



## STRES ÜLSERİ VE PROFLAKSISI

### (STRESS ULCER AND ITS PROPHYLAXIS)

Zeki Karasu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: stres ülser, ülser profilaksisi, omeprazol, famotidine  
Key Words: stress ulcer, ulcer prophylaxis, omeprazole, famotidine

### ÖZET

Strese bağlı olarak midede ortaya çıkan mukozal lezyonların patogenezi yeterince açık olmamakla birlikte bu lezyonların önlenmesi konusunda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu çalışmada, strese bağlı ortaya çıkan mide lezyonlarının önlenmesinde şu an elimizde mevcut olan ilaçlardan simetidin, ranitidin, famotidin, diazepam ve omeprazol'un etkinliği kontrollü olarak, deneysel bir sıçan modelinde karşılaştırılmıştır. Tüm ilaçlar mide lezyonlarının önlenmesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak etkin bulunmuştur. Ancak, strese bağlı gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde, omeprazol'un etkinliğinin diğer ilaçlara oranla belirgin şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir.

### SUMMARY

Pathogenesis of stress ulcers is not clear. However, many pharmaceutical agents had become available for prophylaxis of stress ulcers, recently. We compared the efficacy of cimetidine, ranitidine, famotidine, diazepam, and omeprazole in stress ulcer prophylaxis, in an experimental model, in rats. In comparison to control group, all drugs found to be effective in stress ulcer prophylaxis. However, the efficacy of Omeprazole was significantly greater than all the other drugs.

### GİRİŞ

Mide mukozası normal koşullarda asit-peptik aktiviteden etkilenmez. Ancak kronik hastalık, şok, kurt travma ve çeşitli organ yetmezliği gibi fizik ve psikik stres durumlarında gastrodudenal mukozada otodigestyon gelişebilmektedir. Böyle durumlarda yüzeye! "erozyon" veya muskularis mukozayı içine alan "ülser" görülmektedir, ilk kez John Hunter 1772'de, stres'in ülser oluşumunda etkili olabileceğine dikkati çekmiştir. 1932'de Cushing, stres ülserlerinin hipotalamik lezyonlarla birlikte görülmesinin de sık olduğunu belirtmiştir (Cushing ülseri). Bu çalışmalardan sonra strese bağlı gastrik mukozal lezyonların uniform bir klasifikasyonunu sağlamak için "stres ülseri" terimi kullanılmaya başlanmıştır (1).

Hayvan çalışmalarında, santral sinir sistemi (SSS)'nin değişik bölgelerine verilen çeşitli uyarıların gastrointestinal sistem (GİS)'de sekretuar değişikliklere ve ülser gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (1-4). Sıçanlarda yüzdürme, hareketsiz bırakma, hipotermik germe gibi stres yöntemleri asit sekresyonunu arttırmakta (6-8), elektrik şoku, oda sıcaklığında germe ise azaltmaktadır (2,9). Çeşitli streslerin değişik asit sekresyonu cevabında rol oynayan ara mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir, insan çalışmalarında da, mide fistülü bulunan hastalarda değişik mental uyarıların mide asit sekresyonunda artma veya azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (2,5).

Bu çalışmada sıçanlarda yüzdürme stresi ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde sedatif bir ilaç olan diazepam ile histamin-2 reseptör biokerlerinin ve bir proton pompası inhibitörü olan omeprazol'un etkileri araştırılmıştır.

Yazışma adresi: Zeki Karasu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 11.01. 2001; kabul tarihi: 02.08. 2001

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda  $220 \pm 30$  gr. ağırlığında 54 erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Ülser insidansı cinsler arasında farklılık gösterdiği (10) ve oluşan ülgerlerin büyüklüğü yaş ile doğrusal artış gösterdiği (11) için, çalışmada aynı yaşta (4 aylık) erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney öncesi tüm sıçanlar 24 saat aç bırakılmış, fakat su içmelerine bir kısıtlama getirilmemiştir. Stres modeli olarak yüzdürme yöntemi (12) seçilmiştir. Kuyruklarına, kendi vücut ağırlığının %10'u kadar ağırlık bağlanan sıçanlar, içi su dolu bir havuza (50 x 50 x 70 cm.) bırakılmış ve 2 dakikalık yüzme ve bir saatlik dinlenme periodları ile toplam beş kez yüzdürülmüşlerdir. Çevre ısısındaki değişimlerin gastrik sekresyon ve gastrik mukozal lezyon gelişimine etkileri olduğu (13) bilindiği için, su ısısi termostatla 30 °C'de sabit tutulmuştur. Sıçanlar, herbiri 9 denekten oluşan 6 gruba ayrılmıştır. Her bir gruba sırasıyla 30 mg/kg simetidin (Tagamet amp; Fako), 10 mg/kg ranitidin (Ulcuran amp; Fako), 2 mg/kg famotidin (Pepdul amp; Frosst Pharma / Almanya) (14), 0.3 mg/kg diazepam (Diazem amp; Deva) (15), 1 mg/kg omeprazol (Losec amp; Astra/ isveç) (16), kontrol grubu olarak kullanılan son gruba da 3 ml/100 gr serum fizyolojik (%0.9 NaCl) intraperitoneal uygulanmıştır. Tüm ilaçlar ve serum fizyolojik sıçanlar yüzdürülmeye başlamadan 30 dakika önce uygulanmıştır. Son yüzdürmeden 30 dakika sonra denekler dekapite edilerek mideleri çıkarılmış, büyük kurvatur boyunca açılan mideler serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Gastrik mucoza bir diseksiyon mikroskopu ile incelenerek lezyonlar, toplam lezyon alanının mide mucoza alanının tamamına oranı ( $\text{mm}^2 / 1000 \text{mm}^2$ ) kriter alınarak (17,18) değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz Kruskal Wallis varyans analizi kullanılarak yapılmış ve  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

