

# Tiroid Hormonları ve Famotidin'in Stres Oluşmadan Kullanılması Gastrik Erozyonları Önler mi?

DO THYROID HORMONES AND FAMOTIDINE PREVENT GASTRIC EROSION IF USED BEFORE STRESS?

Haldun GÜNDOĞDU\*, Seher DEMİRER\*\*, Ayhan KOYUNCU\*\*\*, Semih AYDINTUĞ\*\*\*\*

\* Dr.Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği Başasistanı,

\*\* Uz.Dr.AÜTF Genel Cerrahi ABD,

\*\*\* Dr.AÜTF Genel Cerrahi ABD Araştırma Görevlisi,

\*\*\*\* Prof.Dr.AÜTF Genel Cerrahi ABD, ANKARA

## ÖZET

Üst gastrointestinal sistem kanamaları stres altındaki çeşitli hasta gruplarında sık görülen ciddi komplikasyonlardandır. Yapılan çalışmalarda tiroid fonksiyonlarının stres ülseri oluşumunda etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tiroid hormonları ve famotidin'in stresten kısa süre önce verildiğinde gastrik mukozal lezyonları önlemede etkisinin olup olmadığını araştırmak ve bunu stres sırasında verilen famotidin etkisi ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada 50 adet rat kullanıldı. Hayvanlar her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Her gruba su kısıtlaması olmaksızın 24 saat süren açlık ve takiben 6 saat ayaklardan gelerek immobilize etme şeklindeki stres uygulandı.

Birinci gruba stresten önce T3 hormonu, II. gruba stresten önce T4 hormonu, III. gruba stresten önce famotidin tedavileri uygulandı. Dördüncü gruba famotidin, stresin başlamasıyla birlikte ve stres sırasında verildi. Beşinci gruba ise ilaç tedavisi uygulanmadı. Hayvanlara laparotomi yapıp midelerinde oluşan lezyonlar tesbit edildi. Elde edilen sonuçlara göre stres öncesi iki gün boyunca T3, T4 ve famotidin (Grup I, II ve III) verilen gruplar arasında gastrik mukozal lezyonlar açısından fark bulunmadı. Ayrıca bu gruplar ile stresle birlikte famotidin verilen grup arasında da fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu (Grup V) ile diğer 4 grup arasında gastrik lezyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark bulundu ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak, stres öncesi kısa süreli tiroid hormonu veya famotidin verilmesinin gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde famotidin'in bilinen ve klinikte yaygın kullanım alanı bulunan şekli ile uygulanması kadar etkili olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Stress ülseri, Tiroid hormonları, Famotidin

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:137-140

## SUMMARY

Upper gastrointestinal bleeding is a serious complication frequently detected in various patient groups under stress. Several studies showed that thyroid functions may have an affect on the development of stress ulcer.

The aim of this study is to investigate whether thyroid hormones and famotidine given before stress can be effective in prevention of gastric mucosal lesions and to compare this with the effect of famotidine given during stress.

In this study, 50 rats were included. The rats were divided into 5 groups consisting of 10 animals in each. Each group underwent starvation for 24 hours without water restriction followed by an immobilization period of 6 hours. In group I, T3 was given before stress whereas in group II T4 and in group III famotidine were given before stress. In group IV, famotidine was given at the beginning of the stress and continued during the stress period. In group V, no medication was given. All the rats underwent laparotomy and the gastric mucosal lesions were examined. There was no significant difference between the groups which had received T3, T4 and famotidin for 2 days before laparotomy. No statistically significant difference was found between the group I,II,III and the group that was given famotidine during the stress period ( $p>0,05$ ). The comparison of gastric mucosal lesions in these four groups with the control group, revealed a statistically significant difference ( $p<0,001$ ).

As a result, administration of thyroid hormones or famotidine which is widely used shortly before stress was found to be as effective as administration of famotidin during stress.

**Key Words:** Stress ulcer, Thyroid hormones, Famotidin

T Klin J Med Sci 1997, 17:137-140

Üst gastrointestinal sistem kanamaları yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar gibi stres altındaki çeşitli

