

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

STRES ÜLSERİNİN PROFİLAKSİNDE RANİTİDİN VE SUKRALFATIN KARŞILAŞTIRMALI ETKİLERİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Mevlüt KALÇIK /

UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR - 1987

12364

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-15
GEREÇ ve YÖNTAM.....	16-19
BULGULAR.....	20-27
TARTIŞMA.....	28-37
SONUÇLAR.....	38-39
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	41-46

GİRİŞ

Devamlı bakım birimlerinin gelişmesi ve destekleyici tedavi yöntemlerinin ilerlemesi ile durumu kritik olan hastaların yaşam süreleri geçmişe oranla uzatılabilmektedir. Yoğun çabalara rağmen şok, sepsis, sarılık, böbrek ve solunum yetmezliği gelişen, yanık ve kafa travması bulunan veya cerrahi girişim geçiren bu tip hastalarda, stresin etkisine bağlı olarak mide mukozasında % 100'e varan oranlarda zedelenmeye rastlanmaktadır. Bu yüzeysel lezyonlardan % 10-15 oranında belirgin üst gastrointestinal (ÜGİ) kanama olmakta, kanamaların yarısından fazlası da ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bazı serilerde, ÜGİ kanamanının en sık rastlanan nedeni olarak stres ülseri gösterilmektedir (1-3).

1923'de Swan ve 1842 de Curling tarafından, yanıklı hastalarda akut gastroduodenal lezyonların tanımlanmasından sonra başka Billroth ve Cushing olmak üzere bir çok araştırmacı, stres ülseri ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Geniş deneysel ve klinik araştırmalara rağmen stres ülserinin oluşmasına ilişkin mekanizmalar henüz tam anlamı ile aydınlığa kavuşmamıştır. Bu konuda değişik görüşler ileri sürülmekte ve tedaviye yönelik girişimler de çeşitli yayınlarda farklılık göstermektedir(1,4,7)

Son yıllarda, yenileri eklenen H-2 reseptör antagonistleri ile hücre koruyucu (Cytoprotective) ajan olan lokal etkili sukralfatın, gastroduodenal ülserlerin tedavisinde kullanımıyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu ajanların stres ülserini önlemedeki etkileri de yine yoğun araştırma konusu olmuştur.

Çalışmamızın amacı, deneysel bir modelde geliştirilen stres ülserinin, H-2 reseptör blokörü olan ranitidin ve lokal etkili sukralfat ile önlenmesini, karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MİDE SEKRESYON FİZYOLOJİSİ

Midenin en önemli görevlerinden biri sekresyon fonksiyonudur. Midenin bu önemli fonksiyonuna kısaca değinmekte yarar görüyoruz. Mide sekresyonunda, otonom sinir sistemi, hormonlar, kimyasal ajanlar ve midenin kan akımı etkilidir.

Sekresyonun uyarılmasında rol oynayan mekanizmalar anatomik yerine göre üç safhaya ayrılır.

- 1- Sefalik faz
- 2- Gastrik faz
- 3- İntestinal faz

SEFALİK FAZ: Mide sekresyonunun yalnızca ve tamamen nervus vagus aracılığı ile uyarılan safhasına denir. Hoşa giden yiyeceklerin hayal edilmesi, görülmesi, tadı, kokusu, çiğnenmesi, yutulması ve insülin hipoglisemisi midede sekresyonu başlatır. Bu uyarımlar beyinden vaguslar aracılığı ile mide salgı bezlerine gelir.

Beyin korteksi ve subkortikal alanlar → Limbik sistem →
önhipotalamus → bulbustaki vagal merkezler → vagus
sinir lifleri → paryetal hücreler: Asit ve pepsin salgısı
↓
G-Hücrelerinde gastrin salgısı

Kortekste vagal aktiviteyi kontrol etme mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir.

Mide sekresyonunun sefalik fazın oluşumunda 4 komponent vardır. Bunlar: 1- Paryetal hücrelerin vagus tarafından doğrudan doğruya uyarılması,

- 2- Gastrinin vagus tarafından açığa çıkarılması,
- 3- Paryetal hücrelerin diğer uyarıcı maddelere (Histamin, gastrin) karşı duyarlı hale getirilmesi,
- 4- Gastrinin adrenenerjik stümlasyona bağlı salıverilişi (insülin enjeksiyonu ile husule getirilen hipoglisemi) dir.

İnsanda paryetal hücrelerin stümlasyonu, esas olarak doğrudan doğruya, vagusun aktivasyonuna bağlıdır. Antral bölgeden vagusun etkisi ile salınan gastrin, sekresyona katkıda bulunur.

GASTRİK FAZ: Yenen yiyeceklerin mideye girmesi ile başlar ve yemek yedikten sonra 3-4 saat devam eder. Bu fazda midenin sekresyonunu şu mekanizmalar stümle eder.

1- Midenin gerilmesi, Paryetal hücreleri, G-hücrelerini ve her ikisini birden direk olarak uyarır. Paryetal hücreleri gastrin ve histamine daha duyarlı hale getirir. Bu uyarımları vago-vagal ve kolinerjik refleksler başlatır.

2- Yiyecek içinde bulunan Ca, kafein, alkol ve protein sindiriminden açığa çıkan ürünler (peptonlar ve amino asitler) Paryetal hücreleri ve G-hücrelerini etkileyerek asit salgılatırlar.

Mide sekresyonunun intestinal fazı konusundaki bilgilerimiz halen yeterli değildir. Mide içeriğinin duodenum ve jejunuma geçmesi ile buralardan gastrin ve gastrin salınmasına neden olan bombesin denen hormon salgılandığı bilinmektedir.

MIDE SEKRESYONUNU UYARAN AJANLAR

Bütün bu uyarımlar sonucunda midenin asit sekresyonunu stümle eden 4 ajan vardır. Bunlar,

- 1- Asetilkolin

2- Gastrin

3- Histamin ve

4- Kalsiyum'dur.

Asetil kolin, pre ve post ganglionik vagus sinirlerinin uyarılması sonucu açığa çıkar. Uyarımı post ganglionik sinir uçlarından paryetal hücrelere ve G-hücrelerine ulaştırarak stimüle eder. Paryetal hücrelerde HCL asit, G-hücrelerinden gastrin salınmasına neden olur. Paryetal hücreler ayrıca gastrin ve histamine daha duyarılı hale getirir (8,9).

Gastrin: Midenin sekresyon fazlarında belirtilen faktörlerin etkisi ile mide antrumunda bulunan G-hücrelerinden salgılanır. Ayrıca belli yükseklikte hiper kalsemi, Mg, epinefrin, L-arginine gastrin salınmasını uyarır. G-hücreleri tarafından kana verilen gastrin, fundus ve korpus bezlerine etki ederek HCL asit salgısını artırır. Gastrin ayrıca mideden pepsin salınmasında da etkilidir.

Gastrin ve asetilkolin mide asit salgısının bir birinden ayrılmayan iki uyarıcısı olup karşılıklı olarak etkilerini güçlendirirler (8,9).

Histamin: İnsanda ve deney hayvanlarında mide asit salgısının güçlü bir uyarandır. McIntosh, 1938'de mide asit salgısının uyarılmasında histaminin son ortak mediyatör olduğunu ileri sürmüştü, sonradan yapılan çalışmalar bu kavramı pek desteklememiştir. Ancak son zamanlarda mide mukozasında, histamin metilasyon ürünlerinin veya metil derivelerinin bulunuşu ve bunların histaminden daha güçlü uyarıcılar olduğunun saptanması, asit salgılanmasında histaminin önemini yeniden gündeme

getirmiştir (6,10). Code'da 1965'de bu hipotezi desteklemiştir. Buna göre mide asit salgınının uyarılmasında vagus ve gastrinin etkileri histamin üzerinden olmaktadır.Örneğin gastrin, mukozal histamin depolarını uyararak, diğer taraftanda mukozal histidin dekarboksilazı aktive ederek histamin salınmasına yol açmakta ve salınan histamin paryetal hücreleri uyarmaktadır.

Buna karşılık bazı araştırmacılar, gastrinin paryetal hücreyi uyarmasının yanı sıra, histamin depolarını ve histidin dekarboksilazı aktive ettiğini, ancak fizyolojik koşullarda bunun asit salgısına etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Roch 1961 de histaminin düz kas, adrenal medulla ve beyindeki bir dizi etkisini bilinen antihistaminiklerle ortadan kaldırılabileceğini, ancak bu antihistaminiklerin mide salgısına etkisinin olmadığını göstermişlerdir (9).

