

Stress Ülseri ve Mast Hücreleri

Doç. Dr. Kuddusi Cengiz
Doç. Dr. Muhlise Alvr
Dr. Aykut C. Aykın

STRES ÜLSERLERİ VE MAST HÜCRESİ

Gastrointestinal sistem mukozasında çeşitli streslere bağlı olarak akut erozyon ve ülseri oluşumu ilk kez 1772 de gösterilmiştir. Bu tarihten sonra yapılan çeşitli araştırmalar, stres oluşturan major travma, kafa travması, geniş yanıklar, çeşitli cerrahi enfeksiyonlar ve sipesis, renal yetmezlikler, safra yolları obstrüksiyonları, diversiyonlar, steroidler, aspirin ve diğer non steroidal antiinflamatuvarların ve alkolün stress ülseri oluşturabildiğini ortaya koymuştur. Fitts ve arkadaşları ülserleri başlıca;

- 1) Cushing Ülseri
- 2) Steroid Ülseri
- 3) Curling Ülseri

4) Stress Ülseri olarak 4'e ayırmışlardır. Üzerinde pek çok çalışma yapılmasına rağmen stress ülserin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Biz burada mide asit sekresyonu, gastrik mukozal bariyer ve stresin bunlara etkilerini irdelleyeceğiz.

MİDE ASİT SEKRESYONU : Midede salgılanan Hidroklorik asit (HCL), Midenin özellikle korpus ve fundusunda, az miktarda da ant- rumunda bulunan «Parietal Hücreler»den salınır. Parietal hücrelerden asit salınımı «Hep veya hiç» kuralına bağlı olduğundan, istirahatte midedeki parietal hücrelerin bir kısmı aktif, bir kısmı ise inaktiftir. Bu hücrelerde salınan hidrojenin ilk konsantrasyonu 170 mE9/L dir; ve buna «primer Asidite» denir. Parietal hücrelerden asit salınımının mekanizması bugün tam olarak bilinmemekle bir-

Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Bölümü
(K.C., A.C.A.) ve Biyokimya (M.A.) Bölümü - SAMSUN.

likte, hücre zarında biri hidrojen, diğeri klor için olmak üzere iki tane elektrojenik pompa olduğu varsayılmaktadır. Klor hem pasif, hem aktif, hemde exchange diffüzyon ile hücre zarını geçebilmektedir. Su ise iyonik diffüzyona yanıt olarak veya hidrostatik basınç ile geçmektedir. Midenin asit sekresyonu enzimatik ve enerji gerektiren bir olaydır. Karbonik anhidraz ve Sülfidril inhiböterlerin bu asit sekresyonunu azaltmaktadır.

Mide asit sekresyonu başlıca üç fazda incelenir;

1) SEFALİK FAZ : Bu fazda mide asit sekresyonu yiyeceğin görülmesi, tadılması düşünülmesi veya kan şekerinin düşmesi ile uyarılır. Uyarı vagus üzerinden olmakla birlikte hipotalamik düzeyde bir kontrolün olabileceği bildirilmiştir.

2) GASTRİK FAZ : Midenin distansiyonu kolinerjik sinirler üzerinden, aminoasit, dioeptitler ve alkol ise kemoreseptörlerle antrumdaki «G hücreler»ini uyarırlar ve «Gastrin» salınımını artırır. Mide PH'sı 3'ün altına indiğinde Gastrin salgısı inhibe olur. Aynı zamanda midenin distansiyonu Gastrin dışında direkt etkisiyle asit sekresyonunu artırır.

3) INTESTINAL FAZ : İnce barsakların distansiyonu mide üzerinde hafif bir uyarıcı etki gösterir. Bazı yazarlara göre intestinal fazın asidik kimusun geçmesi mide üzerine inhibitör etki yapar. Bu etkiyi inhibitör bir hormonun veya sekretinin yaptığı ileri sürülmüştür. Yine barsaklara geçen yağın enterogastron yoluyla mide asit sekresyonunu inhibe ettiği ileri sürüldüyse de henüz kanıtlanmamıştır.

