

KISA BARSAK SENDROMUNDA FAMOTİDİN VE OMEPRAZOL'ÜN ETKİLERİ

Dr. İrfan TUNÇ*, Dr. Şakir TAVLI*, Dr. Şakir TEKİN*, Dr. Adnan KAYNAK*,
Dr. Özden TUNÇ**, Dr. Lema TAVLI***, Dr. Erşan AYGÜN*
*S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı, **Sağlık Bakanlığı Konya 7 No'lu Sağlık Ocağı,
***S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

35 rat 3 ayrı gruba ayrılarak %80 ince barsak rezeksiyonu uygulandı. 1. grup içme suyuna 1 mg/kg/gün famotidin, 2. grup içme suyuna 0.5 mg/kg/gün omeprazol kondu, 3. gruba musluk suyu verildi. Tüm gruplar postoperatif 1. gün standart rat yemi ile beslenmeye başlandı. Hayvanların günlük gaita kıvamları, ağırlık değişimleri incelendi. 15. gün tüm ratlar sakrifiye edilerek karaciğer, mide ve ileum biyopsileri alındı, ileal pH ölçüldü, biyokimyasal tetkik için kan örnekleri alındı. Villus eni, boyu, Lieberkühn kripta derinliği, 0.43 mm²'deki villus sayısı yönünden karşılaştırıldı.

Famotidin ve omeprazolün mide asidini bloke ederek intestinal pH'yı düşürmesine rağmen bu yolla veya villuslar üzerine direkt etki ederek intestinal adaptasyonda etkileri olmadığı görüldü. Adaptasyonun hipertrofi değil hiperplazi ile olduğu, hiperplazinin erken dönemde oral gıda alımı ile sağlanabildiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kısa barsak sendromu, famotidin, omeprazol.

SUMMARY

The Effects of Famotidine and Omeprazole in Short Bowel Syndrome

35 rats were divided in 3 groups and resection of 80% the small bowel was performed. First group received 1 mg/kg/d of famotidine and second group 0.5 mg/kg/d omeprazole in water and third group received only tap water. Oral feeding with standart rat food initiated on first postoperative day. The weight and stool consistency were examined everyday. On 15th postoperative day all rats were sacrificed and liver, stomach and ileum biopsies and blood samples for biochemical investigation were obtained. The weight and length of villi, depth of Lieberkühn crypts and the number of villi in 0.43 square mm were compared.

Despite the effect of reducing intestinal pH by blockading gastric acide secretion of famotidine and omeprazole, intestinal adaptation was not influenced in this way or direct effect to the villi. We established that adaptation occurred not by hypertrophy but hyperplasia and provided by oral intake in early postoperative period.

Key Words: Short bowel syndrome, famotidine, omeprazole.

GİRİŞ

Kısa barsak sendromu ince barsağın absorpsiyon kapasitesinin %70'den fazlasının kaybı ile ortaya çıkan, erken dönemde sıvı-elektrolit kaybı, hiperasidite, diare, steatore, geç dönemde malnütrisyonla karakterli olan ve hayatı tehdit eden ciddi bir klinik tablodur (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Mortalitesi oldukça yüksek olan kısa barsak sendromunda intravenöz hiperalimantasyon ve cerrahi yöntemlerle hastaların yaşatılabilmesi mümkün olabilmektedir (4,5,11).

Total parenteral beslenme uygulaması ile birlikte kateter sepsisi, metabolik anormallikler, hepatik yetmezliğe sebep olan ağır kolestazlar gelişebilmektedir (1). Çocuklarda ise parenteral beslenmeye bağlı %50 ölüm olabilmektedir. Pahalı, fakat başlangıçta kaçınılmaz olarak gereklidir. Uygulanan cerrahi yöntemler rutin kullanım için efektif değildir ve cerrahi yöntemin her biri seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Zaten cerrahiye gerek kalmadan da barsak mukozasında bir miktar adaptasyon oluşmaktadır (12).

Masif ince barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda

mide sekresyonunun arttığına saptanması, araştırmacıları, H₂ reseptör blokörleri kullanarak mide asit sekresyonunun azaltılmasına yönlendirmiştir. Callagen ve arkadaşları H₂ reseptör blokörleri ile tedavi edilen ratlarda ince barsak lieberkühn kriptalarının mitotik oranlarında istatistiki olarak anlamlı artışı rapor etmişlerdir (13).