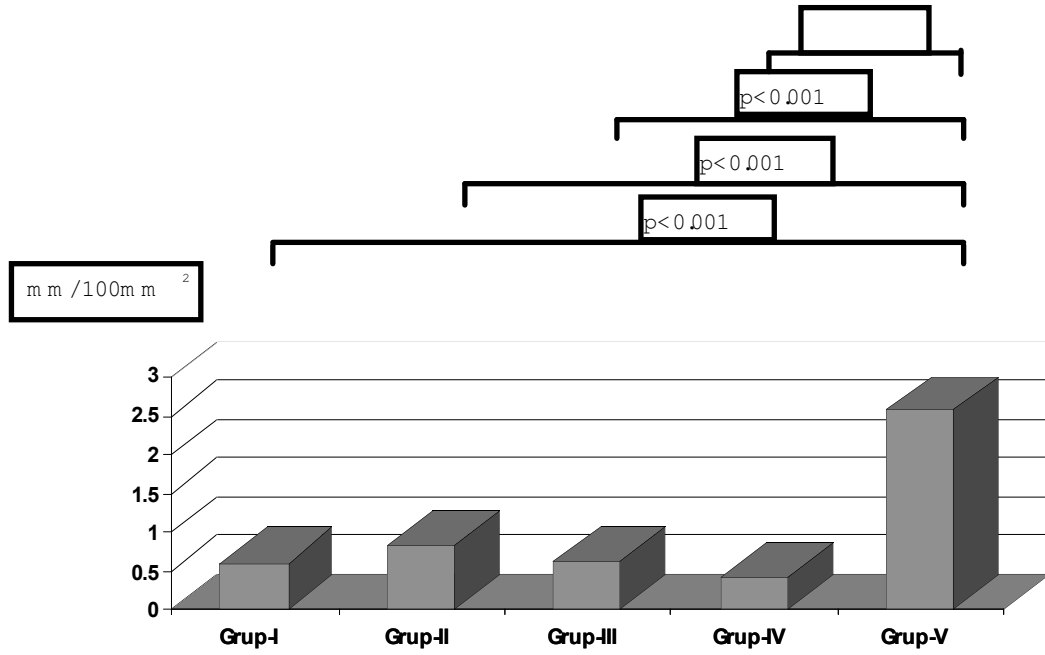
**Geliş Tarihi:** 21.05.1997

**Yazışma adresi:** Dr Haldun GÜNDOĞDU  
İçel sk 21/9  
06420, Kızılay, ANKARA

T Klin J Med Sci 1997, 17

hasta gruplarında sık görülen ciddi komplikasyonlardandır. Yapılan çalışmalarda tiroid fonksiyonlarının stres ülseri oluşumunda etkili olabileceği gösterilmiştir (1-3). Bu çalışmalara göre hipotiroid ratlara stres uygulandığında oluşan gastrik lezyonların hipertiroid ratlardakinden anlamlı ölçüde daha fazla oluştuğu tesbit edilmiştir (2). Yine stres altındaki hayvanlara stres öncesinde tiroid hormonları uygulandığında meydana gelen gastrik mukozal lezyonların kontrol grubuna göre daha az olduğu

137



Şekil 1. Gruplar arasındaki gastrik mukozal lezyonlar arasındaki ilişki.

bildirilmiştir (1,3). Bu çalışmalarda tiroid hormon tedavisi stres öncesi 7 gün boyunca verilmiş ve stres ülserine etkili olduğu daha önceden kanıtlanmış herhangi bir ilaçla karşılaştırılmamıştır. Buna karşın omeprazol ve ranitidin stres öncesinde koruyucu olarak kullanıldığı ve etkili bulunduğu çalışmalar vardır (4). Strese bağlı mukozal lezyonların tedavisindeki etkinliği bilinen ve klinik kullanıma girmiş famotidin stres öncesi önleyici olarak kullanımına dair bilgiye rastlanmamıştır.

Bizim bu çalışmayı planlarken amacımız tiroid hormonları ve famotidin stresen kısa süre önce verildiğinde gastrik mukozal lezyonları önlemede etkisinin olup olmadığını araştırmak ve bunu stres boyunca verilen famotidin etkisi ile karşılaştırmaktır.

### MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada vücut ağırlıkları 250-300 g arasında değişen Wistar-Albino tipi 50 adet erkek rat kullanıldı. Hayvanlar her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Her gruba su kısıtlaması olmaksızın 24 saat süren açlık ve takiben 6 saat ayaklardan gerilerek immobilize etme şeklindeki stres uygulandı(1).

