

ALKALEN REFLÜ GASTRİT'İN ÖNLENMESİNDE SÜKRALFATIN ROLÜ

Dr. Şakir TEKİN*, Dr. Şakir TAVLI*, Dr. İrfan TUNÇ*, Dr. Yüksel TATKAN*,
Dr. Mikdat BOZER*, Dr. Lema TAVLI**

*S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

20 adet köpekte alkalen reflü gastrit oluşturulup 2. günden itibaren 10 deneye 200 mg/kg/gün sükralfat 60 gün süreyle verildi. Diğer 10 denek ise kontrol grubu olarak bırakıldı. İki ay sonra tüm deneklere total gastrektomi yapılarak mide mukozası lezyon skoru, histopatolojik tetkik, gastrit dereceleri, mast hücre konsantrasyonu, mide pH'sı, antral ve pilorik mukozanın kalınlığı değerlendirildi. Sonuçlar Student t testi ile karşılaştırıldı. Sükralfat kullanımı ile alkalen reflü gastrit skorlarının azaldığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Alkalen reflü gastrit (ARG), sükralfat.

SUMMARY

The Role of Sucralfate in Prevention of Alkaline Reflux Gastritis

Alkaline reflux gastritis has been formed in 20 dogs. 10 of them received 200 mg/kg/day sucralfate for 60 days and the others formed control group. We performed total gastrectomy to all dogs after 2 months and gastric mucosal lesion score, histopathologic results, degree of gastritis, mast cell concentration, gastric pH, and thickness of antral and pyloric mucosa were evaluated. Comparisons of the results were made with Student's t-test. We concluded that alkaline reflux gastritis score was decreased in sucralfate group.

Key Words: Alkaline reflux gastritis (ARG), sucralfate.

GİRİŞ

Sindirim sistemiyle ilgili dispeptik yakınmalar ve hastalıklar insanlık tarihi kadar eskidir. Gelişen uygarlık ve peptik hastalıklar çağımızda son derece büyük boyutlara ulaşmış durumdadır.

Son yılların güncel konularından biri olan ve uygulanan cerrahi tekniklerden sonra gelişebilen olaylardan biri de "Alkalen Reflü Gastrit"dir. Safra, pankreas sıvısı ve barsak salgılarının mide içine reflüsü sıklıkla pilor sfinkterinin yetersizliği, by pass edilmesi veya rezeksiyonu gibi durumlardan sonra ortaya çıkar. Reflü normal kişilerde oluşabilirse de sıklıkla mide cerrahisinden sonra görülür. Safra reflüsü bazı hastalarda şikayetlere sebep olmazken bazılarında değişik derecelerde şikayetlere sebep olabilmektedir. Bu durum alkalen reflü gastrit, safra gastriti veya postoperatif reflü gastrit gibi isimler alır (1).

Gastroenterostomiye izleyen safralı kusmaya ilk kez 1881 yılında Wölfler tarafından dikkat çekilmiş ve yine 1885'de Billroth tarafından gastrik rezeksiyon

sonucu safralı kusma rapor edilmiştir (1,2).

Alkalen reflü gastritin bir sendrom olarak tanınmasında belirgin bir gecikme olmuştur. Bunun bir nedeni, mide cerrahisinden sonra bulantı ve kusmanın sık rastlanın semptomlar olması nedeni ile özel ilgi çekmemesi, diğeri de cerrahların çoğunun reflü semptomlarını diğeri postgastrektomi sekelleri arasında değerlendirmeleridir (1,2).

Son 20-25 sene içerisinde reflü gastritin marginal ülser, dumping sendromu ve afferent ans sendromlarından kesin ayırıcı tanısı yapılabilmiş ve bu şekilde kesin tedavi protokolleri düzenlenebilmiştir (1,2,3).

Alkalen reflü gastritin özellikle sindirim kanalı üzerinde yapılan cerrahi işlemlerden sonra önemli bir sorun olarak karşımıza çıkması, konunun araştırmaya değer bir yanı olduğunu bize kabul ettirmiştir. Bu düşünceyle, 15 yıla yakın bir süredir mide ve duodenum ülseri tedavisinde kullanılan ve bir sükröz okta sülfat alüminyum tuzu olan sükralfat'ın

alkalen reflü gastritin önlenmesinde etkili olup olmayacağını değerlendirmek için bir deneysel çalışma planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 20 sokak köpeği üzerinde yapıldı. Köpeklerin ortalama ağırlıkları 12 kg.'dı. Ameliyattan önce denekler bir gün aç bırakıldı. Ketalar + Rhomphun anestezisi altında (1cc Rhomphun/10 kg + 100 mg Ketalar) operasyon yapıldı.

