

Verapamilin Mide Asid Sekresyonuna Etkisi

Mahmut KOÇ
Ahmet ÖZENÇ
Gülşen ÖNER
Esat HERSEK

THE EFFECT OF VERAPAMIL ON GASTRIC ACID
SECRETION

H.Ü, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve
Cerrahi Araştırma Merkezi, Ankara

Geliş Tarihi: 28 Şubat 1985

ÖZET

Bu deneysel çalışmada verapamilin gastrik asid sekresyonunu inhibe ettiği gözlemlendi. 7 gün süre ile 8 mg/kg/gün verapamil tedavisi serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini değiştirmedeği için gastrik asid sekresyonundaki azalma, verapamilin mide parietal hücrelerine doğrudan etkisi ite açıklandı.

Anahtar kelimeler: Verapamil, mide asidi teni, senim kalsiyumu

T. Kİ. Tıp Bil. Arast. Dergül C.3, 5.2, 1985, 156-158

SUMMARY

8 mg/kg/day verapamil treatment for 7 days induced a marked inhibition in gastric acid secretion of rats.

Since serum calcium and phosphorus showed no alteration, we concluded that inhibition of gastric acid output may be explained by the selective effect of verapamil on parietal cells of gastric mucosa.

Key word*: Verapamil, gastric acidity, serum calcium

TJ Res Med Sel V.3, N. 2,3,985, 156 -158

Normal myokard kontraksiyama için kalsiyumun gerekli olduğu ilk defa 1883 yılında Ringer (3) tarafından gösterilmiş ve daha sonraki çalışmalar, kalp kası ve damar düz kasının fonksiyonlarında kalsiyumun temeliyon olduğunu ortaya çıkarmıştır (1, 4).

Kalsiyum iyonunun kas hücre membranından transferi intrasellüler kontraktıl elemanların aktivasyonu için gereklidir. Bu nedenle kalsiyum transportuna olumlu veya olumsuz etki eden faktörlerin myokard ve vasküler düz kas kasılmasına etkili olması kaçınılmaz bir sonuçtur. Nitekim verapamilin özellikle supraventriküler taşiaritmi ve stabil, anstabil anjina, hipertrofik kardiyomyopati ve hipotansiyonda yaygın kullanım alanı bulması, 1962 yılında Haas ve Haertfelder () tarafından bu maddenin koroner dilatatör etkisinin ve kalp kasına Ca⁺⁺ girişini önleyen bir Ca⁺⁺ antagonisti olduğunun gösterilmiş olması nedeniyledir.

Bir kalsiyum antagonisti olan verapamilin pek çok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde olumsuz etkisi olması beklenir. Ancak klinikte kardiyovasküler sistem hastalıklarında yaygın kullanım alanı bulan verapamilin, bu sistem dışındaki etkileri yeterince incelenmemiştir.

Mide asid sekresyonu ile kan kalsiyumu arasındaki yakın ilişki dikkate alındığında (5, 6, 7) kalsiyum blokörü olarak verapamilin uzun süre kullanılması halinde, mide asid sekresyonu ve mide fonksiyonlarının doğrudan ve dolaylı olarak etkilenmesi beklenmelidir. Her ne kadar kobay parietal hücresinden asid salgımını verapamilin kuvvetle inhibe ettiğini 1983 yılında Sewing ve Han neman (8)'ın göstermesi bu beklentiye desteklemişse de aynı yıl Levine ve ark. (9) bazal ve pentagastrinle stimüle edilmiş asid sekresyonuna verapamilin etki etmediğini rapor etmişlerdir. 1984'te Sonnenberg ve ark. (10) verapamilin gastrine karşı asid cevabını inhibe ettiğini gösteren çalışmalarını da konuya yeterince açıklık sağlayamamıştır.

Parathormon salgılayan hücrelerde hücre içi Ca⁺⁺ düzeyi ve duyarlı serum Ca⁺⁺ seviyesini dar sınırlar içinde sabit tutan mekanizmanın bir Ca⁺⁺ blokörü olan verapamilden etkilenmesi ve dolaylı olarak mide sekresyonunu değiştirmesi de mümkün, ancak yeterince incelenmemiş bir konudur. Bu nedenle uzun süreli verapamil kullanılmasının bazal asid salgımına etkisini ve bu etkinin doğrudan veya serum Ca⁺⁺ değişikliğine bağlı ikincil bir cevap olup olmadığını incelemek amacı ile aşağıdaki deneysel çalışma tertiplenmiştir.

MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma H.Ü.T.F. Cerrahi Araştırma Merkezinde ortalama ağırlıkları 200 gram olan 20 adet albino rat kullanılarak yapıldı. Deney grubunu oluşturan ratlara bir hafta süreyle 8 mg/kg/gün verapamil oral yoldan % 2.5 dekstroz içinde verildi. Kontrol grubunu oluşturan ratlar ise normal olarak beslendiler ve içme suyu olarak % 2.5 dekstroz aldılar. Sıçanlar bir haftalık sürenin sonunda 3 mg/kg nembutal ile uyutuldu. Daha sonra median insizyonla laparotomi yapıldı ve duodenum yoluyla 0.2 cm çapında polietilen bir kateter mideye yerleştirildi. Kateterin üzerinden, pırdan 0.5 cm distalde duodenum, oesofagogastrik bileşim yerinden de oesofagus tek sıfır ipek sütürle bağlandı. Kateterden 2 cc distile su verilip 15 dakika beledikten sonra yıkantı suyu geri alınarak asit tayini için kullanıldı. Transdiafragmatik yoldan sıçanların göğüs boşluğuna ulaşıldı. 20 Gl 1/2 iğne kullanarak apekten kardiyak ponksiyonla her hayvandan 5 cc olacak şekilde kan alındı. Kanlar Hettich santrifüjü ile (7000 devir/dk) santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serumlar Ca^{++} ve V^{**} tayini için $-20^{\circ}C$ 'da saklandı. Mide asidi Linossier yöntemiyle mEq/L olarak tayin edildi. Serum kalsiyum Haury testiyle, fosfor ise inorganik fosfor redüksiyon yöntemiyle % mg olarak saptandı. Kontrol ve deney grubunun tüm değerleri Student'un "t" testi ile istatistik olarak değerlendirildi.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Çalışmamızda 7 günlük verapamil tedavisi hayvanların genel görünüm ve aktivitelerinde değişmeye yol açmamıştır.

