

STRESLE OLUŞAN GASTRİK LEZYONLAR ÜZERİNE PIRENZEPİN, FAMOTİDİN, MAGALDRAT VE DİAZEPAM'IN ETKİLERİ

Dr. Ahmet ULUGÖL¹, Dr. Hakan KARADAĞ¹, Dr. Ruhi KADAİFÇİ¹,
Doç. Dr. Gülbün DÖKMECİ², Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ³

ÖZET

Stres ülseri patogenezinde rol oynayan mekanizmaları inceleyebilmek amacıyla farklı etkiliere sahip olan pirenzepin, famotidin, magaldrat ve diazepam'ın yüzdürme metodu ile oluşan gastrik lezyonları önleme oranları araştırıldı. Pirenzepin, famotidin, ve magaldrat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stres ile oluşan lezyonları anamlı bir şekilde azalttı, diazepam kullanıldığıında hiçbir lezyon oluşmadığı gözlandı.

Anahtar Kelimeler: Stres ülseri, pirenzepin, famotidin, magaldrat, diazepam.

SUMMARY

The effects of certain differentially-acting antiulcer drugs on stress-induced gastric lesions in rats.

We investigated the prevention of water-immersion stress induced gastric lesions by certain differentially-acting drugs, pirenzepine, famotidine, magaldrate and diazepam, to understand the mechanisms playing role in stress-induced ulcer. Pirenzepine, famotidine and magaldrate prevented the lesions to a certain degree; but, on the other hand, there were no lesions occurring with the use of diazepam.

Key Words: Stress induced ulcer, pirenzepine, famotidine, magaldrate, diazepam.

GİRİŞ

Dünyanın hemen her yerinde ve her ırkta sık görülen peptik ülser hastalığının etyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mide asit-peptik aktivitesi, safra tuzları, duodenal reflu, mukoza bariyer ve mukus kan akışı ve gastrik motilite sorumlu tutulan etkenler arasındadır. Etyopatogenezde ayrıca kalıtım, beslenme, sigara, alkol ve ülserojen ilaç kullanımı, fizik ve psikolojik etkenlerin de rolü olduğu ileri sürülmektedir (1). Özellikle stress ülseri etyopatogenezinde fizik etkenlerin rolü daha açık gözlenmekle

¹ T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. EDİRNE

² T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üy. (Doç. Dr.) EDİRNE

³ T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Öğretim Üy. (Prof. Dr.) EDİRNE

birlikte psişik etkenlerin rolü konusunda değişik görüşler bulunmaktadır (2). İlk kez Cushing ve ark.ları (3) cerebellar ve orta beyin operasyonlarından sonra akut mide ve duodenum ülseri oluştuğunu göstererek nöro-psişik etkenlere dikkati çekmişlerdir.

Ülserin etyopatogenezinde tek bir etkenden çok değişik etkenlerin söz konusu olması tedavide de değişik etkili ilaçların kullanılmasına yol açmaktadır. Bu nedenle çalışmada magaldrat, pirenzepin, famotidin gibi farklı etkileri olan anti-ülser ilaçların yanı sıra anksiyolitik bir ilaç olan diazepam'ın stres ülseri üzerine etkileri araştırıldı.