Yüzdürme yöntemi kullanılarak oluşturulan mide lezyonlarının alanlarının toplamının, total mide mukozası alanına oranı, kontrol grubunda ( $n=9$ )  $41.25 \pm 6.35 \text{mm}^2 / 1000 \text{mm}^2$  olarak bulunmuştur ( $n=9$ ). Simetidin, ranitidin, famotidin, omeprazol ve diazepam' m stres ile oluşan mide lezyonlarını önleme oranları, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Stres sonrası sıçanların midelerinde meydana gelen ülserlerin büyüklükleri (Lezyon Alanı  $\text{mm}^2 / 1000 \text{mm}^2$ ), ort  $\pm$ SD)

KONTROL	$41.25 \pm 6.35$
SİMETİDİN	$22.80 \pm 5.25$
RANİTİDİN	$19.90 \pm 6.42$
FAMOTİDİN	$21.50 \pm 4.75$
DİAZEPAM	$23.33 \pm 5.65$
OMEPRAZOL	$9.17 \pm 3.20$

## TARTIŞMA

insanlarda stres ülseri (SÜ) genellikle midenin fundus ve korpusunda, fonksiyonel oksintik glanduler mukozanın bulunduğu alanlara lokalize olan, multiple, asemptomatik, superfisyel mukozal lezyonlardır (19,20). SÜ olarak genel bir grup altında toplanan GIS'in akut mukozal lezyonları, travma, SSS hastalıkları, yanık, şok, sepsis gibi birtakım sistemik hastalıklar ve cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkabilmektedir. 1970'lerden sonra yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler en kritik hastalara bile yaşam şansı vermeye başlamış ve bunun sonucunda strese bağlı gastrik mukozal lezyon (SBGML) gelişme şansı yüksek insan sayısında da artış olmuştur (21). Yoğun bakım ünitelerine yatması gereken hastaların çoğunluğunda SBGML bulunduğu gösterilmiştir (19,22). Bu hastalara profilaktik tedavi uygulanmazsa %8-25 kanama görülebilir (22,23). Kanamaların %10'u için cerrahi girişim gerekebilir (21). Hem beyin nöronlarında hem de gastrointestinal traktustaki nöroendokrin hücrelerde mevcut olan pek çok peptidin (VIP, TRH, CRF, bombesin, nörotensin, vb.) gastrik lezyon gelişiminde mediatör rol oynadığı bilinmektedir (24-26). Ancak SÜ gelişimi için asit ve pepsinin varlığı bir ön gerekliliktir (20, 27). Asitin miktarı değil ancak varlığı majör faktördür ve tüm deneysel modellerde asidin tam olarak supresyonu veya nötralizasyonu stres ülseri gelişimini engeller (20,27). H-2 reseptör blokerleri, klinik uygulamalarda SÜ profilaksisinde etkili bulunmuşlardır (28,29). SÜ'ne bağlı ortaya çıkan kanama riskini ve kanamaya bağlı cerrahi girişim gerekliliği oranını da düşürdükleri gösterilmiştir (30). Çalışmamızda da simetidin, ranitidin, ve famotidin yüzdürme stresi ile oluşturulan gastrik mukozal lezyonların gelişimini, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin derecede azaltmışlardır.

Benzodiazepinlerin sedatif ve antiülser etkilerinin birbirinden bağımsız olduğu ve bu iki etkinin korelasyon göstermediği ortaya konmuştur (31). Ayrıca uzun süreli kullanımda sedatif etkiye karşı belirgin tolerans geliştiği halde antiülser etkiye çok az tolerans gelişmektedir (32). Benzodiazepin reseptörü, beyinde majör inhibitör nörotransmitter olan Gama amino bütirik asit (GABA)'in reseptör kompleksinin bir parçasıdır (31).