Midenin asit sekresyonunu inceledikten sonra stresin mide mukozasına etkilerini irdeleneceğiz, Stres mide mukozasını başlıca üç yolla etkileyerek ülser oluşumuuna neden olur;

- 1) Mukozal kan akımını azaltır
- 2) Mukozal bariyerde değişikliklere neden olur
- 3) Hidrojen iyonunun geri Emilimini artırır.

1) MUKOZAL KAN AKIMININ AZALMASI : Stresle oluşan aşırı vagal stimulasyon sonucu açığa çıkan asetik kolin, normalde kapalı olan mukozal şantları açarak mukozaya giren kanın azalmasına ve sonuçta mukozal iskemi ve ülserlere neden olur. Stres'te oluşan sempatik hiperaktivasyonda benzer etkiyi adrenalın üzerinden yapar. Stres ülseri gelişen hastaların büyük bir kısmında bulunan şok dönemi de etyopatogenezde önemlidir. Skillman ve arkadaşları hemo-

rojik şok oluşturulan tavşanlarda ikinci saatten itibaren gastrik mukozal lezyonları gözlediler. Yine bu yazar bu mukozal iskeminin gastrik mukozal bariyerin bozulmasında en önemli rolü oynadığını ileri sürmüştür. Levine ve arkadaşları ise mukozal isöeminin tek başına mukozal bariyeri bozmadığını savunmaktadırlar.

2) MUKOZAL BARIYER DEĞİŞİKLİĞİ : Gastrik mukus yüzeyel mukus hücreleri ve glandların mukus hücrelerince salgınır. Bileşiminde değişken oranlarda mukoproteinler ve mukopolisakkaritler yer alır. Bugün kabul edilen molekül modeli santral bir protein çekirdek çevresinde glikozid bağlarla bağlı polisakkarid zincirler şeklindedir. Gastrik mukusun suda çözünebilir (% 20) ve suda çözünemeyen (% 80) mukus olmak üzere 2 komponenti vardır. Bu mukus jeli büyük molekülleri geçirmez, ancak pepsin ve HCL gibi küçük molekülleri geçirir. Gastrin kolesistokinin, sekretin ve parathormon, mukus sekresyonunu artırırken; salisilatlar, indometazin ve fenilbutozan sekresyonu inhibe eder.

Her ne kadar mide mukozasında bariyer görevi yapan anatomik bir yapı saptanmadıysa da mide mukozasını konsantre aside karşı koruyan bir yapı olduğu bir gerçektir ve bu yapıya Davenport «Gastrik mukozal bariyer» adını vermiştir. Bu bariyerin kesin yapısı bilinmemektedir. Hücreler arası desmozomlar ve epitelin apikal membranlarının bu bariyerdeki rolü üzerine henüz kesin bir bilgi yoktur. Silen, gastrik mukozal bariyerin dinamik bir fenomen olduğunu ve bunda sekretuar durum, asit baz dengesi ve mukozal kanlanma gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğunu öne sürmüştür. Mukozal bariyerde çok önemli bir rol oynadığı bilinen mukus bakteriel ve enzimatik saldırılara oldukça dirençlidir. Fakat asit, pepsin ve safra tarafından yapıları bozulur ve glikoproteinler açığa çıkar. Suda çözünen bu glikoproteinler nedeniyle yıkılan mukus sürekli yenilenir. Midenin inflamatuar ve ülseratif durumlarında mukus salgısının azaldığı bilinmektedir. Aspirin, fenibutazon, alkol ve tütün çiğneme mukusu bozar. Karbeneksolon mukus yapımını ve mukus içindeki N-asetil nöraminik asit miktarını artırır. Stres, ACTH sekresyonunu artırarak adreno kortikal hipersekresyona neden olur, bu hormonlar mukusun miktar ve bileşimini değiştirirler ve sonuçta gastrik mukozal bariyerin kırılmasına neden olurlar.

