

İnsanlarda Histamin ile Uyarılmış Gastrik Asit Sekresyonuna Verapamilin Etkisi

EFFECT OF VERAPAMIL ON HISTAMINE-STIMULATED GASTRIC
ACID SECRETION IN HUMANS

Yrd.Doç.Dr.Nadir KAYA, Dr.Ercüment OVALI, Dr.Abdülhalim BAKI
Dr.Hakkı KAHRAMAN, Prof.Dr.Sait KAPICIOGLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, SAMSUN

ÖZET

Serum kalsiyum seviyelerindeki yükselmenin mide sekresyonunu ve asit salımını artırdığı bilinmektedir. Bir kalsiyum kanal bloken olan verapamiün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna etkisi 4 'ü kadın 2'si erkek 6 sağlıklı bireyde çalışıldı. Her olgu farklı günlerde 2 kez çalışmaya alındı.

Birinci gün tüm olgulara histamin 50 mg subkutan yapıldı. 1 saat süre ile mide sekresyonu ve pH ölçümleri alındı, takiben 1 saat süre ile izotonik NaCl 12 ml/saat intravenöz infüzyonu yapıldı (Kontrol),

İkinci gün histamin yapıldıktan sonra izotonik NaCl yerine isoptin-verapamil 200 mikrog/kg IV puşe, takiben 150 mikrog/kg/saat infüzyona başlandı. Mide sekresyon ve pH değerleri kaydedildi. Histamin ile uyarılmış mide sekresyonunun ve asit salınımının verapamil ile kontrole göre anlamlı derecede düştüğü belirlendi ($p<0.01-0.05$).

Çalışmamız histamin ile uyarılmış mide asit sekresyon ve volümünün verapamil ile bloke edildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Histamin, Mide asit sekresyonu,
Verapamil

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:143-145

Serum kalsiyum düzeylerindeki yükselmenin mide asit sekresyonunu ve volümünü artırdığı bilinmektedir (1-4). Kalsiyumun bu etkisi gastrinerjik uyarılara karşı parietal hücrelerin duyarlılığını artırması ile olmaktadır (5). Bu nedenle çeşitli çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin mide asit sekresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır (6-8).

Geliş Tarihi: 16.12.1991

Kabul Tarihi: 26.4.1992

Yazışma adresi: Prof.Dr.Sait KAPICIOGLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, SAMSUN

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3

SUMMARY

It is known that elevation of the serum level of calcium leads to increased gastric secretion of volume and acid. The effect of the calcium antagonist verapamil on histamine-stimulated gastric acid secretion was studied in six healthy person. Each subject was examined twice on separate days.

On the first day, histamine 50 mg was given subcutan to all of the subjects. During one hour, the volume and the acidity of the gastric aspirate was determined at 15 minute intervals. After one hour, 12 ml/h saline was administered as an intravenous injection for one hour (control).

On the second day, after histamine injection, verapamil was administered as an intravenous bolus of 200 mikrog/kg followed by an infusion of 150 mikrog/kg/h during one hour, the volume and the acidity of the gastric aspirate was determined again.

Our experiment shows that the calcium antagonist verapamil significantly blocks histamine stimulated gastric acid secretion and volume ($p<0.01-0.05$).

Key Words: Histamine, Gastric acid secretion,
Verapamil

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:143-145

Bu çalışma bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamiün insanlarda histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna etkisinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

f-A'' 'İYEL VE METOD

Ortaama yaşı 26 ± 4 olan (19-30) 4'ü kadın 2'si erkek 6 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Tüm bireylerin üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemeleri normaldi.

Gece saat 24'ten sonra aç kalan gönüllülere sabah saat 8'de transnasal olarak Gastrophmeter marka pH ölçer sistemi takılarak floreskopik kontrol altında antruma yerleştirildi. Bulantı, kusmaya bağlı gastrik, pH

değişikliklerine engel olmak için deneye başlamadan 30 dakika süre ile bireyin stabilize olması beklendi. Tüpün özel bölümü aracılığıyla tükrük sekresyonu suction ile devamlı aspire edildi. Çalışma öncesi bazal pH ve sekresyon miktarı kaydedildi. Verapamil verilmesi sırasında bireyler monitörize edilerek her saat başı kalp htm örneği alındı.

Daha sonra histamin (Betazol-Lilly) 50 mg subkutan yapılarak 15 dk ara ile pH, sekresyon miktarı, kan basıncı, vuru ölçümleri 1 saat süre ile yapıldı.

