

Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında İntravenöz Omeprazol Tedavisinin Serum Gastrin Düzeyine Etkisi

EFFECT OF INTRA VENOUS OMEPRAZOLE THERAPY ON PLASMA GASTRIN LEVELS OF THE ACUTE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING PATIENTS

Necati YENİCE*, Nevzat AKSOY**, Coşkun ZERGEÇİT**, Kemal KUTOĞLU**, Tefvik ÖZPAÇACI***, İbrahim GÖZÜAKÇA****

* Doç.Dr.SSK Okmeydanı Hastanesi, 3.Dahiliye Kliniği,
** Dr.SSK Okmeydanı Hastanesi, 3.Dahiliye Kliniği,
*** Doç.Dr.SSK Okmeydanı Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Akut üst G/S kanamalarında kullanılan proton pompası inhibitörü omeprazolün serum gastrin düzeylerine etkisi bugüne kadar araştırılmıştır. IV kullanım ile ilgili veriler ise çok sayıda değildir. Bu nedenle akut üst G/S kanaması yakınması ile kliniğimize başvuran 18 hastaya 5 gün süreyle 2x40 mgr IV, daha sonra da 25 gün süreyle 20 mgr/gün oral omeprazol verilerek serum gastrin düzeyleri tedavisi öncesi değerlerle kıyaslanmış ve sonuçta anlamlı olmayan hafif artışlar görülmüştür. 1. ayın sonunda tüm hastaların iyileşmiş olması ve serum gastrin düzeylerinin fazla yükselmemesi, halen bu grup hastaların tedavisinde omeprazolü ilk seçenek uygulamalar arasında bulundurmamız gerektiği düşüncesini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: **Gastrin, Omeprazol, Üst gastrointestinal sistem kanaması**

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:19-22

Günümüzde akut üst gastrointestinal sistem kanamaları, ülsere karşı geliştirilen ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla sayısal olarak azalma gösterse de, klinik önemini hala sürdürmektedir. İlaç tedavisinin yanısıra enjeksiyon skleroterapisi, laser koagülasyon ve ısı koagülasyonu gibi gelişmiş tedavi yöntemlerine karşın, sindirim sisteminin üst bölümünde lokalize olan ve kanayan peptik ülserler %20'ye kadar varan oranlarda cerrahi tedaviye gereksinim gösterebilirler (1). Alışılmış dozlarda kullanılan H₂ reseptör (res) antagonistleri bu kanamaları önlemede yetersiz kalmaktadırlar. Bu gibi durumlarda etkili bir seçenek olarak karşımızda duran omeprazol kullanımında serum gastrin düzeyleri-

Geliş Tarihi: **09.12.1994**

Yazışma Adresi: **Dr.Necati YENİCE**
SSK Okmeydanı Hastanesi, 3.Dahiliye Kliniği
İSTANBUL

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

A proton pump inhibitor-omeprazole potentially decreases gastric acid secretion. In several studies its effect on plasma gastrin levels were investigated by its oral use. But there is a few available data about its effect with IV use. For this reason we administered omeprazole 2x40 mgr/24 h. IV for 5 days and 20 mgr/24 h. orally for 25 days to 18 patients with upper gastrointestinal bleeding. At the end of this study we observed that plasma gastrin levels increased but not significantly. Trem the os-selini all of the patients treated neded with this agent without any side effect.

Key Words: **Gastrin, Omeprazol, Upper gastrointestinal bleeding.**

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:19-22

nin değişiminin hangi oranlarda olduğunun bilinmesi gerektiği düşüncesiyle böyle bir çalışmaya başlandı. Çünkü ilacın kullanımı sırasında serum gastrin düzeylerinin anlamlı yükselmesi anılan ilacın kesilmesi ile asid salgılanmasının ani artışı gibi bir sorunu karşımıza getirebilecekti.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ağustos 1993 ile Kasım 1993 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Hastanesi Acil Dahiliye Polikliniğine başvuran ve "Üst G/S Kanaması" tanısı konan hastalar alındı. Kliniğimize yatırıldıktan sonra yapılan endoskopik incelemede özefagus varisi ve malignite saptananlar ile kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan, peptik ülser veya hemorajik gastrite bağlı kanaması olduğu saptanan 18 hasta çalışmaya alındı. Bu vakadan daha önce H₂ reseptör ve proton pompa inhibitörü kullanmamışlardan seçildi.

