

TÜTÜN VEYA SAĞLIK (Tobacco or Health) Sigara İçmek Milyonların Ölümü Demektir (Smoking spells death for millions)

YAZAN
KEİTH BALL

ÇEVİREN
OSMAN ÖZBAŞ

Bugün, Dünyanın birçok ülkesinde üretilen ve Ulusların ekonomilerinde oldukça önemli bir yer tutan tütünün çeşitli yollarla (sigara, puro ve çiğneme gibi) geniş oranda tüketiminin insan sağlığı üzerinde öldürücü etki yaptığı açık bir gerçektir. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) konu üzerinde ısrarla durmuş, gerekli araştırmaların yapılması, sonuçların yayınlanması ve zararlarının önlenmesi için özel bir grup oluşturmuş ve geniş bir kampanya açmıştır. Bu kampanyaya birçok ülkenin yanı sıra Türkiye'de katılmıştır. Bu vesile ile memleketimizdeki «Sigaranın Zararlarından Korunma» çalışmalarını başlatan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Sayın Bülent AKAR-CALI'ya şükranlarımızı belirtmek isteriz.

Türk Eczacıları Birliği de bu kampanyaya katkıda bulunmuştur. Odamız da bu kampanyaya yardımcı olabilmek amacıyla Keith Ball (1) tarafından kaleme alınıp Dünya Sağlık Örgütünce (2) yayınlanan ve Osman ÖZBAŞ (3) tarafından Türkçe'ye çevrilen «Tütün veya Sağlık» adlı makalenin Bültenimizde yayınlanmasında fayda ummuştur.

S.E.O.B.

Sigara, bulaşıcı olmayan hastalıkların muhtemelen yegâne en büyük nedeni olup, acil önlem alınmazsa bu hastalıkların dünyada yaygınlaşma ihtimalini yükseltir. Her yıl, sigara içmenin yeni tehlike-

- (1) Keith Ball : Londra'da Middlese Okul Hastanesinde Koruyucu Hekimlik ve Kardiyoloji Bölümü Kıdemli Öğretim Üyesi.
- (2) World Health Form Vol. 7, No: 3, 211-231 (1986)
- (3) Osman Özbaş : Ziraat Yüksek Mühendisi (Fitopatoloji Mütchassısı)

leri görülmektedir. Yeni araştırmalar, pasif sigara içmenin tehlikelerini, düşük katranlı sigaraların yüksek katranlılara nazaran avantajının fazla olmadığını ve sigaranın üreme sistemi üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmaya yardımcı olmaktadır. Akciğer kanserinden ölüm oranları, bazı batı ülkelerinde düşmekte, fakat Çin, Doğu Avrupa, Rusya ve muhtemelen Hint alt kıtasında hızla artmakta olup, gelecek yüzyılın başlarında Dünyanın bu ülkelerinde öncekinden çok daha fazla kanser vakası ile karşılaşılma ihtimali görülmektedir. Daha sonra, şimdi sigara içilmeye başlanan bir çok kalkınmakta olan ülkeye yayılacaktır. Sigara içme ile ilişkili olan kalp-damar ve kronik akciğer hastalıkları da buna ilave olacaktır. Sağlık eğitiminin yaygınlaştırılması gereklidir. Fakat, özellikle kalkınmakta olan ülkelerde tütün şirketlerinin faaliyetlerinin engellenmesi için alınacak politik önlemlere öncelik verilmelidir.

Tütün, nükleer harp, kıtlık veya salgından sonra, dünyada insanların sağlığını tehdit eden yegâne en büyük tehlikedir. Her yıl bir milyon civarında akciğer kanseri görülmekte olup, 2000 yılına doğru bu rakam iki milyonu bulacaktır. Sigara içmenin neden olduğu kronik kalp ve kronik akciğer hastalıkları da artacaktır. Şimdi her ne kadar İngiltere'de ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gençlerde akciğer kanseri oranı azalmaktaysa da Çin, Rusya, Batı Avrupa Ülkeleri ve özellikle kalkınmakta olan ülkeler gibi bir çok ülkede sigara içmenin yaygınlaşması (şimdiden önlem alınmazda) gelecek yüzyılın başlarında tütünle ilgili hastalıkların dünyada yaygınlaşacağını göstermektedir.