Mide kan akımında, midenin sekresyonunda etkilidir. Kan akımı tek başına mide asit salgısını artırmazsada, asit salgılanması için yeterli kan akımının olması gerekir. Asit cevabı artıran histamin, gastrin ve asetilkolin, damar düz kasını etkiliyerek veya lokal vazodilatatör maddelerin salınmasına yol açarak mide kan akımını artırırılar. Sekretin, glukagon, GİP, VIP, ve prostaglandinler asit salgısını azaltırken, mide kan akımını da yavaşlatırlar. Ancak kan akımının salgı hızına oranı değişmez (6-8).

Kalsiyum, kafein ve alkol de mide asit salgısını değişik yolla uyarırlar. Hipogliseminin asit salgısını artırdığının bilinmesi yanı sıra Brooks, 1967'de merkezi sinir sisteminde bazı noktaların uyarılması veya zedelenmesininde mide asit salgı-

sında etkili olduğunu kanıtlamıştır (6).

MİDE SEKRESYONUNUN İNHİBİSYONU

Mide sekresyonunu azaltan faktörleri de gözden geçirmek gerekir. Bu faktörlerde anatomik yerine göre yine 3'e ayrılır.

1- Sefalik inhibisyon:Heyecan, kötü bir ortamda yemek yeme, mide salgısını azaltır. Sempatik sistemin uyarılması midenin asit salgısını bir dereceye kadar baskılar.

2- Gastrik inhibisyon: Bol miktarda asit antrum mukozasına temas ettiği zaman, antrumdan gastrin salınmasını inhibe eder. Aynı zamanda paryetal hücreleride etkileyen asit ortam HCL asit salınımını inhibe eder.

3- İntestinal inhibisyon: Duodenumla kimusun teması, duodenumdan sekretin, kollestinin salınmasına neden olur. Bunlarda mide sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca duodenum ve jejunumdan salgılanan hormonlardan GIP, VIP, üregastron, somatostatatin, glukagon ve kalsitonin mide sekresyonunu inhibe eder.

Hipocalsemi ve hiper kalsemininde mide sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (8).

Mide sekresyonunu önlemek amacı ile ilaçlar yapılmaya çalışılmış ve başarıda sağlanmıştır. İlk olarak histamin reseptörlerine bağlanacak ilaçlar geliştirilmiştir (8).

Ash Schild 1966'da, Black 1972'de mide hücrelerinde histaminin etkilediği reseptörlerin daha farklı yapıya sahip olduğunu göstermiş ve bu reseptörlere H-2 reseptörleri adını vermişlerdir (9). Bu reseptörlerin etkileri, klasik antihistaminiklerden farklı farmakolojik maddelerle engellenmekte ve

bunlar H-2 reseptörü antagonistleri olarak anılmaktadırlar. Diğer organlardaki reseptörler ise H-1 reseptörü olarak bilinirler.

Histamin analoglarından 4-metil histamin H-2 reseptörlerine, 2- metil histamin ise H-1 reseptörlerine daha spesifik etki gösterirler. Ancak Hirschowitz ve arkadaşları bir grup deney hayvanında 1974'deki yaptıkları çalışma da, 4-metil histamin ve histaminin etkileri açısından önemli bir fark gözlememişlerdir. Brumamid, metiamid ve cimetidin bulunması ile H-2 reseptör antagonistleri, sadece mide asit salgısının fizyolojisindeki tartışmalı noktalara ışık tutmakla kalmamış aynı zamanda bir dizi ÜGİ sistem hastalığının tedavisinde yer almışlardır (8,9).

Cimetin ile histamin molekülleri birbirine çok benzer. Sadece cimetidin yan zincirinde terminal grup olarak bi "Cyano-guanidin" gurubu vardır. Son zamanlarda cimetidin'den daha güçlü, H-2 reseptör antagonistleri yapılmaya ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar içerisinde en çok incelenen " Ranitidindir." Ranitidinde cimetidinden 3 önemli farkı vardır, 1- Cimetidin molekülü histamin molekülü gibi "imidozale" halkası taşır. Halbuki ranitidin molekülünün esasını bir aminoalkylfuran halkası teşkil eder.

2- Ranitidin iv. verilince aynı anti sekretuar etkiyi, cimetidinden 8-10 defa daha düşük dozlarda, ağız yolu ile verilince, 2 defa daha küçük dozlarda gösterir.

3- Ranitidin, cimetidinden daha uzun süre etkilidir. Günde iki defa alınması amaca yeter. Halbuki aynı etki için

cimetidinden günde 4 defa alınması gerekir (8,11).

STRES ÜLSERİ

Bu fizyolojik kavramların ışığında stres ülserini ve fizyopatolojisini gözden geçirmenin yararlı olacağı kanısındayız.

Stres ülseri akut peptik ülserler, akut hemorajik gastrit, akut eroziv gastrit, akut yüzeysel gastrik mukozal lezyonlar olarak anılırlar. Curling ve Cushing ülserleri ise bunun özel formlarıdır. Stres ülserinin patogenezi belirli durumlarda farklılık göstermekle birlikte etyolojik neden ne olursa olsun, ortak genel özellikler içerirler (1,9).

Stres ülserinin kesin patolojik tanımlanması, hayvan deneylerinde çok iyi gösterilmiş ve akut multipl süperfisiyal, gastrik mukozal erezyonlar olarak tarif edilmiştir (1). Erezyonlar duodenumdan çok midede, özellikle paryetal hücre sahasında ve genellikle birden fazla sayıdadır. Sıklıkla 5 mm.den küçüktür. Nadiren 10 cm. lik ülserler şeklinde görülebilir. Yuvarlak veya çizgisel olabilirler. Tipik olarak yumuşak, endürasyonsuz, ve yüzeysel olup, mükülaris mukozayı penetre etmezler. Ancak nadiren perferasyona yol açarlar. Mikroskopik olarak erken devrede laminopropriada kapiller dilatasyon ve ödem, eritrosit ekstravazasyonu, olay ilerleyince yüzeysel epitel nekrozu, kanama ve ülserler meydana gelir. Kronik peptik ülser için tipik olan kronik inflamatuvar süreç, stres ülserinde rastlanmaz.

Stres ülseri bir çok nedene bağlı olabilir. Sepsis, çok

travma, ağır cerrahi girişim, yanık ve multiple organ yetmezliği (özellikle böbrek, akciğer ve karaciğer) olan kişiler stres ülseri adayıdır. Kanama ihtimali hastalığın ağırlığı ve taşıdığı risk faktörünün sayısına bağlıdır (1,13-16). Aspirin, alkol, steroid gibi ilaçlara bağlı olarak gelişen ülseri birçok yazar, gerçek stres ülseri gurubuna sokmazsada (9), diğer araştırmacılar bu gruba dahil etmişlerdir (13).

Stres ülseri, stresin etkisi ile akut alevlenmeler gösterebilen, kronik peptik ülserden ayırt edilebilmelidir. Stres ülseri, oluşmasına neden olan patoloji ortadan kalktığında tamamen iyileşirken, peptik ülser için bunu söylemek olanaksızdır (4).

STRES ÜLSERİNDE FİZYOPATOLOJİ

Bu gün için stres ülserinin oluşmasına ilişkin fizyolojik mekanizmalar kesinlik kazanmamışlardır. Değişik koşullarda değişik etkenler söz konusu olabilir. Stres ülseri oluşmasında,

- 1- Gastrik hidroklorik asit varlığı,
- 2- Gastrik mukozal bariyerin yıkımı ve H iyonu back-difüzyonu,
- 3- Gastrik mukozada perfüzyonun azalması gibi üç büyük faktörün etken olduğu düşünülmektedir (1,12,13,14).

Gastrik asit, stres ülserini meydana getirilmesi için gerekli olmakla beraber, hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda hipersekresyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Gastrik asit sekresyonu artmış olan hastalarda stres erezyonuna bağlı kanamalar daha sık görülmüştür.

Çalışmalar ülser oluşmasında, gastrik asit mevcudiyetinin esas olduğunu ve asidin, mukozaya difüze olarak ülserasyona yol açtığını göstermektedir.