Barsağın büyük kısmının çıkarıldığı, bu tip vakalarda safra ve pankreas enzimlerinin daha iyi tesir etmesi için mide asiditesinin azaltılmasında H₂ reseptör blokörleri (ranitidin, cimetidin) kullanılmıştır (6,11,13,14). Deneysel çalışmalarda gastrik hipersekresyonun kontrol edilmesi için H₂ reseptör blokörü (cimetidin) kullanılan kısa barsak sendromlarında, intestinal adaptasyon ve regenerasyon geliştiği gözlenmiştir. Kesin etki mekanizması bilinmemesine rağmen bu değişikliklerin iki şekilde olabileceği bildirilmiştir.

1) H₂ reseptör blokörünün (cimetidin) intestinal kptita hücrelerine direk trofik etkisi.

2) H₂ reseptör blokörü (cimetidin) uygulaması ile azalan luminal pH'da villus gelişmesinin artışı ile absorpsiyonun artması (6,13).

Famotidin ve omeprazolün kısa barsak sendromunda villus boyu ve sayısına etkisi konusunda literatürde bir çalışmaya rastlamadık.

Famotidin cimetidinden 20-160 kez daha potent bir H₂ reseptör blokörüdür. Omeprazol ise H₂ reseptör blokörlerinde olduğu gibi sadece histaminle uyarılmış asit sekresyonunu değil aynı zamanda gastrointestinal hormonlar ve cAMP dahil tüm uyarıcıların oluşturduğu asit sekresyonunu önlemede famotidinden daha potent bir ajandır.

Bu çalışmanın amacı: Mide asit sekresyonunu bloke eden famotidin ve omeprazolün kısa barsak sendromunda histopatolojik ve biyokimyasal etkilerini belirlemek, bu iki ajanın kısa barsak sendromunda kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Ratların ince barsak adaptasyon süresi 15 gün gibi kısa olduğu için çalışma ratlar üzerinde yapılmıştır (4).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma S.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Nisan 1990 ile Eylül 1990 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada 120 ile 290 gram arasında değişen, erkek dişi karışık rastgele seçilen wister cinsi 45 rat kullanıldı.

Tüm ratlar aynı ortamda 15 gün beslendi. Günlük su ve yem miktarları belirlendi. 10 rat hiç opere edilmeden normal karaciğer, mide, ince barsak anatomik yapısı ve biyokimyasal tetkiklerin normal sınırlarını saptamada kullanıldı.

Geri kalan ratlar 50 mg/kg (IM) ketamin hidroklorür anestezisinden sonra, karınları povidon iyodine temizlendi. 3 cm'lik orta hat laparotomisi yapıldı. Duodenojejunal bileşkeden sonraki ileoçekal valve kadar olan barsak bölümü antimezenterik kenardan ölçülerek %80'i rezeke edildi. İleum biyopsisi alındı. İleal pH combi stick ile Clinitex 200 cihazında ölçüldü. Geri kalan barsaklar uç uca tek tek 6/0 atravmatik ipekle anastomoz edildi. Laparotomi kesisi kapatıldı.

Operasyondan hemen sonra kg'a 50 cc olacak şekilde intra peritoneal ve cilt altına serum fizyolojik verildi. Denekler famotidin grubunda 14, omeprazol grubunda 10, kontrol grubunda 11 hayvan bulunan 3 gruba ayrıldı. Postoperatif 1. günden itibaren 1. grubun içme sularına 1 mg/kg/gün famotidin, 2. grubun içme suyuna 0.5 mg/kg/gün omeprazol karıştırıldı. Her iki gruba da ayrıca içme suyu verilmedi. 3. gruba normal musluk suyu verildi.

Tüm hayvanlar 2. günden itibaren standart rat yemi ile beslendiler. Hayvanların tümü ameliyattan hemen önce ve sonra tartıldılar, tartma işlemi 1.3.5.10. ve 15. gün tekrarlandı. Tartma işleminde aynı tartı aleti kullanıldı. Hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu.

Tüm hayvanların günlük gaita kıvamları gözlemlendi. Gaita, içerdiği su oranına göre sulu (+), yarı forme (++) , formeye yakın (+++), forme (++++) şeklinde değerlendirildi.

15. gün ratlar eter ile bayıltılıp orta hat laparotomisi ile karınları açıldı. Anastomoz sahaları bulundu. Patolojik inceleme için, anastomoz sahaları ile birlikte ileum biyopsisi yapıldı. İleal pH'lar tekrar ölçüldü.

Kullanılan ilaçların sistemik ve lokal etkilerini araştırmak üzere tüm hayvanların mide ve karaciğerleri patolojik inceleme için formol solusyonuna kondu. Biyokimyasal tetkik için intra kardiyak 5'er cc kan örneği alındı. Hayvanlar hemorajik şok ile öldürüldü.

Biyopsi örnekleri, S.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda hematoksilin-eozin ile boyandı. Kan örneklerinde S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya

laboratuvarında glükoz, üre, kreatinin, total ve direk bilirubin, albumin, total lipit, trigliserit, kolesterol, alkalen fosfataz, SGOT, SGPT, amilaz ve kan elektrolitleri çalışıldı.