Tütünle ilgili bir çok hastalığın kuluçka devresinin uzun olması, tehlikenin ne kadar büyük olduğunun ortaya çıkmasını önlemektedir. Toplumda sigara içilmeye başlanmasından itibaren sigara ile ilgili ölümlerin yaygın durumu gelmesi için yarım yüzyıl geçmelidir. Akciğer kanseri ve kronik akciğer hastalıkları bir çok ülkede sigara ile ilgili başlıca hastalıklar olurken, kalp ve damar hastalığının endüstrileşmiş ülkelerde en önemli olarak kalması muhtemeldir. Bir çok insanın tutulduğu bu dertten sakınmak için şimdi devletler acil önlemler almalıdır.

Tütün cenaze çanı çalıyor Akciğer kanseri

Akciğer kanseri tütünle ilgili kanserlerin en önemlisidir. 15-45 yıl arasında sigara içenlerde akciğer kanserinin üç kat artması, yıllık akciğer kanseri vakasını 100 katına kadar yükseltebilir. Altmış yaşında akciğer kanseri riski, sigara içmeye 15 yaşında başla-

yanda, 20 yaşından sonra başlayana göre çok daha fazladır. Her ne kadar çok sayıda insan sigara içme yüzünden erken ölecekse de bir çok kakılmakta olan ülkede olduğu gibi şimdi gençlerin sigara içmesinin arttığı yerlerde 4 Oveya 50 yıl içinde akciğer kanserinin yaygınlaşması kaçınılmazdır. Bir çok batı ülkesinde, geçen 30 yıl içinde katran seviyesindeki bariz azalmanın akciğer kanserinde meydana gelen ölümleri biraz azalttığını göstermektedir. Fakat sigara içme ile ilgili diğer hastalıklarda azalma olmamıştır. Bununla birlikte, Çin dahil kalkınmakta olan bir çok ülkede, Rusya ve doğu Avrupa ülkelerinde katran seviyesi yüksektir. İtalya'da 1920 ve 1940 arasında sigara satışları hızla artmıştır; 45-54 yaş arasındaki erkeklerde akciğer kanserinden ölüm oranı, kalkınmakta olan ülkelerde en yüksek olup, 21. yüzyılın ilk 20 yılında akciğer kanserinin önemli derecede yaygınlaşması beklenebilir. 1968 yılından 45-54 yaş arasındaki erkeklerde akciğer kanseri oranı Yugoslavya'da % 162, Polonya'da % 129 ve Macaristan'da % 100 artmıştır. Rusya'da, 1970 ve 1980 yılları arasında akciğer kanserinden ölüm oranı % 55 artmıştır. Aksine, 1968'den beri 45-54 yaş arasındaki erkeklerde akciğer kanserinden ölüm oranı, İngiltere, halâ dünyada en yüksek olduğu ülkelerden biri ise de İskoçya'da % 49, İngiltere'de ve Galler'de % 40 ve Kuzey İrlanda'da % 35 azalmıştır.

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda yaygın olan göğüs kanserinin peşinden gelmekte olup, bir çok batı ülkesinde kadınlarda erkeklere nazaran daha hızlı bir artış göstermektedir. Tütün firmalarının kadınları sigara içmeye ikna etme gayretleri, acımasız bir kandırımadır.

Sigarayı bırakmanın faydaları, batı Avrupa'da yeni olarak 7000 kişi üzerinde yapılan bir çalışma ile doğrulanmıştır. Yirmi yıldan az sigara içtikten sonra, 10 yıl süreyle sigarayı bırakanların akciğer kanserine yakalanma riski, hemen hemen hiç sigara içmemişler kadardır.