3) H⁺ İYONUNUN GERİ EMİLİMİNİN ARTMASI : Mide lümeninde H⁺ iyonu olmadığı sürece midenin ülseri olmadığı bilinmektedir. Mide mukozal bariyerinin üzerinde en çok durulan fonksiyonlardan biri; mukozal beslenmesi bozulmuş ve mukus ba-

riyeri zayıflamış olan midede mukoza membran permeabilitesinin daha fazla bozularak hidrojen iyonunun geri emilmesi ve kapiller yaralanmaya yol açmasıdır. Ancak her H^+ iyonu geri emiliminin arttığı durumda ülser olmadığı gibi her ülserde de H^+ geri emilimi artmaz.

Gastrik mukozal bariyer işlevi en çok H^+ iyonlarının geri emilme miktarları ile test edilmiş ve Davenport'un ortaya attığı bu tezi Teorel deneysel olarak göstermiştir. H^+ iyonunun mide içerisinden kayboluşu tümüyle pasiftir ve bu durum H^+ iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Davenport'a göre aspirin, etanol safra, yağ asitleri, deterjanlar, fosfolipaz A gibi çok çeşitli maddeler gastrik mukozal bariyeri bozar ve H^+ iyonunun geri emilimini artırır. Yine aynı yazarlar, bu durumlarda görülen hiperasidinin asidin fazla salgılanmasından çok geri emiliminin artmış olmasına bağlarlar. Bunun sonucu oluşan kapiller yaralanma, Kapiller plazma protein kaybı ile akut ülserler ortaya çıkar. Akut ülserasyonlar, H^+ iyonunun geri emiliminin artması ile mukozal membranın geçirgenliğindeki bozulmalar, mukus değişimleri, safra ve enzim reflüleri, mikrosirkülasyon değişiklikleri ve hareketsizlik stresi gibi fizyolojik durumun bozulduğu hallerde görülür. Bu lezyonlar enerjiyi gerektiren mukozal hücresel savunma mekanizmasının yetersiz olduğu noktalarda ortaya çıktığından stress ülseri terimi yerine «Akut gastrointestinal fokal nekroz» terimi daha uygun olur.

Stress sırasında gastrik mukozal bariyerin bozulduğu bilinmektedir. Bunun oluş mekanizması üzerine çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Normal bir insanda mide mukozası lümene sodyum geçişini büyük ölçüde engeller. Diğer bir deyişle; taurokolik asit gibi mukozal bariyerin bozucu ajanlarında yapılan çalışmalarda lümene geçişinin arttığı gösterilmiştir. Sodyum lümene geçişi ile birlikte gastrik mukozal bariyerin bozulduğu durumlarda olan diğer olay, H^+ iyonunun geri emiliminin artışıdır. Skilman ve Slen'e göre H^+ iyonunun geri emilimi sonucu olarak histamin salınır ve histamin etkisiyle H^+ salınımı daha da artar. Bunun sonucu daha fazla H^+ geri emilir, ödem ve kapiller permeabilite artar, artan geri emilimin lokal parasempatik stimülasyonun artması ve bunun sonucu asit sekresyonu ile mukularis oluşu artışına neden olur. Oluşan venöz konjesyonda kanamayı başlatıp yüzeysel erezyon ve ülserler oluşturur.

