

Duodenal Ülserli Hastalarda Omeprazol'ün Gastrin Düzeylerine Etkisi

THE EFFECT OF OMEPRAZOL ON GASTRIN LEVELS OF PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

Dr.Fikri CANORUÇ*, Dr.Muammer SEKAR*, Dr.Naime CANORUÇ**,
Dr.Necati YENİCE*, Dr.Halil KAYA***, Dr.Ramazan ÇIÇEK", Dr.Güner ULAK****

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı*, Biyokimya**, Nükleer Tıp***ve Farmakoloji**** ABD

ÖZET

Bu araştırma duodenal ülserli hastalarda kısa süreli (4 hafta) Omeprazol kullanımının serum gastrin düzeyi üzerindeki etkisini göstermek için yapıldı.

Serum gastrin düzeyi Radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile 125-I-Gastrin (Pantex katalog No: 019) kullanılarak ölçüldü.

24 ülserli araştırma grubuna 4 hafta süre ile 20 mg Omeprazol, 20 ülserli kontrol grubuna da plasebo verildi. Araştırma grubunda bulunan 24 ülserli hastada Omeprazol tedavisinden sonra semptomatik, gastroskopik ve radyolojik iyileşme tespit edildi. Bu grupta Omeprazol verilmeden önce serum ortalama gastrin düzeyi 103.29±50.78 pg/ml, Omeprazol verildikten sonra 204.87±98.58 pg/ml bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak çok anlamlı saptandı (P<0.001). Kontrol grubunda ise serum ortalama gastrin düzeyi 85.35±4.05 pg/ml plasebo verildikten sonra 86.60±3.34 pg/ml olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiki olarak önemsizdi (P>0.05). Kontrol grubundaki 20 ülserli hastanın ancak %20'sinde semptomatik, endoskopik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi. Kontrol ve araştırma grubunda tedavi sonrası serum ortalama gastrin düzeyilerindeki farklılık istatistiki olarak çok anlamlıydı (P<0.001).

Sonuç olarak; Araştırma grubunda Omeprazol verildikten sonra ölçülen gastrin düzeylerinin, kontrol grubunda plasebo verildikten sonra saptanan gastrin düzeylerine göre anlamlı derecede yükseldiği saptandı ve yüksek gastrin düzeylerinin ülser iyileşmesinde olumsuz bir etki göstermediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser, Omeprazol, Gastrin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:154-156

Geliş Tarihi: 28.02.1994

Kabul Tarihi: 26.06.1994

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Fikri CANORUÇ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

DİYARBAKIR

SUMMARY

The aim of this research is to show the efficacy of short period omeprazole usage on gastrin level in duodenal ulcer patients.

Serum gastrin level is measured via 125-I-Gastrin and RIA method.

20 mg. omeprazole is given to 24 ulcer patients in research group for four weeks and placebo is given to 20 ulcer patients as a control group at the same period. Symptomatic, gastroscopic and radiologic recovery was established after omeprazole therapy in 24 ulcer patients in research group. In this group initial mean serum gastrin level was 103.29±50.78 pg/ml and 204.87±98.58 pg/ml after omeprazole therapy. The difference between was statistically meaningful (p<0.001). In control group initial serum mean gastrin level was 85.35±4.05 pg/ml and 86.6±3.34 pg/ml after placebo was given. The difference wasn't significant (p>0.05). Only 20% of control group symptomatic, endoscopic and radiologic recovery was seen. The statistical differences between serum gastrin levels of control and research group was statistically meaningful (p<0.001).

As a result, the gastrin level in research group after omeprazole therapy was significantly higher than the control group's gastrin level which was measured after placebo. It's seen that higher gastrin level wasn't have a negative effect on ulcer recovery.

Key Words: Duodenal ulcer, Omeprazole, Gastrin

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:154-156

Günümüzde bir toplum hekimliği sorunu olan peptik ülserin etyopatogenizi gibi tedavisinde tam manasıyla çözümlenememiştir. Shvartz'in ünlü "asid yoksa ülser yok" aforizması 1910'lardan bu yana popüleritesini kaybetmemiştir. Bu yüzden ki her geçen gün daha güç-

İÜ ve daha uzun etkili asid inhibisyonu sağlama yolunda çabalar yoğunlaşmıştır. Son yıllarda piyasaya verilen proton pompası inhibitörü omeprazol ile pariyetal hücrenin asid musluğunun kapatılması imkanı elde edilmiştir. Ne var ki, asidin ortadan kaldırılmasına varan güçlü İnhibisyonu, mide asidinin fizyolojik rolü ve homeostaza katkısını gündeme getirmiştir. Bu roller içinde mide asidinin gastrin trofik etkilerini dengelemesi görevinde önem kazanmaktadır. Mide paryetal hücrelerinden asid salgılayan en önemli etken gastrindir. Asit baskılanmasına neden olan bir çok ilacın gastrin üzerindeki etkileri araştırılmıştır (1-2).