Steril şartlar altında göbüküstü orta hat kesisi ile karına girildi. Duodenum 3. kısım distalinden iki adet ipek çevre sütürü ile kapatıldı. Jaboulay tipi gastroduodenostomi yapıldı. Treitz'e 20-25 cm uzaklıktan alınan bir jejunum ansı ile antekolik izoperistaltik gastroenterostomi uygulandı. Böylece gastrointestinal pasaj gastroenterostomi ile sağlanırken devre dışı bırakılan pilor aracılığı ile biliopankreatik sıvının mideye alınması sağlandı.

Operasyonlardan sonra komplikasyon gözlenmedi. Postoperatif 5. güne kadar yumuşak gıda, daha sonra normal gıda verildi. Denekler iki gruba ayrıldı. Deney grubunu oluşturan 10 köpeğe iki ay süreyle 200 mg/kg/gün sükralfat iki dozda aç karnına suda eritilerek verildi. Sükralfat postoperatif 2. günde başlandı. Kontrol grubuna ilaç verilmedi. İki ay sonra denekler bir gün aç bırakılarak steril şartlarda sakrifiye edildi. Mideleri total olarak çıkarıldı.

Parametre olarak şunlar seçildi:

I- Mide mukozası lezyon skoru: Tüm deneklerin mideleri steril şartlarda açıldı. Lup ile lezyon skorlanması yapıldı.

Normal mukoza 0, Lokal hiperemi 1, Yaygın hiperemi 2, Yüzeysel erozyon 3, Derin erozyon 4, Ülser 5 puan olarak değerlendirildi.

II- Histopatolojik tetkik: Tüm deneklerin midelerinden steril şartlarda fundus, korpus ve antrumdan 3 cm²'lik biopsi örnekleri alındı. Hematoksilin eosin, toluidin blue ile boyandı.

Tüm preparatlar foveolar hiperplazi, ödem, vazodilatasyon, lamina propriada konjesyon, enflamatuar hücre yönünden araştırıldılar. Gastrit için puanlama şu şekilde yapıldı:

0: Normal mukoza

1: Hafif; mukozada nadir polimorfonükleer lökosit ve mononükleer hücre bulunması.

2: Orta; yer yer topluluklar yapmış, daha yoğun izlenen polimorfonükleer lökosit ve mononükleer hücre bulunması.

3: Aşık; submukoza ve musküler tabakada yoğun polimorfonükleer lökosit ve mononükleer hücre olması.

4: Atrofik; mukoza kalınlığında azalma, bezlerde seyrelme, döşeyici epitelde atrofi, polimorfonükleer lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu.

III- Mide pH'si: Tüm deneklerin mideleri eksplere edilmeden önce mide suyu örnekleri alınarak pH-metre ile ayrı ayrı ölçüldü.

IV- Mide mast hücresi konsantrasyonu: Toluidin blue ile boyanan preparatlarda bir mikroskop sahalarında mast hücresi araştırıldı. Ara sıra rastlanan mast hücresi 0, seyrek rastlanan mast hücresi 1, homojen infiltrasyon mast hücresi 2, yaygın infiltrasyon mast hücresi 3 puanla değerlendirildi.

V- Antral ve pilorik mukoza kalınlığı: Oluşan hiperplaziyi tespit etmek amacıyla, hazırlanan histopatolojik preparatlarda okulometre ile mukoza kalınlıkları ölçüldü.

VI- İstatistik: Elde edilen bulgular Student t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

I- Mide mukozası lezyon skoru: (Tablo 1).

Tablo 1: Her iki gruptaki mide mukozası lezyonlarının puan olarak değeri

Denek No	Denek Grubu	Kontrol Grubu
1	1	3
2	1	3
3	1	2
4	1	2
5	0	2
6	0	1
7	0	1
8	0	1
9	0	1
10	0	1
t = -4.230144		p < 0.01

II- Histopatolojik tetkik:

Deney grubunda: Müköz boyun hücrelerinde hiperplazi, müköz sekresyonda belirgin artma, foveolalarda hafif düzleşme, mukoza ve submukozada polimorfonükleer lökosit (PNL) ve mononükleer hücre (MNL) infiltrasyonunda bir miktar artma saptandı.