MAST HÜCRELERİ : Mast hücreleri ilk kez 1863'te Recklinghausen tarafından tanımlanan hücrelerdir. Elektron mikroskop ile 3 farklı tip mast hücresi ortaya kondu. Fetusta mezenkimal hücreler-

den orijin aldıkları bilinmekle birlikte erişkinde kökenleri tam olarak bilinmemekte, timosit veya endotel kökenli olabilecekleri sanılmaktadır. Doku mast hücrelerinin, dolaşımdaki eş değeri Bazofillerdir. Mast hücreleri, mide duvarında hem submukozal hem de muscular tabakalarda yerleşir. Son yıllarda yapılan araştırmalar strese' bağlı ülserlerde Mast hücrelerinin rolü olduğunu göstermiştir. Stress vaginal uyarı ve reserpin ülserlerinde mast hücresi degranülasyonu ile ülser arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Eğer bu degranülasyon azaltılabilirse ülser oluşumu azalacak veya önlenecektir.

Mast hücreleri çeşitli biyolojik aminler içerirler; histamin bunlardan biridir ve mukozal ve vasküler permeabilityi asiditeyi artırarak mukozayı olumsuz etkiler ve sonuçta H⁺ iyonu geri emilimini artırır. Diğer yandan yine mast hücresinden salınan Serotonin ise vaso-konstriksiyon yaparak mukozal iskemiye neden olacaktır. Ülser etyolojisinde yeri her geçen gün biraz daha belirginleşen mast hücreleri vücutta çok yaygın bulunurlar. Genellikle perivasküler gevşek bağ dokusunda miktarları artmıştır. Bu hücreler degranüle olduktan sonra görülmez hale gelirler. Bu degranülasyondan 6 gün sonra reg-ranülasyon başlar ve 1 ayda tamamlanır. Her bir granül % 10 Histamin, % 30 heparin, % 35 protein, % 20 proteolitik enzim ve % 15 Dopamin ile diğer maddeleri içerir.

HİSTAMİN : Histamin mast hücrelerinin en önemli ürünüdür. Bir kısmı bizzat mast hücresinde yapılırsa da önemli bir kısmı kandan alınıp depolanır. Histamin; histadin aminoasidinin «Histidin dekor-boksilaz enzimi» vasıtasıyla dekorboksile edilmesi sonucu açığa çıkan vasonöroaktif bir amindir. Histamin-Enzim ilişkisi bir feed back gösterir ve dokularda histamin arttığında enzim aktivitesi azalır.

Histamin dokularda mast hücresi, kanda ise bazofil lokositlerde bulunur. Bu hücreler yavaş bir şekilde histamin salgılayabilirler.

Nascent Histamin; 1962 yılından beri bilinen Non-Mast Cell histamin olup büyüme ve gelişme ile ilgili olaylarda rol oynar, depolanmadan yapılıp yıkılır.

Histamin salınımı kolinerjik stimuluslar ve x adrenerjik uyarılarla artar. Salınım mast hücrelerinden ekzositoz ile olur.

Midede histamin mast hücrelerinden başka non mast cell histamin havuzlarında da bulunur. Bilindiği gibi mide asit salgısını en çok uyaran farmakolojik ajanlardan biri histamindir. Bugün mide sekresyonunun regülasyonunda daha çok mast hücresi orjinli Histamin'e önem verilmektedir. Çeşitli çalışmalar, mukoza harabiyeti

sırasında Histamin'in aşırı salındığı desteklenmektedir. Davenport'a göre mide mukozal bariyerin bozulması sonucu mukozal depolardan salınan histamin mukozal kan akımını artırarak vasodilatasyon yapar ve kapiller permeabiliteyi artırır. Bunun sonucu mukozal ödem olur, mukoza ile lümen arasında H^+ ve Na değişimi başlar.

