

Stres gastriti profilaksisinde misoprostol ve sukralfatın yeri

Avni Gökalp, Oral Kılınc

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Bu yazıda, değişik dozlarda uygulanan misoprostolün ratlarda oluşturulan deneysel stres gastriti profilaksisindeki etkisi araştırıldı ve farklı dozlardaki sukralfat etkisi ile karşılaştırıldı. Çalışmada 56 dişi Sprague-Dowley rat kullanıldı. Onsekiz hayvan kontrol grubu olarak alındı. Bunlardan on tanesine stres uygulanmadı. Sekiz tanesine ise öncelikle stres uygulandı. Dokuz hayvana 100µg/kg dozunda, dokuz hayvana ise 200µg/kg dozunda misoprostol verilerek stres uygulandı. Yirmi hayvana ise sukralfat verilerek stres uygulandı. Bunlardan onuna 200mg/kg ; onuna ise 500 mg/kg sukralfat verildi. Stres süresi bitiminde her hayvan sakrifiye edilerek midesi çıkarıldı ve incelendi. Her hayvan için ülser skoru tayin edildi.

Sadece stres verilen grupla karşılaştırıldığında, misoprostol ve sukralfat verilen gruplarda ülser skoru anlamlı bir şekilde azalmış bulundu ($p<0.05$). Misoprostol ve sukralfat verilen gruplar arasında ülser skoru bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p<0.05$). Keza, gerek misoprostol ve gerek sukralfatın farklı dozları arasında da önemli fark tespit edilemedi ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Stres gastriti, misoprostol, sukralfat.

SUMMARY

The role of misoprostol and sucralfate on prophylaxis of stress gastritis

In this paper, the effect of various doses of misoprostol on prophylaxis of experimental stress gastritis in rats has been studied and compared to the effect of various doses of sucralfate. The study were conducted in 56 female Sprague-Dowley rats. 18 animals acted as controls: ten were not exposed stress and eight were exposed only to stress. 100µg/kg dose of misoprostol has been given to 9 animals and exposed to stress and 200µg/kg dose of misoprostol has been given to 9 animals and exposed to stress. Sucralfate has been given to 20 animals and exposed to stress; ten recieved 200mg/kg dose and ten received 500mg/kg dose. At the end of the stress period, every animal has been sacrificed and its stomach removed and examined; ulcer score has been determined for each animal.

Ulcer scores were decreased significantly in the groups which were given misoprostol, and sucralfate, in relation to the stress only group ($p<0.05$). There were no significant difference between misoprostol and sucralfate groups ($p<0.05$). There were also no significant difference between the effects of various doses of misoprostol or sucralfate ($p<0.05$).

Key Words: Stress gastritis, misoprostol, sucralfate.

GİRİŞ

Major ameliyatlar, yanıklar kırıklar, şok, sepsis, multiple organ yetmezlikleri, merkezi sinir sistemi lezyon ve cerrahi girişimleri sonrasında veya üremi, sarılık, yahut alkol, salisilat, steroid, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların alınması durumlarında gastroduodenal mukozada oluşan çok sayıdaki yüzeysel erozyonlar stres gastriti olarak isimlendirilir (1-3). Stres gastritine bağlı gelişen üst gastrointestinal sistem kanamalarının mortalitesinin oldukça yüksek olması nedeniyle bu durumun profilaksisi de önem kazanmaktadır(4). Profilakside, klasik olarak anti asitler ve H₂ reseptör blokerleri birlikte ve ayrı

ayrı kullanılmaktadır. Ayrıca, omeprazol, serbest oksijen radikal temizleyicileri ve nutrisyonel formüller de bu amaçla önerilmektedir (5,6).