Bu çalışmadaki amacımız; Peptik ülser tedavisinde en yeni ilaç olarak kullanılan omeprazol'un duodenal ülserli hastalarda serum gastrin düzeylerine olan etkisini göstermek ve ülser tedavisindeki katkı ve rolünü ortaya çıkarmaktır.

MATERYAL VE METOD

1.11.1992 ile 1.2.1993 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğine başvuran ve klinikte yatan hastaların peptik ülser tanısı Gastroskopi veya çift kontrastlı baryumlu mide duodenum grafisi ile kondu.

Çalışmaya; 20 duodenal ülserli hasta kontrol grubu, 24 duodenal ülserli hasta ise araştırma grubu olarak alındı.

Kontrol grubundaki 20 hastanın 10'u kadın, 10'u erkekti. 5 kadın ve 5 erkek hastaya gastroskopi, 5 kadın ve 5 erkek hastaya çift kontrastlı baryumlu mide duodenum grafisi ile duodenal ülser tanısı kondu. Kontrol grubundaki kadın hastaların yaş ortalaması 32.1, erkek hastaların yaş ortalaması 32.8 idi.

Araştırma grubundaki 24 hastanın 9'u kadın, 15'i erkekti. 6 kadın ve 10 erkek hastaya gastroskopi, 3 kadın ve 5 erkek hastaya çift kontrastlı baryumlu mide duodenal grafisi ile tanı kondu. Araştırma grubundaki kadın hastaların yaş ortalaması 34.66, erkek hastaların yaş ortalaması da 36.0 idi.

Kontrol grubundaki hastalara 4 hafta süreyle plasebo, araştırma grubundaki hastalara 20 mg omeprazol verildi. Hastalardan plasebo ve omeprazol verilmeden önce ve sonra, 2 cc venöz kan alınıp, serum ayrıştırılarak derin dondurucuda saklandı. Serum gastrin düzeyi Radiomünöassay (RIA) yöntemiyle 125-I-Gastrin (Pantex katalog No: 019) kullanılarak ölçüldü.

Kontrol grubu ve araştırma grubundaki hastaların bazal gastrin düzeyleri ve plasebo ve omeprazol verildikten sonraki gastrin düzeylerini karşılaştırmak için istatistik yöntemlerden iki bağımsız ortalamayı test eden "Student t testi" kullanıldı.

BULGULAR

20 vakalık kontrol grubunda plasebo vermeden önce ölçülen ortalama bazal gastrin düzeyi 85.35±4.05 pg/ml, plasebo verildikten sonra ortalama gastrin düzeyi 86.60±3.34 pg/ml saptandı. Karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05) (Tablo 1).

24 vakalık araştırma grubunda omeprazol verilmeden önce ölçülen ortalama bazal gastrin düzeyi 103.29±50.78 pg/ml,

Tablo 1. Kontrol grubunun istatistiksel değerleri.

	X	SD	t	p
Bazal değerler	85.35	4.05		
Plasebo verildikten sonraki değerler	86.60	3.34	1.06	>0.05

Tablo 2. Araştırma grubunun istatistiksel değerleri.

	X	SD	t	p
Omeprazol verilmeden önce	103.29	50.78		
Omeprazol verildikten sonra	204.87	98.58	6.33	<0.001

Tablo 3. Kontrol ve Araştırma grubunun tedavi sonrası karşılaştırmalı gastrin düzeylerinin istatistiksel değerleri.

	X	SD	n	t	p
Kontrol Grubu	86.6	3.34	20		
Tedavi sonrası	pg/ml!				
Araştırma grubu	204.87	98.58	24	5.87	<0.001
tedavi sonrası	pg/ml!				

omeprazol verildikten sonraki ortalama gastrin düzeyi 204.87±98.58 pg/ml bulundu. Karşılaştırıldığında istatistik olarak çok anlamlı bulundu (PO.001) (Tablo 2). Kontrol grubu ve araştırma grubunun tedavi sonrası ölçülen ortalama gastrin düzeyleri de karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak çok anlamlıydı (PO.001) (Tablo 3).