Birinci gruba stresen önce 2 gün süreyle T<sub>3</sub> hormonu 0.4 microgram/ 100 g vücut ağırlığı/gün dozunda intraperitoneal olarak 2 eşit dozda, II. gruba stresen önce 2 gün süreyle T<sub>4</sub> hormonu 1500ngram/100 g vücut

ağırlığı/gün dozunda intramüsküler, III gruba stresen önce 2 gün süreyle famotidin 1mg/gün dozunda intramüsküler olarak uygulandı. Dördüncü gruba famotidin, stresin başlamasıyla birlikte 1mg/gün dozunda intramüsküler olarak stres boyunca verildi. Beşinci gruba ise ilaç tedavisi uygulanmadı. Stres sonunda ratlara eter anestezi altında laparotorakotomi yapıldı. İntrakardiyak kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Ratların mideleri özofagus ve duodenumdan kesilip çıkartıldı ve büyük kurvaturaları boyunca açıldı. Midelerin yüzeyleri serum fizyolojik ile yıkandı ve milimetrik ölçekli bir kağıt üzerine yayılarak toplu iğnelerle köşelerinden tutturuldu. Daha sonra milimetrik ölçekli bir cetvel kullanılarak mide mukozasında oluşan lezyonlar ölçüldü. Nokta tarzındaki peteşiler sayılarak her 5 peteşi 1 mm'lik lezyon kabul edilerek ölçüme eklendi (1). Bundan sonra midelerin alanları milimetrik kağıt yardımıyla mm<sup>2</sup> olarak belirlenerek 100mm<sup>2</sup>'ye düşen lezyon miktarı hesaplandı.

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırma Tek Yönlü Varyans Analizi ve bağlı olarak Duncan Testi ile yapıldı.

### SONUÇLAR

Gastrik mukozal lezyon, stresen önce T<sub>3</sub> tedavisi verdiğimiz grupta (Grup-I) 0.60±0.40 mm/100mm<sup>2</sup>,

streslen önce  $T_4$  tedavisi verdiğimiz grupta (Grup-II)  $0.83 \pm 0.61$  mm/100mm<sup>2</sup>, stres öncesi Famotidin verdiğimiz grupta  $0.61 \pm 0.45$  mm/100mm<sup>2</sup>, stresle birlikte famotidin verdiğimiz grupta  $0.41 \pm 0.23$  mm/100mm<sup>2</sup> bulundu. Hiç bir tedavi verilmemiş kontrol grubunda ise  $21.56 \pm 0.68$  mm/100mm<sup>2</sup> bulunmuştur. Gruplar arasındaki ilişki Şekil 1'deki grafikte gösterildi.

Elde edilen sonuçlara göre stres öncesi iki gün boyunca  $T_3$ ,  $T_4$  ve famotidin (Grup I,II ve III) verilen gruplar arasında gastrik mukozal lezyonlar açısından fark bulunmadı. Ayrıca bu gruplar ile stresle birlikte famotidin verilen grup arasında da fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu (GrupV) ile diğer 4 grup arasında gastrik lezyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardı ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

İnsan organizmasının emosyonel durumundaki değişimlerin sindirim sistemine yansımaları sonucu oluşan olaylar yaklaşık 200 yıldan beri bilinmektedir (5). Ciddi fizyolojik strese ilk defa Curling'in tarif ettiği gibi gastrik mukozal hasar oluşmaktadır. Fizyolojik stres yaratan travmatik uyarıların ilk 24 saatinde hastaların endoskopik incelemelerinde %100 oranında mide mukozasında erozyonlar gösterilmiştir. Eğer bu hastalar tedavi edilmezse bu mukozal lezyonlar ilerleyip stres ülserlerine dönüşür ve belirgin kanamalara yol açar(4,7). Bu kanamaların oranı yaklaşık %5 civarındadır ve kanama oluştuktan sonra mortalite oranı %30'lara ulaşabilmektedir (7). Stres ülserlerinin patogenezinin multifaktöryel olduğuna inanılmaktadır. Hormonal, vasküler, nörojenik faktörlerin ve santral sinir sisteminde sentez edilen bazı peptidlerin patogeneze rolü olduğu düşünülmektedir (3,5). Stres ülserinden korunmada ve tedavisinde  $H_2$  reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri halen kabul görmüş ve klinik kullanıma girmiş ilaçlardır(4-6).