Son yıllarda asit-peptik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanan sukralfatın özellikle mukozal koruyucu etkisinin olduğu bilinmekte ve ilaç, stres gastritinin profilaksi ve tedavisinde yer almaktadır (5,7). E grubu prostoglandinlerin gastrik mukozal protektif özelliğinden dolayı stres gastriti tedavi ve profilaksisinde yararlı olduğu bildirilmektedir. Bu konuda özellikle prostoglandin E₂ (PGE₂) ile yapılmış bir çok çalışma olmasına rağmen; prostoglandin E₁ (PGE₁) ile yapılmış pek fazla araştırmaya rastlanmamıştır (8,9). Bu çalışma stres gastriti profilaksisinde yararlı olduğu bilinen sukralfat ile bir PGE₁ analogu olan misoprostol'un, ratlarda deneysel olarak oluşturulan stres gastritinin önlenmesindeki

Dr. Avni Gökalp, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 27070, Gaziantep

etkilerini, çeşitli dozlarda karşılaştırmalı olarak ortaya koymak amacıyla yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları ortalama 230 ± 20 gr olan 60 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Hayvanlar her biri 10 rattan oluşan 6 gruba ayrıldı.

Grup A: Stres uygulanmayan ve ilaç verilmeyen kontrol grubu.

Grup B: Bu gruba 24 saat açlıktan sonra, stres başlangıcından $\frac{1}{2}$ saat önce, gastrik intübasyonla 2 ml distile su verildi ve 4°C soğukta 8 saat hareketsizlik stresi uygulandı (10).

Grup C: Bu gruba, 24 saat açlık sonrası stres başlangıcından $\frac{1}{2}$ saat önce, gastrik intübasyonla 2 ml distile su ile çözelti haline getirilmiş 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ misoprostol verildi ve Grup B'deki stres uygulandı.

Grup D: Bu gruba, 24 saat açlık sonrası, stres başlangıcından $\frac{1}{2}$ saat önce, gastrik intübasyonla 2 ml distile su ile çözelti haline getirilmiş 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ misoprostol verildi ve Grup B'deki stres uygulandı.

Grup E: Bu gruba, 24 saat açlık sonrası stres başlangıcından $\frac{1}{2}$ saat önce gastrik intübasyonla 200 mg/kg doza distile su ilavesi ile 2 ml'lik solüsyon haline getirilmiş sukralfat çözeltisi verildi ve Grup B ile aynı stres uygulandı.

Grup F: Bu gruba 24 saat açlık sonrası, stres başlangıcından $\frac{1}{2}$ saat önce gastrik intübasyonla 500 mg/ml doza distile su ilavesi ile 2 ml'lik solüsyon haline getirilmiş sukralfat çözeltisi verildi ve Grup B ile aynı stres uygulandı.

Bu işlemler tamamlandıktan sonra tüm hayvanlar yüksek doz eter anestezi altında, kardiak ponksiyonla kan aspire edilerek sakrifiye edilip, mideleri total olarak çıkarıldı. Mide büyük kurvatura boyunca açılıp, 37°C serum fizyolojikle yıkanarak, yeşil kumaş kaplı karton levha üzerine konularak, ülser skorlarının belirlenmesi amacıyla fotoğrafları çekildi.

Lezyon tayini ve ülser skoru için, spesimenlerin daha önce çekilen fotoğrafları 3.5 kat büyütüldü. Lezyonların sayı ve büyüklükleri, fotoğraf üzerine milimetrik olarak karelere ayrılmış asetat kağıdı yerleştirilerek tayin edildi. Lezyon büyüklükleri için şu ölçütler kullanıldı (11).

Punktiform lezyonlar < 1 mm

Küçük lezyonlar $< 1-2$ mm

Büyük lezyonlar > 2 mm

Ülser skoru, lezyonların büyüklük ve sayılarına göre aşağıdaki skala kullanılarak; her bir rat için toplam skor, lezyon cinslerinin skorları toplamı esas alınarak hesaplandı (11).

Skor 0: Lezyon yok veya 3'e kadar olan punktiform lezyonlar.

Skor 1: 3-10 punktiform lezyon

Skor 2: 10'dan fazla punktiform lezyon

Skor 3: 1-3 küçük lezyon

Skor 4: 3 den fazla küçük lezyon veya bir büyük lezyon

Skor 5: 1 den fazla büyük lezyon

Ülser skorlarının değerlendirilmesinde A-F gruplarındaki değişkenlikler Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Grupların ayrı ayrı A ve B kontrol grupları ile olan karşılaştırmalarında, Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma sırasında, B grubundan iki, C grubundan bir ve D grubundan bir hayvanda olmak üzere toplam 4 hayvanda çalışma çeşitli nedenlerle sonuçlandırılmamıştır. Toplam 56 ratın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Her gruptan bir hayvanın mukozal lezyonlarının makroskopik ve mikroskopik görünümü Resim 1-6 da verilmiş ve grupların ülser skorları ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

A grubunda mukozal lezyon görülmemiştir.