Ileum biyopsilerinde villus eni, villus boyu, Lieberkühn kripta derinliği ve 0.43 mm^2 (10×10 büyütme ile 20×20 kare boyutlarındaki okülometre alanı)'deki villus sayısı, her üç grupta operasyon öncesi alınan normal ileum biyopsileri ile karşılaştırıldı. 40×40 büyütmede okülometrenin 1 karesinin boyu gerçekte 0.00825 mm 'ye tekabül etmekte idi. Karışıklık olmaması için ölçümler okülometrik kare cinsinden yapıldı.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde F testi neticesinde LSD testi ve khi-kare testi kullanıldı. Aşağıdaki parametreler değerlendirildi;

- 1) Gaita kıvamı
- 2) Ağırlık değişimleri
- 3) Kan biyokimyasal tetkikleri

4) İleal pH

5) Villus boyu, villus eni, Lieberkühn kripta derinliği, 0.43 mm^2 'deki villus sayısı

6) Mide ve karaciğer histopatolojik incelemesi

BULGULAR

Postoperatif ilk 3 günde famotidin grubundan 6, omeprazol grubundan 1, kontrol grubundan 4 hayvan öldü. Çalışmada 15 gün yaşayan famotidin grubundan 8, omeprazol grubundan 9 ve kontrol grubundan 7 hayvan değerlendirildi.

Ağırlık Değişimleri:

Tüm hayvanlar ameliyattan hemen sonra ortalama 5 gr ağırlık kaybettiler. Bu kayıp postoperatif dönemde de devam etti ve 10. gün maksimuma ulaştı. Daha sonra giderek kilo almaya başladılar (Tablo 1). Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası her üç gruptaki hayvanların ağırlık kayıpları yönünden anlamlı istatistik fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1: Hayvanların günlere göre ortalama ağırlık değişimleri (gr)

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonu	1. gün	3. gün	5. gün	10. gün	15. gün
Famotidin	195	190	188.7	183.1	185	173.8	186.8
Omeprazol	200	195	192	186	188.1	165	177.5
Kontrol	205	200	198	193.5	195.5	184.1	196.1

Gaita Kıvamı:

%80 ince barsak rezeksiyonu ile kısa barsak sendromu oluşturduğumuz tüm hayvalarda postoperatif 1. gün su gibi (+) gaita meydana geldi (Tablo 2). Oluşan bu değişiklik anlamlı idi, ancak gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

3. gün kontrol grubu hayvanlar omeprazol grubuna göre daha yüksek oranda yarı forme gaita çıkardılar ($p < 0.01$). 5. gün famotidin ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark yokken, famotidin ve

kontrol grubu hayvanlar omeprazol grubuna nazaran daha formeye yakın gaitaya sahiptiler ($p < 0.01$).

10. ve 15. günler gaita kıvamı yönünden famotidin ve kontrol grupları arasında fark bulunamazken, bu iki gruptaki hayvanlar omeprazol grubuna nazaran daha forme gaita çıkartıyorlardı ($p < 0.01$).

Famotidin ve kontrol gruplarındaki hayvanların tamamı 10. gün katı gaita çıkardıkları halde, 15. gün omeprazol grubu hayvanların ancak %66'sı katı gaita çıkartıyordu.

Tablo 2: Hayvanların günlük çıkardıkları gaitaların kıvam yüzdeleri

		(+) SULU	(++) YARI FORME	(+++) FORMEYE YAKIN	(+) FORME
1. GÜN	F	6/8(75)	2/8(25)		
	O	6/9(66.7)	3/9(33.3)		
	K	5/7(71.4)	2/7(28.6)		
3. GÜN	F		8/8(100)		
	O	3/9(33.3)	6/9(66.7)		
	K	1/7(14.3)	6/7(85.7)		
5. GÜN	F			7/8(87.5)	1/8(12.5)
	O		3/9(33.3)	6/9(66.7)	
	K			6/7(85.7)	1/7(14.3)
10. GÜN	F				8/8(100)
	O			6/9(66.7)	3/9(33.3)
	K			3/9(33.3)	6/9(66.7)
15. GÜN	F				8/8(100)
	O			3/9(33.3)	6/9(66.7)
	K				7/7(100)

Kan Biyokimyasal Tetkikleri:

Her üç grupta; 15. gün hayvanlar öldürülmeden önce alınan kan numuneleri, sağlıklı ratlardan alınan kan numunelerinden elde edilen ortalama biyokimyasal değerlerle karşılaştırıldı. Glukoz, üre, kreatinin, indirekt bilirubin, globulin, trigliserit, kolesterol, SGOT, SGPT, amilaz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum değerleri normal olarak bulundu.