Bazı araştırmalar stres ülserini önlemede esas engelin mide mukoza bariyeri olduğunu vurgulamaktadır. Gerçekte "Gastrik mukozal bariyer" fizyolojik bir kavram olup, lümendeki H iyonun mukozaya geçişini önler, sodyumun ters yönde hareketini engelleme yeteneğini ifade eder(6). Fizik bir engelden çok, enerji harcayan ve ATP'ye bağımlı bir engeldir (7). Menguy ve arkadaşları deneysel çalışmalarla mide mukozasını koruyucu bu bariyerin, fonksiyonel bir engel olduğunu ve mukozanın bir enerji bariyeri tarafından korunduğunu kanıtlamışlardır (29).

Bunun yanısıra mukus engeli farklı bir kavramdır. Mukoza hücrelerini örten yapışkan mukusun zayıf, nötürleyici bir yeteneği vardır. Elektrolit geçirgenliği açısından etkin bir engel değildir(7).

Deneysel modellerin çoğunda akut gastrik ülserasyonun olması için safra tuzları yada diğer bariyer yıkıcı ajanlar gereklidir. Bazı araştırmacılar köpek deneylerinde hemorajik şok sırasında safra asitleri olmadan stres ülseri gelişmeyeceğini ileri sürmüşlerdir (18).

Mukozal bariyerin intragastrik safra tuzları, aspirin etanol vb. ile kesintiye uğraması halinde H iyonu back-difüzyonu ve mukozanın ülserasyona meyili artar (17).

Mide H iyonları seviyesinin stres ülserinin oluşmasındaki etkisi başlatıcı olmayıp, başlamış olaylar zincirine yardımcı niteliktedir. Stres ile mide mukoza bariyeri yıkılmakta,

H iyonları mukoza bariyerini aşmaktadır.H. Kiper, 1977'de yanık uygulanan köpeklerde % 50 oranında akut yüzeysel ülserler geliştiğini saptadı ve H iyon back-difüzyonunu gösterdi (12).

Kevin ve arkadaşları, normal köpeklere vazopresin vererek, mide mukoza kan akımını azaltıklarında mide lümenindeki H iyonlarının back-difüzyonunda bir artış tesbit etmişlerdir (25). Diğer araştırmacılar da mide PH sı düşük köpeklerde mide mukoza kan akımının, vazokonstrikörlerle % 75 oranında azaltıklarında, yine mukozada önemli olmayan minimal lezyonlardan başka patoloji izlenmemişlerdir (26).

Bu araştırmalar stres ülseri oluşmadan önce, stres esnasında değerlendirmedığımız mide kan akımı, seviyesinin etkinliğine açıklık kazandırmaktadır (27,28). Yani mide mukoza kan akımı stres ülseri oluşuktan sonra değil, stres ile başlangıçta düşmektedir. Fakat tıpkı mide asiditesinde olduğu gibi mide mukoza bariyerini direk olarak etkilememektedir. Diğer bir deyişle stres ile azalmış olan mide mukoza kan akımının, stres ülseri oluşmasına etkisi başlatıcı olmayıp yardımcı niteliktedir.

Mide mukoza kan akımı hızı bariyer yıkıldıktan sonra geri emilen H iyonlarının mukoza hücrelerinden taşınmasında da etkin olmaktadır. Böylelikle biriken H iyonlarının direk etkileri ile oluşan akut ülserasyonların şiddetini bu iyonları temizleyerek önlemektedir (27,28,30).

Olsen ve arkadaşları köpeklerde vagotomi sonrasında mukoza kan akımının % 70-80 düştüğünü ve dolayısıyla vagotomi sonrası stres ülseri gelişmesinin kolaylaştığını vurgulamışlardır (26).

Bazı araştırıcılara göre yükselen kan katokalamın düzeyi submukozal arteriovenöz şantları açmakta, mukoza kapiller kan akımını submukozaya yönelmekte ve mukozada iskemi oluşmaktadır (20).

Sepsis ve septik şokta bakteriyel endotoksinlerle kapiller bütünlük bozulur. Kanamalar bağlar. Bunların yanı sıra gelişen dissemine intravasküler koagülasyon da kanamayı artıran sebepler arasında sayılabilir.

Kısaca özetleyecek olursak stres ülserinin fizyopatolojisindeki etkenleri H iyonu back-difüzyonu, gastrik mukozal bariyerin bozulması, asit ve asidin fazla salgılanması, iskemi, dissemine intravasküler koagülasyon ve mukus salgılanmasındaki değişmeler olarak sıralayabiliriz.

Stres ülserinin tedavisi amacı ile çeşitli yöntemler geliştirmeye çalışılmıştır. Mide asitinin azaltılmasının yanı sıra A-vitaminin hücreleri yenileyip mukus yapımını artırarak ülser gelişmesini engellediği, a. gastrika sinistraya vazopresin infüzyonu ile kanamanın durdurabilineceği ileri sürülmüştür(9,5, 21). Son yıllarda stres ülserine bağlı kanamalarda endoskopik elektrokoagülasyon veya laser ışınları ile durdurmaya yönelik çalışmalar güncellik kazanmaktadır (21). Cerrahi olmayan yöntemlerle kanamanın durmaması halinde, erken devrede ameliyata alınması gerekir. Bugün mide asidetesini azaltmak amacı ile uygulanan değişik cerrahi yöntemler mevcuttur (4,5).

Mortalitesi % 10-80 arasında değişen bu hastalığın tedavisinde ilk kez, 1972'de Black tarafından H-2 reseptör antagonistleri kullanıldı.

Son yıllarda prostaglandinlerin asit sekresyonu üzerindeki kuvetli inhibitör etkileri olduğu ve gastrik mukoza üzerinde sitoprotektif etkilerinin bulunduğunu gösteren deneysel çalışmaların yanısıra, kısıtlıda olsa klinik çalışmalar mevcuttur (22,23). Prostaglandinler etanol gibi çeşitli nekrotizan ajanlara karşı mide mukozasını korurlar. Prostaglandinlerin bu etkisine hücre koruyucu (Cytoprotective) etki denir. Sukralfatın prostaglandinler gibi etki ettiği Tarnawski ve arkadaşları tarafından yapılan birçok hayvan deneyinde kanıtlanmıştır (22,37,38).

Sukralfat peptik ülser tedavisinde kullanılan sucraz-okta sulfatın aliminyum tuzu olup efektif bir ilaçtır. Sukralfatın temel özellikleri:

- 1- Baz olması sonucu asit tamponlanması,
- 2- Proteinlerle kompleks oluşturmak ve pepsini direkt absorbe etmek sureti ile pepsin aktivasyonunun inhibisyonu,
- 3- Yüzey absorpsiyonu veya aliminyum iyonu ile insolubul kompleks oluşturarak safra tuzlarını azaltması ve
- 4- Gastroduodenal ortamda son derece visköz yoğun materyal oluşturması nedeni ile mukozal defekti dolduran sukralfatın, asit, pepsin ve safra tuzlarının etkilerine karşı bariyer oluşturabilmesi beklenir (22,36,38).

İlaç ülser ve erode zeminde stabil bir kompleks oluşturmak için proteinlere bağlanır. Bu bağlanma mekanizması muh-

temelen negatif yüklü polienyonların, hasarlı mukozada pozitif yüklü proteinler ile polivalan köprüler oluşturmasıdır. Bu tür bağlanmalarda sukralfatın visküz adezivitesi rol oynayabilir. Bu özellik sukralfat tabakasının devamlılığını temin eder. Kimyasal ve mekanik etkilerle kolay kolay parçalanamaz (36,38).

Tartışılan bu mekanizmada, sukralfatın sadece sükröz sulfat parçaları proteinlere bağlanır. Alüminyum iyonları zamanla sükröz sulfattan ayrıldığı için, bunlar difüze olur. Sükröz sulfat fikse halde kalır. Sükralfat H iyon back-difüzyonuna karşı mukozada bariyer oluşturur. Bu bariyer etkisi koyu yapışkan bir tabaka oluşturmasına bağlıdır. Antiasitlerde kaplar ama bu kaplama H iyon back-difüzyonuna engel olamaz (36).

