

DUODENAL ÜLSERLİ HASTALARDA KALSİYUM KARBONATIN MİDE ASİD SEKRESYONUNA ETKİSİ

Dr. Nevzat Koçak^(x)

ÖZET

Kalsiyum karbonatın mide asiditesine olan etkisi 35 duodenal ülserli hasta üzerinde araştırılmıştır. Oral yolla verilen 2 gr. kalsiyum karbonatın, verilişini takip eden ilk yarım saatte mide asiditesini önemli derecede bazal seviye altına düşürdüğü tesbit edilmiştir. Bilahare yükselen mide asidite seviyesi 2 saat bu yükselişini devam ettirmiş ve 2. saatte düşmeye başlamıştır. Bu düşüş değerleri yinede bazal asidite değerlerinin üstünde bulunmuştur.

Aynı araştırma aynı hastalara bir kerede atropin enjekte edilerek tekrarlanmıştır. Nervus vagusun atropinle inhibisyonuna rağmen kalsiyumun mide asiditesini stimüle etme etkisi, nisbeten azalmışsa da bozulmamıştır.

Bu nedenle kalsiyum karbonatın bir antiasid olarak peptik ülser tedavisindeki yeri etraflı bir şekilde tartışılmış ve elde edilen bulguların daha önceki çalışmalarda ki bulgularla uygunluk içersinde oldukları görülmüştür.

SUMMARY

In the present study, the effects of calcium carbonate on gastric acid secretion were examined in 35 duodenal

(x) Bursa Tıp Fakültesi Cerrahi Kürsüsü Öğretim Üyesi

ulcer patients. 1/2 hour after oral administration of 2 gr. of calcium carbonate the gastric acid secretion decreased under basal level, a significant increase in gastric acid secretion occurred one hour after calcium carbonate ingestion. 2 hours after its administration the gastric acid level decreased but was still above basal level.

In order to rule out the function of the N.Vagus on calcium stimulating gastric acid secretion the vagus inhibiting agent, atropine, was injected during oral administration of calcium carbonate.

We found that although atropine decreases the stimulating effect of calcium carbonate on gastric acid secretion but it does not destroy this effect.

Duodenum ülserlerinin oluşumunda, mide asid sekresyonunun vagal fazının ön planda bulunduğu Dragstedt tarafından belirtildiğinden beri⁽¹⁾, vagotomi, bu hastalığın tedavisinde büyük önem kazanmıştır. Vagotomide başarı, ancak bunun komplet olması ile mümkündür. Geniş serilerde, tecrübeli ellerde dahi, bütün itinaya rağmen inkomplet vagotomi husule gelebilmektedir^(2,3). Böyle hallerde mide asiditesi ülserin iyileşmesini gerektiren bir seviyeye düşmemekte, hiperasidite devam etmektedir. Bu gibi hastalarda, 2. bir cerrahi girişimden önce antiasid ve antikolinergik tedavi denenmektedir.

En etkili antiasidlerden biri olan kalsiyum karbonat⁽⁴⁾, gerek bu durumlarda, gerekse duodenal ülserli şahısların medikal tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır⁽⁵⁾. Halbuki son yıllarda yapılan araştırmalar oral yolla verilen

kalsiyum karbonat'ın normal ve duodenal ülserli şahıslarda mide asit sekresyonunu arttırdığını göstermektedir^(6,7,8,9)

Mide asiditesini nötralize ederek ülserin iyileşmesini temin gayesiyle verilen kalsiyum karbonat'ın midede bir hiperasidite husule getirerek bu iyileşmeyi geciktirdiği ve hatta imkansız hale getirdiği kanısı uyanmaktadır⁽⁵⁾.

Bu çalışmamızın gayesi, bir antiasid olan kalsiyum karbonatın duodenum ülserli hastalarda, mide asit sekresyonunu stimule edip etmediğini ve ayrıca vagus'un HCl ifraz ettirme hassası atropinle inhibe edildikten sonra kalsiyum karbonatın mide asid sekresyonu üzerine etkili olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma yaş ortalamaları 42 ve 38 olan 25 i erkek ve 10 u kadın olmak üzere 35 duodenal ülserli hasta üzerinde yapılmıştır. Teşhis klinik ve radyolojik olarak konmuştur. Başka patolojik bir durum tespit edilememiştir.