İndirekt bilirubin ve alkalin fosfataz her üç grupta da artmış, globulin ise her üç grupta da azalmıştı. Total lipit omeprazol grubunda normalin altında bulunurken diğer gruplarda normal sınırlar içinde idi.

İleal pH:

Her üç gruptaki tüm hayvanlardan operasyon esnasında ileumdan ölçülen ortalama pH: 8 idi. 15. gün ileum biyopsisi alındığı sırada ölçülen ortalama pH'lar:

Famotidin grubunda = 7.43

Omeprazol grubunda = 7.66

Kontrol grubunda = 7.07 olarak bulundu.

Famotidin ile omeprazol grubu ve famotidin ile kontrol grubu arasında istatistiki fark yokken ($p>0.01$), omeprazol grubunda pH kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

Villus boyu, villus eni, lieberkühn kripta derinliği, 0.43 mm^2 'deki villus sayısı:

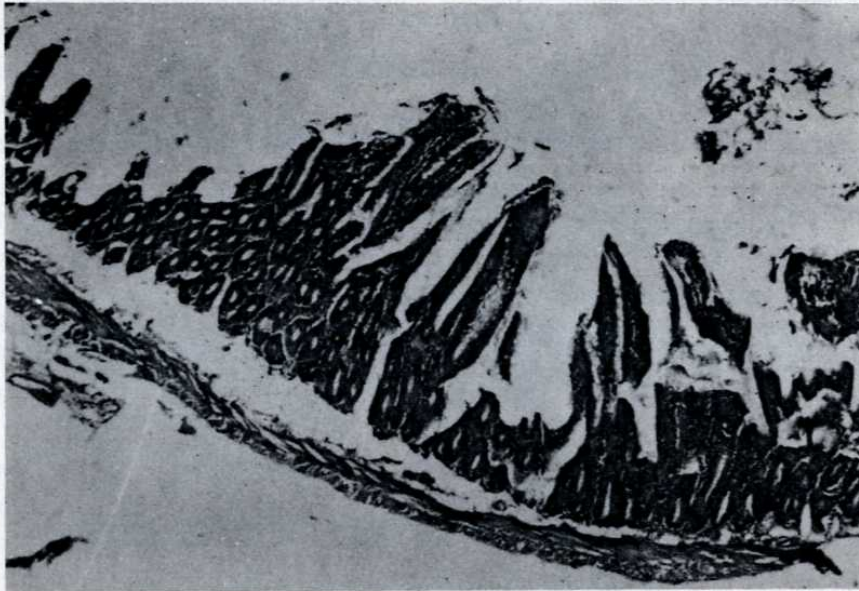
Kısa barsak oluşturmada önce alınan ileum biyopsisi ile postoperatif 15. gün her üç gruptan alınan ileum biyopsileri karşılaştırıldı (Tablo 3). Postoperatif 15. gün villus boyu ve Lieberkühn kripta derinliğinde belirgin bir artma olduğu görüldü (Resim 1).

Villus çapı Lieberkühn kripta derinliği ve 0.43 mm^2 'deki ortalama villus sayısı açısından famotidin, omeprazol ve kontrol grupları arasında istatistiksel belirgin fark bulunamadı ($p>0.05$).

Villus boyları karşılaştırıldığında famotidin ile kontrol grubu arasında istatistiki fark anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), famotidin ve kontrol grubu ile omeprazol grubu arasında istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Tablo 3: İntestinal adaptasyon				
	ORTALAMA VİLLUS BOYU (HE 40X10)	ORTALAMA VİLLUS ENİ (HE 40X10)	ORTALAMA LİEBERKÜHN KRİPTA DERİNLİĞİ (HE 40X10)	ORTALAMA VİLLUS SAYISI (0.43 mm ² 'de)
Famotidin grubu ileum biyopsisi	44.75 kare	12.32 kare	20.20 kare	4.68
Omeprazol grubu ileum biyopsisi	37.48 kare	12.90 kare	18.62 kare	4.72
Kontrol grubu ileum biyopsisi	44.35 kare	12.15 kare	20.25 kare	4.70
Operasyon öncesi ileum biyopsisi	20.25 kare	12.22 kare	16.7 kare	4.70

(Bir kare boyu : 0.00825 mm)