Sukralfatın gastrik transmukozal potansiyel farkı koruduğuda yapılan çeşitli deneysel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Mide mukoza bariyerinin yıkılması ile potansiyel farktan sorumlu Na, K, Cl inorganik iyonların permasyonu artar. Potansiyel farkın artması ise, iyon difüzyonundaki bozukluğu yansıtır.

Ülsere mukozaya yapışan sukralfat, ülseri zararlı maddelerden koruyan bir difüzyon bariyeri olarak görev yapar (36).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanızda 74 adet kobay (Guinea Pig) kullanılmıştır. Cinsiyet farkı gözetilmemiştir. Kobaylar eşit sayıda üç guruba ayrılmıştır. Kobayların ağırlıkları ve sayıları her grupta ayrı olarak tablo I,II,III'de gösterilmiştir.

TABLO:1

KONTROL GURUBU

Deney no:	Ağırlık Gr.	PH	Ülser Sayısı		Ülserin Anatomik Yeri ve Sayısı		
			Çap(mm.)	Adet	Fundus	Corpus	Antrum
1	500	1.6	3mm.	2		2	
2	800	1.2	2	1			
			0.5	3	4		
3	700	1.5	4	1	1		
4	600	1.6	Ülser yok		-	-	-
5	600	1.4	3	2	3MKO ^x		
6	650	1.1	10	2			
			2	4	6		
7	450	1.2	2	1			
			1	2	3MKO		
8	550	1.2	Ülser yok				
9	300	1.8	3	1	1		
			0.3	4	4		
10	500	1.5	5	1			
			1	1			
			4	1	3		
11	700	1.5	0.5	3	1	2	
12	350	1.4	ülser yok				
13	540	1.2	1	2			
			2	1			
			4	1	4		
14	600	1.4	5	1			
			3	3		4MKO	
15	700	1.6	4	1			
			1	4			
			2	2	7		
16	400	1.4	ülser yok				
17	650	1.5	3	1		1	
18	400	1.8	3	1	1MKO		
19	400	1.5	5	2			
			2	1			
			1	3			6
20	650	1.6	ülser yok				

x: Multipl kanama odakları

TABLO:2

RANİTİDİN GURUBU

Deneý no:	Ağırlık Gr.	PH	Úlser Sayısı		Anatomik Yeri ve Sayısı		
			Çap(mm.)	Adet	Fundus	Corpus	Antrum
1	500	2.3					
2	600	2.8					
3	400	2.6					
4	800	4					
5	300	1.7					
6	500	3.5					
7	400	4.5	3	1			
			2	1			
			1	1		3	
8	750	3.5					
9	200	1.7					
10	300	2.5					
11	700	3.5	2	2		2	
12	350	4.3					
13	450	2.3					
14	550	4.4					
15	300	2.5	3,2,1,	1,1,1	MKO	3	
16	300	2.5	1	4		4	
17	600	4.2					
18	500	3.1					
19	300	1.8	2	2		2	
20	450	2.2					

TABLO:3

SUCRALFAT GURUBU

Deney no:	Ağırlık Gr.	PH	Ülser sayısı		Anotomik Yeri ve Sayısı		
			Çap(mm.)	Adet	Fundus	Corpus	Antrum
1	500	4.2					
2	700	4.6					
3	700	1.6					
4	500	3.5					
5	700	4.3					
6	400	3.2					
7	700	4					
8	700	3.9					
9	700	2					
10	500	3.5					
11	450	2.5	3	2	2		
12	550	2.5					
13	850	4.5					
14	550	3.2					
15	500	4.6					
16	400	3.1					
17	750	3.8					
18	300	2.1	3	1		1	
19	300	3.5					
20	520	5					

Kobaylar 48 saat aç bırakıldıktan sonra; kontrol, ranitidin ve sukralfat grubu olarak eşit sayıda ayrılmışlardır.

I. Gruba (Kontrol) grubu, serum fizyolojik (SF) den her kobaya 2 cc intraperitoneal ve 2 cc'de intragastrik olarak verildi.

II. Gruba (Ranitidin), 50 mg./Kg. hesabı ile 2 cc serum fizyolojik içerisinde eritilmiş ranitidin intraperitoneal olarak verildi. Ayrıca 2 cc SF intragastrik olarak verildi.

III. Gruba (Sukralfat), 500 mg./Kg hesabı ile 2 cc SF içerisinde eritilerek intragastrik olarak verildi, ayrıca 2 cc SF intraperitoneal olarak verildi. Kobaylar enjeksiyondan 30 dk. sonra aynı stres ortamında üç saat süre ile tutulmuşlardır.

Stres oluşturmakta kullanılan yöntem ise karanlık, +4 °C de soğuk bir ortamda tek hayvanın girebileceği ve hareketsiz durumda kalacağı kafeslerde 3 saat bekletmek şeklindedir.

Bu süre sonunda her kobaya, 50 mg/kg nembutal intraperitoneal verilerek anestezi edildi. Karınları orta hat kesisi ile açıldı. Mide, kardial ve pylordan kapatılarak çevre dokulardan ayrılmış ve total gastrektomi uygulanmıştır. Daha sonra büyük kurvatur boyunca gastrotomi yapılmış ve bir PH-metre ile (Philips PW 9418 PH-metter, Electrode: Russel Combined PH Auchtermuchty.) mide PH leri ölçülmüştür. Mide açıldıktan sonra ülser olup olmadığına bakılarak ülserler sayılıp, çapları ölçülüp ülserli sahadan biopsi alınmıştır. Araştırmamızda istatistik yöntem olarak (24): 1-Tek yönlü varyasyon analizi, 2-Kikare analizi ve 3- Oranlar arası t-testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Deneyin uygulanışı sırasında ölen 14 kobay çalışmadan çıkarılmıştır. Tablo I'de kontrol grubu, tablo II'de ranitidin grubu ve tablo III'de sukralfat grubundaki hayvanların ağırlıkları, ölçülen mide PH ları, ülser sayıları ve çapları, ülserin bulunduğu anatomik yeri gösterilmiştir.

Kontrol grubunda 15 kobayda ülser gözlenirken, ranitidin grubunda 5 kobayda, sukralfat grubunda ise iki kobayda ülser gözlenmiştir. Tablo: IV

TABLO:IV

Kontrol-Ranitidin-Sukralfat'da
Ülserli,Ülzersiz İlişkisi

	Ülzersiz Denek Sayısı	Ülserli Denek Sayısı	Toplam Ülser Sayısı	Ortalama Denek Başına Düşen Ülser	Karşılaştırma	
Kontrol	5	15	53	2.65	A	
Ranitidin	15	5	14	0.7	B	
Sukralfat	18	2	3	0.15	C	

$\chi^2=19.96$ SD:2 P:<0.001

Bu bulgular istatikselsel olarak değerlendirildiğinde her üç grup arasında anlamlı bir fark çıkmaktadır. Bir başka deyişle kontrol grubu ile ranitidin ve sukralfat grubu arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ranitidin ve sukralfat grubu karşılaştırıldığında ülser oluşumu yönünden farkın önemli olduğu göze çarpmaktadır. ($P < 0.001$)

Üç grupta çap farkı gözetenmeden sayılan ülserler toplandığında kontrol grubunda toplam 53 ülser, olduğu ve kobay başına ortalama 2,65 ülser düştüğü gözlenmektedir. Bu sayılar ranitidin grubu için toplam 14 ülser ve kobay başına 0,7 ülser düşmekte, sukralfat grubunda ise toplam 3 ülser ve kobay başına 0,15 ülser düşmektedir. Kontrol grubu ile diğer iki grup arasında ülser sayısı açısından istatikselsel olarak anlamlıdır. ($P < 0.001$) Tablo:IV

Ranitidin ve sukralfat birlikte düşünülürse, ranitidin- de, sukralfata göre oldukça çok sayıda ülser gözlenmiştir. ($P < 0.001$) Tablo: V

TABLO V: Ranitidin ve Sukralfat gruplarında ülser sayısı ilişki tablosu

A/B	B1	B2	TOPLAM
(RAN) A1	14	6	20
(SUK) A2	3	17	20
TOPLAM	17	23	40

[χ^2 (P) = 0.0005 SD=1 ; $P < 0.001$ ***]

YORUM :

ILERI DUZEYDE ONEMLI FARLILIK VARDIR.

