

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

Dr. Ahmet ULUGÖL<sup>1</sup>, Dr. Hakan KARADAĞ<sup>1</sup>, Dr. Ruhi KADAIFÇI<sup>1</sup>,  
Doç. Dr. Gülbin DÖKMECİ<sup>2</sup>, Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ<sup>3</sup>

### ÖZET

Stres ülseri patogeneğinde rol oynayan mekanizmaları inceleyebilmek amacıyla farklı etkilere 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 anlamlı bir şekilde azalttığı, diazepam kullanıldığında hiçbir lezyon oluşmadığı gözlemlendi.

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 reflü, mukoza bariyer ve mukus kan akışı ve gastrik motilite sorumlu tutulan etkenler arasındadır. Etyopatogeneizde ayrıca kalıtım, beslenme, sigara, alkol ve ülserojen ilaç kullanımı, fizik ve psikolojik etkenlerin de rolü olduğu ileri sürülmektedir (1). Özellikle stress ülseri etyopatogeneğinde 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  $170 \pm 10$  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 dehidrasyonu 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 ( $110 \times 50$  cm., 60 cm. derinlik) bırakıldılar ve saatte 2 dk. olmak üzere toplam 5 kez yüzdürüldüler (5). Gastrik lezyonlar üzerine ısının etkisini önlemek amacıyla su ısısı 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 karşılaştırmalı olarak tablo 1. ve şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

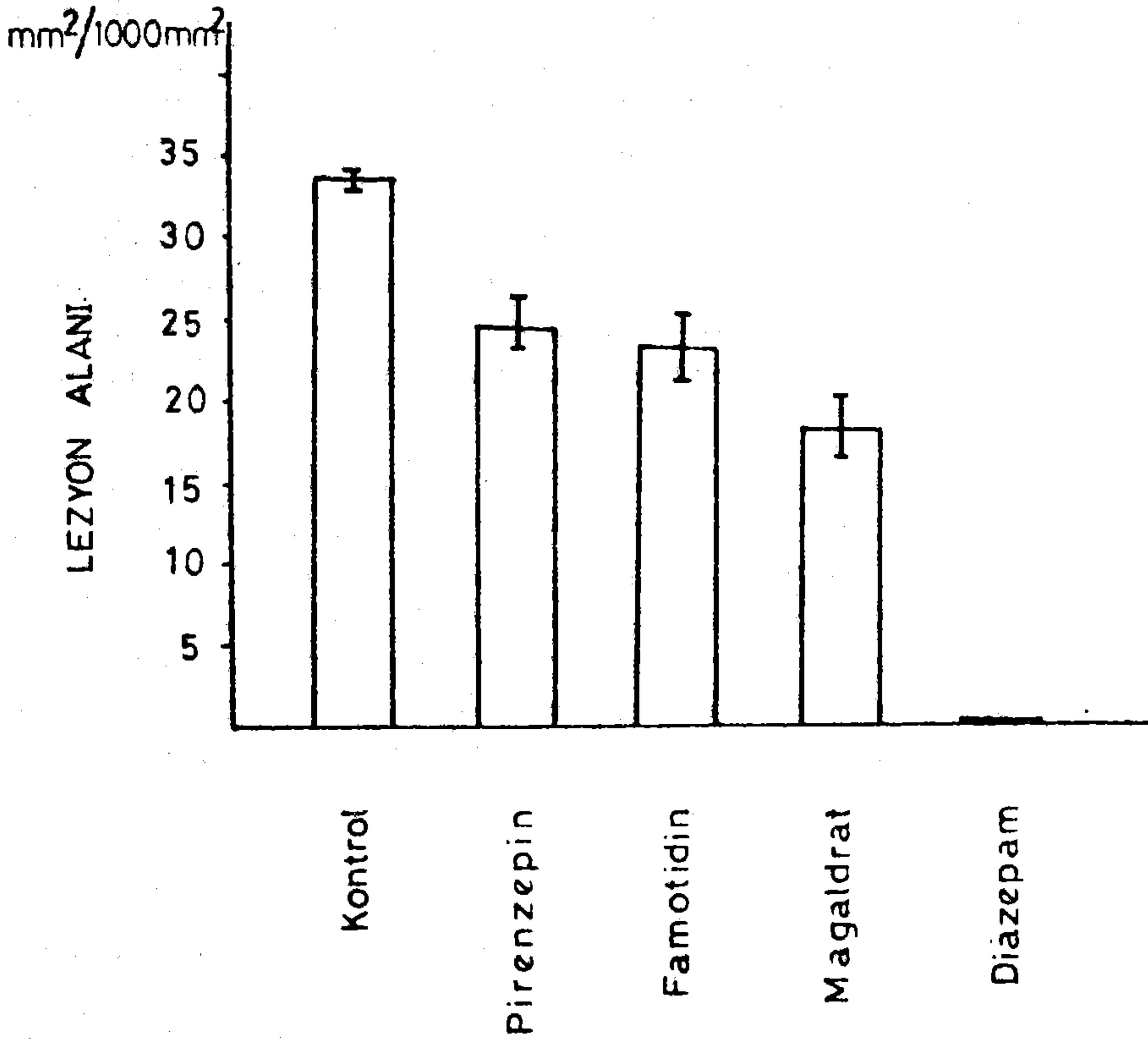
1- Uygulanan bütün anti-ülser ilaçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stres ile oluşan lezyonları azaltmışlardır (Tablo 1).

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

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

	Lezyon Alanı (mm <sup>2</sup> / 100mm <sup>2</sup> )
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 sıçanlardan 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 kullanıldığında görülmüştür. Bu oran pirenzepin, famotidin ve magaldrat ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Son yıllarda farklı anti-ülser ilaçların etki mekanizmaları ve etkinlikleri konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ülser tedavisinde çok eskiden beri kullanılan antikolinergik 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  $H_2$ -reseptör 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 antikolinergikler ve  $H_2$ -reseptör 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 çalışmalarda 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 (Sup pl. 162) 95-99, 1989.
5. Djahanguiri B., Hemmati S., Behechti 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., Liefogh G., Lambling A.: *L'ulcère de contrainte du rat blanc. Modification de la fréquence lésionnelle par différents procédés opératoires et pharmacodynamiques*. C.R. Soc. Biol. 151: 1149-1152, 1957.
7. Buchel L., Gallaire D.: *Influence de la température 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. Procacciante F., Citone G., Montesuni 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 H<sub>2</sub>-receptor antagonist famotidine in the rat: comparison with ranitidine*. Br. J. Pharmacol. 92: 153-159, 1987.
11. Suojaranta-Yilinen 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.