

# Deneysel yanıkta oluşan akut eroziv gastritin profilaksisinde ranitidine ve antasidin tek tek ve birlikte etkileri(\*)

Erol BALIK, Ali AVANOĞLU, Şerafettin YEGANE, Can TANELİ,  
Müge TUNÇYÜREK, İhsan NUMANOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalı, İzmir.

## Özet

Vücut yüzeyinin % 25'inde II. derece derinlikte kaynar su yanığı oluşturulan 40 kobay (n=40) dört gruba ayrılmış; kontrol grubunda (n=10) herhangi bir medikasyon uygulanmamış, 300 mg/kg/gün Ranitidine grubunda (n=10) 300 mg/kg/5 gün süreyle Ranitidine i.m. Antasid grubunda (n=10) 2 ml/gün 5 gün süreyle Hydrotalcite, Ranitidine + Antasid grubunda ise her iki ajan birlikte yukarıdaki doz ve sürede uygulanmıştır. Sonuçta, kontrol grubuyla kıyaslandığında Ranitidine ve Antasidin tek tek veya birlikte verilmesiyle mide ağırlığı ve mide sıvı volümünde önemli bir değişiklik olmamakla birlikte, mide pH'sının anlamlı bir şekilde yükseltilebildiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak incelendiğinde tedavi uygulanan bu gruplarda akut stres ülserlerinin oluşmadığı görülmüştür. Dolayısıyla yanıklı hastaların ülser profilaksisinde bu ajanların tedaviye eklenmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yanıklar, akut stres ülseri, Histamin - 2 Reseptör blokerleri, antasidler.

## Summary

*The effects of Ranitidine and Antacid with either single or combined administration in the prophylaxis of acute erosive gastritis induced by experimental thermal injury.*

Twentyfive percent, 2nd degree deep scaldburn injury was induced in 40 guineapigs which were divided into 4 groups. In the control group (n=10) no medication was applied, in the Ranitidine group (n=10) Ranitidine 300 mg/kg/day i.m. in the Antacid group (n=10) Hydrotalcite 2 ml/day P O, in the Ranitidine + Antacid group both drugs in the mentioned dosis were administered for 5 days. As a result, as compared with the control group, it was observed that with either single or combined administration of Ranitidine and Antacid, the gastric pH could be raised significantly although no significant changes were obtained in gastric weight and gastric fluid volume. Histologic examinations showed no acute gastric ulcerations in these treated groups. It is concluded that these drugs should be included in the ulcer prophylaxis of the burned patients.

**Key words:** Burns, acute stress ulcer, Histamin-2 receptor blockers, antacids.

Adres: Dr. Erol Balık, E Ü T F Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

(\*) Bu çalışma VII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde (Kayseri, 1987) sunulmuştur.

## Giriş

Yankılı hastalarda gastrointestinal lezyonların görüldüğü 1800'lerin ilk yarısından beri bildirilmektedir. Curling'in 1842'de olayı geniş olarak tanımlamasından sonra "Curling Ülseri" deyimini yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>(2,7,10,13,17,23)</sup>. Yankılı hastalarda görülen bu lezyonlar bugün daha çok akut stres ülseri veya akut eroziv gastrit olarak tanımlanmaktadır<sup>(1,3,4,5,6,10,13)</sup>.

Brook Army Hospital serisinde (1974) yanan vücut yüzeyi alanı %29'un üzerinde olan hastalarda gastroduodenal lezyonların %42 oranına kadar görüldüğü bildirilmektedir<sup>(5)</sup>. Balık ve ark. (1986), kobaylarda vücut yüzeyinin %25'inde oluşturulan II.derece derinlikte kaynar su yanığı sonucunda erken dönemde %30 oranında akut gastrik ülserasyon görüldüğünü bildirmişlerdir<sup>(1)</sup>.