Tüm hastalardan tedavi öncesi (1. gün) serum gastrin düzeyi tayini için venöz kan örneği alındı. Daha sonra 40 mgr omeprazol günde iki kez olmak üzere IV olarak uygulandı. Bu arada diğer medikal destek tedavisi de verildi. 5. günün sonunda yeniden serum gastrin düzeyi için venöz kan örneği alınarak omeprazol'e sabah aç karnına 20 mgr dozunda ve oral olarak devam edildi. Tüm hastalar 30. günün sonunda serum gastrin düzeyinin tekrarlanması amacı ile kontrole çağrıldı. Hastalardan sabahları aç karnına alınan venöz kan örnekleri serumları ayrılarak topluca çalışılması amacı ile derin dondurucuda saklandı. Serum gastrin düzeyi RIA (Radio Immuno Assay) yöntemi ile saptandı, istatistiksel değerlendirme için Student's t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 18 hastanın 5'i kadın (%28), 13'ü erkek (%72). Kadın hastaların yaş aralığı 23-65(Ort.:50), erkek hastaların yaş aralığı 24-63(Ort.:39) idi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastalardan 2'si (1E, 1K) alkol, 7'si (6E, 1K) sigara kullanıyordu. 11 hastada (9E, 2K) ülser anamnezi, geri kalan 7 hastada (4E, 3K) ise dispeptik yakınma öyküsü mevcuttu. 7 hastada (4E, 3K) ilaç (Aspirin veya NSAİ) kullanım anamnezi bulunuyordu. Hastaların 4'ü (3E, 1K) daha önceden de kanama geçirdiklerini belirtiyorlardı (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların yaş durumu

	Hasta Sayısı	Yaş Aralığı	Yaş Ortalaması
Erkek	13(%72)	24-63	39
Kadın	5(%28)	23-65	50
Toplam	18(%100)		42

Tablo 2. Hasta karakterleri

	Erkek	Kadın	Toplam
Alkol kullanımı	1	1	2
Sigara kullanımı	6	1	7
Ülser öyküsü	9	2	11
İlaç kullanımı	4	3	7
Geç. GIS kanaması	3	1	4

Tablo 3. Gastroskopik tanıları

GastroskopikTanı	Hasta Sayısı
Aktif Duodenal Ulcus	4
Erozif Gastrit	3
Duodenit	4
Duodenit+Kr.Duodenal Ulcus	4
Erozif Gastrit+Kr.Duodenal Ulcus	2
Aktif Duodenal Ulcus+Kr.Duod. Ulcus	1

Tablo 4. Serum gastrin düzeyleri

	Serum Gastrin Düzeyi	istatistiksel Sonuç
1.f.iün	78.5±46.7 pg/ml	
5.6.iün	111.2±82.5 pg/ml	p>0.90*
30.G.iün	105.2±47.1 pg/ml	0.50<p<0.90*

(* İstatistiksel olarak anlamlı değil.)

Çalışmaya alınan hastalara ilk 5 gün içinde yapılan gastroskopik tetkik sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda 1,5 ve 30. günlerde serum gastrin düzeyleri saptandı. Ortalama serum gastrin düzeyleri 1.gün 78.5 pg/ml, 5. gün 111.2 pg/ml, 30. gün ise 105.2 pg/ml idi (Normal değer <200 pg/ml) (Tablo 4).

Çalışmaya alınan hastaların tümünde tedavinin 5. günü itibariyle kanama yakınması sona ermişti. Gerek 5 günlük IV, gerekse sonraki oral omeprazol tedavisinde çalışmanın kesilmesini gerektirecek derecede bir yan etkiyle karşılaşılmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut üst GIS kanamalarının tedavisi klinik yönden oldukça önemli olup bu gibi durumlarda endoskopik tedavi seçeneklerinin yanı sıra uygulama alanına her geçen gün yeni ilaçlar girmektedir. Alışılmış dozlarda kullanılan H₂-res. antagonistleri bu kanamaları kontrol açısından yetersiz kalmaktadır.

