

Pécsi Orvostudományi Egyetem, II. Belklinika (igazgató: Hámori Artur dr.)

Prednisolon hatása az atophanfekély kifejlődésére kutyában

Hámori Artur dr., Nemes Tihamér dr. és Hal Tamás dr.

A steroid terapia nem kívánatos mellékhatásai közül a gastrointestinalis komplikációk jelentik a legnagyobb kockázatot. Az elmúlt években magunk is több súlyos felső gastrointestinalis vérzést, sőt egy esetben vékonybél perforációt is megfigyeltünk. Ebben a munkában a prednisolon ulcerogén hatását kívántuk tanulmányozni kísérleti feltételek között. Két kérdésre kerestünk választ:

1. okoz-e a prednisolon önmagában gastroduodenalis exulcerációt kutyában,

2. fokozza-e a prednisolon a kísérleti atophanfekély kialakulását.

Eredményeink alkalmat adnak a gastritis és a peptikus fekély között feltételezett összefüggések megbeszélésére, és az öregkori óriásfekély keletkezésének értelmezésére

Anyag és módszer

A kísérleteket három csoportban kutyákon végeztük. Minden kísérleti csoportban 12 kutyát használtunk fel. Ezek közül négy állatot csak prednisolonnal, négyet csak atophannal, négyet pedig prednisolonnal és atophannal kezeltünk. Az atophan natrium napi adagja testsúlykg-onként 100 mg, amit 5%-os oldatból három héten át iv. adtunk Van Wagoner és Churchill (8) módszere szerint. A prednisolont (Di-Adreson-F Aquosum, Organon) im. fecskendeztük be, napi adagja 1 mg/kg volt. Az állatokat izoláló ketrecekben helyeztük el, vegyes diétán tartottuk (csontot nem kaptak), és a kísérlet 22. napján intracardiálisan befecskendezett chloroformmal megöltük. Azokat az állatokat, amelyek a kísérlet befejezése előtt gyomorvérzés vagy perforatio miatt elpusztultak, azonnal feldolgoztuk. A peptikus fekélyeket planimetriával quantitativ módon értékeltük. Kis, közepes és nagy fekélyeket különböztettünk meg. A közepes fekély kritériuma: a leghosszabb átmérő 7–8 mm. Ha több fekély keletkezett, az értékelés alapjául a legnagyobb fekélyt vettük. Megemlítjük, hogy három kutya intercurrentis betegségben elpusztult. Ezeket kizártuk a kísérletből.