Diğer kanserler

Sigara içmek erkeklerde idrar torbası kanseri riskini iki kat, kadınlarda ise daha fazla artırır. Pek çok ülkede yapılan çalışmalar, pankreas kanserinin artışının nedenini sigara içmek olduğunu göstermiştir. Pipo ve puro içenlerde akciğer kanserine yakalanma riski, sigara içenlere nazaran çok az ise de ağız, gırtlak veya yemek borusu kanserine yakalanma riski sigara içenler kadar fazladır. Sigara ve alkol kullanıldığında bu kanserlerden birine yakalanma riski daha da yükselir.

Kalp-damar hastalıkları

İngiliz doktorlarının yaptığı bir çalışmada, kalp-damar hastalıklarından meydana gelen ölümlerin hemen hemen yarısının sigara içmek yüzünden olduğunu ve çoğunun nedeninin koroner kalp hastalığı olduğu görülmüştür. Yaşı 45'in altında olan erkeklerde, koroner kalp hastalığından olan ölümlerin en az % 80'ni sigara içmekten ileri gelebilir. Sigara içmek ani ölüm riskini önemli derecede artırır. Kırk yaşının altında olup, koroner rahatsızlık geçirmiş olan 45 İngiliz askerinden 42'si günde ortalama 28 sigara içiyordu. Yaşları 40-59 olan yaklaşık 8000 erkek üzerinde İngilizlerin yaptığı bir çalışmada, sigara içenlerin hiç içmemiş olanlara nazaran kalp hastalığına yakalanma riskinin üç katı fazla bulunmuştur. Düşük, orta ve yüksek tansiyonlu 17.000 hasta üzerinde yapılan, kontrollü ilaçlı bir denemede, sigara içenlerde beyin kanaması ve koroner kalp hastalığının içmeyenlerden çok daha fazla olduğu görülmüştür. Sigarayı bırakan yüksek tansiyonlu hastaların tansiyon düşürücü ilaç kullananlardan daha iyi olduğu kanısına varılmıştır. Miyokard enfarktüsünden sonra sigaranın bırakılmasının etkileri üzerinde yapılan 12 çalışma enfarktüsün % 50'ye kadar azaldığını göstermiştir; Koroner kalp hastalığı olanlarda sigarayı bırakmanın yegâne en etkili husus olduğu kabul edilmektedir. Doll ve Peto'nun çalışmasına göre sigarayı bırakan 55 yaşın altındaki kimselerde, 5 yıl içinde kalp sektesinden ölüm riski sigara içmeye devam edenlere nazaran yarı yarıyadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, 1983 yılında, Genel Cerrahlar sigara içmenin koroner kalp hastalığının bilinen en önemli risk faktörü olduğunu söylemiş olup, Amerikan Kalp Derneği, Amerika Birleşik Devletlerinde sigara içmenin erken ölümlerin en önemli nedeni olduğunu kabul etmektedir.

Diğer damar hastalıkları

Sigaranın koroner kalp hastalıklarında olduğu gibi Periferik damar hastalığı ve abdominal aneurysm üzerinde de etkili olduğu tespit edilmiş, Atherosklerolik aneurysm'den ölümlerin sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazla olduğu görülmüştür. İngiltere ve Gallerde son 15 yıl içinde aortik aneurysm'li 35-44 yaşındaki erkeklerde ölümden önemli düşme görülmekte olup bu da bu yaşlarda koroner kalp hastalığı, akciğer kanseri ve kronik bronşitten meydana gelen ölüm oranlarını düşüğünü yansıtmaktadır. Periferik damar hastalığı olanlar, sigarayı bıraktığında görünüş bakımından iyi duruma gelirler.

Yüksek tansiyona neden olan böbrek damarı daralması da sigara içme ile ilişkilidir. Yüksek subaraknoid kanama riski sigara içenlerde, özellikle doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda vardır : Doğum kontrol hapı kullanan, sigara içen kadınlar ile ilgili bir çalışma hiç sigara içmeyenlere nazaran bu riski 22 kat daha fazla taşıdıklarını göstermiştir.