Kontrol grubunda ortalama PH sı 1,45 iken, bu değerin ranitidin grubunda 3, sukralfat grubunda 3,48 olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ile sukralfat grubu ve ranitidin grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($P < 0.001$) Ranitidin grubu ile sukralfat grubu arasında PH ortalamalarında, sukralfat lehine 0,48 lik bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.05$)

Tablo VI-VII:

TABLO VI: Kontrol, Ranitidin ve Sukralfat gruplarındaki PH değerlerinin iki yönlü varyans analizi

DEĞ.KAYN. (D.K.)	SER.DER. (SD)	KAREL.TOPL. (K.T.)	KAREL.ORT. (K.O.)	TEST DEĞERİ (F)	OLASILIK (P)
GRUPLAR	2	44,96	22,48	36,85	$P < 0.001$ ***
HATA	57	34,67	0,61	-----	
GENEL	59	79,63			

TABLO VII: Kontrol, Ranitidin ve Sukralfat gruplarındaki PH değerlerinin işlem ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

GRUP ADI (ÖRNEK)	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (x)	ST.SAPMA (s)	ST.HATA (SHx)	KARŞILAŞTIRMA
GRUP 1	20	1.45	0.2	0.04	A
GRUP 2	20	2.995	0.93	0.21	B
GRUP 3	20	3.48	0.96	0.21	B

Kontrol grubunda ortalama ağırlık 552 gr., ranitidin grubunda 462,5 gr., ve sukralfat grubunda ise 563,5 gr. tesbit edilmesine rağmen aralarında istatistiksel açıdan fark anlamlı çıkmamıştır. (P > 0.05) Tablo VIII-IX:

TABLO VIII: Kontrol, Ranitidin ve Sukralfat gruplarında kobay ağırlıklarının varyans analiz tablosu

DEĞ.KAYN. (D.K.)	SER.DER. (SD)	KAREL.TOPL. (K.T.)	KAREL.ORT. (K.O.)	TEST DEĞERİ (F)	OLASILIK (P)
GRUPLAR	2	122290	61145	2.62	P>0.05 n.s
HATA	57	1329150	23318.42	-----	
GENEL	59	1451440			

TABLO IX: Kontrol, Ranitidin ve Sukralfat gruplarında kobay ağırlıklarının işlen ortalamalarının çoklu karşılaştırma tablosu

GRUP ADI (ORNEK)	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (x)	ST.SAPMA (s)	ST.HATA (SHx)	KARSILASTIRMA
GRUP 1	20	552	136.21	30.46	A
GRUP 2	20	462.5	166.13	37.15	A
GRUP 3	20	563.5	154.28	34.5	A

Kontrol grubunda ülserler genellikle midenin fundus kısmında lokalize olmuştur. Ranitidin grubunda ise korpus kısmında lokalize olduğu gözlenmiştir. Ülserlerin lokalizasyon sayıları ve yüzdeleri tablo X'da gösterilmiştir.

TABLO:X

Ülserlerin lokalizasyon sayıları ve yüzdesi

	Fundus	Corpus	Antrum
Kontrol	38	9	6
Ranitidin	0	14	0
Sukralfat	2	1	0
Toplam	40	24	6
Yüzdesi	57,14	34,29	8,578

$$\chi^2=24,795 \quad SD:2 \quad P:<0.001$$

Çalışmamızdaki stres ülseri lezyonları büyüteçle incelenip çapları ölçülmüştür. Çaplarının 1 ile 10 mm. arasında değiştiği görülmüştür. Genellikle yuvarlak ve oval görünümde olan ülserlerin bir kısmı, daha çizgisel yapıda, uzunluğu 3-5 mm. eni ise 0,1 ile 0,5 mm. olarak gözlenmişlerdir. Kırmızı kahverengi görülen bütün odakların çevresindeki mukozanın soluk olduğu göze çarpmaktadır. Resim: 1

Resim-1: Kontrol grubunda gelişen akut yüzeysel stres ülseri

Stres ülserinde oldukça az rastlandığı bildirilen mide perforasyonuna bizim çalışmamızda rastlanmıştır. Bazı sahalarda yan yana çok sayıda peteşial kanama odakları görülmüştür.
Resim: 2

Resim-2: Stres ülseri gelişen kontrol grubunda mide mukozasında multipl kanama odakları

Ülserli bölgelerden yapılan kesitler hematoxilen eozinle boyanmış ve Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Histopatolojik olarak incelenmiştir. Ülser gelişmeyen koyalardan bir örnek verilmiştir. Resim:3.

Resim-3: Sukralfat grubundan sağlam mide mukozası (H+E X 40)

Ülser gelişen kobaylardan alınan kesitlerde mikroskobik olarak gözlenen en belirgin değişiklik, mukozanın 1/3 üst kısmının nekrozu ve kaybı, mukozal kapillerlerde genişleme ve konjesyon, submukozal ödem olarak gözlenmiştir. Lamina propriada polimorfonükleer hücre varlığına zaman zaman rastlanmıştır. Resim: 4 Bu bulgular ülser olan deney ve kontrol grubundaki kobaylarda farklılık göstermemiştir. (Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı deney protokol No: 2/1987)

Resim-4: Stres ülseri gelişen kontrol grubunda mide mukozasının histopatolojik görünümü (H+E X 100)

TARTIŞMA

Ağır travma, şok, sepsis, yanık, intrakranial lezyonlar, salisilat gibi değişik etmenlerle yıkılan mide mukoza bariyeri ile hızlanan hidrojen iyonları back-difüzyonuna bağlı intracelüler asidosizin stres ülserine neden olduğu genel olarak kabul edilmektedir (1,8,9,11,12). Hücre içi hidrojen iyonlarını temizleyici görevi olan mukoza kan akımının azalması ile hücre içi hidrojen iyonları birikmekte ve intracellüler asidosis gelişmektedir. Böylelikle uyarılan mast hücreleri kapiler dilatasyona sebep olarak kanamalara yol açmaktadırlar.

Mortalitesi % 10-80 arasında değişen stres ülseri üzerindeki deneysel çalışmalar eskiye dayanmaktadır. Brodie ve arkadaşları 1960 larda bu konuda yoğun çalışmalar yapmışlar ve bu yaptıkları araştırmalarda stres süresi uzadıkça ülserin çoğaldığını, açlığın etken olduğunu ve süre 24 saati geçerse denek ağırlığının önemini yitirdiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacı bizimde çalışmamızda kullandığımız stres modelinin çabuk, güvenilir, cerrahi olmayan ancak bu amaca hizmet eden anlamlı bir yöntem olduğunu araştırmaları ile kanıtlamışlardır(9).

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun mideleri açıldığında özellikle midelerinin korpus ve fundus kısmını kaplayan lezyonlar görülmüştür. Lezyonların yanında çok sayıda peptişial kanama odakları görülmüştür (Resim 1 ve 2). Kontrol grubunda 15 kobayda ülser gözlenmiştir. Ranitidin grubunda ise 5 kobayda ülser gözlenmiş ve ülserler midenin

corpus kısmında yer almıştır.

Sukralfat grubunda iki kobayda ülser gözlenmiştir. Bu grubun midelerinin özellikle korpus ve fundus kısmını, koyu visköz ve sarımsı-beyaz bir madde tarafından kaplandığı, SF ile yıkamakla geçmediği gözlenmiştir. Bu durum kontrol grubunda ve ranitidin grubunda gözlenmemiştir.

Mide mukozası yüzeyini kaplayan yoğun visköz materyelin daha önceki yapılan hayvan deneyleri ve insan farmakolojik araştırmaları ile gösterilmiş olup müşterek koruyucu bariyer adı verilmiştir (22,36,38).

Çalışmamızda stres ülseri lezyonları, özellikle midenin fundus ve korpus bölümünde görülmüştür. Bu durum literatürlerle uygunluk göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda, mide kan akımı ölçülmüş, lezyonların en çok görüldüğü korpus kısmında mide kan akımının çok azaldığı saptanmıştır. Bu azalma iske-miye neden olmakta ve ülser gelişmesine zemin hazırlanmaktadır (45,46,47).

Çalışmamızda ülserli kobay sayılarını karşılaştırdığımızda kontrol grubunda 15 kobayda, ranitidin de 5, sukralfat grubunda ise 2 kobayda ülser gözlenmiştir. Kontrol grubu ile diğer iki grup arasında ülserli kobay sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P < 0.001$) Ranitidin ile sukralfat grubu arasındaki farkta istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup, sukralfatın stres ülserini önlemede daha etkili olduğu izlenimini vermektedir.