Stres altındaki hastalarda altta yatan hastalıktan bağımsız olarak gelişen ve düşük  $T_3$ , normal ya da düşük  $T_4$  ve normal TSH düzeyleri ile karakterli bir sendrom tarif edilmiştir. Ötiroid sick sendrom olarak adlandırılan bu tabloda hastaların tiroid hormonları düşük olmasına rağmen TSH'nın normal olması ilgi çekicidir (2,8-10). Yine bu hastalar klinik olarak ötiroiddir. Çeşitli çalışmalarda stres altındaki hastalarda ülser oluşumu ile tiroid hormon düşüklüğü arasında bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (11,13). Bunun üzerine yapılan çalışmalarda stres ülserlerinin hipotiroidide daha fazla olduğu ve stres öncesi tiroid hormonu verilerek hipertiroid yapılan ratlarda daha az ülser oluştuğu saptanmıştır (1-3). Tiroid hormonlarının bu etkiyi nasıl yaptığı kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda gastrik mukozal üzerine trofik etkisinin olduğu, hücre yenilenmesini hızlandırdığı, RNA ve protein içeriğini artırdığı yönünde bulgular vardır (2,14). Diğer taraftan kandaki serbest tiroid hormon-

larının TSH ve TRH salınımını negatif feed-back ile inhibe ettikleri bilinmektedir (3,14). Basso'nun (15) deneysel çalışmasında intraserebroventriküler TRH vererek stres ülseri oluşturduğu göz önüne alındığında tiroid hormon tedavisinin ülser oluşumuna negatif etkisini bu mekanizmayla yaptığını düşünebiliriz.

$T_3$ ,  $T_4$  ve stres öncesi famotidin tedavisi verdiğimiz grupta strese bağlı gastrik mukozal lezyonlar kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde az bulunmuştur. Yine stres anında başlayıp, stres boyunca famotidin verdiğimiz grupta da gastrik mukozal lezyonların kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde az olduğu gözlenmiştir. Stresle birlikte başlayıp stres boyunca famotidin verdiğimiz grupla grup I, II, III arasında oluşan gastrik mukozal lezyonlar bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, stres öncesi kısa süreli tiroid hormonu veya famotidin verilmesi, gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde famotidin bilinen ve klinikte yaygın kullanım alanı bulan şekli ile uygulanması kadar etkili bulunmuştur. Tiroid hormonlarının bu süreçteki etkinliğinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konudaki araştırmaların insanda yapılabilmesi için tiroid hormonlarının stres ülserinden koruyucu etki mekanizmasının ortaya konması gerekir. Ancak bu ve benzeri çalışmalar sonucunda tiroid hormonları ve famotidin stres öncesinde gastrik mukozal lezyonları önlemede klinik uygulama alanı bulacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bengisun U, Kardeş K, Aydıntuğ S, Koyuncu A, Anadol E. Gastrik mukozal erozyonlar ve tiroid hormonları. Turk J Gastroenterol 1995; 6: 377-379.
2. Money SR, Cheron RG, Jatte BM, Zimmer MJ. The effects of thyroid hormones on the formation of stress ulcer in the rat. J Surg Res 1986; 40: 176-180.
3. Hernandez DE, Walker CH, Mason GA. Influence of thyroid states on stress gastric ulcer formation. Life Sci 1988; 42:1757-1764.
4. Gönüllü NN, Utkan NZ, Yıldırım C, Göze F. Deneysel stres ülserinin önlenmesinde omeprazol ve ranitidin etkilerinin karşılaştırılması. Ulusal Cerrahi Dergisi 1994; 10; 89-91.
5. Ahmed NA, Christou NV, Meakins JL. Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in the critical ill patient. Comp Surg 1997;16.
6. Kapıcıoğlu S, Ovalı E, Barış S. Preventive action of omeprazole and ranitidine on stress ulcer formation in rat. Gastroenteroloji 1992; 3: 261-264.
7. Hernandez DE. The role of brain peptides in the pathogenesis of experimental stress gastric ulcers. Ann NY Acad Sci 1993; 697: 28-35.
8. Chopra IJ, Thyroid function in nonthyroidal illnesses. Ann Intern Med 1983;98: 946-957.
9. Zagola GP, Chernow B, Smallridge RC, Zajtchuk R, Hall-Boyer et al. A longitudinal evaluation of thyroid function in critical ill surgical patients. Ann Surg 1985;201: 456-464.

10. Wartfsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patient with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3; 164-217.
11. Taché Y, Yang H. Brain regulation of gastric acid secretion by peptides. *Ann NY Acad Sci* 1993;697: 128-145.
12. Tibaldi JM, Surks MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am* 1985; 69:899-911.
13. Sypniewski E. Comparative pharmacology of the thyroid hormones. *Ann Thorac Surg* 1993;56:s2-s6.
14. Mason GA, Hernandez DE. The role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in stress gastric ulcers. *Ann NY Acad Sci* 1993; 697:239-2246.
15. Basso N, Bagarani M, Pekary AE, Genco A, Mataria A. Role of thyrotropin-releasing hormone in stress ulcer formation in the rat. *Digest Dis Sci* 1988; 33: 819-823.