Kontrol grubunda: Tüm mide tabakalarını içine alan yoğun PNL ve MNL infiltrasyonu, foveolalarda belirgin düzleşme mevcuttu. Mukus görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2: Her iki gruptaki histopatolojik skorlar

Denek No	Denek Grubu	Kontrol Grubu
1	4	4
2	3	4
3	2	4
4	2	4
5	1	4
6	1	4
7	0	3
8	0	3
9	0	3
10	0	0

$t = 5.914271$ $p < 0.01$

Kontrol grubunda 10 deneğin 6'sında, deney grubunda 10 deneğin birinde atrofik gastrit tespit edildi (Resim 1). Kontrol grubunda 1 olguda intestinal metaplazi tespit edildi (Resim 2). Gastrit için deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

III- Mide suyu pH'sı: Mide pH'ları arasında deney ve kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

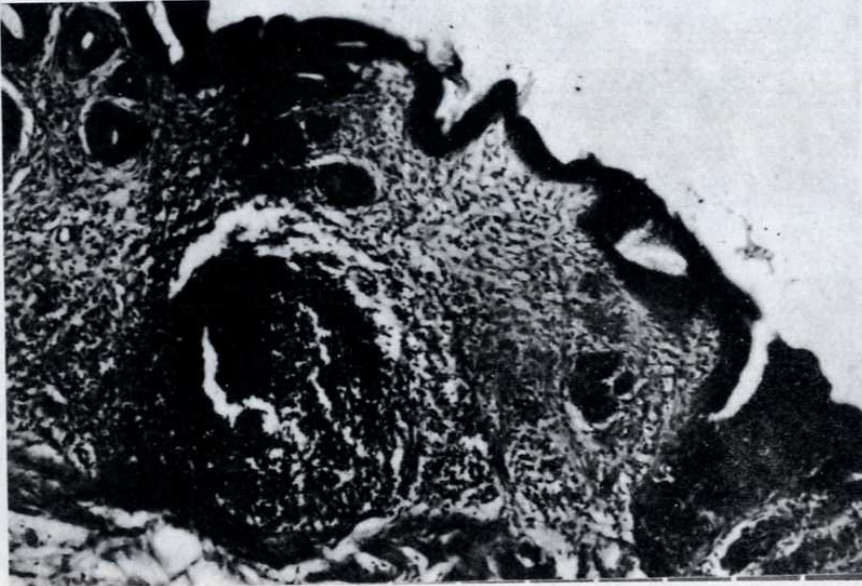
IV- Mast Hücresi (Toluidin Blue. 10x100)

Toluidin Blue ile mukoza ve submukozada tespit edilen bir mikroskop sahasındaki mast hücresi durumu şöyle idi (Tablo 3) (Resim 3).

Deney grubunda kontrol grubuna göre mast hücresi yönünden istatistiki olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

V- Antral ve pilorik mukoza kalınlığı:

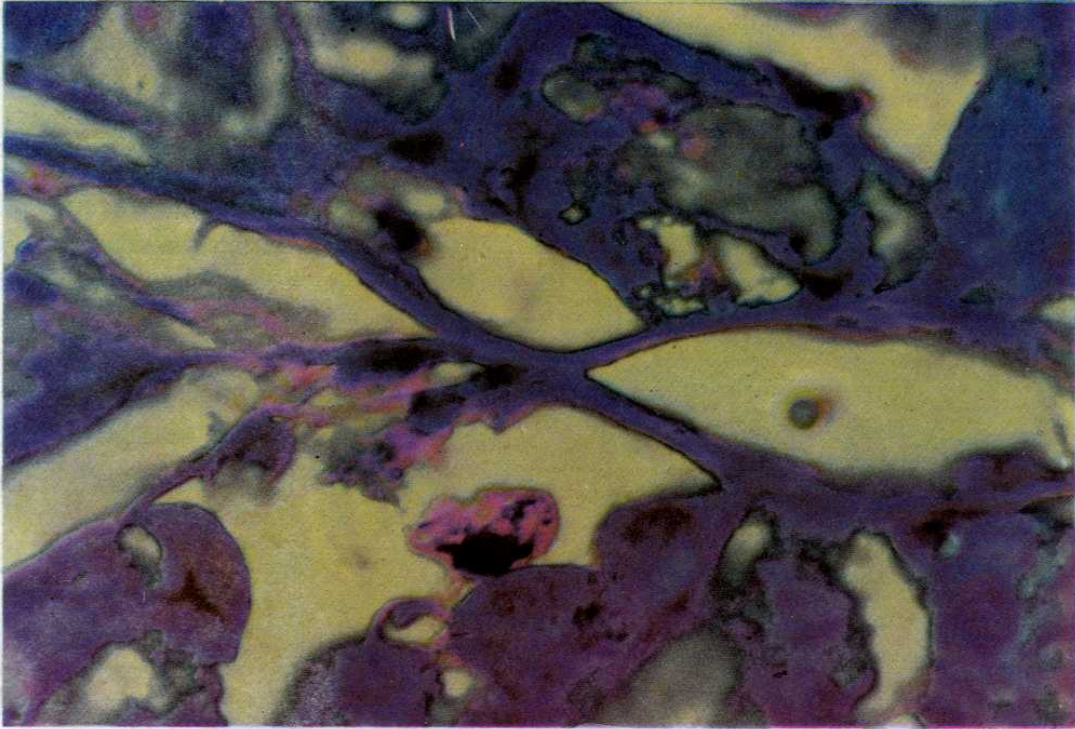
Okülometre ile ölçülen antrum ve pilor mukoza ve submukoza kalınlıklarında deney grubunda kontrol grubuna göre fark istatistiki olarak anlamlı bulundu (Antrumda $p < 0.05$, pilorda $p < 0.01$) (Tablo 4 ve 5).