Gastrointestinal kanama ve daha seyrek olarak perforasyon, ülseratif lezyonların en önemli komplikasyonlarıdır<sup>(2,5,175)</sup>. Bu komplikasyonların önlenmesinde denenen konservatif yöntemlerin başında antasidlerle mide asidinin nötralizasyonu ve Histamin-2 reseptör blokerleriyle asit salgısının azaltılması gelmektedir<sup>(9,14,15,18,195)</sup>

Çalışmamızın amacı kobaylarda vücut yüzeyinin %25'inde oluşturulan II. derece derinlikte kaynar su yanığı sonucunda gelişen gastrik ülserasyonların profilaksisinde Histamin-2 reseptör blokeri olarak Ranitidine, Antasid olarak da Hydrotalcite'in yanık sonrası ilk 5 günde tek tek ve birlikte etkilerinin incelenmesi olmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Ağırlıkları ortalama 450 gm olan toplam 40 kobayda tartı ve traş işlemleri yapıp, vücut yüzeyi  $\text{cm}^2 = 10 \times \text{Vücut ağırlığı (gm)}^{2/3}$  formülüne göre saptanıp<sup>(22)</sup>, bu yüzeyin % 25'i sırt ve kalçada yanma yüzeyi olarak belirlendikten sonra, hafif eter anestezisi altında bu yüzey kaynama noktasına gelmiş olan su içinde 12 sn süreyle tutularak % 25, II. derece derinlikte kaynar su yanığı oluşturulmuştur. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmaya göre<sup>(1)</sup>, saptanan vücut yüzeyinin % 25'inin 12 sn süreyle kaynar suda tuulmasıyla, II. derece derinlikte yanık oluşturulabildiğinden tüm gruplarda bu süre uygulanmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan 10 kobayda yanık oluşturulduktan sonra herhangi bir medikasyon uygulanmamıştır.

Ranitidine grubu olan 10 kobayda yanık oluşturulduktan hemen sonra Ranitidine günde 3 kez 0.7 ml (300 mg/kg/gün) 5 gün süreyle I M verilmiştir.

Antasid grubu olan 10 kobayda yanıktan hemen sonra Hydrotalcite günde 4 kez 0.5 ml 5 gün süreyle P O verilmiştir.

Ranitidine + Antasid grubunu oluşturan 10 kobayda yanıktan hemen sonra Ranitidine ve Hydrotalcite yurarda belirtilen doz ve sürede verilmiştir.

Tüm gruplarda beslenme taze ot ve su şeklinde serbest bırakılmış ve denekler klinik yönden gözlenmiştir. Yanık sonrası 5. gün son ilaç dozu uygulandıktan 6 saat sonra Lysthenon I M verilerek deney sonlandırılmıştır. Kobayların mideleri çıkarılıp mide büyük kurvatür boyunca açılarak boş midenin ağırlığı, mide sıvı volümü ve mide sıvısının pH'sı (Sesa 1400 pH/mV meter ile) ölçülmüştür. Daha sonra mideler % 10 formaldehit çözeltisinde 7 gün tesbit edilerek antrum, korpus ve fundustan seri kesitler alınmış, Hematoksilen-Eosin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopuyla histopatolojik

TABLO I: Yanığın 5. gününde tüm gruplarda mide pH, mide ağırlığı, mide sıvı volümü ortalama değerleri.

	Mide pH	Mide ağırlığı (gm)	Mide sıvı volümü (ml)
Kontrol Grubu (n=10)	0.62 (p<0.001)	3.9 (N.S.)	1.96 (N.S.)
Ranitidine Grubu (n=10)	1.78 (p<0.001)	3.5 (N.S.)	0.76 (N.S.)
Ranitidine+Antasid grubu (n=10)	1.92 (p<0.001)	3.4 (N.S.)	1.67 (N.S.)
Antasid grubu (n=10)	3.92	3.0	1.05

yönden incelenmiştir. Histopatolojik değerlendirme E Ü T F Patoloji Anabilim Dalında, ölçülerden elde edilen verilerin istatistik analizleri de E Ü Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır.