Ayrıca verapamil tedavisi ile serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin etkilenmediği de gözlenmiştir.

Tablo -1
Serum Kalsiyum Değerleri (% mg)

DENEK NO.	KONTROL	DENEY
1	7.3	7.7
2	7.3	7.2
3	7.5	7.5
4	7.2	7.3
5	7.5	7.3
6	7.5	7.3
7	7.3	8.1
8	7.2	7.2
9	7.4	7.2
10	7.7	7.5
ORTALAMA	7.39 ± 0.16	7.41 ± 0.27

p > 0.05

Bu etkisizlik, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin verapamil tedavisi ile değişmediğini bildiren araştırmaların çalışmaları ile uyum içindedir (2) (Tablo -1, II).

Diğer yandan serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin etkilenmeyişine karşın, gastrik asid outputunda 7 günlük tedavi ile anlamlı azalış saptanmıştır.

Mide asiditesi kontrol değeri olan 24.9 ± 4.6 mEq/L'den deney grubundan 11.9 ± 2.8 mEq/L'ye düşmüştür (Tablo - III). İstatistiksel anlam gösteren ($p < 0.001$) bu azalış verapamilin serum kalsiyum düzeyinden bağımsız olarak doğrudan parietal hücrelere etki ederek asid salınımını inhibe ettiğini düşündürmektedir.

Bazal asid outputunda gözlenen anlamlı inhibis-

Tablo - II
Serum Fosfor Değerleri (% mg)

DENEK NO.	KONTROL	DENEY
1	3.56	4.00
2	4.00	4.80
3	3.11	4.00
4	4.00	4.00
5	4.44	3.56
6	4.44	4.40
7	4.00	4.00
8	4.00	3.56
9	4.80	4.44
10	4.00	3.56
ORTALAMA	4.115 ± 0.4	4.032 ± 0.42

p > 0.05

Tablo - III
Mide Asid Değerleri (mEq/L)

DENEK NO.	KONTROL	DENEY
1	25	16
2	22	12
3	27	12
4	27	10
5	23	10
6	18	10
7	20	9
8	33	9
9	29	16
10	26	15
ORTALAMA	24.9 ± 4.6	11.9 ± 2.87

p < 0.001

yon Kirkegaard ve ark. (11) ile Sewing ve Hannemann (8), Sonnenberg ve ark. (10)'nın sonuçlarını desteklemiştir. 7 gün gibi kısa süre kullanılmasının verapamilin mide asid outputunda anlamlı inkibisyona neden olması, hiperasidite tedavisinde ümid vadeci bir yan etki görüntüsünü vermektedir.

Diğer taraftan parietal hücrelerde anlamlı inhibisyon yapmasına karşın, serum Ca⁺⁺ düzeylerini de

ğiştirmeyişi, paratroid hücreler ile parietal hücelere Ca⁺⁺ girişinin birbirinden farklı mekanizmalarla sağlandığı izlenimini vermekte ise de, konunun aydınlatılması için daha ileri incelemelere ihtiyaç vardır.

Devam eden çalışmanın bu ön bulguları, klinikte uzun süre verapamil alan hastaların gastrointestinal sistem yakınmalarının izlenmesinde yol gösterici olabileceği izlenimini vermiştir.

1. Mc Goon MD, RE Victsra, DR Holmes, JE Osbom: The clinical use of verapamil. Mayo Clin. Proc. 57:495-510,1982.
2. Haeusler G: Differential effect of verapamil on excitation - contraction coupling smooth muscle and on excitation - secretion coupling adrenergic nerve terminals. J. Pharmacol. Exp. Ther. 180:672-682, 1972.
3. Ringer S: A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J. Physiol. (Lond.) 4:29-42, 1983.
4. Antman EM, PII Stone, JE Muller, E Braunwald: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects. Ann. Int. Med. 93:875-885, 1980.
5. Barreras RF: Calcium and gastric secretion. Gastroenterology. 64:1168-1184, 1973.
6. Sereghy M, T Von Gyurkovich: Experimentelle Untersuchung über die Einwirkung des Calciums auf die sekretion und Motilität des Magens. Z. Gesante Exp. Med. 54:271-276, 1927.
7. Kowalewsk K: Effect of calcium infusion on gastric function in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127:1134-1137, 1967.
8. Sewing KF, II Hannemann: Calcium channel antagonists verapamil and gallopamil are powerful inhibitors of acid secretion in isolated and enriched guinea pig parietal cells. Pharmacology. 27:9-14, 1983.
9. Levine RA, S Petokas, A Starr, RH Eich: Effect of verapamil on basal and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. Clin. Pharmacol. 34:399-402, 1983.
10. Sonnenberg A, I Kurosinski, U Eckhardt, I Schölten: Verapamil inhibits gastric secretion stimulated by pentagastrin. Gastroenterology. 84:1316, 1984.
11. Kirkegaard P, J Christiansen, B Peterson, PS Olsen: Calcium and stimulus-secretion coupling in gastric fundic mucosa: Effect 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. 17:533-538, 1982,