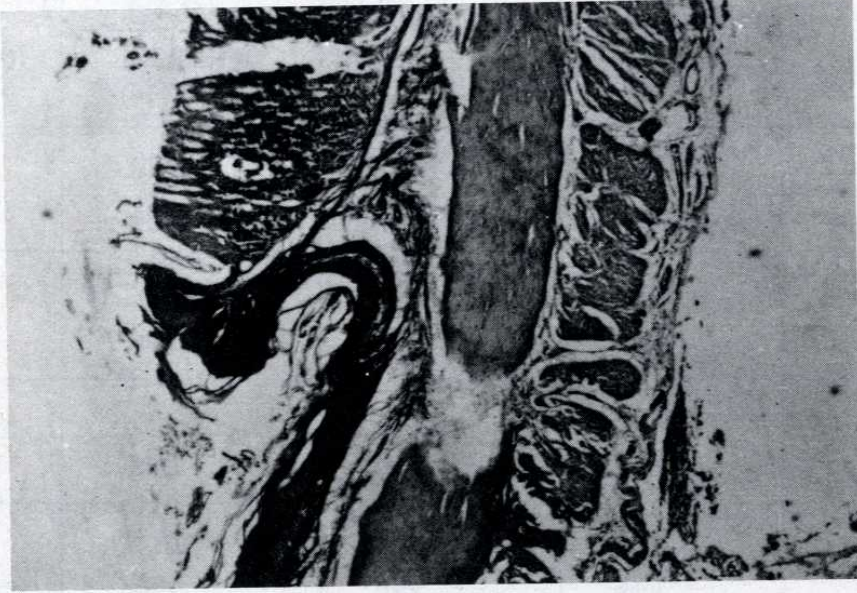


Resim 1: 15. gün adaptasyon gösteren famotidin grubu ileum biopsisi (HE 4x10)

Karaciğer, mide histopatolojik incelenmesi:

Üç gruptaki tüm hayvanların karaciğerlerinin histopatolojik incelemesinde patolojik değişiklik bulunamadı. Midelerin histopatolojik incelemesinde

famotidin grubunda 8 hayvanın 5 tanesinde ve omeprazol grubunda 9 hayvanın 2 tanesinde skuamöz metaplazi saptandı (Resim 2 ve 3). Kontrol grubu 7 hayvanın midelerinde histopatolojik değişiklik gözlenmedi.



Resim 2: Famotidin grubunda skuamöz metaplazi gösteren mide histopatolojik görünümü (HE 4x10)



Resim 3: Omeprazol grubunda skuamöz metaplazi gösteren mide histopatolojik görünümü (HE 4x10)

TARTIŞMA

Kısa barsak sendromunda fizyopatolojinin daha iyi anlaşılması ile tedavide daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (1,4,5,15,16,17,18). Tedavide

en önemli faktör ise İntestinal adaptasyonun sağlanmasıdır. İntestinal adaptasyonda; intralüminer ajanlar (yiyecekler, pankreatikobiliyer sekresyon vb.), sistemik hastalıklar, enterohepatik hormonlar,

mezenterik kan akımı ve gastrointestinal bakteri florası gibi birçok faktörün rolü olduğu deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (6).

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra mide asit salgısındaki artış son yıllarda kısa barsak sendromu üzerindeki araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Bugün artık, kısa barsak sendromundan sonra ortaya çıkan bu anormal reaksiyonun fizyolojik bir cevap olmadığı kabul edilmektedir (1,3,6,8,19,20,21,22,23).

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra karaciğer harabiyeti olduğu, bunun safra ve pankreas tuzlarında azalmaya yol açarak, mide salgısında artışa sebep olduğu iddia edilmiştir (10). Deneysel çalışmalarda kısa barsak sendromu oluşturduktan hemen sonra karaciğer sağlamken hipersekresyon oluşması, olayın başka bir fizyopatolojiye bağlı olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalarda kısa barsak sendromunda karaciğer ve pankreas harabiyeti oluşmadığı bildirilmiştir (24,25).

Yine çalışmalar bu mide sekresyonundaki artışın hem innerve hem de denerve midede aynı oranda olduğunu göstermiştir (25). Bu nedenle sinirsel bir mekanizma tesiriyle olması imkansızdır. Mide asit sekresyonundaki artışın sekretuar bir madde ile de olmadığı, ancak ince barsak ven kanında mide sekresyonunu inhibe eden humoral bir madde bulunduğu, rezeksiyonla bu madde ortadan kaldırılınca mide sekresyonunun arttığı ileri sürülmektedir (19,25,26).

İnce barsak rezeksiyonunun mide asit inhibisyon mekanizmasını ortadan kaldırdığı veya baskıladığı ve sonuçta hiperasiditeye neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla mide asidini inhibe edici ve mukozayı koruyucu etkilere sahip mide duvarında sentez edilen endojen prostaglandinlerin, ince barsak rezeksiyonu ile direk olarak etkilenebilecekleri ve bu etkileşme sonucunda mide asiditesinde değişme olabileceği düşünülebilir (20).