Kullanımı ile birlikte hızlı bir toleransın geliştiği H₂ res. antagonistleri, mide salgısını tümüyle inhibe etmez (2). Omeprazol ise yemek veya pentagastrin gibi uyarılardan etkilenmeden asid salgısını tümüyle durdurur^(A). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada 1 aylık tedaviyi takiben duodenal ülserli vak'alarda düzelme Omeprazol ile %100 iken, Famotidin ile bu oran %92 olarak bulunmuştur (4). Omeprazolün ranitidine dirençli hastaların %96'sını iyileştirdiği bildirilmiştir (5). Ayrıca Omeprazol'ün ülserlerin idame tedavisinde (20 mgr/gün-oral) kullanılması ile 12 ay sonunda yalnızca %5.4 gibi düşük relaps oranı bu ilacın etkinliğinin bir göstergesidir (6,7). Yapılan çalışmalar ülserin ve reflü özefajitin idame tedavisinde Omeprazol'ün 10 mg/gün gibi düşük dozlarda kullanılmasının oldukça etkin ve güvenilir olduğunu kanıtlamıştır (8,9). Omeprazol'ün kullanılmasıyla serum gastrin düzeylerinde ilk günlerde oluşan pik, ilacın uzun dönem uygulanmasıyla birlikte düşmektedir. Bilindiği gibi gastrin salınımı, intragastrik asiditeyi de içine alan negatif bir feed-back sistemi ile düzenlenmektedir. Bu konuda oral omeprazol ile yapılmış pek çok çalışmanın bulunmasına karşın IV omeprazol kullanımı ile serum gastrin düzeyi arasındaki ilişkiyi ele alan çalışma sayısı azdır.

Biz bu çalışmada akut üst GIS kanamalarında; önce (5 gün) IV, sonra da (25 gün) oral omeprazol

kullanımının serum gastrin düzeylerine etkisini ayrı ayrı araştırdık.

Omeprazol, proton pompası inhibitörü olarak mide parietal hücrelerinden salgılanan asidin güçlü inhibitörlerindedir (10,11,12). Proton pompası inhibitörleri çeşitli asid uyarım yollarının ortak son basamağını inhibe ederek asid salınımını önlerler. IV veya orai omeprazol verilmesi; bazal asid salınımı yanında gıda, pepton ve pentagastrinin neden olduğu asid salınımını da baskılar (13,14,15,16). Asid salınım inhibisyonu doza bağımlıdır ve oral 80 mgr/lık tek bir doz ile tamamen antiasidite sağlanır (3).

Mide asiditesinin herhangi bir biçimde nötralizasyonu negatif feed-back sisteminin etkisi ile serum gastrin konsantrasyonunu artırır. Bu noktadan hareketle omeprazol'un de serum gastrin düzeylerini artırması beklenir. Tez doz oral 30, 60 ve 90 mgr omeprazol verilmesi ile bazal ve pepton uyarımlı gastrin konsantrasyonlarında hafif bir yükselmeye neden olmuştur (17). Bir başka çalışmada sekiz gün süre ile günde 20 mgr oral omeprazol ile yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (18). Lundell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Omeprazol'un uzun süreli (4 hafta) kullanımında da artışların fazla olmadığı görülmüştür. Duodenal ulcus tedavisinde ilacın kesilmesinden sonra serum gastrin düzeylerinin 1 hafta içinde tedavi öncesi düzeylerine döndüğü saptanmıştır (19). Omeprazol tarafından indüklenen gastrin artışının geçici olduğu ve asid sekresyonunun normale döndüğünde gerilediği başka araştırmacılarca da gösterilmiştir (20). Son bildirilen bir çalışmada ise Omeprazol'un IV 40 mgr/gün dozunda kullanılmasıyla 24 saatlik gastrin output'unun fazla etkilendiği bildirilmiştir (21).

Akut üst GIS kanaması ile gelen hastalarda 5 günlük IV omeprazol (2x40 mgr) uygulanması sonunda ve ardından 25 günlük oral omeprazol (20 mgr/gün-sabah) uygulanması sonunda serum gastrin düzeylerinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif artış saptandı. 5. gündeki artışın 30. gündeki artışa oranla biraz daha fazla olmasının dozla ilgili olduğu (sırasıyla 80 mgr/gün-20 mgr/gün) düşünüldü. Ayrıca IV Omeprazol ile tedavi edilen üst GIS kanamalı tüm vak'alar tedaviye çok iyi yanıt vermişti. Multiple transfüzyon veya cerrahi girişim gereksinimi doğmadı. IV Omeprazol'un üst GIS kanamalarında kullanılmasıyla ilgili IV Ranitidin ile kıyaslanması çalışmamız devam etmekte olup sonuçlar bilahere bildirilecektir.

