin strese bağlı gastrik mukozal lezyonlara etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışmada her iki cinsten ortalama ağırlıkları 268 gr olan Wistar-Albino tipi 36 rat kullanıldı. Ratlar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Sham grubu): Ortalama ağırlıkları 265 ± 31 gr olan 12 rattan oluştu. Bu gruba tiroid hormonu verilmedi ve stres uygulanmadı.

Grup 2 (Kontrol grubu): Ortalama ağırlıkları 270 ± 45 gr olan ve 14 rattan oluşan bu gruba sadece stres uygulandı tiroid hormonu verilmedi. Stres modeli, Brodie nin tarif ettiği gibi 24 saat su kısıtlamadan aç bırakma ve sonrasında 6 saat ayaklardan gerilerek immobilize etme şeklinde idi (7).

Grup 3 (Tedavi grubu): Ortalama ağırlıkları 272 ± 28 gr olan 10 rattan oluştu. Bu gruba 7 gün süreyle 1500 ng/100 gr vücut ağırlığı dozunda IM tek doz L-tiroksin verildi, daha sonra aynı şekilde strese maruz bırakıldı.

Tablo 1. Çalışma gruplarında tiroid hormonları, TSH ve ülser indeksi sonuçları

Gruplar	Stres	Hormon tedavisi	TT ₄ µg/dl	ST ₄ pmol/lt	TT ₃ ng/ml	ST ₃ pmol/lt	TSH µU/ml	Ülser indeksi (mm)
1 (n: 12)	-	-	2.70±0.48	9.58±2.05	0.45 ± 0.08	4.43 ± 1.32	0.03 ± 0.03	-
2 (n: 14)	+	-	2.18±0.87	7.64±1.17° 2.81	0.35 ± 0.12	3.20 ± 0.67 !	0.03 ± 0.03	10.49 ± 7.38*
3 (n: 10)	+	+	4.97±0.74**	8.36±	0.42 ± 0.18	4.55 ± 1.59	0.02 ± 0.02	2.87 ± 2.41

* Grup 3'e göre p<0.05, ! Grup 1 ve 3'e göre p<0.05, ° Grup 1'e göre p<0.05, ** Grup 1 ve 2'ye göre p<0.001

Her 3 gruptaki hayvanlar eter anestezi ile uyutularak tiroid hormon düzeylerini tayin etmek için intrakardiyak kan alındıktan sonra sakrifiye edildi. Median laparotomi yapıldı ve ratların mideleleri özofagogastrik ve gastroduodenal bileşkeden kesilerek çıkartıldı. Çıkarılan mideler longitudinal planda büyük kurvatur boyunca kesilip mukozal yüzleri yıkandı ve mukozada olan değişiklikler makroskopik olarak değerlendirilip kaydedildi.

Midede oluşan ülserlerin uzun çapları milimetre (mm) olarak ölçüldü, 1 mm den daha küçük lezyonlar peteşi olarak kabul edildi. Beş adet peteşi 1 mm'ye eşit sayıldı (1 peteşi: 0.2 mm). Midede oluşan bütün ülserlerin uzunlukları toplandı ve peteşilerin toplamının mm olarak değeri bu toplam eklenerek ülser indeksi tesbit edildi (11).

Tiroid hormonlarından total T₄ (TT₄), serbest T₄ (ST₄), Total T₃ (TT₃), serbest T₃ (ST₃) ve TSH düzeyleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Radioimmunoassay laboratuvarında tayin edildi.

Bütün elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Bu sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Duncan testi, Student's t-testi ve korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Fark, p<0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Her üç gruptaki deney hayvanlarının cinsiyet ve ağırlık bakımından dağılımında anlamlı fark yoktu (p> 0.05).

Grup 1'de gastrik mukozal lezyon görülmedi. Grup 2'deki ratların tümünde gastrik ülser ve peteşi olduğu gözlemlendi. Grup 3'de bulunan 10 ratın ikisinde mukozal değişiklik olmadığı, üçünde ise sadece peteşilerin olduğu, kalanlarda ülser ve peteşilerin olduğu saptandı. Grup 2'deki ülser indeksi Grup 3'e göre anlamlı olarak yüksekti (Grup 2: 10.49±7.38 mm, Grup 3: 2.87±2.41, p<0.05).