Benzodiazepinler ve barbituratlar bu reseptör kompleksi üstündeki farklı bağlanma alanlarına bağlanarak GABAerjik nörotransmisyonu artırırlar (33). Nörokimyasal, elektrofizyolojik ve davranış izlemine dayalı çalışmalar benzodiazepin-GABA-reseptör kompleksinin çevresel ve psikososyal stres etkenlerinden etkilendiğini göstermiştir (29). Farklı stres durumları ile karşılaşıldığında, beyin değişik bölgelerinde bu reseptör kompleksinin sayı ve sensitivitesinde değişiklikler olmaktadır (33). Çalışmamızda, yüzdürme stresinden yarım saat önce 0.3 mg/kg uygulanan diazepam, kontrol grubu ile karşıla-

tirilğinde gastrik mukozal lezyonların gelişimini anlamlı şekilde önlemiştir. Diazepamın bu önleyici etkisi H-2 reseptör blokerleri ile kıyaslanabilir düzeydedir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark vardır. Yüzdürme stresi öncesi diazepam verilen sıçanlarda hiç bir mukozai lezyonun oluşmadığını belirten (18,26,32) yayınlar da vardır. Ancak bu çalışmalarda deneklere stres öncesi on gün gibi uzun bir süre ilaç verilmiştir. Aradaki bu farkı ilacın etkili plazma düzeylerine ulaşımı belirliyor olabilir; çünkü diazepam hergün sabit dozda devamlı verildiğinde kan düzeyi bir haftada kararlı duruma erişir, etkisi bu süre içinde giderek artar ve sonunda maksimum dereceye çıkar (34). Stres öncesi tek doz uygulanan diazepam, lezyonların tamamını önlemese bile, H-2 reseptör blokerleri ile mukayese edilebilecek düzeyde gastrik lezyon gelişimini önlediği gözönüne alındığında, klinik kullanım için her zaman akılda bulundurulması faydalı bir seçenek gibi görünmektedir.

Klinik uygulamalarda omeprazolun duodenal veya gastrik ülserin iyileşmesinde şimdiye kadar kullanılan tüm ilaçlardan daha hızlı, daha güçlü bir etki gösterdiği gözlenmiştir (35,36). Yine, peptik ülsere bağlı aktif kanamaların durdurulmasında da H-2 reseptör blokerlerinden daha etkili olduğu bilinmektedir (37). iyileştirmedeki üstünlüklerinin yanısıra ülser oluşumunun engellenmesinde de omepra-

zol'un diğer ilaçlardan üstünlüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sıçanlarda gastrik lezyon oluşumunu engellemede H-2 reseptör blokerlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da yüzdürme stresi ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde omeprazol'un kullanılan tüm H-2 reseptör blokerlerinden ve diazepamdan çok daha etkili (P 0.01) olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak 1) Verilen tüm ilaçlar, stres ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde etkili olmuş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lezyon alanlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. 2) Diazepam, stres ile oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde H-2 reseptör blokerlerine yakın derecede etkinlik göstermektedir. 3) Mide lezyonlarının oluşumunun önlenmesinde en etkili ilacın omeprazol olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında görülen anlamlı farklılığın yanısıra simetidin, ranitidin, famotidin ve diazepam grupları ile karşılaştırıldığında da mide lezyonlarının önlenmesinde omeprazol'un istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Hernandez DE. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: focus on thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Life Sci* 1986; 39:279-296.
2. Lenz HJ, Drüge G. Neurohumoral pathways mediating stress induced inhibition of gastric acid secretion in rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 1490-1492.
3. Basso N, Bagarani M, Pekary AE, et al. Role of thyrotropin-releasing hormone in stress ulcer formation in the rat. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 819-823.
4. Ray AR, Henke PG, Sullivan RM. The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. *Brain Res* 1987; 409: 398-402.
5. Lenz HJ, Raedler A, Greten H, et al. Stress induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* 1988; 95: 1510-1517.
6. 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 J Gastroenteroi* 1989; 24 (suppl) 11-14.
7. Kitagawa H, Ffujiwara M, Osumi Y. Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 1979; 77: 298-302.
8. Garrick T, Buack S, Bass P. Gastric motility is a major factor in cold restraint-induced lesion formation in rats. *Am J Physiol* 1986; 250 (Gastrointest. Liver Physiol. 13): 191-199.
9. Stephens RL Jr, Yang H, Rivier J, Tache Y. Intracisternal injection of CRF antagonist blocks surgical stress-induced inhibition of gastric secretion in the rat. *Peptides* 1988; 9: 1067-1070.
10. Bouchier AD, Allan RN, Hodgson HJF, Keighley MRB. Chronic peptic ulcer. in: *Textbook of Gastroenterology*. 1984; 128-134.
11. Ohno T, Uramoto H, Masuda Y, et al. Influence of aging on stress ulcer formation in rats. *Scand J Gastroenteroi* 1989; 24(suppl 162); 95-99.
12. Djahanguiri B, Hemmati S, Behecti F. Technique novel pour produire des ulcères d'estomac chez le rat blanc. *Ardı Mal Appar Dig* 1967; 56: 985-986.
13. Buchel L, Gallaire D. Influence de la température ambiante sur la production d'ulcères de contrainte chez le rat. *C R Soc Biol* 1966; 160: 1817-1820.
14. Scarpignato C, Tramacere R, Zappia L. Antisecretory and antiulcer effect of the H2-receptor antagonist famotidine in the rat: comparison with ranitidine. *Br J Pharmac* 1987; 92; 153-159.