## Bulgular

Tüm gruplarda mide pH, mide ağırlığı ve mide sıvı volümü ortalama değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönden değerlendirme Student-t testi uygulanarak yapılmıştır.

Mide pH ortalamaları kontrol grubunda 0.62, Ranitidine grubunda 1.78, Ranitidine + Antasid grubunda 1.92, Antasid grubunda 3.92 bulunmuş, kontrol ve diğer gruplar arasında fark istatistik yönden önemli bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Mide ağırlığı ortalamaları gruplarda sırasıyla 3.9, 3.5, 3.4, 3.0 gm olarak saptanmış, gruplar arasında fark önemsiz (N.S.) bulunmuştur. Mide sıvı volümü ortalamaları sırasıyla 1.96, 0.76, 1.67, 1.05 ml olarak saptanmış, gruplar arasındaki fark önemsiz (N.S.) bulunmuştur.

Klinik olarak tüm deneklerde yanıktan sonraki 2. günden itibaren diare gözlenmiştir. Ranitidine grubundaki deneklerin daha hareketsiz ve beslenmeye isteksiz oldukları görülmüştür.

Histopatoloji incelemede yanığın 5. gününde tüm gruplarda mideler yüzey örtücü epitel kaybı, konjesyon, ödem, fokal mukozal hemoraji, erozyon ve mukozal ülser yönünden değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun tümünde yüzey örtücü epitel kaybı, konjesyon, ödem ve büyük oranda fokal mukozal hemoraji, erozyon ve

muskularis mukozada ülser saptanmıştır (Tablo 2) (Resim 1).

Ranitidine grubunun tümünde yalnız konjesyon ve ödem (Tablo 2) (Resim 2), Ranitidine + Antasid grubunun tümünde ödem ve konjesyon, 1 olguda da korpusta fokal erozyon (Tablo 2) (Resim 3), Antasid grubundan 7 denekte yalnız konjesyon, 3'ünde normal mide dokusu (Tablo 2) (Resim 4) saptanmıştır.

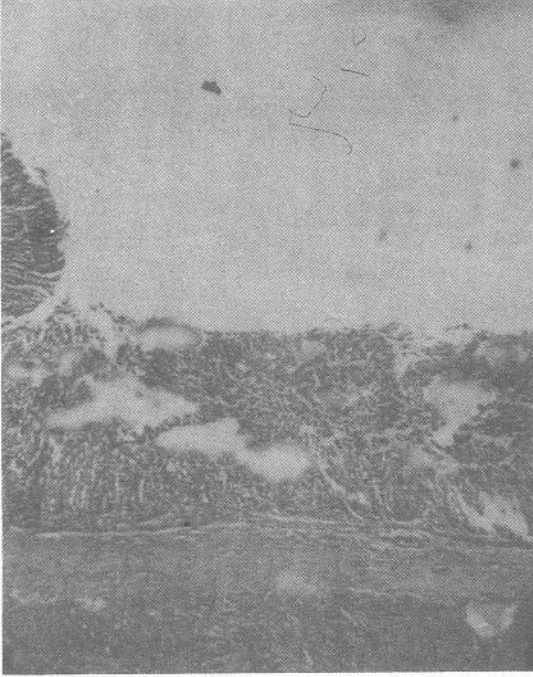
## Tartışma

Akut gastrointestinal ülserasyonlar yanık, santal sinir sistemi hastalığı, operasyonlar, travma, sepsis, hipotansiyon, solunum yetmezliği ve sarılık gibi sistemik stres durumlarında gözlenmekte, "stres ülseri" veya "sekonder ülser" olarak tanımlanmaktadır<sup>(2,3,4,5,6,10,13,17,23)</sup>. Bu ülserlerde etyopatogenezin peptik ülserlerden daha farklı olduğu düşünülmektedir. Yanık şokunun gastrik mukozada yarattığı iskeminin hidrojen iyonunun geri diffüzyonunda artışa yol açtığı bunun da mukoza ülserasyonlarına neden olduğu bildirilmektedir<sup>(1,2,3,7,10,11,15,17,20,21,23,24)</sup>.