ARAÇ VE YÖNTEM

Deneylerimizde her grupta 6 hayvan olacak şekilde iki cinsten 170 ± 10 g. ağırlığında toplam 30 sıçan (Wistar) kullanıldı. Stres ülseri oluşumunda yaş faktörünün rolü göz önüne alınarak denekler 6 aylık sıçanlardan seçildi (4). Sıçanlarda stres ülseri, Djahanguiri ve ark.larının (5) yüzdürme tekniği ile gerçekleştirildi. Hayvanlar 24 saat önceden aç bırakıldı; ancak dehidratasyonu önlemek için i.p. olarak 2 ml / 100 g. serum fizyolojik verildi (6). Deneyden 20 dk önce kontrol grubuna % 0,9'luk serum fizyolojik i.p. olarak 3ml / 100 g. verildi. Diğer gruplara ise 2,14 mg / kg pirenzepin i.p., 0,57 mg / kg famotidin i.p., ve 108 mg magaldrat oral olarak uygulandı. Diazepam ise 10 gün boyunca 0,1 mg / kg dozunda deri altına verildi. Daha sonra sıçanlar kuyruklarına her birinin vücut ağırlığının % 10'u kadar bir ağırlık bağlanarak su dolu bir havuza (110×50 cm., 60 cm. derinlik) bırakıldılar ve saatte 2 dk. olmak üzere toplam 5 kez yüzdürüldüler (5). Gastrik lezyonlar üzerine ısimin etkisini önlemek amacıyla su ısisı 30°C de sabit tutuldu (7). Sıçanlar 5. yüzmelerinden 30 dk. sonra dekapite edilip mideleri çıkarıldı. Büyük kurvatur boyunca mide açılarak gastrik lezyonlar incelendi ve toplam lezyon alanı $\text{mm}^2 / 1000 \text{ mm}^2$ olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz "student's t" testi ile yapıldı.

BULGULAR

Deneylerimizde kullandığımız pirenzepin, famotidin, magaldrat ve diazepam'ın stres ile oluşan mide lezyonlarını önleme oranları kontrol grubu ile karşılaştırılmış olarak tablo 1. ve şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

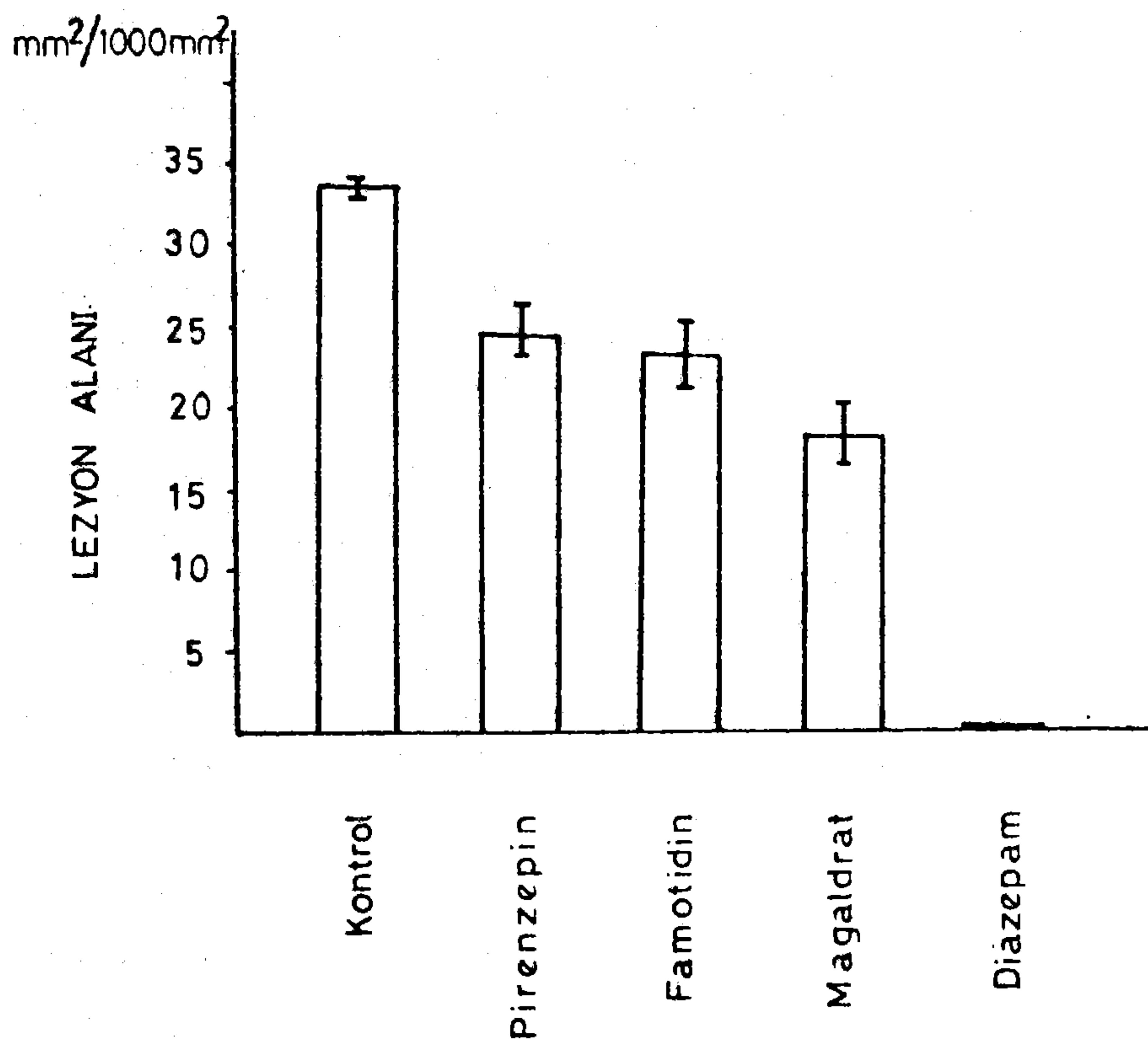
1- Uygulanan bütün anti-ülser ilaçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stres ile oluşan lezyonları azaltmışlardır (Tablo 1).