Çalışmamızda üç grupta çap farkı gözetilmeden sayılan ülserler toplandığında kontrol grubunda toplam 53 ülser oldu-

ğu ve kobay başına ortalama 2,65 ülser düştüğü gözlenmektedir, Bu sayılar ranitidin grubu için toplam 14 ülser ve kobay başına 0,7, sukralfat grubu için ise, toplam 3 ülser ve kobay başına 0,15 ülser düşmektedir. Kontrol grubu ile diğer iki grup arasında ülser sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. ($P < 0.001$) Ranitidin ve sukralfat birlikte düşünülürse; ranitidinde, sukralfata göre oldukça çok sayıda ülser gözlenmiştir. ($P < 0.001$) Tablo:IV

Kliniğimizde 1981 de yapılan bir çalışmada kontrol grubunda kobay başına 5,05 ülser düştüğü deney grubunda ise ortalama 0,61 ülser düştüğünü gözlemişlerdir (9).

Çalışmamızda ülserlerin çapları 1-10 mm. arasında değiştiği görülmüştür. Genellikle yuvarlak ve oval görünen ülserlerin bir kısmı daha çizgisel yapıda, uzunluğu 3-5 mm. olarak gözledik. Kırmızı kahverengi görülen bütün odakların çevresindeki mukozanın soluk olduğu göze çarpmaktadır. Bazı sahalarda yan yana çok sayıda peteşiel kanama odakları görülmüştür. Bu durum literatürlerle uygunluk göstermektedir (1,14,19).

Hollender ve arkadaşları etanol ile sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada mide mukozasının etanole karşı korunmasında cimetidin, ranitidin ve sukralfalt karşılaştırmışlardır. Myalanta 11 (antiasit) ve sucralfalt etanola bağlı mukozal nekrozu önemli derecede azalttığı ve sukralfatın koruyucu etkisinin myalantadan 6-10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (37). H-2 reseptör antagonistleri ise, etanole bağlı mukozal nekrozu artırdığını gözlemişlerdir (37).

1981 yılında kliniğimizde H-2 reseptör blokürü kullanarak stres ülserinin önlenmesi ile ilgili hayvan deneyi yapıl-

mıştır. Sonuçları bizim çalışmamızda kullandığımız bir H-2 reseptörü olan ranitidin grubu ile uygunluk göstermektedir (9).

Yine aynı çalışmada intragastrik PH, cimetidin alan grupta ortalama 3,38 iken kontrol grubunda 2,37 bulunmuştur(9). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda intragastrik PH 1,45 iken, bu değer in ranitidin grubunda 3, sukralfat grubunda 3,48 olduğu görülmüştür. Ranitidin ve sukralfat grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın istatiks el açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. ($P < 0.001$) Ranitidin ve sukralfat grupları arasında istatiks el açıdan fark saptanamamıştır.

H-2 reseptör antagonistlerinin profilaktik etkisi primer olarak yüksek intragastrik PH'ya bağlanmaktadır. Ancak Martin ve arkadaşları H-2 reseptör antagonistlerinin her zaman mide asiditesini yükseltmediğini göstermişlerdir. Bu araştırmada 39 hastaya H-2 reseptör antagonistlerinden her 6 saate bir profilaktik olarak verilmiş PH'sı 4 ün üstünde olan 28 hastanın hiç birinde kanama olmazken PH'sı 4 den küçük olan 11 hastanın 6 sinda kanama meydana gelmiştir. Ancak H-2 reseptör antagonistlerinin gastrik PH üzerine etkisi ile ÜGİ kanama arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır (1).

M.Tryba ve arkadaşları ÜGİ kanama riskine sahip 100 hastalık bir çalışmada sukralfat, antiasit ve cimetidini karşılaştırmışlardır. Antiasit ve simetidin alan hastaların çoğunluğunda PH 4'ün üzerinde olmasına karşın, sukralfat alan hastaların % 50 sinde PH'yı 4'ün altında bulmuşlardır. Cimetidin ve antiasit alan hastaların 2 şer tanesinde ÜGİ kanama görmüşlerdir. PH sı 4'den düşük olanlarda dahil olmak üzere sukralfat

grubunda kanama tesbit edememişlerdir. Fakat ÜGİ kanama profilaksisi yönünden aralarında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunamışlardır (48).

GIS kanaması riski olan 155 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada antiasit ve sukralfat karşılaştırılmış, sukralfat alan 80 hastadan 3'ü (% 3,8), antiasit alan 75 hastadan 2'si (% 2,6) kanama görülmüştür. Aralarında istatikselsel yönden anlamlı fark bulunmamıştır. Antiasit alan grupta kanayan hastaların PH'ları kanamadan 8 saat önce 5'in üzerinde olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca sukralfatın asidi nötrleyici etkisinin sınırlı olduğu ve asit sekresyonunu önlemediği saptanmıştır(49).

Stres ülseri profilaksisinde ranitidin hakkında sınırlı bilgi vardır. Macchi ve arkadaşları bir araştırmalarında 8 saatte bir iv. ranitidin uygulamakla ortalama intragastrik PH'yı 6,7 olarak bildirmişlerdir. Ranitidin gastrik asit outputunu % 84 azaltmıştır. Gastrik PH ortalama % 83 olarak belirli aralıklarla 5'den yüksek çıkmıştır. Onyeddi kritik hastanın hiçbirinde ÜGİ kanama görülmemiştir ve yan etkiler ortaya çıkmamıştır (11).

Ranitidin ve cimetidin 193 kritik hastada ÜGİ kanama profilaksisi açısından karşılaştırılmış, istatikselsel olarak aralarında fark bulunamamış fakat ranitidin cimetidine göre daha emin ve efektif bir alternatif olduğu görüşüne varılmıştır (31).

Bizim çalışmalarımızda ranitidin grubunda PH'yı 3 olarak bulduk, bu kontrol grubu için 1,5 idi. Literatür araştır-

malarında PH ranitidin için % 80'i 5' den yukarı bulunmuştur. Bu sonuç bizim çalışmalarımızla uyum göstermemektedir. Fakat stres ülseri profilaksisi açısından ranitidinin etkili olduğunu ve literatürlerle uygunluk gösterdiğini tesbit ettik.

Sukralfat grubunda ortalama PH 3,48 olarak bulundu bu literatürlerle uyumludur. Bir çalışmada sukralfatın asidi nötralize etme kapasitesinin az olduğu ve asit sekresyonunu önlemediği saptanmıştır (49). Diğer bir çalışma grubunda riskli hastaların profilaksisinde kullanılan sukralfatın, hastaların % 50'sinde PH'ı 4 den yukarı çıkarmadığı tesbit edilmiştir (48).

Bazı araştırmaların yalnız mide PH'sını veya mide mukoza kan akımını düşürerek direkt akut eroziv gastrit (AEG) oluşmasını engelleyememeleri, ülserasyonu önlemede esas engelin mide mukoza bariyeri olduğunu vurgulamaktadır. Menguy ve arkadaşları gibi bazı araştırmacılar yaptıkları deneysel çalışmalarda mide mukozasını koruyucu bu bariyerin, fonksiyonel bir engel olduğunu ve mukozanın bir enerji bariyeri tarafından korunduğunu kanıtlamışlardır (29).

Son yıllarda sitoprotektif etkisi olduğu üzerinde durulan ve hayvan deneylerinde kanıtlanan sukralfatın mukoza bariyerini koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (19,22,36,37).

Sukralfat bu etkisini intragastrik prostoglandin salgısını artırarak sağladığı Transwski ve ark. tarafından yapılan hayvan deneyleri ile kanıtlamışlardır (22,37,38).