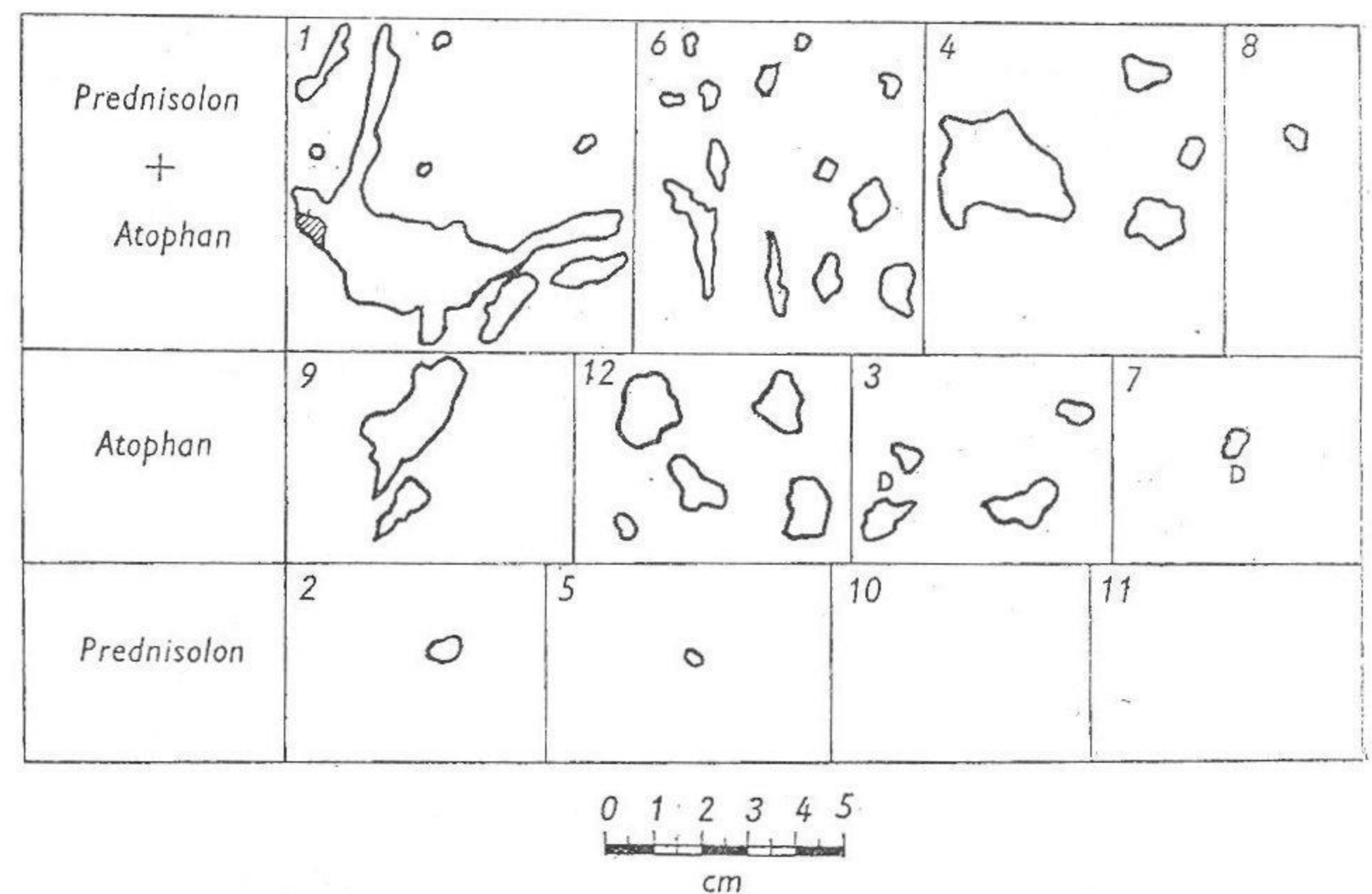
1. táblázat

Beavatkozás	Esetek száma	Negatív lelet	Elváltozás helye	Gyulladás	Fekély		
					kis	közép	nagy
Prednisolon + Atophan	12	∅	gyomor patkóbél	4 6		1	12 4
Atophan	11	∅	gyomor patkóbél	6 7		1 1	8 4
Prednisolon	10	∅	gyomor patkóbél	8 8	1	1	