Kronik akciğer hastalığı

Sigara içmek bu hastalığın en önemli nedeni olup, özellikle hava kirliliği olan yerlerde veya tozlu iş yerinde çalışanlarda görülür. Solunum güclüğü sigara içen gençlerde artar ve ergin olduklarında çoğunun solunum yollarında patolojik değişimler olmuştur. 405 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada öksürük, balgam ve nefes darlığının sigara içmek ile yakın ilişkili olduğu; iki yıl günde bir kaç sigaradan fazla sigara içildikten sonra solunum güclüğü emareleri gösterdikleri ortaya konmuştur. Önemli arazlar 40-50 yıl sigara içildikten sonra ortaya çıkar. Soluk verme hacminde düşme oranı sigara içenlerde, içmeyen veya sigarayı bırakanlardan çok daha fazladır.

Üreme sağlığı

Sigara içmenin üreme sağlığı üzerinde çok etkileri vardır. Hamilelikte sigara içen kadınlarda ölü bebek doğurma riski artar ve çocukları 11 yaşına kadar beden ve zekâ bakımından geç gelişirler. Sigara içen kadınlarda üretkenlikte azalma olabilir : Bir çalışmada doğum kontrol hapını kullanmasını bıraktıktan 5 yıl sonra günde 20 sigaradan fazla içen kadınların % 10.7'si çocuk sahibi olamazken, sigara içmeyenlerin % 5.4'ü çocuk sahibi olamamıştır.

Diğer bir çalışmada, sigaranın erkeklerde iktidarsızlığı arttırdığı bulunmuş olup bu da erkek üreme organındaki damarlarda damar sertliği meydana gelmesinden ileri gelmektedir. Bazı çalışmalar sigara içmenin spermaların sayısını ve hareket kabiliyetini azaltabildiğini göstermiştir.

Sigara içmenin erken menopoza neden olduğu da görülmüştür. Bu osteoporoz (kemiklerde boşluklar oluşması) ve rahim kanseri riskini arttıran nöstrojen hormonu seviyesinin azalmasından ileri gelmektedir.

Bir çok ülkede sigara içen kadınların sayısının artması sigara ile ilgili hastalıkların oranının artmasına yol açmıştır. Elli yaşın altında olup miyokard enfarktüsü geçirmiş ve çok sigara içmeye devam eden kadınlarda enfarktüsün tekrarlama riski içmeyenlere nazaran beş kat fazladır.

Düşük katranlı sigaralar

Katran seviyesinin (her sigarada 10-15 mg'ın altında) önemli derecede azaltılmasının büyük faydaları olduğuna dair fazla bir delil yoktur. Sigara içenlerin az miktardaki katranlı dumanı daha çok içeri çekerek telafi ettikleri kesin olarak tesbit edilmiştir. Ayrıca, içen tarafından çekilen katran ve nikotin miktarı, makine ile ölçülenden çok daha fazladır. Karbon monoksit, akrolein, azot oksitleri ve diğer maddelerin fazla alınması özellikle koroner kalp hastalığı olmak üzere bazı hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Sigara başına 10 mg'dan daha az katran ihtiva eden sigara içen gençlerde öksürük ve balgam, içmeyenlerden çok daha fazla olup, görülen zarar 10-18 mg katran ihtiva eden sigara içen gençlerde görülen zarardan pek farklı değildir.

Pasif sigara içme

Anne ve babası sigara içen çocuklar (özellikle bir yaşında), içmeyenlere nazaran daha fazla öksürmekte olup bronşit ve zatürreye yakalanmaları ihtimali daha fazladır. Bu klinik bulgular, 11-16 yaşlarında 569 çocukta tükürükteki nikotin seviyesinin anne ve babası sigara içenlerde, içmeyenlere nazaran hemen hemen 8 kat fazla olmasıyla desteklenmiştir. Bu da yılda 80 sigara içmeye eşit olarak kabul edilmiştir.