Tablo 1. grupların ülser skoru değerleri.

Gruplar	n	Ülser Skoru ($X \pm S_x$)
Grup A	10	0.0 ± 0.0
Grup B	8	5.625 ± 1.050
Grup C	9	1.440 ± 0.580
Grup D	9	1.110 ± 0.540
Grup E	10	1.800 ± 0.750
Grup F	10	1.400 ± 0.770

Stres uygulanan tüm ratlarda ise değişik derecelerde mukozal lezyonlar oluşmuştur. Bu lezyonlar midenin glandüler kısmında yer almıştır. B grubunda petesiden derin ülserlere kadar değişen lezyonlar gözlenmiş ve ülser skoru ortalaması 5.625 ± 1.050 olarak

Tablo 2. Ülser Skorumla İstatistiksel Değerlendirilmesi

Gruplar	Test Sonrası	
Grup A ve D	p>0.05	Anlamsız
Grup A ve C	p>0.05	Anlamsız
Grup A ve E	p>0.05	Anlamsız
Grup A ve F	p>0.05	Anlamsız
Grup B ve D	p<0.05	Anlamlı
Grup B ve C	p<0.05	Anlamlı
Grup B ve F	p<0.05	Anlamlı
Grup B ve E	p<0.05	Anlamlı
Grup A ve B	p<0.05	Anlamlı
Grup C ve D	p>0.05	Anlamsız
Grup E ve F	p>0.05	Anlamsız
Grup D ve E	p>0.05	Anlamsız
Grup C ve E	p>0.05	Anlamsız
Grup D ve F	p>0.05	Anlamsız
Grup C ve F	p>0.05	Anlamsız

hesaplanmıştır. A grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 2). C grubunda punktiform lezyonlar çoğunlukta idi ve ülser skoru ortalaması 1.440 ± 0.580 olarak hesaplandı. B grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı ($p<0.05$) idi. D grubunda da punktiform lezyonlar çoğunlukta idi, ülser skoru ortalaması 1.110 ± 0.540 olarak hesaplandı. B grubuna karşı aradaki fark anlamlı idi ($p<0.05$). E grubunda mukozal lezyonların çoğu punktiform olmakla birlikte, bir büyük lezyon ve birkaç küçük lezyon vardı. Ülser skoru 1.800 ± 0.750 olarak hesaplandı. B grubu ile anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). F grubunda mukozal lezyonların dağılımı E grubuna benzer şekilde idi. Ülser skoru 1.400 ± 0.770 olarak hesaplandı. B grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi ($p<0.05$).

Gruplar arasındaki varyasyonlar, Kruskal-Wallis varyans analizi ile önemli bulundu ($p<0.05$) ve bu nedenle grupların ikili karşılaştırmaları yapılarak sonuçlar Tablo 2'de gösterildi.

TARTIŞMA

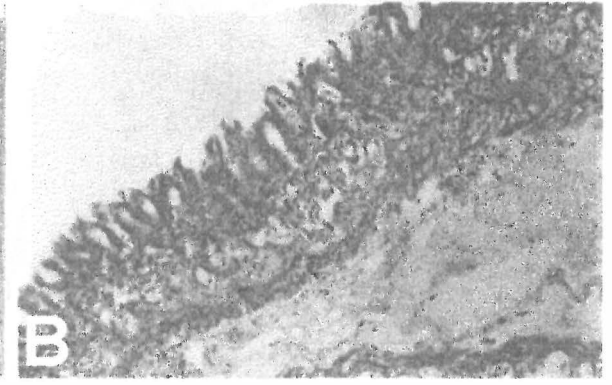
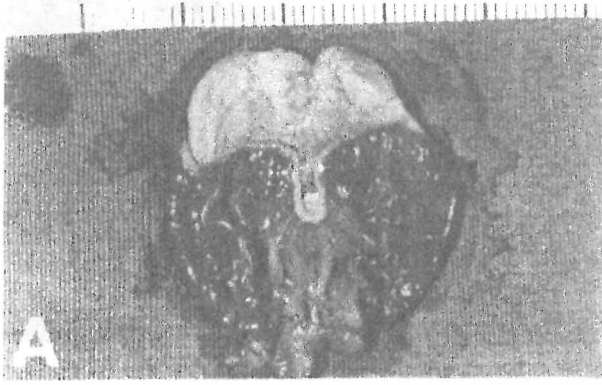
Stres gastriti patogeneğinde pek çok faktör beraberce rol oynamaktadır. Asit hipersekresyonu H^+ iyonlarının geri diffüzyonunda artma, mukozal kan akımında azalma, gastrik mukus faktörünün bozulması, epitel regenerasyonunda bozulma, mukozal immün sistemde defekt olması, submukozal tamponlayıcıların azalması, serbest oksijen radikalleri gibi faktörlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir (3,12,17). Misoprostol'nin mide mukozasında mukus sekresyonu artırıcı ve asit sekresyonunu azaltıcı(18), bazal bikorbanat sekresyonunu uyarıcı(19), kan akımını artırıcı(20), mukozal bariyeri güçlendirici(21) etkileri bulunmaktadır.