Kaynaroğlu ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada ince barsakların %50'si çıkartılınca bilinmeyen bir mekanizma ile midede prostaglandinlerin azaldığı ve dolayısıyla mide asiditesinin arttığı ileri sürmüşlerdir (22).

Kısa barsak sendromunda oluşan diyareyi safra tuzlarını malabsorbsiyonuna bağlayanların yanısıra, midede meydana gelen bu fazla miktarda sekresyon ve düşük intraluminal pH'da sindirim enzimlerinin inaktive olmasına bağlayanlar da vardır (23).

Ameliyattan hemen sonra famotidin grubundan daha fazla hayvanın öldüğü gözlemlendi ise de ilk çalışma yaptığımız grup famotidin grubu olduğu için, ölüm nedenlerinin anesteziye bağlı teknik yetersizlik sonucu olduğu düşünüldü.

Hayvan ölümleri yönünden gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Çalışma yaptığımız üç gruptaki tüm hayvanlarda %80'lik masif ince barsak rezeksiyonundan sonra postoperatif 1. gün kısa barsak sendromu ile uyumlu olarak belirgin şekilde diyare oluştu. Gaitanın giderek şekillenmesinde famotidin ve kontrol grupları arasında fark bulunamazken, omeprazol grubunda gaitanın şekillenmesi daha geç meydana geldi. 15. gün ileal pH, omeprazol grubunda diğer iki gruptan daha yüksekken, famotidin ve kontrol grubunda gaita 10. gün tam katı olduğu halde 15. gün omeprazol grubu hayvanların ancak %66'sının gaitası tam forme halde idi. Mide asit blokajı neticesi luminal pH artışının forme gaita oluşumu üzerine ne derece etkili olacağı tartışma konusu olacağı kanaatindeyim.

Charles ve arkadaşları ratlarda cimetidini vererek yaptıkları çalışmada, H₂ reseptör blokörü verilen grupta postoperatif kilo alımının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise famotidin ve omeprazol grubunda, kontrol grubuna göre ağırlık artışında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı (p>0.05).

Kısa barsak sendromlu hastalarda total protein ve albuminde azalma bulunurken, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz ve bilirubin değerlerinde artma görülmekte, kolesterol ve total lipit değerleri düşmektedir (1,14,27). Postoperatif 15. gün yaptığımız biyokimyasal tetkiklerde literatürle uyumlu olarak her üç grupta da indirekt bilirubin normalin biraz üzerinde globulin normal sınırların altında, alkalen fosfataz normal sınırların üzerinde bulundu.

Glukoz, üre, kreatinin, albumin, trigliserid, kolesterol, SGOT, SGPT, amilaz, üç grupta da normal sınırlarda idi. Biyokimyasal olarak, famotidin ve omeprazol'un böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine yan etkisi saptanmadı.

Kan lipit değerini omeprazol grubunda, famotidin ve kontrol grubuna nazaran daha düşük bulduk. Bunu da 15. gün omeprazol grubundaki hayvanların hepsinin gaitalarının tam katı kıvama dönmemiş olup gaita ile atılan lipit miktarının fazla olabileceğine bağladık.

Jacobsen ve arkadaşları kısa barsaklı, jejunostomili hastalarda yaptıkları çalışmada, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, çinko atılımının arttığını, H₂ reseptör blokörü (cimetidin 4x400 mg) vermekle jejunostomi drenajındaki kalsiyum, magnezyum, fosfor, çinko atılımında değişiklik olmazken, sodyum ve potasyum atılımının azaldığını, emilimlerinin arttığını gözlemişler (21).

Çalışmamızda kan kalsiyumu sodyum ve potasyumu her üç grupta da normal sınırlarda idi, kontrol grubunda diğer gruplardan farklı bir emilim bozukluğu yoktu.

15. gün ölçülen ileal pH'nın kontrol grubuna nazaran omeprazol grubunda yüksek olduğunun görülmesi omeprazol grubunda mide asit sekresyonunun belirgin şekilde inhibe edildiğini göstermektedir. İleal pH'nın bir göstergesi olarak omeprazolün mideasidini inhibe edici özelliği literatürlerle uyumlu şekilde famotidinden fazla bulundu (28,29,30). Ancak istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($p>0.01$).

Callagon ve arkadaşları H₂ reseptör blokörleri kullanarak ratlarda ince barsak Lieberkühn kriptalarında mitotik aktivitede istatistiki olarak bir artışı rapor etmişlerdir (15). Tomalde la Vega ve arkadaşları H₂ reseptör blokörü (cimetidin) kullanarak luminal pH'nın azaldığını bunun da villus gelişmesini ve besin absorpsiyonunu artırdığını ileri sürmektedirler (13).