Pasif sigara içmenin, akciğer kanseri riski ile ilgili çalışmalar, Milletlerarası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yeni olarak gözden geçirilmiş olup, kesin sonuç aşamasında olmamakla birlikte pasif sigara içmenin biraz kanser riski meydana getirdiği kabul edilmektedir. Repace, pasif sigara içmenin sağlık bakımından risklerinin, boğulma veya kazaaen düşmelerdeki ölüm riskleri ile mukayese edilebilecek durumda olduğunu, gebelik, doğum, düşük yapma ve ateşli silahlar kazasındaki ölüm riskinden çok daha fazla olduğunu kabul etmektedir. Repace, çalışılan yerlerde sigara dumanının müsaade edilebilir seviyede olabilmesi için uygulanamayacak derecede habalandırma veya çok masraflı hava temizleme ekipmanının gerekli olacağı kanısına da varmıştır. İşyerlerinde sigara içen ve içmeyenlerin tamamen ayrılması veya sigara içmenin yasaklanması yegâne pratik önlemdir. İnsanların çoğu sigara dumanının sağlığa olan zararından ziyade gözler ve boğazda yaptığı yanmadan ve kokusundan şikâyet ederler.

Kalkınmakta olan ülkeler

Kalkınmakta olan ülkelerde sigaranın neden olduğu hastalıkların riski endişe verecek şekilde artmaktadır. Üçüncü Dünya Ülkeleri-

nin çoğunda erkeklerin yarısından çoğu tütün içmekte olup bu nedenle çoğu erken ölecektir. Bangladeş, Hindistan, Malezya ve Nepal hariç halen az miktarda kadın tütün içmektedir.

Akciğer kanseri Hindistan, Malezya ve Pakistan'da yaygın üç kanserden biri olup Zimbabwede hem zenci hem de beyazlarda yaygındır. Ağız kanseri bütün kanserlerin üçte birini oluşturduğu Bangladeş, Hindistan, Pakistan ve Sri Lanka'da en yaygındır. Güney ve Güneydoğu Asya'da her yıl 100.000'den fazla ağız kanseri vakası görülmekte olup, yaşama şansları çok azdır. Tütün çiğnemek bunun en önemli nedenidir. Son yıllarda Batı ülkelerinde de dumansız tütün kullanılması, yani tütün çiğneme görülmeye başlamış olup tehlikeli bir husustur. Gelişmekte olan bazı ülkelerde yaygın beslenme bozukluğunda kaynaklanan ve bulaşıcı hastalıklar eradike edilmeden önce tütünle ilgili hastalıklar yaygınlaşmaya başlamıştır.

Sigara ile savaş

Sigarayı bırakma kampanyasında sağlık personeli önemli bir rol oynayacağından iyi bir örnek olabilirler. Doktorlarda sigara içme oranının hızla azaldığı Yeni Zelanda, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletlerinde halkta da sigara içme oranının azaldığı görülmüştür. Kaliforniya'da doktorlarda sigara içme oranı 1950 yılında % 53 iken 1980'de % 10 civarına inmiştir. Fakat bir çok ülkede doktorların yarısından fazlası sigara içmekte olup hem sağlıklarına zarar vermekte hem de kötü örnek olmaktadır. Sigara içme oranının azaldığı bu ülkelerde insiyatif genellikle tıbbın elindedir. Avustralya, Sudan, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve İskandinav ülkelerinde tıbbın sigaranın sağlığa zararları hakkında devlete bilgi vererek etki altına aldığı görülmektedir.

Sigara ile savaş da etkin bir plan hazırlamak için, özellikle doktorlar ve diğer sağlık personeli olmak üzere sigara içenlerin sürveyi yapılmalıdır. Sigara içilmemesi hastane ve sağlık kuruluşlarında örnek olmalıdır.

Tütün şirketleri reklam için ve sigaranın zararlarının gittikçe ortaya çıkmasına karşı önlem olarak yılda 2 milyar Amerikan Doları harcamaktadırlar. Sigara reklamlarının (özellikle gençlerde) sigaranın sağlığa olan zararları hakkında bilinçlendirilmeyi önleme eğiliminde olması nedeniyle böyle reklamlar yasaklanmalıdır. Sigara paketlerinin üzerine sağlıkla ilgili uyarılar yazılmalı ve yazılış şekli zaman zaman değiştirilmeli ve tüketimi azaltan etkili bir yol olduğundan, sigaraya konan vergi tedricen arttırılmalıdır.