Sonuç olarak omeprazol tedavisi ile tüm hastaların belirgin bir yan etki görülmesinin tedavi olması ve serum gastrin düzeylerinin anlamlı olmayan biçimde hafifçe artması, ilacın kesilmesinde de herhangi bir biçimde gastrine bağlı mide asiditesinde artış olmayacağını göstermesi bakımından akut üst GIS kanamalarında "omeprazol", gerek IV ve gerekse de oral olarak kulla-

nımda bugün için etkili ve güvenilir bir ajan olarak karşımızda durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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; 45:2170-25.
2. Müller P, Damman HG, Sjöten B. Antisekretorisch wirksamkeit von famotidin und anderen ulcusterapeutika. *Famotidin. Stuttgart. Thieme* 1986; pp12-21.
3. Und T, Cedeberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole a-gastric proton pump inhibitor-on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 1983; 24:270-6.
4. Yenice N, Ertop Ş, Sanoruc F, Değertekin H. Duodenal ülserli hastalarda Famotidin ve Omeprazol tedavisinin mukayesesi. *Endoskopi Dergisi* 1991; 4:13-6.
5. Brunner G, Creutzfeldt W, Harke U, Lambert R. Efficacy and safety of long term treatment with omeprazole in patients with acid related diseases resistant to ranitidine. *Can J Gastroenterol* 1989; 3(suppl A): 72A-76A.
6. De Boni M, De Bona M, Bellumant A. Duodenal ulcer maintenance therapy with omeprazole; A 12 month follow up study. 3rd United European Gastroenterology Week, Oslo-Norway, June 1994; page A74, 1148.
7. Arif Q, Khan, Moazzam B, Mirza. Omeprazole in the maintenance treatment of duodenal ulcer; a prospective randomized controlled trial comparing two treatment schedules; 3rd United European Gastroenterology Week, Oslo-Norway; June 1994; page A77-8,1185
8. Hallbach B, et al. Asian Congress of Gastroenterology, Nov. 1992, A90.
9. Yenice N, Zergeçit C, Canoruç F. Duodenal ülserin idame tedavisinde Omeprazol. *Okyemdanı Hastanesi Bülteni* 1994; 12:4-7.
10. Bir ilaç değerlendirmesi: Omeprazol. *Türk ilaç ve Tedavi Dergisi*. 1991; Cilt 4:(3), s.224-35.
11. Adams MH, ostrosky JD, Kirkwood CF. Therapeutic evaluation of omeprazole. *Clin Pharm* 1988, 7:725-45.
12. Freidman G. Omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:188-91.
13. Walt RP, Gomes MFA, Wood EC, Logan LH, Pounder RE. Effect of daily oral omeprazole on 24 h intragastric acidity. *Br Med J* 1983; 287:12-4.
14. Konturek SJ, Kweiclen N, Obtulowicz W, Koop B, Oleks J. Action of omeprazole (a benzimidazole derivative) on secretory responses to sham feeding and pentagastrin and upon serum gastrin and pancreatic polypeptide in duodenal ulcer patients. *Gut* 1984, 25:14-8.
15. Jansen JBMJ, Lundborg P, Baak LC, et al. Effect of single and repeated intravenous doses of omeprazole on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man. *Gut* 1988; 29:75-80.

16. Walt PR, Reynolds JR, Langman MJS, et al. intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH. Gut 1985; 26:902-6.
17. London W, Londong V, Cedeberg C, Steffen H. Dose response study of omeprazole on mealstimulated gastric acid secretion and gastrin release. Gastroenterology 1983; 85:1373-8.
18. Naesdal J, Bankel M, Bodemang G, Gotthard R, Lundquist G, Walan A. The effect of 20 mgr omeprazole daily on serum gastrin: 24 h intragastric acidity and bile acid concentration in duodenal ulcer patients. Scand. Gastroenterol 1987;22:5-12.
19. Festen HPM, Thijs JC, Lamers CBHW, et al. Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. Gastroenterology 1984; 87:1030-4.
20. Holt S, Howden CW. Omeprazole, Digestive diseases and sciences. 1991; Vol 36(4)April, pp.385-93. Türkçe çevirisi, Araştırma dergisi Ekim 1992; 62:28-32.
21. Koop H, Kuly S, Flüg M, Schneider A, Rose K. Comparison of 24 h intragastric pH and 24 h gastric profiles during therapy with the proton pump inhibitors pentoprazole and omeprazole. 3rd United European Gastroenterology Week, Oslo-Norway. 1994; pp.A79-1172