Sukralfat mide mukozasında, mukus ve bikorbanat sekresyonunu artırıcı, prostoglandin sentez ve salınımını uyarıcı, mukozal hücrelerin yenilenmesini hızlandırıcı etkilere sahiptir ve strese karşı mide mukozasını koruyucu etkisi bilinmektedir(5,22).

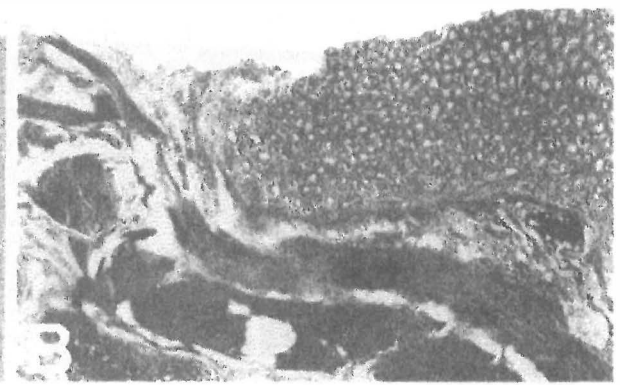
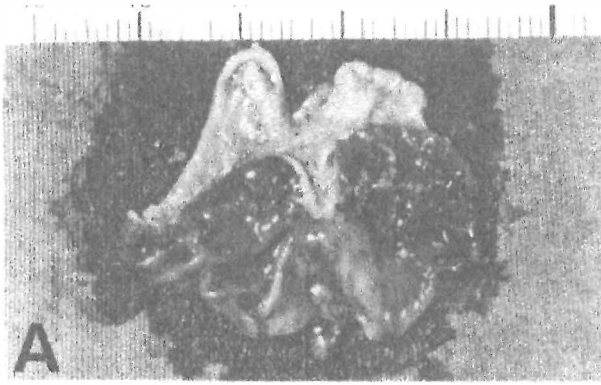
Yapılan çalışmada E ve F gruplarında iki değişik dozda uygulanan sukralfat, B grubuna göre ülser skorunu belirgin şekilde azaltmış, ve kullanılan iki değişik doz arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç önceki çalışmalarla uyumludur(5,22).

İki değişik dozda misoprostol verilen C ve D gruplarında da ülser skoru, B grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır. Misoprostol un 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozları, birbirine yakın şekilde, strese karşı koruyucu etki ortaya koymuştur. Misoprostol ve sukralfat verilen grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo2).