KAYNAKLAR

1. Ash, ASF : Receptors mediating some action of histamin. Brit. J. Pharmacol. 27 : 427, 1961.
2. Black, R.B. : Gastric mucosal damage by taurine and glycine conjugates of chenodeoxycholic acid. Dig. Dis. 22 : 1106, 1977.
3. Bodily, K. : The prevention of stress ulcers by metiomider an H_2 receptor antagonist. J. Surg. Res. 20 : 203, 1976.
4. Hommealer, G., Guth,, P.H. : Protection by histomine receptor antagonists and prostaglandin aganist gastric mucosal barrier in the rat. Gastroenterology 77 : 303, 1979.
5. Levine, B.A., et al. : Cimedine preevnts stress induced erosinos. Surg. Forum 28 : 361-63, 1977.
6. Levine, B.A. : Cimetidine prevents reduction in mucosal blood flow during schock. Surgery 84 : 113, 1978.
7. O'Brien, P. : Effects of bile salts and aspirin on the gastric mucosal flow. Gastroenterology 64 : 246, 1973.
8. Silen, W. : New concepts of the gastric mucosal barrier. Ad. J. Surg. 133 : 8-12, 1977.
9. Strauss, R.J., Stein, T.A., Wise, T. : Prevention of stress ulcers using H_2 antagonists. Am. J. Surg. 135 : 120-26, 1978.

Simetidine ve Komplikasyonları

Doç. Dr. Kuddusi CENGİZ
Dr. Aykut C. AYKIN

SİMETİDİN : AKUT VE İSTENMEYEN ETKİLER

1937 yılında klasik antihistaminiklerin bulunuşundan sonra, bu ilaçların, histamin'in izole atrial kas stimülasyonu ve asit sekresyonunun stimülasyonu gibi etkilerini engellemediği gösterildi; böylece farmakolojik olarak «H₁ ve H₁ olmayan histamin reseptörleri» hipotezi ortaya atıldı H₁ ve H₁ olmayan yada H₁ ve H₂ reseptörleri 1972 yılında Black ve arkadaşları yeni bir Histamin reseptör antagonisti olan Brimomide'i tanımlayana dek, hipotez olarak kaldı. Daha sonra yapılan çalışmalarda, Brimomide'den 5-10 kez daha güçlü olan methiamide'in bulunuşu ve bu maddenin nötröpenik yan etkilerinin görülmesi üzerine, moleküldeki tioüre grubu çıkarılıp yerine siyoguanitidine'in getirilmesiyle Simetidin sentez edildi.

Simetidin spesifik H₂ reseptör antagonisti olup, öncü maddesi metilimidazol halkasıdır. Simetidin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, histamin, pentagastrin, kafein ve yiyeceklerde uyarılmış olan gastrik asit sekresyonunu spesifik olarak önler. H₂ reseptör antagonistlerinin mide mukoza harabiyetine etkisi deneysel ve klinik olarak incelenmiştir. Levin, şok sırasında simetidin'in mukozal kan akımının azalmasını önlediğini bildirmiştir. Çeşitli klinik çalışmalarda, duodenal ve gastrik ülser, peptik özofajit, Zollinger-Ellison Sendromu, akut gastrik mukozal lezyonlar ve çeşitli akut gastrointestinal kanamalarda başarıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Bodily ve arkadaşları, H₂ reseptör antagonistlerinin doza bağlı olarak stress ülserlerini önlediğini, Straus ise, simetidin'in stress ülserlerinde profilaktik kullanımının etkili olduğunu bildirmiştir.

H₂ reseptör antagonistlerinin histamin üzerinde 4 türlü etkisi vardır :

- 1) H₂ reseptörlerinin kompetitif antagonizmi
- 2) Siklik AMP oluşumunun inhibisyonu
- 3) Mukozal kan akımını artırması ve;
- 4) Histamin metabolizmasını değiştirmesidir.

H₂ reseptör antagonistlerinin mide mukozasını koruyucu etkileri ise;

- 1) Midede bazal ve stimule asit sekresyonunu inhibe eder,
- 2) Sodyumun mukozadan mide lümenine, H⁺'in ise lümeden mukozaya geçişinin artmasını önler;
- 3) Mukozal kan akımını artırması,
- 4) Mukoza hücrelerine direkt hücresele koruyucu etkisi vardır.