Hastalara, inceleme yapılacak günden 24 saat önce, mide asiditesine etkisi olabilecek ilaçları kullanmamaları tenbih edilmiştir.

Bir gece aç bırakıldıktan sonra ertesi sabah saat 9 da teste tabi tutulan hastalara, oturur vaziyetteyken, bir nazogastrik tüp takılmış ve mide bir enjektörle boşaltılarak rezidüel sekresyon atılmıştır. Bu esnada bulantı hissi duyan, öğüren kusan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır.

Bundan sonra bir saatlik bazal mide asiditesi, mide sıvısı 15 dakikalık 4 porsiyon halinde toplanarak, 0,1 N sodium hydroxide ile titre edilerek saptanmıştır. Bazal

mide sekresyonunu aldıktan sonra hastaya 2 gr. kalsiyum karbonat'ın 20 cc. sudaki suspansiyonu tüp vasıtasıyla verilmiş ve bu tüp 30 dakikalık müddetle klampe edilmiştir. Bu müddet sonunda klamp açılarak mide sekresyonu bir enjektörle aspire edilmiştir. Kalsiyum karbonat verildikten 30 - 60 - 90 - 120 dakika sonra alınan mide sekresyonlarından asidite tayin edilmiştir.

Eşit şartlarda ve 1 haftayı geçmeyen zaman süresinde aynı hastalara, bazal mide sekresyonu alındıktan sonra 1/2 mg. atropin enjekte edilmiş ve bunu takiben 2 gr. kalsiyum karbonatın 20 cc. sudaki suspansiyonu nazogastrik tüp vasıtasıyla verilmiştir. Test aynen yukarda tarif edilen şekilde uygulanarak kalsiyum karbonat verildikten 30'-60'-90' 120' sonra alınan mide sekresyonlarında asidite tayin edilmiştir.

Bulunan değerlerin ortalamaları arasındaki farkın istatistik yönünden önemli olup olmadığı critical ratio hesaplanarak saptanmıştır.

BULGULAR

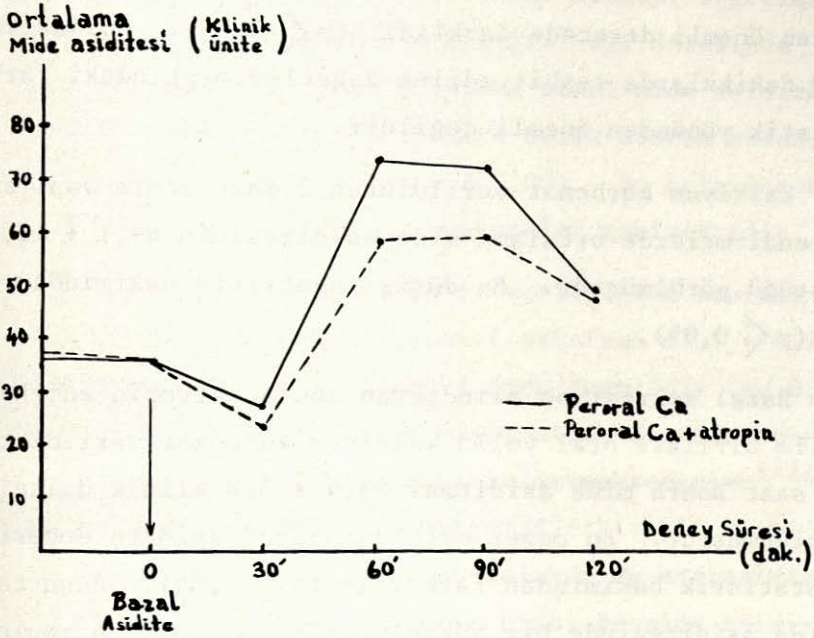
Hastalara bazal mide sekresyonu alındıktan sonra, atropin enjekte edilmeksizin, peroral kalsiyum karbonat verilerek elde edilen bulgular Tablo: 1 de gösterilmiştir. Tablo: 2, aynı hastalara atropin enjeksiyonu ile birlikte peroral kalsiyum karbonat verilerek yapılan araştırmaya ait sonuçları içermektedir. Grafik bu iki durumu bir arada göstermektedir.