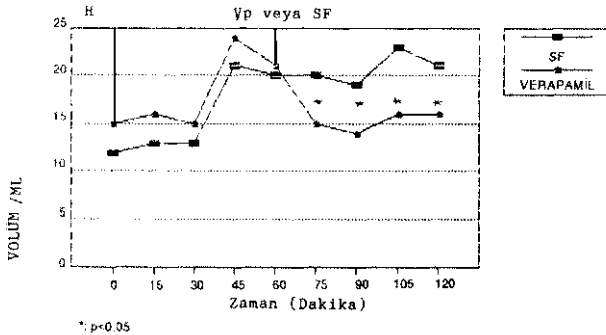
Stimülasyondan 1 saat sonra verapamil (Isoptin-Cıba) 200 mikrog/kg yavaşça intravenöz puşe edildi. Takiben 150 mikrog/kg/saat şeklinde infüzyona başlandı. 1 saat süre ile 15 dk'lık aralarla pH, sekresyon miktarı, kan basıncı ve vuru ölçümleri kaydedildi. Her birey farklı günlerde 2 kez olmak üzere deneye alındı. Birincide; histamin ile stimülasyon ve 12 ml/saat izotonik NaCl verilerek toplam 2 saat süre ile değerler kaydedildi (6-7). İkincide ise; histamin stimülasyonu takiben verapamil verilerek değerler saptandı.

SONUÇLAR

Bazal gastrik sekresyon histamin ile stimülasyon sonucu beklenildiği gibi başlangıca göre anlamlı derecede arttı ($p<0.05$). Takiben verilen izotonik NaCl sonrası kontrol grubunda gastrik sekresyonda değişiklik gözlenmedi.

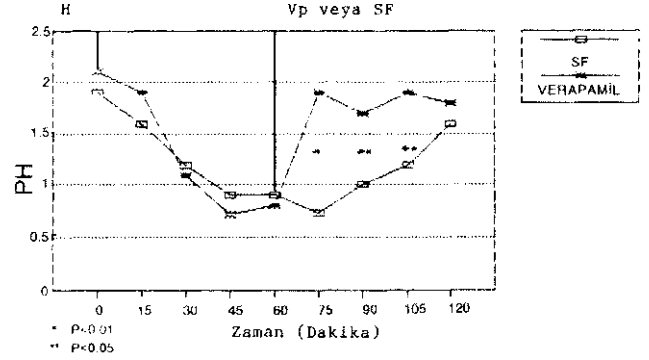
Verapamil enjeksiyonu sonrası ise sekresyonun 15. dk'dan başlayarak bazal seviyeye düştüğü gözlemlendi. Fark anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sekresyonda anlamlı derecede azalma olduğu saptandı ($p<0.05$). Bulgular Şekil 1'de görülmektedir.

Gastrik pH değerleri incelendiğinde histamin ile stimülasyon sonrası pH'da önemli derecede düşme gözlemlendi ($p<0.01$). Takiben verilen izotonik NaCl sonrası kontrol grubunda pH değişikliği gözlenmedi. 120 dk'da pH'nın bazal seviyeye geldiği saptandı. Verapamil sonrası ise gastrik pH'nın 15. dk'dan itibaren bazal düzeylere geldiği ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki



Şekil 1. Verapamil ve SF verilmesini takiben gastrik volüm değişiklikleri

H: Histamin Vp: Verapamil
SF: Serum fizyolojik



Şekil 2. Verapamil ve SF verilmesini takiben gastrik pH değişiklikleri

H: Histamin Vp: Verapamil
SF: Serum fizyolojik

farkın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). 120. dk'da ise her 2 grup arasında fark olmadığı tesbit edildi. Bulgular Şekil 2'de görülmektedir. Olguların kan basınçlarında verapamil sonrası kontrole göre anlamlı derecede düşme saptandı ($p<0.05$). Vuru ve EKG değişiklikleri gözlenmedi. Histamin sonrası bir olguda flushing görüldü.

Testler Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. Anlamlı farklılıkların saptandığı dakikalar Wilcoxon eşleştirilmiş testi ile yapıldı.

TARTIŞMA

İnsanlarda gastrik sekresyon kalsiyum sekresyonu ile stimüle edilebilmektedir (1-4). EDTA ile serum kalsiyum seviyeleri düşürülürse bazal ve pentagastrin ile uyarılmış asit sekresyonunun inhibe olduğu gözlenmiştir (6). Serum kalsiyum seviyelerindeki artma antral G hücrelerinden gastrin salınımını artırmaktadır (3-9). Antrektomize bireylerde kalsiyumun asit sekresyonu üzerine etkisi gözlenmemiştir (10). Bu sonuçlar kalsiyumun gastrin salınımı yoluyla asit sekresyonunu artırdığını göstermektedir.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamilin asit sekresyonuna etkisinin araştırıldığı geniş çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda eksojen kalsiyum veya pentagastrin ile uyarılmış asit sekresyonunun verapamil ile azaltıldığı gösterilmiştir (6,8,11). Verapamilin histamin ile uyarılmış gastrik asit sekresyonuna etkisini gösteren çalışmalar çelişkilidir.