Simetidin, oral verildiğinde özellikle proksimal ince barsaktan hızla absorbe edilir ve en yüksek kan düzeyine insanda 60-90 dakikada ulaşır. Klinik uygulamada oral doz, 6-8 saatte bir 300 mg veya günde 3 kez 200 mg ve gece yatarken bir kez 400 mg verilir. Intravenöz olarak 6 saatte bir 200 mg verilir.

Simetidin'in ilk bulunduğu 1972'den bu yana her geçen gün daha geniş kullanım alanı bulan ve giderek daha çeşitlenen H₂ reseptör blokerlerinin yan etkileri Avrupa, ABD ve Kanada'da yapılan geniş çalışmalarda gösterilmiştir. Biz burada Simetidin'in prototip olarak bu yan etkilerini özetleyeceğiz.

YAN ETKİLER :

1) KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE : Kardiyovasküler sistem üzerinde Simetidin'in çok çeşitli yan etkileri bildirilmiştir. Her ne kadar bu etkilerin bir çoğu geniş serilerde büyük bir önem taşımamaktaysa da, klinikte karşılaşıldığında hekimin güç durumda bırakabilecektir.

Simetidin kullanımını takiben ciddi, inatçı ve tekrarlayıcı olabilen bradikardi bildirilmiştir.

Mahon ise, hızlı IV verilen simetidin'in hipotansiyon oluşturabileceğini bildirmiştir. Yayınladığı 2 hastada hızlı IV vermekle, 5 dakikadan kısa süren IV infüzyon arasında hipotansiyon açısından fark olmadığını belirtmiştir. Bir başka raporda, Simetidin'e bağlı olabilecek «Sinüs arrest» bildirilmiş ancak airtmi açısından klinik olarak stabil olmayan bu hastalarda arrestin tümüyle simetidin'e bağlanıp bağlanamayacağı açıklık kazanmıştır.

2) SSS TOKSİSİTESİ : Simetidin olan hastalarda SSS'ne ait belirtileri ve bulgular olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur. Bildirilen genel semptomlar, konfüzyon veya baş dönmesi ile birlikte delirium, uyku hali, uyuşukluk, anlamsız konuşma, flushing ve terleme-

dir. imetidin, normal insanda kan-beyin bariyerini geçebilir ve serebrospinal sıvıdaki simetidin/plazma simetidin'li oranı normalde $0,24 \pm 0,05$ tir. Bildirilen mental durum değişikliği olan iki hastada serebrospinal sıvıdaki simetidin konsantrasyonları mental durum değişikliği olmayan hastalardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Buna paralel olarak mental değişiklikleri olan pek çok hastada bu değişiklikler plazma konsantrasyonları ile koşut değildir. Örneğin normalde simetidin verildikten 2 saat sonra plazma düzeyi 0,5-3 mg/L olması gerekirken, bu hastalarda ilgili bir çalışmada 7,5 mg/L bulunmuştur. Ancak ilişkide net olarak gösterilmemiştir.

Kan-beyin bariyerini etkileyen nedenlerde SSS bulgularının ortaya çıkışını etkileyebilir; pnömokoksik menenjitli hastalarda konvülsiyon insidensi % 25 bulunmuştur. Ancak bunun tedavi ile ilgisi bilinmemektedir.

Bu yan etkiler dışında görme hallusinasyonları beyin kökü disfonksiyon, depresyon, koma, ensefalopati ve yaygın kas seğirmelelerinde bildirilmiştir. Bildiriler göz önüne alındığında; SSS etkilenen hastaların yaşlı, önceden böbrek bozukluğu olan yada öyküsünde psikiyatrik bozukluk olan ve yüksek doz simetidin olan kişiler olduğu dikkati çekmektedir. Üremik hastalardaki SSS toksisitesi sadece simetidin'in dozuna bağlı değil, aynı zamanda simetidin klirensinin azalmış olmasından da kaynaklanır, böylece serum simetidin seviyesiyle ve dolayısıyla serebrospinal sıvıdaki değeri de artar.