Tablo: 1 - Duodenum Ülserlerinde Kalsiyum Karbonatın
Mide Asiditesi Üzerine Etkisi (Klinik Ünite Olarak)

Vak'a No	Bazal	Oral Yolla Kalsiyum Karbonat Verildikten Sonra			
		30'	60'	90'	120'
1	41	34	80	84	69
2	28	22	87	81	60
3	30	28	74	77	43
4	45	39	67	69	57
5	46	30	75	71	51
6	34	32	64	67	49
7	23	25	83	73	44
8	21	14	81	79	68
9	37	29	69	74	50
10	43	43	79	70	47
11	48	34	67	71	58
12	44	42	100	87	64
13	32	30	82	78	60
14	17	16	57	54	39
15	50	32	78	80	58
16	38	21	68	73	43
17	43	41	58	61	44
18	28	12	54	72	41
19	34	22	71	68	54
20	29	14	67	69	43
21	57	14	67	94	43
22	41	40	98	97	71
23	20	38	95	71	80
24	33	12	72	64	33
25	29	23	67	70	41
26	40	13	70	76	22
27	44	30	74	81	40
28	37	35	88	73	45
29	38	28	84	75	46
30	46	24	70	60	49
31	29	36	75	59	38
32	41	22	71	68	40
33	38	28	67	62	54
34	31	30	63	66	31
35	44	24	67	74	44

Tablo: 2 - Duodenum Ülserlerinde Atropin Enjeksiyonundan
Sonra Kalsiyum Karbonatın Mide Asiditesi Üzerine Etkisi
(Klinik Ünite Olarak)

Vaka'a No	Bazal	Atropin Enjeksiyonu ve Oral Yolla Kal- siyum Karbonat Verildikten Sonra			
		30'	60'	90'	120'
1	32	26	65	70	43
2	29	21	70	55	60
3	32	30	64	62	48
4	42	26	53	58	38
5	27	22	66	66	44
6	40	29	51	67	42
7	20	10	72	71	57
8	30	24	74	59	40
9	35	27	50	60	47
10	32	24	44	53	50
11	34	25	70	54	51
12	30	20	51	66	68
13	54	22	54	64	40
14	48	30	71	62	44
15	28	12	60	67	54
16	32	21	48	41	38
17	37	23	42	52	43
18	47	22	69	58	51
19	35	24	64	55	39
20	42	29	78	75	70
21	46	31	60	76	50
22	40	11	68	61	54
23	45	30	50	70	52
24	31	24	56	45	38
25	30	20	59	65	53
26	21	18	34	41	45
27	45	19	55	54	40
28	28	12	38	36	34
29	58	14	58	63	43
30	29	15	41	51	30
31	59	38	73	65	52
32	34	27	59	56	47
33	44	34	65	60	51
34	47	36	71	73	49
35	40	22	65	65	59



Grafik: 1 - Duodenal Ülserli Hastalarda Kalsiyum Karbonatın, Yalnız Başına ve Atropinle Birlikte Kullanıldığı Hallerde, Mide Asid Sekresyonu Üzerine Etkisi

Bir haftadan kısa bir süre içersinde, aynı şartlar-
da ve aynı hastalarda alınan bazal asiditelerin ortalamaları
 $36,5 \pm 9,1$ ve $37,1 \pm 8,7$ klinik ünite olarak bulunmuştur.
Aradaki fark istatistiki yönden önemli değildir ($p > 0,05$).

Atropin kullanmaksızın oral yolla kalsiyum karbonat
verildikten yarım saat sonra alınan mide sekresyonundaki
ortalama asidite $27,5 \pm 9,2$ klinik ünite dir. Bu değer orta-
talama bazal asidite değerinden farklıdır ve fark önemlidir
($p < 0,05$). Bundan sonra mide asiditesinde bir yükselme
görülmektedir. Kalsiyum karbonat verildikten 60 dakika son-
ra ortalama mide asiditesi $73,9 \pm 10,9$ ve 90 dakika sonra

72,8 $\bar{+}$ 9,2 klinik ünite olarak bulunmuştur. Bu değerler ortalama bazal asidite ve 30 dakikadaki mide asidite değerlerinden önemli derecede farklıdır ($p < 0,05$). 60.dakika ile 90.dakikalarda tesbit edilen değerler arasındaki fark istatistik yönünden önemli değildir.