2- Magaldrat'ın stres ile oluşan lezyonları pirenzepin ve famotidin'e oranla daha fazla önlenmesine karşın, bu fark istatistiksel olarak anamlı de-

Tablo 1. Kontrol grubu ve ilaç verilen grplarda gözlenen lezyon alanları ve standart hataları.

	Lezyon Alanı (mm ² / 100mm ²)
Kontrol	33.66 ± 0.89
Pirenzepin	24.19 ± 2.76*
Famotidin	23.21 ± 4.23**
Magaldrat	17.87 ± 3.60***
Diazepam	0 ± 0****

* p<0.01, ** p<0.05, *** p<0.005,
**** p<0.001



Şekil 1. Kontrol grubu, pirenzepin, famotidin, magaldrat ve diazepam verilen sincanlardan gözlenen lezyon alanları.

ğildir. Pirenzepin ve famotidin'in lezyonları önleme oranları arasında da istatistiksel olarak anlam yoktur.

3- Stres ile oluşan gastrik lezyonları önleme oranı en fazla diazepam kullanıldığından görülmüştür. Bu oran pirenzepin, famotidin ve magaldrat ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüşür (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son yıllarda farklı anti-ülser ilaçların etki mekanizmaları ve etkinlikleri konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ülser tedavisinde çok eskiden beri kullanılan antikolinergic ilaçların azalmış olan önemi selektif M_1 -blokeri olan pirenzepin'in bulunmasıyla yeniden artmaktadır (8). Procaccianta ve ark. (9) pirenzepin'in asit salgısını belirgin derecede bloke ederek anti-ülser etki yaptığını göstermişlerdir. Nispeten yeni bir ilaç olan H_2 -rezeptör blokeri famotidin'in güçlü antisekretuar etkisi Scarpignato ve ark. (10) tarafından ortaya konulmuştur. Suojaranta ve ark. (11) ise famotidin'in mide pH'sını da belirgin derecede artırdığını göstermişlerdir. Mide mukozasını koruyucu antasid ilaçlardan biri olan magaldrat etkisini mide asiditesini nötralize ederek yapmaktadır. Hanson ve ark. (12) ile Moody ve ark. (1) antasidlerin stres ülseri tedavisinde antikolinergicler ve H_2 -rezeptör blokerlerinden daha öncelikle tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da magaldrat, mide lezyonlarını pirenzepin ve famotidin'e oranla daha fazla önlemiştir; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Stres ülseri oluşumunda gastrik motilitenin, gastrik kan akımının ve asit sekresyonunun önemli rolleri değişik çalışmalarında gösterilmiştir (13, 14, 15). File ve ark. (16) benzodiazepinlerin gastrik stres ülseri oluşumunu önlediğini belirtmektedirler. Deneylerimizde diazepam verilen sıçanlarda gastrik lezyonların kontrol grubuna ve diğer anti-ülser ilaçlara oranla anlamlı bir şekilde oluşmaması stres ülseri patogenezinde periferik faktörlerin dışında santral faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Moody F.G., Larsen K.R.: *Acute erosions and stress ulcers*. In: *Gastroenterology*, 2, BERK JE, 1004-1012, 1985.
2. Priebe H.J., Skillmann J.J.: *Methods of prophylaxis in stress ulcer disease*. World J. Surg. 5:223-223, 1981.
3. Cushing H.: *Peptic ulcers and the interbrain*. Surg. Gynecol. Obstet. 5:1-34, 1932.