Sewing ve ark (12) deneysel çalışmalarında histamin ile uyarılmış izole parietal hücrelerdeki asit sekresyonunun verapamil ile azaltıldığını saptamışlardır.

Aadlend ve ark (7) ise histamin, pentagastrin ve sanki yedim sonrası asit ve pepsin sekresyonu üzerine verapamilin inhibitör etkisinin olmadığını ileri sürmektedirler.

Sonnenberg ve ark (6) ise pentagastrin veya kalsiyum glukonat ile stimüle gastrik sekresyonun ve asit salınımının verapamil ile inhibe edildiğini, ancak sanki yedim, kolinerjik veya histaminerjik yoldan uyarılmış gastrik sekresyon üzerine verapamilin etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Görüldüğü gibi verapamilin asit sekresyonu üzerine etkisi konusunda birbiriyle çelişen görüşler vardır.

Kendi çalışmamızda histamin ile uyarılmış gastrik sekresyonun ve gastrik asit salınımının verapamil ile anlamlı derecede azaldığını gözledik.

Intravenöz yolla verdiğimiz verapamilin histamin ile uyarılmış gastrik sekresyon üzerine inhibisyon etkisinin 45 dk kadar sürdüğünü gözledik. Verapamilin intravenöz verilmesinden 10-15 dk. sonra pik etkisini gösterdiğini, plazma yarılma ömrünün 3-7 saat olduğunu gözönüne alırsak (13) bu inhibisyon etkisinin daha çok plazma pik değerlerinde gözlendiğini dolayısıyla doza bağımlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Gerçekten verapamilin doza bağımlı olarak gastrik asit sekresyonunu düşürücü etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (14,15).

Çalışmamızda insanlarda histamin ile uyarılmış mide sekresyonu ve asit salınımının bir kalsiyum kanal blokeri verapamil ile engellendiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Smallwood RA. Effect of Intravenous calcium administration on gastric secretion of acid and pepsin in man. Gut 1967; 8:592-8.
- Barreras R, Donaldson RM. Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion. Gastroenterology 1967; 52:670-5.
- Reeder DD, Jackson M, Ban J, Glendinnen BG, Dawidson WD, Thompson JC. Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. Ann Surg 1972:540-6.
- Kaskebar DK. Calcium-secreatogogue interaction in the stimulation of gastric acid secretion. Pros Soc Exp Biol Med 1974; 145:234-9.
- Christiansen J, Rehfeld JF, Kirkegaard P. Interaction of calcium, magnesium and gastrin on gastric acid secretion. Gastroenterology 1979; 76:67-71.
- Sonnenberg A, Meckel F, Eckhardt U, Scholten TH. The effect of the calcium antagonist verapamil on gastric acid secretion in humans. Hepato-gastroenterol 1984; 31:80-4.
- Aadland E, Berstad A. Effect of verapamil of gastric secretion in man. Scand J Gastroenterol 1983; 18:969-71.
- Dinç I, Yurdakul i, Çağlar E, Güven Y. Verapamilin mide asit salgılanması üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1982; 13(2):234-9.
- Feldman M, Schiller L. Effect of bethanechol (urecholine) on gastric acid secretion and nonparietal secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. Comparison with atropine, pentagastrin and histamine. Gastroenterology 1982; 83:262-6.
- Christiansen J, Rehfeld JF, Studil F. The effect of calcium on gastric acid and gastrin secretion in antrectomized Subjects. Gut 1974; 15:622-5.
- Kirkegaard P, Christiansen J, Peterson B, Olsen PS. Calcium and stimulus-secretion coupling in gastric fundic mucosa: Effects of inhibition of calcium transport by verapamil on gastric acid secretion in the isolated guinea pig fundic mucosa and in healthy subjects. Scand J Gastroenterol 1982; 17:533-8.
- Sewing F, Hannemann H. Calcium channel antagonists verapamil and gallopamil are powerful inhibitors of acid secretion in isolated and enriched guinea pig parietal cells. Pharmacology 1983; 27:9-14.
- Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 2. Hemodynamic effects and clinical applications. AnnIntern Med 1980; 93:886-904.
- Glavin GB. Verapamil and nifedipine effects on gastric acid secretion and ulcer formation in rats. J Pharm Pharmacol 1988;40(7):514-5.
- Kale A, Sharma ML. Effect of verapamil on gastric acid secretion and ulceration by pyloric-ligation and aspirin in albino rats. Indian J Physiol Pharmacol 1989; 33(2): 113-7.