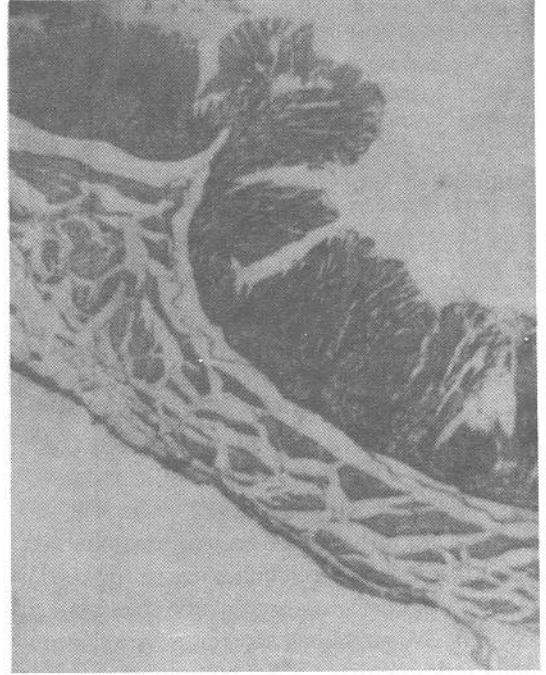
Law ve ark (1973)'na göre gastrik ülserler % 78 oranında fundus ve korpusta, çoğunlukla multipl, yuvarlak 0.5 cm den küçük, çevresinde enflamasyon ve endurasyon görülmeyen; % 46'sı ancak muskularis mukozaya kadar uzanan yüzeysel, % 22'si muskularis mukozayı da içeren lezyonlardır<sup>(8)</sup>. Menguy (1974) lezyonların antrumda az görülmesini bu bölgenin ATP yönünden zengin olmasına bağlamıştır<sup>(11)</sup>. Czaja (1976) endoskopik incelemeyle lezyon-

Tablo II: Yanığın 5. gününde tüm gruplarda saptanan histopatolojik bulgular (●=%10)

	Yüzey örtücü epitel	Konjesyon	Ödem	Fokal mukozal hemoraji	Erozyon	Mukozal ülser
Kontrol grubu (n=10)	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●○○○	●○○○○
Ranitidine grubu (n=10)	○○○○○	●●●●●	●●●●●	○○○○○	●●○○○	●○○○○
Ranitidine+Antasid grubu (n=10)	○○○○○	●●●●○	●●●●●	○○○○○	○○○○○	○○○○○
Antasid grubu (n=10)	○○○○○	●●●●●	○○○○○	○○○○○	○○○○○	○○○○○



**Resim 1:** Kontrol grubundan bir denekte midede yüzey örtücü epitel kaybı, konjesyon, ödem, fokal mukozal hemoraji, erozyon ve muskularis mukozada ülser (H.E.-X10).



**Resim 2:** Ranitidine grubundan bir denekte mukoza ve muskularis mukozada ödem ve konjesyon (H.E.-X10).



**Resim 3:** Ranitidine+Antasid grubundan bir denekte mukoza ve submukozada ödem ve konjesyon (H.E.-X40).



**Resim 4:** Antasid grubundan bir denekte midede konjesyon (H.E.-X40).

ların yanıktan sonraki 5. saat kadar erken dönemde görülebildiğini belirtmiştir<sup>(6)</sup>. Balık ve ark'nın (1986) çalışmasında kobaylarda yanığın birinci günü midede % 62 oranında erozyon, % 50 oranında muskularis mukozaya kadar inen ülserasyon, 3. günü % 33 oranında erozyon, 5. günü % 28 oranında muskularise ilerlemiş ülser saptanırken 7. günden sonra ülser rastlanmamıştır. Buna göre, yanığın midede oluşturduğu mukozal değişikliklerin erken dönemde daha sık ve yaygın olarak gözleendiği bildirilmiştir<sup>(1)</sup>.