Resim 1: Kontrol grubunda saptanan atrofik gastrit görünümü (H/E 10x10)



Resim 2: Midede intestinal metaplazi (H/E 10x40)



Resim 3: Mast hücrenin görünümü (Toluidn Blue 10x40)

Tablo 3: Mast hücrelerinin puan olarak değerlendirilmesi

Denek No	Deney Grubu	Kontrol Grubu
1	1	1
2	3	3
3	1	3
4	2	2
5	0	0
6	0	3
7	1	3
8	1	2
9	1	1
10	0	0

$$t = -2.571729 \quad p < 0.05$$

Tablo 4: Mide antrumundaki mukoza ve submukoza kalınlığı (mm)

Denek No	Deney Grubu	Kontrol Grubu
1	1.287	0.99
2	1.155	0.726
3	1.254	0.825
4	0.99	1.056
5	0.825	0.759
6	1.056	0.924
7	1.185	1.155
8	0.957	0.825
9	1.287	0.99
10	1.056	0.056

$$t = 2.545455 \quad p < 0.05$$

Tablo 5: Pilordaki mukoza ve submukoza kalınlığı (mm)

Denek No	Deney Grubu	Kontrol Grubu
1	1.056	0.99
2	1.155	0.726
3	0.957	0.825
4	1.056	0.924
5	1.254	0.99
6	1.056	0.759
7	1.089	0.825
8	1.122	0.759
9	1.122	0.924
10	1.122	0.924

$$t = 5.914271 \quad p < 0.01$$

TARTIŞMA

Alkalen reflü gastrit, safra ve pankreas sıvısı içeren alkalen natürdeki duodenal içeriğin mideye reflüsü sonucu mukozayı etkilemesi ile oluşan bir sendromdur. Bu sendrom yemek sonrası epigastrik ağrı, safralı kusma ve kilo kaybı ile karakterize olup, rezeksiyon veya vagotomi ameliyatı geçiren hastaların %5-20'sinde görülmektedir (1,4,5).

Tedavide öncelikle semptomatik medikal uygulama önerilmekte fakat bu amaçla kullanılan spazmolitik, antasid ve gastrointestinal sistemde safra tuzları bağlayıcısı olan kolestiramin gibi ilaçların etkisi sınırlı kalmaktadır (6).

Çalışmamızda sukrüz sulfatın bir temel alüminyum tuzu olan sülralfatın alkalen reflü gastrit oluşumunu engelleyici etkisi araştırılmıştır. Bu konuda yapılan deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunda rezeksiyon veya vagotomi gibi işlemler uygulanmış, alkalen reflü gastritin kısa sürede oluşabilmesi için safra ve pankreas sıvısının daha yoğun bir şekilde mide mukozası ile teması amaçlanmıştır (1,7).

Bizim çalışmamızda safra ve pankreas salgısının tümüyle mideyi katetmesi için duodenum 3. kısım geçişe izin vermeyecek şekilde kapatılmış ve işleme Jaboulay piloroplasti ve gastrojejunostomi eklenmiştir.