Bizim çalışmalarımızda sukralfat grubunda PH'ı 3,48

olarak tesbit ettik. Sucralfatın PH'yı 4'e kadar tamponlayıcı etkisi vardır. Sukralfat protein kompleksi oluşumu PH'ya bağlıdır. PH 4'ün altında iken sukroz okta sulfatın hemen tamamı albümine bağlanır. PH 5'iken bu oran % 40'a düşer(36). Çalışmanızda tesbit ettiğiniz PH seviyesi ve sucralfatın stres ülserindeki koruyuculuk etkisi yukarıda belirtilen literatür bilgileri ve çalışma sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Stres ülseri profilaksisinde üzerinde en çok çalışılan hayvan ve klinik deneyimi olan H-2 reseptörü cimetidindir. Cimetidin hayvan deneylerinde etkili olduğu gösterilmiştir (1,9). Ama insanlar üzerindeki klinik çalışmalarda şaşırtıcı sonuçlar alınmıştır. Jones ve arkadaşları renal transplantasyon olan 30 hastaya iv. cimetidin vermişlerdir. Kontrol grubunda 33 hastadan 6 sı (%18) kanadığı halde cimetidin grubunda hiçbir kanama olmamıştır (33). Fulminant hepatik yetmezliği olan 26 hastadan birinde (%4), kontrol grubunda ise 24 hastadan 13'inde (%54) kanama görülmüştür.

Kafa travmalı 50 hastadan, cimetidin verilen 26 hastanın 5'inde (%19) kanama görülmüş, kontrol grubunda ise 24 hastadan 18'inde (% 75) ÜGİ kanama tesbit edilmiştir (34).

Stres ülseri profilaksisinin temeli, tedavi sırasında intragastrik PH'yı ölçmek ve saatlik antiasit vermektir. H-2 blokörlerinin tek başına etkisiz olduğunu gösteren bir çok neden vardır.

Bu nedenler:

- 1- Mukozal sekresyonu azaltması
- 2- İntrasellüler tampon kapasitesini düşürmesi
- 3- İntralüminal asiditeyi azaltmada yetersiz kalmalarıdır.

Ayrıca daha önceki çalışmalarda sitoprotektif etkisi olduğu bildirilen H-2 reseptör blokörleri hakkındaki raporların hakikati göstermediği Andrazec ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. H-2 reseptör antagonistleri asidin neden olduğu lezyonlarda koruyucu olmaktadır. Oysaki aside bağlı olmayan lezyonlarda koruyuculuk göstermemektedirler.

Bu durum H-2 reseptör antagonistleri ile sukralfat arasındaki temel farklılıktır (37).

Daha önceki çalışmalarda H-2 reseptör antagonistlerinin mide mukoza kan akımını artırdığı rapor edilmiştir (9). Sonrada yapılan çalışmalar, H-2 reseptör antagonistlerinin mide mukoza kan akımını değiştirmediği vurgulanmıştır (40).

Hollander ve arkadaşları araştırmalarında cimetidin'in gastrik mukozal kan akımını ve mukozal prostaglandin konsantrasyonunu azalttığını ve gastrik mukus sekresyonunu bozduğunu gözlemişlerdir (37,41,42).

Yukarda belirtilen sonuçlar H-2 reseptör blokörlerinin neden stres ülseri profilaksisinde yetersiz kaldığını açıklayabilir. Ayrıca H-2 reseptör antagonistleri pepsin salgınmasını azaltırlar. Ancak mukozal direnç üzerinde etkileri yoktur (36,39). Çalışmamızdaki ranitidin'in koruyuculuk etkisi

intraluminal pH'yi yükseltmeye ve pepsin salınmasındaki azalmaya bağlanabilir.

Hollander ve ark. ise sukralfatın mide volümünü H iyon konsantrasyonunu, H_2 konsantrasyonunu ve H iyon back-difüzyonunu azaltığını, pepsin aktivitesine karşı mukozayı koruduğunu göstermişlerdir (19,36).

Bütün bunların yanında yan etkilerinde gözlemlenmesi gerekir. Cimetidin tedavisinde nadirde olsa gözlenen mental konfüzyon, dezorantasyon, trombositopeni ve sistemik karaciğer ve kantoksisitesi düşünülmalıdır. Ayrıca antiasitlerde görülen regürjitasyon, hipopotasemia, hipermağnezemia ve persistan alkolosisle birlikte yüksek gastrik output gözönüne alınmalıdır (1,11,44).

Ranitidinle olan hem deneysel hemde klinik araştırmaların yetersiz olması nedeni ile yan etkileri konusunda yeterli bilgiler yoktur. George N. Karachios şimdiye kadar ki literatür taramalarında 2 hepatit olgusu bildirmiştir. Kendi klinik çalışmalarında kanamalı bir hasta 3 haftalık bir ranitidin tedavisinden sonra hastada karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu ve hepatik hasara ilişkin kanıtların olduğunu bildirmiştir. Ayrıca tedavi kesilince bütün semptomlar ve karaciğer fonksiyonlarının düzeldiğini izlemiştir (35).

Yeterli hayvan deneyi ve klinik çalışması olmayan sukralfatın sistemik ve lokal yan etkileri şimdilik tesbit edilememiştir (43)

Bizim çalışmamızın kısa süreli olması ve anacımızın da yan etkileri inceleme doğrultusunda olmadığından, denekler üzerinde herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Bu çalışma ve bilgilerin ışığında H-2 reseptör antago-nisti olan ranitidin, halen tam kanıtlanmayan yan etkile-rine rağmen, stres ülseri profilaksisinde yerini korumaya devam edecektir. Lokal etkili olan ve şimdilik yan etkileri tesbit edilemeyen sukralfatın ileriye dönük kontrolü araş-tırmalarla stres ülseri tedavisinde yerini alacağı kanısın-dayız.

SONUÇLAR

Stres ülserinin profilaksisinde, bir H-2 reseptör antagonistisi olan ranitidin ile lokal etkili sukralfatın etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmak amacıyla kontrol ve deney gruplarında 20'er adet olmak üzere toplam 60 kobyay stres ortamına sokuldu.

Ranitidin ve Sukralfat grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1- Kontrol grubunda 15 kobyayda ülser gözlenirken, ranitidin grubunda 5, sukralfat grubunda 2 kobyayda ülser gözlemlendi. Kontrol grubu ile diğer iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu. Ayrıca ranitidin ve sukralfat grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sukralfatın stres ülseri profilaksisinde daha etkili olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

2- Her denektteki ülser çap farkı gözetmeksizin tek tek sayılarak yapılan karşılaştırmada, kontrol grubuna göre ranitidin ve sukralfat gruplarında ülser sayısının az olduğu ve bunun istatistik olarak da önemli olduğu saptandı. Ranitidin ve sukralfat grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, ülser sayısının sukralfat grubunda çok daha az olduğu ve istatistik olarak da anlamlı olduğu izlendi.

3- Ülserler genellikle midenin corpus ve fundus kısmında lokalize olduğu gözlemlenmiş ve bunun istatistik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

4- Ülserler histolojik olarak kanıtlandı.

5- Ölçülen mide PH değerleri karşılaştırıldığında; ranitidin ve sukralfat gruplarının ortalama mide PH ları, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve aralarındaki farkın istatistik olarak da önemli olduğu saptandı.

Sukralfat grubunda ortalama PH'in ranitidin grubuna göre daha yüksek çıkmasına rağmen aralarında istatistik olarak fark bulunamadı.

ÖZET

Stres ülserinin profilaksisinde ranitidin ve sukralfatın etkilerini, karşılaştırmalı olarak araştırmak amacı ile stres ortamına sokulan koyalarda ranitidin ve sukralfatın stres ülseri gelişmesini önlediği ve mide PH'sını yükselttiği saptandı.

Stres ülseri profilaksisinde sukralfatın, ranitidine göre daha etkili olduğu izlendi.