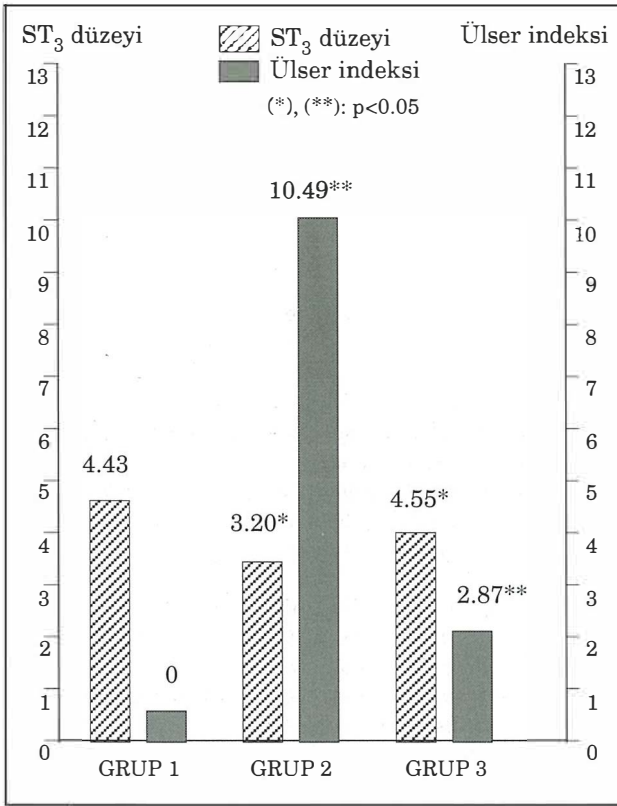
ST₃ değerinin Grup 2'de diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük olduğu tesbit edildi (p<0.05). Grup 1 ve 3 arasında fark bulunmuyordu (p>0.05). ST₄ değeri Grup 2'de Grup 1'den anlamlı ölçüde düşüktü (p<0.05). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark anlamlı değildi. (p>0.05). Grup 3'de TT₄ düzeyi diğer iki gruptan anlamlı yüksekti (p<0.001). Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). TT₃ ve TSH değerleri her 3 grup arasında farklılık göstermiyordu (p>0.05). Her gruptaki ülser indeksleri ve hormon değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmada ülser indeksi ile ST₃ değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı. Bu ilişki şekil 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Akut gastrik erozyon, stres gastriti ya da stres ülseri gibi çeşitli adlarla belirtilen klinik tablo, bilhassa yoğun bakım hastalarında özel bir önem taşır. İnsidansı değişik çalışmalarda %6-100 arasında bildirilmiştir (2,4,5,8). Yine kritik yoğun bakım hastalarında düşük T₃, düşük ya da normal T₄ ve normal veya düşük TSH seviyeleriyle karakterize bir sendrom tanımlanmıştır. "Ötiroid Sick Sendromu" denilen bu tablo enfeksiyonlar, malign hastalıklar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokart infarktüsü, travma ya da sepsis gibi ortak paydası stres olan çeşitli durumlarda görülür. Bu sendrom altta yatan hastalıktan bağımsız olarak gelişir (1,3).

Çalışmamızda; sadece stres uygulanan kontrol grubunda T₃'ün (özellikle ST₃) düşük, T₄ ve TSH'nin ise normal olması, sonuçların ötiroid sick sendromu ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Ötiroid sick sendromunda önemli olan T₃'ün azalmasına rağmen TSH'nin yükselmemesi, hatta bazen düşmesidir (1,3).

Tiroidektomi yapılarak hipotiroidik hale getirilen ratlarda, düşük tiroid hormon seviyelerinin, stres ülseri oluşumunda artma ile paralellik gösterdiği, hormon replasmanı yapılmasının ise ülser oluşu-



Şekil 1. Gruplara göre ST₃ değerleri ve ülser indeksleri

munda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6).