Histamin ve H₂ - Reseptör Antagonistleri

Doç. Dr. Kuddusi CENGİZ

Doç. Dr. Muhlise ALVUR

Dr. Aykut C. Aykın

HİSTAMİN VE H₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ :

HİSTAMİN : Vücutta önemli bir vasonöromediatör olan Histamin yerleştiği yapılara göre başlıca 3 gruba ayrılabilir;

1) **MAST HÜCRELER** : Mast hücresi ve bazofil lökositlerde Histamin hepari nile bağlı ve inaktif olarak bulunur. Bu hücreler en çok cilt, mide-barsak ve solunum yolları mukozası ve seröz membranlarda, yani vücudun iç ve dış çevre ile temasta olan tabakalarında bulunur. Ayrıca kemik iliği ve lenfoid dokuda da bulunur. Böylece Mast hücreleri çevrede ngelen immünolojik etkilere karşı ilk savunma hattını yaparlar. Her bir Mast hücresinin dış yüzünde 100-500 bin Ig E'nin Fc kısmına özgü glikoprotein reseptörü vardır ve bir allerjik madde ile karşılaşıldığında IgE moleküllerle agrege olur. Histamin ve diğer maddelerin salınımı ve degramülasyon aniiden başlar.

2) **SİNİR SİSTEMİ** : SSS'nin bazı nöronlarında nöramediatör olarak kullanılan Histamin'in yapımı ve depolanması olur. Bu nöronlar en çok hypothalmus'ta yerleşirler.

3) **DIĞER HÜCRELER** : Mide mukozasında histamin yapıp depolayarak parietal hücrelerden asit sekresyonunu etkileyen nöroelto-dermal kaynaklı «APUD (Amin precursor uptake and decarboxylati-ton) Sistem» hücreleri mevcuttur.

HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ : Histamin'in başlıca H₁ ve H₂ olmak üzere 2 tip reseptörü bulunmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan Klasik Antihistaminiklerin, histaminin bazı etkilerini bloklarken diğer bazı-

Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları (K.C., A.C.A) ve Bi-yokimya (M.A) Bölümü Samsun.

larını bloklamaması ikinci bir histami nreseptörünün varlığını düşündürmüştür. Nihayet 1972'de H₂ reseptör blokerlerinin bulunması bunu kesinleştirmiştir.

Damar yatağı ve kalpte hem H₁ hemde H₂ reseptörler bulunur ve H₁ uyarımı vasokonstrüksiyon, H₂ uyarımı ise vasodilatasyon yapar. Trakeobransial ağaçtaki H₁ reseptörleri ise bronkokonstrüksiyon, H₂ reseptörlerde bronkodilatasyon yaparlar, insanda solunum yollarında H₁ reseptörler baskındır. SSS'deki bazı nöronlarda H₁ ve veya H₂ reseptörleri bulunur. Buna karşın barsak düz kaslarında yalnız H₁ midenin parietal hücreleri ile uterusu yalnız H₂ reseptörleri bulunur.

Histamin H₂ reseptörleri ile oluşan etkilerinde adenil siklazın aktive olduğu ve hücre için CAMR düzeyinin arttığı saptanmıştır. İnsanda H₂ reseptörleri en duyarlı hücreler parietal hücrelerdir ve çok küçük miktardaki histaminle bile asit ve pepsin salınımı artar.

Mide mukozasında bulunan Histaminositler midenin asit salgılayan parietal hücrelere yakındır. Bir teoriye göre, asit salınımına neden olan vagal uyarılarda açığa çıkan asetilkolin Gastrin ve benzerinde Histaminositler aracılığıyla etki gösterdiklerini iddia eder.

HİSTAMİN H₂ RESEPTÖR BLOKÖRLERİ : İlk kez 1972'de Black yeni bir tip histemin antagonisti olan Brimomid'i tanımladı ve H₁ den farklı yapıda bir H₂ reseptörünün bulunduğunu gösterdi. 1 yıl sonra da Cimetidine geliştirildi.