Kalsiyum karbonat verildikten 2 saat sonra yapılan değerlendirmelerde ortalama mide asiditesinin 49,1 $\bar{+}$ 12,2 ye düştüğü görülmüştür. Bu düşüş istatistik bakımından önemlidir ($p < 0,05$).

Bazal sekresiyon alındıktan sonra, atropin enjeksiyonu ile birlikte oral yolla kalsiyum karbonat verildikten yarım saat sonra mide asiditesi 23,4 $\bar{+}$ 5,8 klinik ünite olarak bulunmuştur. Bu değer ortalama bazal asidite değerinden istatistik bakımından farklıdır ($p < 0,05$). Bunu takiben mide asiditesinde bir yükselme görülmüştür. Atropin enjekte edip ve oral yolla kalsiyum karbonat verdikten 1 saat sonra ortalama mide asiditesi 59,1 $\bar{+}$ 11,2 ve 90 dakika sonra 59 $\bar{+}$ 9,6 klinik üniteye ulaşmıştır. Bu değerler ortalama bazal asidite ve 30 dakikadaki mide asidite değerlerinden farklıdır ve fark önemlidir ($p < 0,05$). Birbirleri arasındaki fark ise önemsizdir.

Atropin enjekte edip ve peroral kalsiyum karbonat verdikten 2 saat sonra ortalama mide asiditesi 47,7 $\bar{+}$ 8,1 klinik üniteye düşmüştür. Fark istatistik bakımından önemlidir ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

35 duodenal ülserli hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, mide asidite değerleri her şahısta iki kere tayin edilmiştir. Eşit şartlarda ve bir haftayı geçmeyen kısa bir

zaman içerisinde yapılan iki mide bazal asidite değerleri arasında önemli bir fark görülmemiştir. Bir defasında $36,1 \bar{+} 9,1$ klinik ünite olan ortalama bazal mide asidite değeri ikinci defa $37,1 \bar{+} 8,7$ klinik ünite olarak bulunmuştur. Aradaki fark önemsizdir ($p > 0,05$). Bu bulgumuz E. Lavin, et al.⁽¹⁰⁾ un çalışmasını destekler mahiyettedir.

Oral yolla kalsiyum karbonat verildikten sonraki ilk yarım saat içerisinde mide asiditesi ortalama $27,5 \bar{+} 9,2$ klinik üniteye düşmüştür. Aradaki fark önemlidir ($p < 0,05$). Diğer araştırmacılar da kalsiyum karbonatın nötralizasyon süresini ortalama 40 dakika olarak belirtmektedirler⁽¹¹⁾. Bu düşüşün kalsiyum karbonatın antiasid etkisiyle olabileceği kabul edilebilir. Ülserli hastalarda bu antiasidin alınmasından sonra duyulan rahatsızlık hissi de mide asiditesinde husule gelen bu nötralizasyonun bir neticesi olabilir. Nitekim R.Barreres⁽⁵⁾ ve J.Levant ve arkadaşları⁽¹²⁾ da yaptıkları çalışmalarda kalsiyum karbonatın bu erken nötralizasyon etkisini tesbit etmişlerdir.

Atropin enjekte ederek yaptığımız araştırmada kalsiyum karbonatın bu erken nötralizasyon etkisi daha barizdir. Ortalama $37,1 \bar{+} 8,7$ klinik ünite olan bazal asidite $23,4 \bar{+} 5,8$ klinik üniteye düşmüştür. Fark önemlidir ($p < 0,05$). Bu bulgu- antikolinergikler verilirse kalsiyum karbonatın nötralizasyon etkisinin daha fazla olacağını ileri süren araştırmacıları⁽¹¹⁾ desteklemektedir. Oral yolla kalsiyum karbonat verildikten 60 dakika ve 90 dakika sonra mide asiditesinde büyük bir artma görülmektedir. Bu artış 60 dakika sonra $73,9 \bar{+} 10,9$ klinik üniteye ve 90 dakika sonra $72,8 \bar{+} 9,2$ klinik üniteye varmaktadır. Bu farklar bazal