Simetidin'e bağlı konfüzyonlarda yeterli olmamakla birlikte fizotistigmin'in etkili olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, simetidin'in santral sinir sistemi toksisitesi çalışmalarında sadece mental konfüzyonun simetidin kullanımı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu duruma etkili faktörler; yüksek doz simetidin, yaş, böbrek bozukluğu, karaciğer hastalığı ve önceden bulunan psikiyatrik hastalıklardır.

3) DERMATOLOJİK TOKSİSİTE : Giant ürtikerler, Stevens sendromu ve simetidin sonrası sekonder psoriasis bildirilmiştir.

4) ENDOKRİN TOKSİSİTE : Simetidin tedavisi sırasında hiperglisemi ve non ketotik hiperosmolar koma bildirilmiş olmakla birlikte, Evarsmann ve arkadaşları da hastanın glikoz tolerans testinin etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Jinekomasti, prolaktin'in yüksek olması ile veya yüksek olmadan da meydana çıkabilir. Prolaktin seviyesinin yükselmesi durumunda özellikle hanımlarda Galaktorrhea olur. Pek çok araştırmacı, simetidin'in Jinekomasti yapıcı etkisinin prolaktin üzerinden olduğunu bildirmektedir. Simetidin'in oral ve IV verilmesiyle plazma prolaktin

seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Yüksek doz simedin ile prolaktin yüksekliği kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Prolaktin seviyelerinin yükselmeden erkekte jinekomasti olması; erkeklerde dolaşımda bulunan estrogen, gonadatropinler ve prolactin'in meme dokusundaki cevapsızlığını sağlayan normal androjenik supresyonu sağlayan reseptörlerinin blokajı ile ilgili olduğuna inanılır. Simetidin'e bağlı gelişen jinekomasti genellikle klinik olarak önemli değildir ve tedavisinin kesilmesini gerektirmek. Tedavi kesildikten sonra simetidin'e bağlı oluşan jinekomasti kolayca geri döner.

Son zamanlarda simetidin'e bağlı libido kaybı ve impotanza bildirilmiştir ve bunun hipotalamohi-fizer-gonadal aksın etkilenmesiyle oluştuğu iddia edilmiştir. Lutenizan hormon releasing faktöre yanıt olarak Lutenizan hormon ve Klomifen uyarısına karşılık oluşan gonodotropin yanıtı istatistiksel olarak yükselmiş olan plazma testosteronu ile baskılanır. Sperm sayısındaki azalma çeşitli çalışmalarda % 30-43 arasında değişmektedir. Dolaşımda testosteron'un artmasına rağmen prostat ve V. Seminalis atrofi gözlenmiştir. Simetidin'in bu etkisi ve sperm sayısına olan etkisinin antiandrojenik etkisine sekonder mi, yoksa başka mekanizmalarla mı olduğu bilinmemektedir.

5) GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE : 4-6 hafta simetidin alan hastalarda SGOT seviyeleri orta derecede yükselir, ancak yayınlardaki bulgular çelişkilidir. Simetidin alanlarda pankreatit, parolitik ileus, hatta gastrit ve erosiv duodenit'te bildirilmiştir. Bir vakada ilaç kesildikten sonra da devam eden şiddetli diare bildirilmiştir, buna bağlı olarak malobosrbsiyon gelişmiş ve proteine bağlı B₁₂ vitamini absorpsiyonu azalmıştır ve kronik simetidin kullanımının B₁₂ vitamini eksikliğine neden olabileceği kabul edilmiştir.

6) HEMATOLOJİK TOKSİSİTE : Son çalışmalar, simetidin alanlarda, agranülositosis pansitopeni ve trombositopeni olabileceğini ileri sürmektedir. Bu etkinin kemik iliği H₂ reseptörlerin inhibisyonunun kan hücre fonksiyonlarını bozması ile olduğu ileri sürülmektedir.