Bizim çalışmamızda 15. gün yapılan ileum biyopsisi operasyon esnasında alınan biyopsi ile karşılaştırınca, famotidin, omeprazol, kontrol grupları arasında villus çapı, Lieberkühn kripta derinliği ve 0.43 mm²'deki ortalama villus sayısı açısından istatistiksel belirgin bir fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmamız Charles ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu idi. Onlar da H₂ reseptör blokörleri ile tedavi edilen hayvanlarda büyük oranda artmış kripta aktivitesi ve kazanılmış villöz uzunluk konusunda deliller bulamamışlar, pH değişikliklerinin ince barsak kripta hücre proliferasyonunda büyük bir belirleyici olmadığını ileri sürmüşlerdir (6).

Literatürlerle uyumlu olarak, adaptasyonun hipertrofi ile değil hiperplazi ile olduğunu gözledik. Bu da villus ve kriptadaki hücre sayısının artması ile sağlanmaktadır.

Famotidin ve omeprazolün karaciğerde histopatolojik bozukluk yapmadığı, kısa barsak sendromundan sonra karaciğerde büyüme ve yağlanma meydana

geldiği bildirilmektedir (28,30,31). Çalışmamızda her üç grupta da, gerek kısa barsak sendromuna gerekse kullanılan ilaçlara bağlı olarak karaciğerde histopatolojik değişiklik saptanmamıştır. Ancak ilaçlara bağlı karaciğer histopatolojik değişikliği olmadığını kesin olarak söyleyebilmemiz izleme süremizin kısa olması nedeni ile mümkün değildir.

Mide asidinin bloke edilmesi ile, oluşan hipoklorhidrinin midede nitrat indirgeyen bakterilerin çoğalması sonucu, tükrük ve diyetdeki nitratdan prekanseröz madde olan nitrit yapımının arttığı gösterilmiştir (9,32). Yalnız yapılan epidemiyolojik çalışmalarda H₂ reseptör blokörü kullanımıyla mide Ca arasında belirgin ilişki bulunamamıştır. Ancak bir kısım incelemelerde H₂ reseptör blokörü kullananlarda mide kanseri insidansı kontrol grubuna göre fazla olduğu bulunmuştur. Bu farkın bazı hastaların tedaviden önce mide kanseri olmalarına rağmen yanlış teşhis sonucu mide ülseri tedavisine alınmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür (9).

Omeprazol ile yapılan çalışmalarda da; ratlarda yüksek doz uzun süre omeprazol kullanılıncaya mukoza enterokromafin benzeri hücrelerde hipertrofi ve bazı hayvanlarda gastrik karsinoid tümörlerin oluştuğu bildirilmiştir (28,33).

Bizim çalışmamızda midenin histopatolojik incelemelerinde, kontrol grubu hayvanların mideleri tamamen normal bulunurken, famotidin grubundan 5, omeprazol grubundan 2 hayvanın midelerinin histopatolojik incelemesinde prekanseröz olarak değerlendirilebileceğimiz skuamöz metaplazi saptandı. Omeprazol ile ilgili son yayınlarda, omeprazolün mide asidini bloke etmesiyle gastrin salınımının arttığı, oluşan hipergastrineminin de gastrik bölgedeki ilgili hücrelerin hiperplazisine neden olduğu, bildirilmektedir (34).

Kısa barsak sendromundan sonra hiçbir ilaç kullanılmadan kısa sürede oral beslenmeye geçilmesi ile ince barsaklarda normalde adaptasyon oluşmaktadır. Çalışmamızda, mide asidinin bloke edilmesi için omeprazol veya famotidin kullanılmasıyla adaptasyonda, belirgin bir artış tespit edilememiştir.

Mide asid blokajı yapacak olan ajanların kısa barsak sendromlu hastalarda uzun süre yüksek dozda verilmesi gerekmektedir. Bugün halen bu ajanların prekanseröz olmadığına dair elimizde kesin veriler yoktur. Çalışmaların direk villuslar üzerine adaptasyon cevabını artırabilecek ajanlar üzerinde yaygınlaştırılmasının daha uygun olacağı kanatındeyiz.