4 haftalık omeprazol tedavisinden sonra 24 ülserli hastada semptomatik gastroskopik ve radyolojik iyileşme görüldü, iyileşme oranı %100 idi.

TARTIŞMA

Peptik ülserlerin özellikle duodenal ülserin etyopatogenezinde asiditenin varlığı tartışılmaz, peptik ülserin oluşması için asid ve pepsin içeren mide suyunun varlığı gereklidir. Asid ve pepsin yokluğunda peptik ülser gelişmez. "No acid, no benign ulcer" hala geçerliliğini korumaktadır. Etyopatogenezde rol alan mukozaya zararlı faktörler içinde safra tuzları, ülserojen ilaçlar mukozayı savunan ve koruyan faktörler içinde de, mukozaya bariyerli mukus bikarbonat sekresyonu, lokal mukozaya kan akımı, hücre proliferasyonu prostaglandinler de peptik ülser oluşmasında etkili faktörlerdir (3,4).

Duodenum ülserinde aşırı asit salgılanması peptik ülser oluşmasında önemli rol oynar. Bu hastaların %40'ında normalden fazla asit salgılanır. Duodenal ülserde bazal serum gastrin düzeyi normal olmakla birlikte yemekten sonra salgılanması fazlalaşmaktadır. Aynı zamanda paryetal hücrelerin gastrine karşı duyarlılığı artmıştır. Gastrin, midenin antrumunda endokrin G hücreleri tarafından yapılabir kısmı kana verilir. Büyük bir kısmında mide lümenine salgılanır. Sistemik dolaşımla

pariyetal hücreye gelen gastrin, asit salgısını stimüle eder. Mide lümenine salgılanan gastrinin görevi ve akıbeti ise bilinmemektedir (3,4).

Omeprazol pariyetal hücredeki H⁺/K⁺-ATP- az proton pompasını bloke ederek asit sekresyonunu inhibe eder. Günde 20-40 mg dozundaki omeprazol asit sekresyonunu %100'e yaklaşan oranda azaltır. H₂ reseptör antagonistlerinden daha etkilidir. Dört haftalık tedaviden sonra %85-95 oranda ülser iyileşebilmektedir. Bu etki omeprazole bağlı hipergastrinemi ile açıklanmaktadır. Çok güçlü şekilde asit sekresyonu inhibe ettiğinden uzun süre kullanıldığında kanser gelişmesine neden olup olmama hususu tartışılmaktadır (5).

VValdum ve arkadaşları, omeprazolün H₂ reseptör antagonistleri ve proksimal gastrik vagotomiye karşın mide asiditesini daha çok azalttığı ve daha iyi kontrol ettiğini saptadılar; asidite azalmaması yanında serum gastrin düzeyinde reversibl bir artış olduğunu gösterdiler (1). Koop ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada da omeprazolün etkisinin yaş ve cinse göre değişmediği görüldü. Her yaş ve cinste omeprazolün serum gastrin düzeyine olan etkisinin farklı olmadığı tespit edildi (6). Aynı benzer sorunlar Lind ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada da saptandı (7).

Çalışmamızda kontrol ve araştırma grubundaki serum ortalama gastrin düzeyleri Tablo 1 ve 2'de görülmektedir. Serum normal gastrin düzeyi 0<200 pg/ml olup (8), gerek kontrol ve gerekse omeprazol verilen araştırma grubunda saptanan gastrin, düzeyleri normal serum gastrin düzeylerine göre önemli bir yükselme göstermedi. Serum içi çok yüksek gastrin düzeyleri 500 pg/ml veya daha yüksek değerler olmalıdır (8).

Araştırmamızda her iki grupta elde edilen serum ortalama bazal gastrin düzeyleri normal gastrin düzeylerinden farklı değildi. Kontrol grubunda ortalama gastrin düzeyi 85.35±4.05 pg/ml, araştırma grubundaki bazal ortalama gastrin düzeyi 103.29±50.78 pg/ml bulundu (Tablo 1 ve 2). Plasebo ve omeprazol verildikten sonra ölçülen ortalama gastrin düzeyleri de normal düzey sınırları içindedir. Ancak omeprazol verildikten sonra saptanan ortalama gastrin düzeyleri, bazal ortalama gastrin düzeylerine göre istatistiki olarak önemli ve anlamlı bir artış gösterdi (P<0.001) (Tablo 2).