ve 30 dakikada alınan mide asid değerlerine göre önemli ($p < 0,05$) ve fakat birbirleri arasında önemsizdir ($p > 0,05$). Kalsiyum'un bu stimulan etkisini başka araştırmacılar da tesbit etmişlerdir^(6,7,8,9). Bu artışın kalsiyum karbonatın ilk yarım saat içerisinde meydana getirdiği antral nötralizasyonun bir neticesi olabileceğini düşünen otörler, buna acid rebound-asidin geri tepiş fenomeni ismini vermişlerdir⁽¹¹⁾. Yalnız, mide asiditesini nötralize eden ve kalsiyum ihtiva etmeyen diğer antiasidler, aliminyum-magnesium hidroksid⁽¹³⁾, sodium bikarbonat^(14,15) ve magnesium hidroksid⁽¹⁴⁾ mide asid sekresyonunu stimüle etmiyorlar. Bu müşahadeler, oral yolla verilen kalsiyum karbonatın mide asiditesini stimüle etmesinin acid rebound fenomeni ile izahının mümkün olmadığına, kalsiyumun özel bir sekretuar etkisinin bulunduğu işaretidir.

Kalsiyumun mide asiditesini stimüle etme mekanizması, çeşitli araştırmaların konusu olmuştur. Bazı araştırmacıların, kalsiyumun, etkisini kolinerjik bir yolla icra etmekte olduğunu iddia etmelerine karşı^(3,4,7). Bazı araştırmacılar da, İ.V. kalsiyum enjeksiyonunun vagotomili hastalarda asid sekresyonunu stimüle ettiğini saptamışlardır^(17,18). Böylece, kalsiyumun, mide asiditesini stimüle etme etkisinde preganglionik kolinerjik liflerin önemli bir rolü olmadığını iddia etmişlerdir. Bu çalışmada da atropin verildikten sonra, kalsiyum karbonatın erken nötralizasyon etkisi bariz bir şekilde görülmüştür. Atropinin mide sekresyonunu inhibe ettiği düşünülürse, bir antiasid olan kalsiyum karbonatın mide asiditesini nötralizasyon etkisinde, atropinsiz durumlara göre fazla olacağı belirgindir. Bu erken nötralizasyon fazından sonra, atropine rağmen, mide asid sekres-

yonunda önemli bir artma olmakta, kalsiyumun mide asiditesini stimüle etme etkisi ortadan kalkmamaktadır. Diğer bir kısım araştırmacı ise^(2,12,16) bu etkinin gastrin üzerinden olduğu kanaatinde dirler. Passiro ve Basso^(17,18) kalsiyumun mide asiditesini stimüle etmesi için, antruma ihtiyaç olmadığını deneysel olarak göstermişlerdir. Yalnız bu, gastrinin ekstragastrik olarak da husule gelmediğini belirlemez.

Kalsiyum, bu etkisini, belki de, ekstra gastrik gastrin ifraz ettirerek veya parietal hücrelere direkt tesir ederek meydana getirmektedir. Bütün bunların aydınlanması geniş çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Halen üzerinde durmamız gereken hususlar şunlardır:

a. Ülser tedavisinde, kalsiyum karbonat kullanıldığında, ülserin iyileşmesi gecikiyor mu ?

b. İntraktabl ülserlerin gelişmesinde kalsiyum karbonat sorumludur ?

Bu araştırmamızın ve bundan evvelki çalışmaların ışığı altında edinilen kanaat, duodenum ülserlerinin tedavisinde kalsiyumlu antiasidlerin sakıncalı olabileceği merkezindedir. Kesin yargıya ancak, bir seri hastalarda kalsiyumlu antiasidler, diğer bir seride kalsiyumsuz antiasidler kullanılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırıldıktan sonra varılabilir.

SONUÇLAR

1. Duodenal ülserli hastalarda, eşit şartlarda ve bir kaç gün arayla tayin edilen ortalama bazal mide asiditeleri arasındaki fark önemli değildir.