Tiroid hormonu (L-tiroksin) verdiğimiz tedavi grubunda TT₄ değeri diğer 2 gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, TT₃ değerleri arasında fark tesbit edilmedi. ST₃ değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, Sham grubuna göre fark yoktu. Bu sonuçlar verilen tiroksinin T₄ ve T₃'ü yükselttiğini ancak uygulanan stres sonucunda T₄-T₃ konversiyonunun bozulmasıyla T₃'ün azaldığını düşündürmüştür. Yine de tedavi

grubunda ST₃ kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Tiroksin verilen grupta ülser indeksinin, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunması, hipotiroidizmin ülser oluşumunu arttırdığına ait çalışmalarını desteklemektedir. Tedavi grubunda TT₄ ve ST₃ değerini yüksek, ülser indeksinin ise kontrol grubuna göre düşük olması tiroid hormon seviyesinin ülser oluşumunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak tedavi grubunda ülser oluşumu tamamen engellenememiştir.

Tiroid hormonlarının serum düzeylerinin stres altında düşmesi ile gastrointestinal mukoza arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmış değildir. Düşük tiroid hormon düzeylerinin bazal metabolizma hızını düşürerek hücre onarımı ve yenilenmesini bozduğu, mide mukozası için trofik etkisi olan gastrin seviyesini azaltarak mukozal hasara ve ülser oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca tiroksinin de gastrik mukoza üzerine trofik etkisi olduğundan söz edilmektedir (6).

Sonuç olarak biz bu çalışmada dışarıdan tiroid hormonu (L-tiroksin) verilmesinin strese bağlı gastrik ülser oluşumunu tamamen engellemekle birlikte azalttığını tesbit ettik. Bu etkinin stres altında düşen ST₃ seviyelerinin yükselmesine bağlı olduğuna inanmaktayız. Benzer etkilerin kritik yoğun bakım hastalarında ve ötiroid sick sendromunda da görülebileceği kesin değildir. Stres ve ileri derecede kritik hastalıklara bağlı tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerin fizyopatolojisi ve bu değişikliklerin gastrointestinal mukoza üzerine etkileri, stres ülseri oluşumunda rolü olan bütün faktörler açığa kavuşturulmuş ortaya çıkacaktır. Böylece profilaksi ve tedavide tiroid hormonlarının yeri netleşecektir. Bu konuyla ilgili daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Carlin K, Carlin S: Possible etiology for euthyroid sick syndrome. Med Hypotheses. 1993; 40:38-43.
- Cheung LY: Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. Am J Surg 1988; 146:437-440.
- Chopra IJ: Thyroid function in nonthyroideal illness. Annals Int Med 1983; 98:946-957.
- Durham RM, Shapiro MJ: Stress gastritis revisited. Surg Clin North Am (Surgical Critical Care) 1991; 71(4):791-805.
- Holt KM, Hollander D: Acute gastric mucosal injury: Pathogenesis and Therapy. Annu Rev Med 1986; 37:107-124.
- Money SR, Cheron RG, Jatte BM, Zinner MJ: The effects of thyroid hormones on the formation of stress ulcers in the rat. J Surg Research 1986; 40:176-180.
- Sakamoto T, Swierczet JS, Ogden WA, Thompson JS: Cytoprotective effect of pentagastrin and epidermal growth factor on stress ulcer formation (Possible role of somatostatin). Ann Surg 1985; 201:290-295.
- Scott HW, Sawyers JL: Surgery of the stomach, duodenum and small intestine. Blackwell Scientific Publication 2nd. ed. 1992; p:288-298.
- Yuan X, Shatney CH, Dewitt DS, et al: Triiodothyronine antagonizes adverse effects of high circulation reverse T3 during hemorrhagic shock. Am Surg 1988; 54:44-45.
- Zaloga GP, Chernow B, Smallridge RC, et al: A longitudinal evaluation of thyroid function in critically ill surgical patients. Ann Surg 1985; 201:456-464.
- Zengil H, Ercan S, Onuk E, Türker K: The effects of nifedipine, nifedipine, iloprost and 15-methyl-PGE₂ on gastric mucosal damage induced by stress, indomethacin and ethanol. Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids, 1990; 40:13-16.