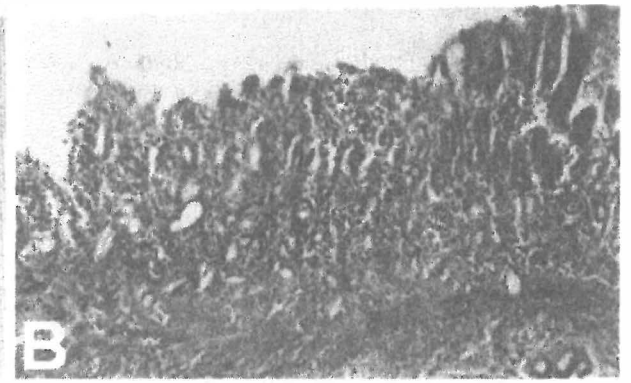
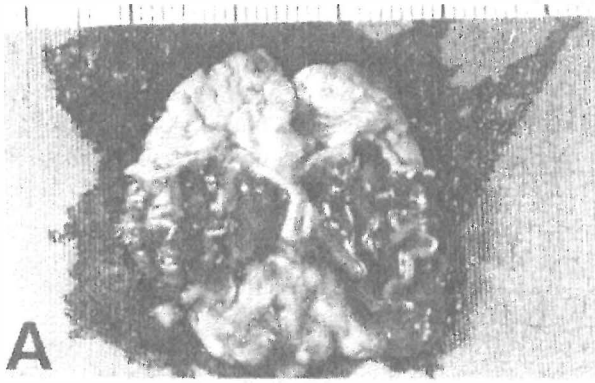
Sonuç olarak misoprostol'un ratlarda stres gastriti profilaksisinde en az sukralfat kadar etkili olduğu ve bu etkinin 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda bile anlamlı şekilde ortaya konulduğu söylenebilir.



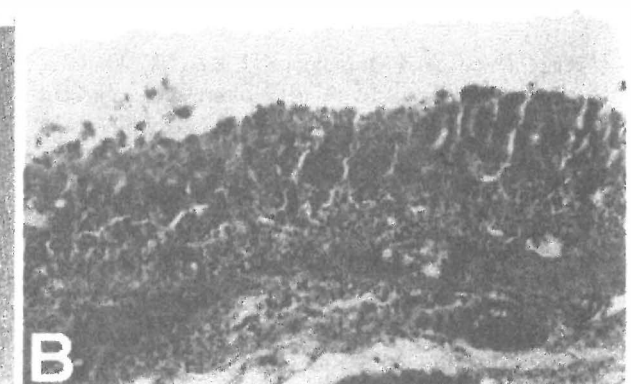
Resim 1. A) Grup A makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)



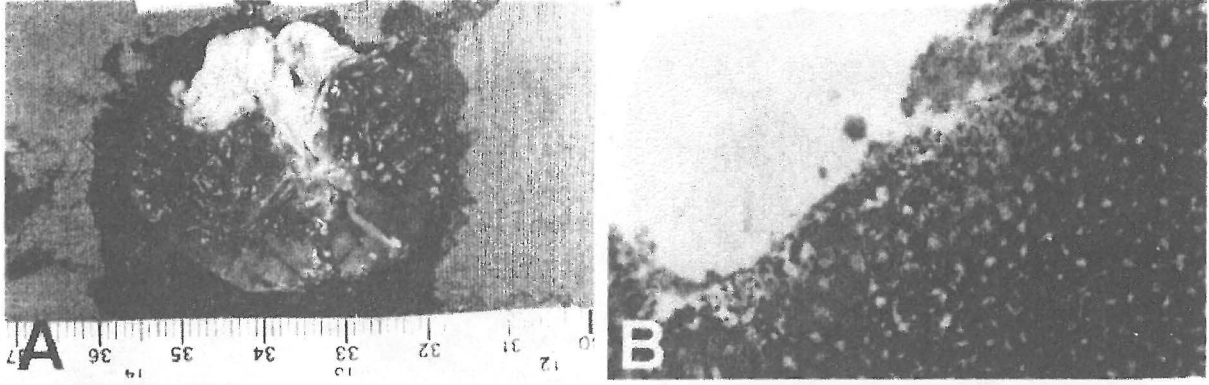
Resim 2. A) Grup B makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)