H₂ reseptör antagonistlerinin histamin üzerine başlıca 4 tür etkisi mevcuttur;

- 1) H₂ reseptör için kompetitif antagonizm
- 2) CAMP oluşumunun inhibisyonu
- 3) Mukozal kan akımının azalması
- 4) Histaimn metabolizmasının değiştirilmesidir

H₂ reseptör antagonistleri mide mukozasında;

- 1) Midenin bazal ve uyarılmış asit salınımını inhibe ederler.
- 2) Sodyumun mukozadan lümene, H⁺'in ise lümeden mukozaya geçişine engel olurlar.
- 3) Mukozal harabiyet oluşmasında mukozal kan akımının azalmasını önler.
- 4) Simetidin'in mukozal hücrelerde direk koruyucu etkisi vardır.

Histamin H₂ reseptörlerini spesifik olarak antagonize eden bileşikler Burimomid, Metiamid ve Cimetidin'e asit outpuçunda hem salgı rolünü hemde asit konsantrasyonu bakımından inhibisyon ya-

parlar. Bunlardan ilk ikisi yan etkileri nedeniyle kullanılmazken Simetidin Peptik ülser, Zollinger-Ellisor Sendromu, akut gastrik mukozal lezyonlar ve peptik özefajitte yaygın olarak kullanılmıştır. Asit ve daha az olmak üzere Pepsin salınımı da Cimetidine tarafından bloklanır. Cimetidin'in Stress ülserlerindeki etkilerine ait değişik yayınlar mevcuttur. Safraya bağlı mide mukozal harabiyetinde de H_2 reseptör blokerlerinin etkinliği tartışmalıdır.

Histaminin H_2 reseptörlerine karşı, histamin ile kompetisyona giren H_2 reseptör blokerleri yapıca Histamine benzerler; imidozal grubu içerirler ve buna bağlı nispeten uzun bir yan zincirleri mevcuttur. H_2 reseptör blokerleri sadece histamine bağlı asit salınımı değil, diğer etkenlere bağlı asit salgısında (vagal uyarı, kafein v.s) bloklar. Bu gözlem, vagal stimülasyon ve gastrin gibi çeşitli etkenlerin, midenin asit salgılayan parietal hücrelerini uarmaları sırasında, mukozadan endojen histamin ile etkileştikleri görüşünü doğrular. H_2 reseptör blokerleri Parietal hücrelerden salınan «İntrensek Faktör» miktarını da azaltırlar, fakat bu faktörün normalde gerekli olandan çok fazla salınması ve bu ilaçların kısa süreli kullanımı nedeniyle bu ilaçlar Vit B₁₂ eksikliği yapmazlar.

CİMETİDİNE : İlk piyasaya sunulan H_2 reseptör antagonisti olan Cimetidine oral ve parenteral kullanılabilir. Histamin, penta-gastrin, kafein ve yiyeceklerle uyarılmış olan gastrik asit sekresyonunu spesifik olarak önler. Pekçok klinik çalışmalarla duodenal ve gastrik ülserle akut gastrointestinal kanamalarda yararı gösterilmiştir.

Simetidin oral verildiğinde özellikle proksimal ince barsaktan absorbe edilir ve maksimal kan düzeyine 60-90 dakikada ulaşır, yarı ömrü 123 ± 12 dakikadır. Eliminasyon asıl olarak idrarla olur. Oral olarak 3-4 X 30 mg dozda verilir, intravenöz enjeksiyonda % 0-25 daha az kullanılabilir. İntarvenöz enjeksiyondan sonra % 98'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Çeşitli araştırmalarda simetidin'in asil etkisinin mukozal koruyucu etkisi mi yoksa azalmış asit sekresyonuna mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Asit salınımını inhibe edici dozu 50 mg/kg dir. Bunun altındaki dozlarda da stress ülserlerine karşı mukozayı koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu etki H^+ iyon geri emiliminin azalması, transmukozal potansiyel farkın azalmasının önlenmesi, Na ve K iyonlarının ve protein kaybının azalması mukozal lezyonlarda azalma gibi parametrelerle gösterilmiştir.