Simetidin'e bağlı ve simetidin kesildikten sonra düzelen otoimmün hemolitik anemide bildirilmiştir.

7) RENAL TOKSİSİTE : Simetidin tedavisi sırasında renal fonksiyon bozukluğu olmadan da serum kreatinin seviyeleri artabileceği gibi, kreatinin klirensinde bozulur.

8) DİĞER TOKSİK ETKİLER : Simetidin verildikten sonra ateş yükselmesi bildirilmiştir, bunun hipotalamusun termoregülatör bölgesindeki H₂ reseptörlerinin bloğuna bağlı olduğu iddia edilmiştir.

Simetidin kullananlarda gastrik kanser görülmesi bu ajanın kanserojen muamelesi görmesine neden olmuştur. Simetidin'in kanserojen olabileceği fikri, karsinojenik N-nitroso grubu içermesindedir. Ama N-nitrosa grubu içeren pek çok ilaç vardır (örn : tetrasiklinler, ethambutol, klorpromasin, klordiazepoksid vb). N-Nitroso bileşiklerinde kanser için bildirilen latent period 15-20 yıldır, simetidin içinse bu 6-12 haftadır. Dolayısıyla simetidin'in bir kanserojen olmayacağı kabul edilebilir.

T Lenfositler H_2 reseptörlere sahiptirler, bundan dolayı simetidin'in selüler immüniteyi etkileyebileceği bildirilmektedir.

Renal transplantlı hastalarda, simetidin başlandıktan 4-5 gün sonra irreversible graftreksiyonu olduğu bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Arnold, F. et al. : Acute pancreatitis in a patient treated with cimetidine. *Lancet* 1 (8060) : 382-3, 1978.
2. Bodily K : The prevention of stress ulcers by metiomides an H_2 receptor antagonists. *J. Surg. Res.* 20 : 203, 1976.
3. Clayman, C.B. : Evaluation of cimetidine (Togamet). *J.A.M.A.* 286 : 1289, 1977.
4. Glasmüche, J.P. Colin, R. Al-saati M.N. Geffroy, Y : Effect of cimetidine on pancreatic exocrine secretion. *Lancet*, March 1977.
5. James, C. et al. : Marrow suppression and intravenous cimetidine. *Lancet* 1 (8071) : 987, 1978.
6. Jefferys, D.B. Vale, J.A. : Cimetidine and bradycardia. *Lancet* 1 (8068) : 828, 1978.
7. Joffe, S.N. Lee, F.D. : Acute pancreatitis after cimetidine administration in experimental duodenal ulcers. *Lancet* 1 (8060) : 383, 1978.
8. Larsson, R. Bodermar, G. Kagedal, B. : The effect of cimetidine a new histamine H_2 receptor antagonist, on renal function. *Acta med. Scand.* 205 : 87, 1979.
9. Larsson, R. Bodermar, G., Kagedal, B. Walon, A. : The effects of cimetidine (Tagamet) on renal function in patient with renal failure. *Acta med. Scand.* 208 : 27, 1980.
10. Levine, B.A. : Cimetidine prevents reduction in mucosal blood flow during shock. *Surgery* 84 : 113, 1978.
11. Mahon, W.A. Kolton, M. : Hypotension after intravenous cimetidine. *Lancet* 1 (8050) : 1227, 1977.
12. Reding, P. Devroede, C. Barbier, P. : Bradycardia after cimetidine. *Lancet* 2 (8068) : 828, 1978.
13. Wallace, W.A. et al. : Perforation of chronic peptic ulcers after cimetidine. *Br. Med.* 1 (6091) : 865-6, 1977.
14. Zammit, M. Pereyra, L.H.T. : Increased rejection after cimetidine treatment in kidney transplants. *Transplantation* 27 (5) : 358-9, 1979.
15. Züchner, H. : Cholestatische hepatiose unter cimetidin. *Dtsch-Med. Wochenschr.* 102 (48) : 1788-9, 1977.