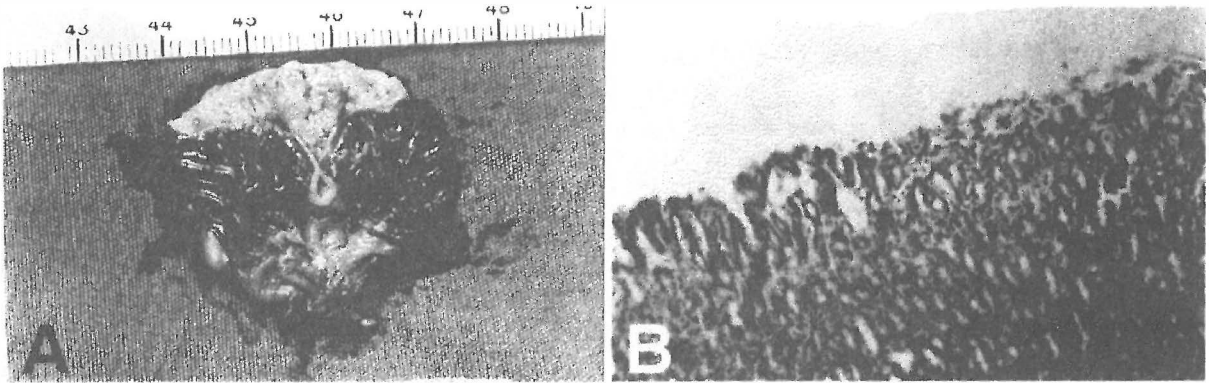
Resim 3. A) Grup C makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)



Resim 4. A) Grup D makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)



Resim 5. A) Grup E makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)



Resim 6. A) Grup F makroskopik görünüm, B) mikroskopik görünüm (hematoksilen-eozin x40)

KAYNAKLAR

1. Cheung LY: Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. *Am J Surg* 1988; 156: 437-440.
2. Hillmann K: Acute stress ulceration. *Anesth Intens Care* 1985; 13: 230-240.
3. Marrone GO, Silen W: Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 635-650.
4. Shuman RB, Shuster DP, Zuckerman GR: Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: A reappraisal. *Ann Int Med* 1987; 106: 562-567.
5. Maier Ru, Mitchell D, Gentilello L: Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994; 220:353-60.
6. Lichtenberger LM, Romero JJ, Kao YC, Dial EJ: Gastric protective activity of mixtures of saturated polar and neutral lipits in the rats. *Gastroenterology* 1990; 99:311-26.
7. Crampton JR, Gibbon SLC, Rees WDW: Effect of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and mucosal prostoglandin E₂ metabolism. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:15-18.
8. Tarig M: Gastric antiulcer and cytoprotective effect of vitamin E in rats. *Res Com Chem Path Pharmacol* 1988; 60:87-96.
9. Mercer DW, Kirshner MS, Ritchie NP, Demsey DT: Topical prostoglandin E₂ and isoproterenol reduce bile acid-induced gastric mucosal injury in shocked rats. *J Surg Res* 1984; 56:184-92.
10. Dutton JW, Gwise PJ, Chiu CJ: A new method to study the healing dynamics of acute gastric erosions and its application on restraint rats. *J Surg Res* 1976; 20:499-504.
11. Behrans GZ, Mueller R, Greselin E : Lack of vitamin E cytoprotective effect on indomethacin-induced gastric erosions. *Res Com Chem Path Pharmacol* 1991; 72:327-335.
12. Bowen JC, Rees M: Acute stress ulcerations of stomach clinical corrolates. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19:29-31.
13. Holzer P, Sametz W: Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons. *Gastroenterol* 1986; 91:975-981.
14. Kivilaakso E, Barziliai A, Shiessel R : Experimental ulceration in rabbit antral mucosa. *Gastroenterol* 1981; 80:77-81.
15. Shiessel R, Feil W, Wenzl E: Mechanizm of stress ulceration and implications for treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:101-120.
16. Cho CH, Koo MVL, Garg GP: Stress-induced gastric ulceration: Its etiology and clinical implication. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:257-262.

17. Parks DA, Granger DN: Ischemia -induced gastric vascular changes: Role of xantine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 1983; 245:G285-GG289.
18. Wilson DE: Effect of misoprostol on gastric acid and mucus secretion in man. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1265-1295.
19. Isenberg JI, Hogan DL, Selling JA : Duodenal bicarbonate secretion in humans: Role of prostoglandins. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1305-1365.
20. Sato N: Misoprostol-induced changes in gastric mucosal hemodynamics: A double blind parallel study in human volunteers. *Am J Med* 1987; 83:15-21.
21. Miller TA. Gastroduodenal mucosal defense: Factors responsible for the ability of the stomach and duodenum to resist injury. *Surgery* 1988; 103:383-397.
22. Tarnawsky A: The mechanism of protective, therapeutic and prophylactic actions of sucralfate. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:7-13.