Duodenofastrik reflü antrumu alkalize ederek serum gastrin düzeyinin artmasına neden olur. Gastrin bir taraftan fundus glandlarında hiperplazi oluşturup asit sekresyonunu artırırken diğer taraftan da direkt etkiyle asit sekresyonunun artırır. Hem artan asit salgısı, hem de safra asitlerinin deterjan etkisi ülser formasyonuna neden olmaktadır (1,8,9,10).

Mide asit sekresyonu artmış bile olsa duodenal içeriğin mideye reflüsü ile asidite oldukça azalmakta ve yapılan mide suyu analizlerinde pH genellikle 5-6 veya üzeri gibi yüksek değerlerde bulunmaktadır (1,7,10,11). Çalışmamızda pH genellikle 4-6 arasında bulunmuştur. Bu da bizi artmış asit sekresyonunun gastrit yapıcı etkisi düşüncesinden uzaklaştırmaktadır. Ayrıca deneysel reflü gastritte oluşan gastrit daha çok hipoklorhidrik atrofik gastrittir (1,7,10). Çalışmamızdaki histopatolojik bulgular da bu paralelde olup atrofik gastrit tespit edilmiştir.

Olayın patofizyolojisi daha çok Na-K ATPase pompasındaki ve Na-H⁺ değişimindeki farklılıklarla açıklanabilmektedir. Mide ülserli ve gastritli hasta-

larda H⁺'nin geri difüzyonunda artma söz konusudur. Mukozal veya derin katlarda artan intraselüler H⁺ hücre ölümüne, nekroz ve ülserlere neden olmaktadır (8,9,10,12). Duodenogastrik reflü sonucu oluşan alkalen reflü gastritte şüphesiz safra asitlerinin etkileri büyük rol oynamaktadır. Lizolesitin ve safra asitleri mukozal permeabiliteyi artırmalarının yanısıra gastrik mukozada akut bir yaralanmaya neden olurlar (9,12,13,14).

Reflü sırasında midede daha çok bulunan sekonder bir safra asidi olan deoksikolik asittir. Safra asitlerinin mukozal lezyonlardaki rolü özellikle dihidroksi safra asitlerinin transmural elektrik potansiyel farklarını değiştirmesine bağlıdır. Böylece H⁺ ne karşı mukozal permeabilite artar (5,11,15). Duodenogastrik reflü nedeni ile premalign potansiyelde artma saptanmıştır. Bu etki hem oluşan mikrofloraya, hem de safra asitleri ve hipoklorhidriye bağlanmaktadır (13).

Biz çalışmamızda malign transformasyon ve displazi şeklinde bir bulguya rastlamadık. Bunun muhtemel nedeni duodenogastrik reflü süresinin kısa olmasıdır.

Deneysel oluşturulan alkalen reflü gastrit olgularında antral mukozada makroskopik ve mikroskopik olarak proliferatif ve enflamatuvar değişiklikler gözlenmektedir. Gastrik bezlerde tirbuşon görünümü bazı çalışmalarda karakteristik bir bulgu olarak belirtilmektedir (13,16). Bu özelliği bizim çalışmamızda tespit etmek mümkün olmamıştır. Goblet hücresi ve intestinal metaplazi çalışmaların büyük bir kısmında gözlenir (13,14,16). Bizim çalışmamızda da kontrol grubundaki 1 denekte fundus glandlarında intestinalizasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız sükralfat sükröz sülfatın alüminyum tuzudur. Etanol ve antiinflamatuvar ilaçların oluşturduğu gastrik erozyonlar üzerine, duodenal ve gastrik ülser zeminine bağlanır. Sükralfatın defektif mukozaya afinitesi ilacın visköz

adhesiv özelliği ve negatif yüklü anyonlar ile mukozal lezyonda yoğun olarak bulunan pozitif yüklü proteine polivalan köprüler oluşturması ile açıklanmaktadır. Sükralfat ayrıca asitleri nötralize eder ve safra tuzları üzerine absorbe edici etkisi vardır. Böylece asit, pepsin ve safra tuzlarının penetrasyon yeteneklerine karşı etkin bir bariyer fonksiyonu görür. Aynı zamanda sükralfat yaralanmış, dejener olmuş veya normal mukozaya da bağlanarak bariyer etkisi oluşturmaktadır. Sükralfat normal mukozaya üzerine trofik etki göstermektedir. Bu etki yüzeyel epitel ve foveolar hücrelerin sayısı, boyut ve mukus içeriğinde artma, böylelikle mukozanın defansif kapasitesinin artması şeklinde açıklanmaktadır. Çalışmamız sükralfatın özellikle normal mukozayı korucuyu etkisine dair bulgular ortaya koymuştur. Sükralfat ve kontrol grubunun mide mukozası lezyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.01) (11,17,18,19,20).