KAYNAKLAR

1. Wightkin, W.T. Stress ülser: Pathophysiology and prevention. American Journal of Hospital Pharmacy. 37:1651-1655, 1980
2. Levine, B.A., Sirinek, K., Teegarden, D.K., et.al.: The role of cimetidine in the prevention of stress induced gastric mucosal injury. Surg. Gynecol. Obstet., 148: 399-402, 1979
3. Strause, R.J., Stain, T.A., Wise, L.: Prevention of stress ulcerations using H-2 receptor antagonists. Amer. Jurnal Surg., 135:120-125, 1978
4. Kelly, A.: Stress ulcer. Ed: Meingot, R.,: Abdominal Operations. Appleton-Cenury-Crofts, New York, pp:201-205, 1980
5. McClelland, R.N.: Acute gastroduodenal stress ulceration. Ed.: Sleisenger, M.H., Fordtran, S.J.: Gastrointestinal Disease, Pathopyysiology, Diagnosis, Management. W.B. Saunders, Philadelphia, pp:657-664, 1973
6. Konturek, S.J.,: Gastric secretion. ED.: Guyton, A.C.: Gastrointestinal phsyology, physiology Series One, Volume 4. Butterworths. London, pp:227-264, 1974
7. Menguy, R.B.: Stomach. Ed.: Scwartz, S.I.: Principles of Surgery. McGraw Hell, New York, pp:1153-1155, 1979
8. Mentş, N.K.: Klinik Gastroenteroloji. İzmir, s:115-138, 1982
9. Berberoğlu, Ü.: Stres ülserinin önlenmesinde H-2 reseptör antagonistlerinin etkisi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 1981

10. İntiyar, E.: Deneysel Hemorajik Şokta Histaminin Sitünlasyo-
mundan önce ve sonra Gastrik Asit ve Kan Gastrin Değerle-
ri. Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 1987
11. Gonzalez, E.R., Morkunas, A.R.: Prophylaxis of Stress Ulcers:
Antacid Titration vs. Histamine₂- Receptor Blockade Drug
İntelligence and Clinical Pharmacy. 19:807-811, 1985
12. Kiper, H.: Yanık Stresinde Mide Mukozasından ³Hidrojen
iyonu Back-Difüzyonu. Anadolu Tıp Dergisi, 2:165-1182, 1980
13. Chait, M.M., Turnbull, A.D., Winawer, S.J.: Hemorrhagic
gastritis: current concepts. Compr Ther.: 4:34-39, 1978
14. Skillman, J.J., Sillen, W.: Stress ulceration in the acutely
ill. Annu Rev Med: 1976; 27:9-22
15. Skillman, J.J., Bushnell, I.S., Goldman, H. et al.: Respira-
tory failure, hypotension, sepsis and jaundice: a clinical
syndrome associated with lethal hemorrhage from acute
stress ulceration of the stomach Am. J. Surg. 1969; 117:
523-30
16. Chait, M.M., Turnbull, A.D., Winawer, S.J.: Risk factors and
mortality in patients with cancer and hemorrhage from
stress ulcer. Am. J. Gastroenterol. 1979; 72:227-33
17. Kivilaakso, E.: Pathogenetic Mechanisms in Experimental
Gastric Stress Ulceration: Scand J. Gastroenterol 1985.
20. Suppl 110. 57-62
18. Hamza, K.N., Denbesten, L.: Bile salts producing, Stress
ulcers during experiment. shock.: Surgery. 1972; 71:161-
167
19. Hollander, D., Tarnawski, A., Krause, W.J., Gergely, H.: Pro-
tective Effect of Sucralfate Against Alcohol-Induced
Gastric Mucosal Injury in the Rat; American Gastroentero-
logical Association: 1985; 0016-5085

20. McClelland, R.N.: Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. *Gastroenterology*, 74:453-458, 1978
21. Walt, A.J.: Erozif gastrit. Ed.: Sabiston, D.C., Çevri Ed.: Kazancıgil, A.: Temel Cerrahi. Davis-Christopher, Güven Kitapevi yayınları, Ankara, s: 708-716, 1979
22. Tarnawski, A.: Prevention and treatment of gastrointestinal mucosal injury with cytoprotective agents. *The Medical Journal of Australia Special suppl* 142:13-15, 1985
23. D.E. Wilson and R.A. Levine. The effect of prostaglandin E_1 on canine gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow. *Digestive Diseases* 17:527, 1972
24. Özdamar, K., Dincer, K.S.: Bilimsel Araştırmalarda Bilgisayarla İstatiksel Değerlendirme ve Veri Analizi, Bilim Teknik Yayınevi Yayınları, İstanbul, 1987
25. Kevin, J.: Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology*, 61: 2, 1971
26. Olsen, W., Foley, W.J., Simon, M.A.: Vagotomy, gastric blood flow and hemorrhage from gastritis. *American Journal of surgery*. 119:183, 1970
27. Cheung, L.Y., Chang, N.: The role of gastric mucosal blood flow and H back-diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. *Journal of Surgical Research*, 22: 357, 1977
28. Silen, W., Merhav, A., Simson, J.L.N.: The pathophysiology of stress ulcer disease. *World Journal of Surgery*, 5:165, 1981

29. Kurdoğlu, M., Tunalı, V., Driker, M., Özgür, M., Batur, E.: Akut eroziv gastrit de mide asidi ve mukozal kan akımı değişiklikleri üzerine vagatominin etkisi. 2:19-22, 1987
30. Cheung, L.Y., Toenjes, A.: Influence of gastric mucosal blood flow in the ability of gastric mucosa to maintain its intramural pH Gastroenterology, 78:1159, 1980
31. Barth ho, Breener G, Berg F, et.al.: Ranitidine versus cimetidine in preventing acute gastroduodenal bleeding. A randomized trial in 193 critically ill patients—a multicenter study in Germany. Intensivmed Prax 1984; 21:15-8
32. Hastings, P.R., Skillman, J.J., Bushnell, I.S. et.al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. N Engl. J. Med. 1978; 298:1041-5
33. Jones, R.H., Rudge, C.J., Bewic, M., et.al.: Cimetidine: Prophylaxis against upper gastrointestinal hemorrhage after renal transplantation. Br. Med. J. 1978; 1:398-400
34. Halloran, L.G., Zfass, A.M., Gayle, W.E., et.al.: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: a controlled trial of cimetidine prophylaxis. Am. J. Surg. 1980; 139:44-8
35. Karachalios, G.N.: Ranitidine and Hepatitis. Annals of Internal Medicine, 103:634-635, 1985
36. Nagashima, R.: Mechanisms of Action of Sucralfate. J. Clin. Gastroenterol 3(suppl 2) 117-127, 1981

37. Tarnawski, A., Hollander, D., Gergely, H.: Comparison of antacid, Sucralfate, Cimetidine, and Ranitidine in Protection of the Gastric Mucosa against Ethanol injury. The American Journal of Medicine (supp 20) 79:19-23, 1985
38. Hollander, D., Tarnawski, A., Gergely, H. and Zipser, R.D.: Sucralfate Protection of Gastric Mucosa against Ethanol-Induced Injury: A Prostaglandin-Mediated Process. Scand J Gastroenterol 1984, 19 (suppl 101), 97-102
39. Deventer, V.M.G., Schneidman, D., Walsh, J.H.: Sucralfate and Cimetidine as Single Agents and in Combination for Treatment of Active Duodenal Ulcers. The American Journal of Medicine (Supp 120) 79:39-44, 1985
40. Delaney, J.P., Miche, H.M., Bond, J.: Cimetidine and gastric blood flow. Surgery, 84:190-193, 1978
41. Cheung, L.Y., Sonnenschein, L.A.: Effect of histamine and cimetidine on gastric blood flow and intramural PH (abstr). Gastroenterology, 1981; 80:1123
42. Guslandi, M., Tittobello, A., Evangelista, A., Gesce, E., Cambloill, A.: Cimetidine and protective effect of mucus in gastric ulcer (Letter). Br. Med. J. 1978; 3: 480
43. Hollander, D.: Efficacy of Sucralfate for Duodenal Ulcers: A Multicenter, Double-Blind Trial. J. Clin Gastroenterol 3(suppl 2):153-157, 1981

44. Zimmerman, T.W., Schenker, S.: A Comparative Evaluation of Cimetidine and Ranitidine, Rational Drug Therapy 1985; Number 4, 19:1-7
45. Zavagno, G., Cagol, P.P., Dapian, P., Vallongo, K., Waris, I., Lise, M.: Eur. Surg. Res. 17:38-43, 1985
46. Menguy, R., Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcer, Gastroenterology, 66:509-516, 1974
47. Salis, J., Horton, L., Nolan, P., Rankin, J., Eiseman, B.: Gastric mucosal ischemia in experimental stress ulcer. :Journal of surgical Research, 18:65-74, 1975
48. Tryba, M., Zevounou, F., Torok, M., Zenz, M.: Prevention of akute stress Bleeding with sucralfate, antacids, or Cimetidine. The American Journal of Medicine, (suppl 2C) 79:55-61, 1985
49. Brorero, E., Bank, S., Margolis, I., Schulman, N.N., Chardavoyne, N.: Comparison of antacid and Sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. The American Journal of Medicine, (Suppl 2C). 79:62-64, 1985