Stres ülserlerinin oluşmasında ana etiyolojik faktör olarak mukozal iskemiyin önlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle sıvı elektrolit replasmanı yapılarak perfüzyonun düzeltilmesi gerekmektedir. Bu tedaviyle mukozanın perfüzyonu sağlanarak mukozal iyileşmeye yardım edilir ve böylece mukozal defektlerin rejenerasyonu sağlanabilir<sup>(14, 21)</sup>. Çalışmamızda tüm kobaylarda serbest beslenme uygulanmış, parenteral sıvı-elektrolit tedavisi yapılmamıştır.

Ranitidine veya Antasid profilaksisi uygulanmamış olan kontrol grubunda midede konjesyon, ödem, fokal mukozal hemoraji, erozyon ve muskularis mukozada ülserasyonlar saptanmıştır (Tablo 2). Bu bulgular daha önce yapılmış olan deneysel çalışmalarla paralellik göstermektedir<sup>(1, 3)</sup>.

Gastrik asit salgısının Histamin-2 reseptör blokerleri ile azaltılarak ülserlerin önlenildiği bildirilmektedir<sup>(18, 19)</sup>. Ranitidine uyguladığımız deneklerde mide pH'sı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (Tablo 1), histopatolojik incelemede deneklerin tümünde yalnız konjesyon ve ödem saptanmış, ülserasyon görülmemiştir.

Mukozal bariyerin korunmasında intralüminal mide asidinin tamponlanmasının önemli olduğu<sup>(4,5,6,11,14,15,16)</sup>, mide pH'sının 5'e kadar yükseltilmesi gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(11)</sup>. Antasidlerle tedavinin Histamin-2 reseptör blokerleriyle elde edilenden daha iyi sonuç verdiği bildirilmektedir<sup>(18)</sup>. Çalışmamızda da antasid grubunda yalnız konjesyon saptanıp, diğer değişiklikler görülmemiştir.

Ranitidine ve Hydrotalcite birlikte kullanıldığında da mide pH'sının yükseltilebildiği ve histopatolojik incelemede midede yalnız konjesyon ve ödem bulunduğu görülmüştür.

Mide ağırlığı yönünden tüm gruplar kıyaslandığında önemli bir fark görülmemesi gruplarda aynı oranda görülen konjesyon ve ödeme bağlanabilir. Midedeki konjesyon ve ödem mide ağırlığında artmaya neden olmaktadır<sup>(1, 12)</sup>. Çalışmamızda Ranitidine ve Hydrotalcite'in tek tek veya birlikte uygulanmasının mide ağırlığını ve mide sıvı volümünü değiştirmediği gözlenmiştir.

Mide sıvı volümünün Hidrojen iyonunun geri diffüzyonuna bağlı olarak azalabileceği bildirilmiştir<sup>(21)</sup>. Mide sıvı volümü normal olsa bile mukus salgısının aside oranla daha az miktarda olması rölatif hiperasidite olarak tanımlanmaktadır<sup>(16)</sup>. Gastrik mukus miktarının asid miktarına oranı kadar mukusun kalitesi de mukozanın korunması için önemlidir<sup>(11, 17, 22)</sup>. Çalışmamızda mide sıvı volümü yönünden gruplar arasında önemli bir fark olmamakla birlikte profilaksi uygulanan gruplarda mide pH'sı önemli oranlarda yükseltilebilmiştir. Histopatolojik olarak da mide dokusunun korunabildiği gözlenmiştir.