Yapılan çalışmalarla sükralfatın mukus, bikarbonat ve PGE₂ salınımını artırdığı saptanmıştır (11,17). Antral ve pilorik mukozaya kalınlıkları ölçümlerinde sükralfat grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulunması (Antrumda p<0.05, pilorda p<0.01) sükralfatın trofik etkisinin kanıtı olarak kabul edilebilecektir. Çalışmamızda sükralfat grubunda kontrol grubuna göre müküs sekresyonunda belirgin bir artış saptandı. Ancak imkansızlıklar nedeniyle bikarbonat ve PG salınımlarını izlemek mümkün olmamıştır. Mast hücreleri kronik iltihabi durumda artan ve vücudun savunma gücünü gösteren hücrelerdir. Çalışmamızda kontrol grubunda mast hücrelerindeki artışta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Bu bulgular ARG'in iltihabi yönünü göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgulara dayanarak; sükralfatın ARG'i önlemede terapötik kullanımı yanında profilaktik etkisi için de kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Cooperman AM. Postoperative alkaline reflux gastritis. *Surg Clin Nort Am* 1976; 46: 1445-1459.
2. Scudamore III, Eckstan EE, Fencil WJ. Bile reflux gastritis. *Am J Gastroenterol* 1973; 60(1): 9-22.
3. Capusolti L, Morucci MM, Arico S. Long-term results of surgical treatment for alkaline reflux gastritis. *Surg Clin North Am* 1975; 41(2): 88-93.
4. Bushkin FL, Wickbom C, Deford JW. Postoperative alkaline reflux gastritis. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 138: 933-939.
5. Cabrol J, Navarro X, Sancho J. Bile reflux in postoperative alkaline reflux gastritis. *Ann Surg* 1990; 211(2): 239-243.
6. Menguy R, Chey W. Experiences with the treatment of alkaline reflux gastritis. *Surg* 1980; 88(4): 482-488.
7. Kaminishi M, Sadafuki H, Johjima Y. A new model for production of chronic gastric ulcer by duodenogastric reflux in rats. *Gastroenterol* 1987; 92: 1913-1918.
8. Cheung LY, Chang N. The role of gastric mucosal blood flow and H⁺ back-diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. *J Surg Research* 1977; 22(4): 357-361.
9. Malagelada JR, Philips SF, Shorter RG. Postoperative reflux gastritis: Pathophysiology and long-term outcome after Roux-en-Y diversion. *Ann Int Med* 1985; 103(2): 178-183.
10. Ritchie WP, Jr Felger TS. Differing ulcerogenic potential of dihydroxy and trihydroxy bile acids in canine gastric mucosa. *Surg* 1981; 89: 342-347.
11. Hollander D, Tranwski A, Krause WJ. Protective effect of sucralfate against alcohol-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterol* 1985; 88: 366-374.
12. Menguy R, Max M. Influence of bile on the canine gastric antral mucosa. *Am J Surg* 1970; 119: 177-182.
13. Ivey KJ, Den Besten L. Effect of bile salts on ionic movement across the human gastric mucosa. *Gastroenterol* 1970; 59(5): 683-690.
14. Keighley MRB, Asquith P. Duodenogastric reflux: A cause of gastric mucosal hyperemia and symptoms after operations for peptic ulceration. *Gut* 1975; 16: 28-32.
15. Domellof L, Reddy BS, Wisburger JH. Microflora and deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy. *Am J Surg* 1980; 140(2): 291-295.
16. Houghton PWJ, Mortensen NJMcC. Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. *Br J Surg* 1986; 27: 1132-1137.
17. Caldwell JR, Roth SH. Sucralfate treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med* 1987; 83(33): 74-82.
18. Joseph WL, Rivera RAO, Kieffe DA. Management of postoperative alkaline reflux gastritis. *Ann Surg* 1973; 177 (6): 655-659.
19. Tamawski A, Hollander D, Gergely H. The mechanism of protective, therapeutic and prophylactic actions of sucralfate. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(14): 7-13.
20. Terao N, Yoshida N, Nagashima R. Sucralfate a basic aluminum salts of sucrose sulfate. *Drug Res* 1980;30(1):73-74