Kontrol grubunda ise plasebo ile ortalama gastrin düzeyi, ortalama bazal gastrin düzeyine göre istatistiki olarak önemli ve anlamlı bir artış göstermedi (P>0.05) (Tablo 1). Bütün bu bulgular omeprazolün serum gastrin düzeyini omeprazol almayanlara karşın anlamlı bir şekilde artırdığını gösterdi. Yine araştırmamızda omeprazol alan vakalarda serum gastrin düzeyleri literatürde saptanan normal gastrin düzeylerine (8) göre aşırı bir artışa neden olmadığı görüldü.

Ayrıca Koop ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da; 1 ay süre ile 40 mg omeprazol alan hastalarda serum gastrin düzeylerinin yükseldiği fakat normalde saptanan değerlerin üzerine çıkmadığı saptanmıştır (6,8). Bu yönden araştırmamızla korelasyon göstermektedir. Bir ay süre ile

20 mgr omeprazol verilen hastalarda serum gastrin düzeyinin 1 yıl kadar yüksek düzeyde kaldığı gösterilmiştir (7). Duodenal ülserli vakalarda 4 haftalık tedavi sonunda simeptidenle %70, ranitidinle %88 omeprazol ile %99 oranında iyileşme olmaktadır (9,10). Görüldüğü üzere ülser iyileşmesinde en etkili ilaç omeprazoldür. Vakalarımızda da 1 aylık tedavi ile semptomatik, radyolojik ve endoskopik iyileşme %100 oranındadır. Literatürde omeprazolün diğer ülser ilaçlarına karşın daha etkili olduğu ve yüksek oranda iyileşme sağladığı bir çok araştırma ile de gösterilmiştir (7,11,12).

Sonuç olarak; omeprazol alan duodenal ülserli hastalarımızda, plasebo alan duodenal ülserli hastalara karşın şikayetlerinin kaybolduğu, radyolojik ve gastroskopik iyileşmenin olduğu açık bir şekilde görüldü ve omeprazolün, plaseboya karşı serum gastrin düzeylerini çok anlamlı derecede yükselttiği, bunun ülser iyileşmesinde olumsuzluğa yol açmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Waldum HL, et al. 24 hour intragastric acidity and plazma gastrin after omeprazole treatment and after proximal gastric vagotomy intraduodenal ulcer patient. Gastroenterology 1991; 101:274.
2. Lind L, Cederberg C, Indistrom JP, Lonroth H, Olbe L, Lundell L. 24 hour intragastric acidity and plazma gastrin during long term treatment with omeprazole or ranitidine in Patients with reflux esophagitis. Scand J. Gastroenterology 1991; 26:620-6.
3. Özden A. Peptik ülser hastalığı. Aktan H (editör). Gastroenteroloji Ankara 1988:73-82.
4. Telatar H, Şimşek H, Telatar H, Şimşek. (Editörler). Ankara. Medikomat Hekimler Yayın Birliği 1993:305-27.
5. Berlin RG. Omeprazole gastrin and gastric endocrine cell data form clinical studies. Digestive Disease and Sciences 1991;36:129-36.
6. Koop H, Nauman K, Arnold Z. Effect of omeprazole on serum gastrin levels. Gastroenterology 1990; 28:603-5.
7. Lind T, Cederberg C, Ollauson N, and Olbe L. Omeprazole in elderly duodenal ulcer patients relationship between reduction in gastric acid secretion and fasting plazma gastrin. European J of Clinical Pharmacology 1991; 40:557-60.
8. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests: Borton, Toronto: Little, Brown and Company 1986. Çeviri Tuzcu M, Tuzcu S, Teşhiste laboratuvar testleri İstanbul. Yüce Yayınları AŞ 1992:91.
9. Cooperative Study Group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer. A multicenter trial. Gut 1990; 31:653-56.
10. Cooperative Study. Omeprazol in duodenal ulceration. Acid inhibition symptom relief, endoscopic healing and recurrence. Br Med J 1984; 289:525-8.
11. Mulder V JJ, Schipper JDL. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing analysis of comparative clinical trials. Gastroenterology 1990; 25:62-6.
12. McFarland RJ, Bateson Mc, Green JRB, Donoghve DPO, Dronfield MW, Keeling PWN, Burke GJ and Richardson PDI. Omeprazole Provides Quicker Symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine Gastroenterology 1990; 98:278-83.