KAYNAKLAR

1. Aygün E. Masif ince barsak rezeksiyonu yapılan köpeklerde kefirin etkileri. Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 1986.
2. Bochnec W, Rodgers G, Balint J. Effect of changes in dietary lipids on intestinal fluid loss in short bowel syndrome. *Ann Int Med* 1970; 72: 205-213.
3. Craig TV, Steward VRC. Massive bowel resection in a patient with 75 percent gastrectomy. *Surgery* 1960; 10: 226-231.
4. Gladen HE. Short bowel syndrome. In: Swindle MM, Adams RJ. *Experimental surgery and physiology*. 1988: 236-237.
5. Gladen HE. Short bowel syndrome. In: Cameron LJ. *Current surgical therapy*, 22 ed. London: C.V Mosby Company, 1986: 84-89.
6. Goldman DC, Rudloff AM, Temberg LJ, et al. Cimetidine and neonatal small bowel adaptation. *J Pediatr Surg* 1987; 22(6): 484-487.
7. Jear MTC, Thompson CJ. Small intestine. In: Schwartz IS. *Principles of surgery*. Co. Pte: Ltd Singapore, 1989: 1216-1218.
8. Jenes RS. The small intestine. In: Sabistan CD. *Text book of surgery*. 10th Ed. Japan Igaku-Shoin/Saunders, 1986: 987-995.
9. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. 2. baskı. Ankara: Feryal Matbaası, 1983: 2281-2282.
10. Krejs GJ. The small bowel: Intestinal resection. *Clin Gastroenterol* 1979; 8: 373-386.
11. Go VLW, Poley JR, Hofman AF, et al. Disturbances in fat digestion induced by acidic jejunal pH due to gastric hypersecretion in man. *Gastroenterol* 1970; 58: 638-645.
12. Tompson JS, Layton FR. Surgically alternatives for the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (2): 97-105.
13. Vega T, Banner FB, Haklin FM, Saxon EA, et al. Effect of cimetidine on intestinal adaptation following massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 41-50.
14. Gibson D, Carter R, Hinshaw DB. Segmental reversal of small intestine after massive bowel resection. *JAMA* 1962; 182: 952-954.
15. Freeman JB, Egan MC, Millis DJ. The elemental diet. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 925-939.
16. Kartal A, Tatkan Y, Kaynak A, Belviranlı M, Öğüldü A. Masif intestinal rezeksiyon ve kısa barsak sendromu. *S.Ü. Tıp Fak. Der.* 1988; 4(1): 251-258.
17. Koretz RL, Meyer H. Elemental diets-facts and fantasies. *Gastroenterol* 1980; 78: 393-410.
18. Tompson WR, Stephans RV, Rondall HT, et al. Use of the space diet in the management of patient with extreme short bowel syndrome. *Am J Surg* 1969; 117: 449-459.
19. Buxton B. Small bowell resection and gastric acid hypersecretion. *Gut* 1974; 15: 229-238.
20. Cohen MM. Role of endogenous prostaglandins in gastric secretion mucosal defense. *Clin Inves Med* 1987; 10: 226-231.
21. Jacobsen O, Ladefoged K, Stage GJ, Jarnum S. Effect of cimetidine of jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 824-828.
22. Kaynaroglu V, Sayek İ, Sanaç Y. Sıçanlarda %50 distal ince barsak rezeksiyonunun midede prostaglandin E benzeri aktiviteye etkisi. *Ulusal Cer Der* 1988; 4(4): 9-12.
23. Rombeau JL, Rolandelli HR. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 1987; 67(3): 551-571.
24. Landor JH, Baker WK. Gastric hypersecretion produced by massive small bowell resection in dogs. *J Surg Res* 1964; 4: 518-519.
25. Timlioğlu EB. Total ince barsak rezeksiyonlarından sonra görülen mide hipersekresyonuna endojen faktörlerin tesiri. *Ank. Ün. Tıp. Fak. Doçentlik Tezi*, 1971.
26. Özkan K, Pişkin S, Özen N, Kesim M. Ratlarda massif ince barsak rezeksiyonu sonrası oluşan hiperasiditeye trunkal vagotominin etkileri. *Ulusal Cer Der.* 1989; 5(2): 7-12.
27. Greenberger NJ. The management of the patient with short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1978; 70: 528-540.
28. Göker H, Düver C. Potent gastrik asid sekresyon inhibitörü: Omeprazol. *Pharmacia JTPA* 1990; 30(2): 98-109.
29. Lauristen K, Rune S, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. *N Eng J Med* 1985; 312: 958-961.
30. Yerdel MA, Akyürek N, Önbayrak A. Peptik ülserlerin antisekretuar tedavisinde yeni boyutlar. *Türkiye Klin Der* 1989; 9(1): 71-77.
31. Chermes NA. Pharmacodynamics of famotidin in humans. *Am J Med* 1988; 81: 48-51.
32. Reed PI, Smith PLR, Haines K, et al. Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration. *Lancet* 1981; 2: 553-554.
33. Carlsson E, Larson H, Mattsson H, Ryberg B, et al. Pharmacology and toxicology of omeprazole with special reference to the effect on the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 31-38.
34. Aluments J, El Munshid HA, Hakanson R. Effect of antrum exclusion endocrine cell of rat stomach. *J physiol* 1979; 286: 145-155.