4. Ohno T., Uramoto H., Masuda Y., Kubota H., Ishihara T.: *Influence of aging on stress ulcer formation in rats.* Scand. J. Gastroenterol. 24 (Suppl. 162) 95-99, 1989.
5. Djahanguiri B., Hemmati S., Beheshti F.: *Technique novel pour produire des ulcères d'estomac chez le rat blanc.* Archives Françaises des Maladies de l'Appareil Digestif. 56: 985-986, 1967.
6. Bonfils S., Liefoogh G., Lambling A.: *L'ulcera de contrainte du rat blanc. Modification de la frequence lesionelle par differents procedes operatoires et pharmacodynamiques.* C.R. Soc. Biol. 151: 1149-1152, 1957.
7. Buchel L., Gallaire D.: *Influence de la temperature ambiante sur la production d'ulcères de contrainte chez le rat.* C.R. Soc. Biol. 160: 1817-1820, 1966.
8. Franz J.I.: *Anticholinergic therapy of gastrointestinal disorders.* N. Eng. J. Med. 268: 1454-1457, 1963.
9. Procaccianti F., Citone G., Montesani C., Ribotta G.: *Antisecretory activity of pirenzepine versus cimetidine in man: a controlled study.* Gut. 24:178-182, 1984.
10. Scarpignato C., Tarmecere R., Zappia L.: *Antisecretory and antiulcer effect of the H2-receptor antagonist famotidine in the rat: comparison with ranitidine.* Br. J. Pharmacol. 92: 153-159, 1987.
11. Suojaranta-Ylinen R., Hendolin H., Alvaka E., Kontra K.: *The effect of prophylactic use of famotidine, ranitidine, and sodium citrate in upper abdominal surgery.* Agents and Actions. 30:297-299, 1990.
12. Hanson G.C., Gazzard B.G.: *Acute stress erosions: can they be prevented.* Brit. Med. J. 295: 195: 348, 1987.
13. Garrick T., Buack S., Bass P.: *Gastric motility is a major factor in cold restraint-induced lesion formation in rats.* Am. J. Physiol. 250: G191-G199, 1986.
14. Kitagawa H., Fujiwara M., Osumi Y.: *Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats.* Gastroenterol. 77: 298-302, 1979.
15. Nishiwaki H., Takeda F., Kitagawa H., Kohei H.: *Roles of gastric acid secretion and motility in gastric mucosal lesion formation induced by water-immersion stress in rats.* Scand. Gastroenterol. 24 (suppl. 162): 11-14, 1989.
16. File S., Mabbutt P.S., Pearce J.B.: *How do benzodiazepines reduce formation of gastric stress ulcers.* Proceedings of the P.B.S. 228-229, 1980.