Gerek literatürde, gerekse çalışmamızda Histamin-2 reseptör blokerleri ve Hydrotalcite'in tek tek veya birlikte uygulanması sonucunda gastrik ülserasyonların görülmemesi yakınlı hastaların ülser profilaksisinde bu ajaların tedaviye eklenmesinin uygun olacağını göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Balık E, Postacı H, Derin H: Deneysel yanıkta akut gastrik ülserasyon. EÜTF Dergisi 3: 941, 1986.
2. Bruck HM, Pruitt BA: Curling's ulcer in children. J Trauma 12: 490, 1972.
3. Chiu C, McArdle AH, Brown RA, Scott HJ, Gurd FN: Gastric mucosal changes following burns in rats. Arch Surg 103: 147, 1971.
4. Czaja AJ, McAlhany JC, Andes WA, Pruitt BA: Acute gastric disease after cutaneous thermal injury. Arch Surg 110: 600, 1975.

5. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA: Acute gastroduodenal disease after thermal injury. *N Eng J Med* 291: 925, 1974.
6. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA: Gastric acid secretion and acute gastroduodenal disease after burns. *Arch Surg* 111: 243, 1976.
7. Fitts CT, Cathcart RS, Artz CP, Spicer SS: Acute gastrointestinal tract ulceration. *Am Surgeon* 37: 218, 1971.
8. Law FJ, Mac Millan BG, Geldorf DW, Day SB: Prospective upper gastrointestinal studies in the evaluation of burned children. *Am J Surg* 126: 366, 1973.
9. McAlhany JC, Czaja AJ, Pruitt BA: Antacid control of complications from acute gastroduodenal disease after burns. *J Trauma* 16: 645, 1976.
10. McAlhany JC, Czaja AJ, Rosenthal A: Acute gastroduodenal disease after burns. Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA (Ed) "Burns" Philadelphia, Saunders 1979, s: 512.
11. Menguy R, Masters YF: Gastric mucosal energy metabolism and stress ulceration. *Ann Surg* 180: 538, 1974.
12. Moncrief JA: The baby's response to the heat. Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA (Ed) "Burns", Philadelphia, Saunders, 1979, s: 23.
13. Numanoğlu İ: Yanık komplikasyonları. Numanoğlu İ (Ed) "Yanıklar", İzmir, EÜTF Matbaası, 1978, s: 262.
14. O'Neill JA: Burns. Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA, Rowe MI (Ed) "Pediatric Surgery" 4th ed, Chicago, Yearbook Med Publ, 1986, s: 228.
15. O'Neill JA: The influence of thermal burns on gastric acid secretion *Surgery* 67: 267, 1970.
16. O'Neill JA, Ritchey CR, Mason AD, Villareal Y: Effect of thermal burns on gastric mucus production. *Surg Gyn Obs* 131: 29, 1970.
17. Pruitt BA, Foley FD, Moncrief JA: Curling's ulcer *Ann Surg* 172: 523, 1970.
18. Reynolds JEF: Martindale's Extra Pharmacopoeia. 28 th ed, London, The Pharmaceutical Press, 1982, s: 71, 80, 1301.
19. Safaie-Sharizi S, Foster LD, Hardy BM: The effect of metiamide, a H2-receptor antagonist in the prevention of experimental stress ulcer. *Gastroenterology* 71: 421, 1976.
20. Silen W, Ito S: Mechanism for rapid reepithelization of the gastric mucosal surface. *Ann Rev Physiol* 47: 217, 1985.
21. Skillman JJ, Silen W: Gastric mucosal barrier. Cooper P, Nyhus LM (Ed) "Surgery Annual", New York, Appleton Century Crofts, 1972, s: 213.
22. Spector WS: Handbook of Biological Data. London, Saunders, 1956.
23. Stremple JF, Moni H, Lev R: The stress ulcer syndrome. *Curr Probl. Surg*, April, 1970.
24. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD, Pruitt BA: Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. *Ann Surg* 186: 444, 1977.