2. Oral yolla kalsiyum karbonat verildikten 30 dakika sonra, mide asiditesinde önemli bir düşme husule geliyor. Bu düşüş atropinize edilenlerde daha fazla oluyor.

3. Oral yolla kalsiyum karbonat verilmişinden 60 dakika sonra, mide asiditesi önemli derecede artıyor ve bu artış 90 dakika sonraya kadar devam ediyor. İkinci saatte mide asiditesinde düşme başlıyor. Fakat halen bazal değerlerden önemli derecede yüksekte bulunuyor. Atropin verilen hastalarda da kalsiyumun bu stimulan etkisi daha düşük seviyede olmakla beraber aynen gözüküyor.

4. Kalsiyumun mide asiditesini stimüle etkisinin pre-ganglionik kolinerjik lifler vasıtasıyla olmadığı izlenimi alınmıştır.

5. Ülserli hastaların tedavisinde kalsiyumlu antiasidlerin kullanılmasının sakıncalı olduğu kanısı doğmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dragstedt, L.R., Owens, F.M.: *Supradiaphragmatic section on the vagus nerves in the treatment of duodenal ulcer. Proc. Soc. For. Exp. Bio. and medicine* 53, 152, 1943
2. Ganong, W.F.: *Review of medical physiology. 7 th edit Lange medical publ. Calif. 1975, pp. 355-377*
3. Koçak, N.: *Düodenum ülserlerinin tedavisinde vagotomi. Ankara Ün. D. Bakır Tıp Fak. Yayın No. 2. Diyarbakır Tıp Fak. Matbaası. 1972, pp. 77-78*

4. Fortran, J.S., S.G. Morawski, C.T. Richardson: *In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. N.Eng.J.med. 288: 923-928, 1973*
5. Barreras, R.F.: *The carbonate affair-is calcium indictable. N.Eng.J.J. medicine. 289: 587, 1973*
6. Barreras, R.F.: *Calcium and gastric secretion. Gastroenterology 64: 1168-1184, 1973*
7. Murphy, D.L., H. Goldstein, J.D. Böyle: *Hypercalcemia and gastric secretion in man. J.appl.phys. 21: 1607-1610, 1966*
8. Smallwood, R.A.: *Effect of intravenous calcium administration on gastric secretion of acid and pepsin in man. Gut. 8: 592-598, 1967*
9. Barreras, R.F., Donaldson, R.M.: *Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion, Gastroenterology. 52: 670-675, 1967*
10. Levin, E. et al.: *A simple measure of gastric secretion in man, comparison of one hour basal secretion, histamin secretion and twelve hour nocturnal gastric secretion, Gastroenterology. 19: 88-98, 1951*
11. Menteş, N.K.: *İlaç tedavisi. Mide ve hastalıkları 2. kitap, Ege Üniversitesi Matbaası, Bornova, 1967 pp.452-491*
12. Levant, J.A. Walsh, J.H., Isenberg, C.I.: *Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man. N.Eng.J.Med. 289: 555-558, 1973*

13. Fordtran, J.S.: Acid rebound, *N.Eng.J.Med.* 279:900-905, 1968
14. Barreras, R.F.: Acid secretion after calcium carbonate in patients with duodenal ulcer. *N.Eng.J.Med.* 282: 1402-1405, 1970
15. Reeder, D.D., J.L. Conlee, J.C. Thompson: Changes in gastric secretion and serum gastrin concentration in duodenal ulcer patients after oral calcium antacid. *Gastrointestinal hormones. Edit. Demling, L. Stuttgart, Georg Thieme verlag, 1972, pp. 19-22*
16. Trudeau, W.L., McGuigan, J.E.: Effects of calcium on serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrom. *N.Eng.J.Med.* 281:862-866, 1969
17. Basso, N., Passiro, E.M.: Calcium stimulated gastric acid secretion in the Zollinger-Ellison syndrome *Arch.Surg.* 101: 399-402, 1970
18. Passiro, E.M., Basso, N. et al.: Calcium et secretion gastrique chez l'homme *Biol Gastroenterol*, 4: 339-344, 1971