15. Kunchady J, Kulkarni SK. Involvement of central type benzodiazepine and GABA<sub>A</sub> receptor in the protective effect of benzodiazepines in stress-induced gastric ulcers in rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1990; 285: 129-136.
16. Oosferhuis B, Jonkman JH. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion* 1989; 44:9-17.
17. Mersereau WA, Hinchey J. Relationship between the gastric myoelectric and mechanical activity in the genesis of ulcers in indomethacin-insulin-treated rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 200-208.
18. Ulugöl A, Dökmeçi İ. Stresle oluşan gastrik lezyonlar üzerine pirenzepin, famotidin, magaldrat ve diazepam'ın etkileri. *TÜTF Dergisi* 5-6-7 birleşik sayı 1988-1990; 229-233.
19. Czaja AJ, Molthany JC, Pruitt BA.Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal and endoscopic evaluation of incidence of natural history. *N Eng J Med* 1974; 291: 925-929.
20. Jeffrey P, Lefton HB, Braden GL. Cytoprotection and stress ulceration. *Med.Clin.North Am.* 1991; 75:853-63.
21. Tryba M. Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated Intensive Care Unit patients: sucralfate versus antacids. *Am J Med* 1987; 83(suppl 3B): 117-124.
22. Bank S, Rehman M, Wise L. The incidence, distribution and evolution of stress-ulcers in surgical intensive care patients. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 76-80.
23. Brasalier RS, Grendell JH, Çello JP, Meyer AA. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83: 110-116.
24. Nakane T, Kanie N, Audhya T, Hollander CS. The effects of centrally administered neuropeptides on the development of gastric lesions in the rat. *Life Sci* 1985; 36: 1197-1203.
25. De Boer SF, Van Der Gigten J, Slangen JL. Brain benzodiazepine receptor-mediated effects on plasma catecholamine and corticosterone concentrations in rats. *Brain Res Bull* 1990; 24: 843-847.
26. Weizman A, Weizman R, Kook KA, et al. Adrenalectomy prevents the stress-induced decrease in in-vivo [<sup>3</sup>H]Ro 15-1788 binding to GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptors in the mouse. *Brain Res* 1990; 519: 347-350.
27. Mc Guigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: principles of internal medicine. Harrison TR (Eds.) 1991; 1229-1251.
28. Park PO, Alumets J, Arvidsson S, et al. The influence of a histamine<sub>2</sub>-receptor antagonist on the healing of an experimentally induced gastric mucosal lesion. *APMIS* 1990; 98: 305-312.
29. Suojaranta Ylänen R, Hendolm H, Alhava E, Kontra K. The effect of prophylactic use of famotidine, ranitidine, and sodium citrate in upper abdominal surgery. *Ag Act* 1990; 30: 297-299.
30. Czaja AJ, Molthany JC, Pruitt BA.Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal and endoscopic evaluation of incidence of natural history. *N Eng J Med* 1974; 291: 925-929.
31. Bhargava KP, Gupta GP, Gupta MB. Central GABA-ergic mechanism in stress-induced gastric ulceration. *Br J Pharmac* 1985; 84:619-623.
32. File SE, Mabbut PS, Pearce JB. How do benzodiazepines reduce formation of gastric stress ulcers? *Proceedings of the BPS* 1980: 228-229.
33. Weizman R, Weizman A, Kook KA, et al. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmac Exp Ther* 1989; 249: 701-707.
34. Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*, Feryal matbaası, 1990; 1813-1844.
35. Parkins CJ. Omeprazole. *The Medical Letter on drugs and therapeutics* 1990; 32: 19-21.
36. Marks IN, Winter TA, Lucke W, et al. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. *South Af Med J* 1988; 74: 54-56.
37. Brunner G, Chang J. Intravenous therapy with high doses of ranitidine and omeprazole in critically ill patients with bleeding peptic ulcerations of the upper intestinal tract: an open randomized controlled trial. *Digestion* 1990; 45: 217-225.
38. Daneshmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, Hawkey CJ. Abolition by omeprazole of aspirin induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-517.