İlk üretime çıkarılışından bu yana Cimetidine üzerinde çok çeşitli araştırmalar yapılmış, yan etkileri üzerinde yoğun tartışmalar

yapılmıştır. İlk yapılan çalışmalarda baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, diare kabızlık ve kas ağrıları gözlenmiş daha sonraki çalışmalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri irdelenmiştir. Simetidin'in hastalarda SGOT seviyelerini orta derecede yükselttiği renal fonksiyonları bozabildiği ayrıca normal kişilerde glikoz tolerans testini bozabildiği bildirilmiştir. Bazı hastalarda hiperglisemi ve non ketotik hiperosmolar komaya yol açarken diğer bazı vakalarda pankreatit ve paralitik ileus bildirilmiştir. Renal fonksiyonları etkileyerek kreatinin klirensini bozabileceği ya da renal fonksiyonları etkilemeden plazma kreatinin düzeyini artırabileceği de bildirilen yan etkiler arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Avella, J., Binden, H.J., Madsen, J.E., Askenase, P.W. : Effect of histamine H₂ receptor antagonists on delayed hypersensitivity. *Lancet* 1 (8076) : 624-6, 1978.
2. Bailey, R.J., et al : A controlled trial of H₂ receptor antagonists in prophylaxis of bleeding from gastrointestinal erosions in fulminant hepatic failure. *Gut* 17 : 389, 1976.
3. Bevins, B.A. : Clinical failure with cimetidine. *Surgery* 88 : 417, 1980.
4. Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ, et al : Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. A multicenter, doubleblind study. *Gastroenterology* 1978; 74 (part 2) : 380-388.
5. Black, W.J. : Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature* 236 : 385, 1972.
6. Bommelaer, G., Guth, D.H. : Protection by H₂ receptor antagonists, and prostaglandins against gastric mucosal disruption in the rat. *Gastroenterology* 77 : 303-8, 1979.
7. Brimblecombe, R.W. : Cimetidine : A Nonthiourea H₂ receptor antagonists. *J. Int. Med. Res.* 3 : 86, 1975.
8. Cheung, L.Y. : Is histamine a mediator in the bile induced gastric mucosal injury? *J. Surg. Res.* 24 : 272, 1978.
9. Clayman, C.B. : Evaluation of cimetidine (Tagamet). *J.A.M.A.* 286 : 1289, 1977.
10. Delaney, J.P., et al. : Cimetidine and gastric bloodflow. *Surgery* 84 (2) : 190-3, 1978.
11. Eastwood, G.L. : Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* 68 : 1456, 1975.
12. Feldman, M. : Histamine H₂ receptor antagonists. *Adv. Int. Med.* 221 : 1, 1978.
13. Greffths, R., Lee, R.M., Taylor, C. : Kinetics of cimetidine in man and experimental animals. *Proceedings of the second international Symposium on histamine H₂ receptors antagonist. Excerpta Medica*, 38-51, 1977.

14. Hirschowitz, B.I. : H₂ Histamine receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19 : 203, 1979.
15. Hirschowitz, B.F. : Histamine H₂ receptor antagonists, *Ann. Int. Med.* 87 (3) : 373-5, 1977.
17. Larsen, R., Kenneth, et al. : Controlled intragastric PH and cimetidine inhibition of histamin Stimulated gastric acid secretion in the dog. *Surgery* 89 (2) : 196-201, 1981.
18. Leslie, G.B., et al. : In Proceedings of the Second International Symposium on H₂ Receptor Antagonists, P 24. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977.
19. Longsteth, Y.F. : Cimetidine supression of nocturnal gastric acid secretion in active duodenal ulcer. *N. Eng. J. Med.* 294 : 801, 1976.
20. Malagelada, J.R., Cortot, A. : H₂ receptor antagonists in perspective. *Mayo Clin. Proc* 53 : 184-90, 1978.
21. Richardson, C.T. : The effect of cimetidine on meal Stimulated acid secretion in patient with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 71 : 19, 1976.