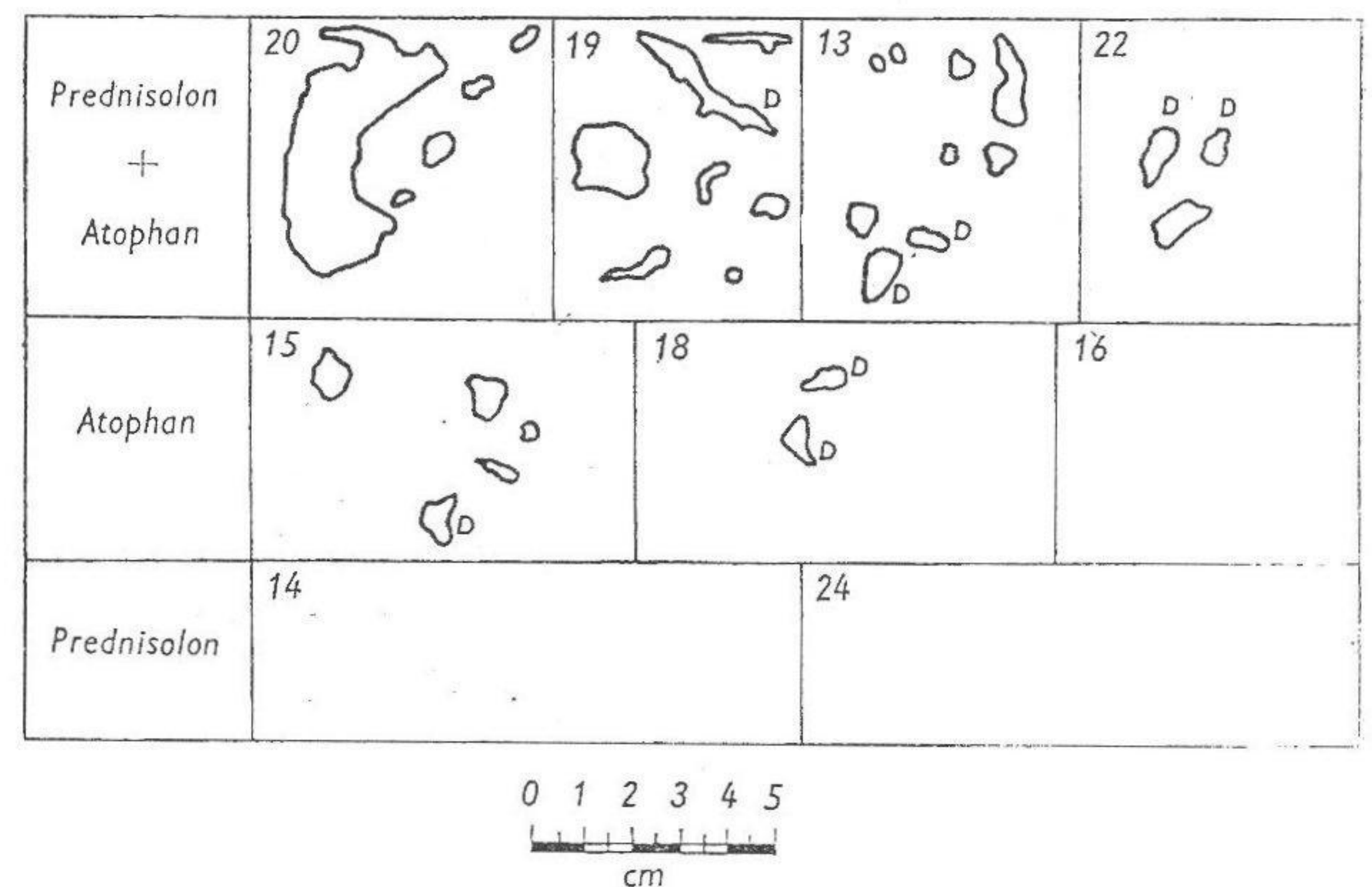
Eredmények

Eredményeinket az 1. táblázat összegezi. Látjuk, hogy negatív lelet nem volt

A prednisolonnal kezelt állatok között exulcerációt csak két esetben találtunk. A sérülések felületes erosióknak feleltek meg, amelyeknek az átmérője csupán néhány mm-t tett ki. A gyomor és/vagy duodenum nyálkahártyájának vérzékenysége (haemorrhagiás gastritis) kisebb-nagyobb mértékben minden esetben feltűnt.



1. ábra. A fekélyek kiterjedése az 1. kísérleti csoportban. Az árnyékolt terület a perforatio helye. D: duodenalis fekély.



2. ábra. A fekélyek kiterjedése a 2. kísérleti csoportban. D: duodenalis fekély.

Az atophanfekély progressióját az egyidőben alkalmazott prednisolon nagymértékben előmozdította. Ebben a csoportban három perforációt és egy elvérzéses halált figyeltünk meg, míg ezek a komplikációk nem fordultak elő a kontrollként szereplő atophanfekély csoportban. Az esetek egy részé-

ben óriásfekélyek keletkeztek, amelyeket eddig csak a vagotomizált és atophannal mérgezett kutyákon láttunk korábbi kísérleteink során. A fekélyek kiterjedését az 1., 2. és a 3. ábra tünteti fel.

A prednisolon + atophanfekélynek két típusát különböztettük meg:

1. típus. A nagy fekély meredeken a mélybe tör, mintha lyukasztóvassal ütötték volna ki.

2. típus. A fekély kevésbé mély ugyan, de óriási kiterjedésű. Az óriásfekélyt nem kísérte gastritis.

A prednisolon nemcsak a gyomorban, hanem a duodenumban is előmozdítja az atophanfekély progressióját. Így circularis penetráló duodenalis fekélyek alakulhatnak ki.

Látjuk, hogy a különbség significans a prednisolonnal kezelt csoportok és az atophannal kezelt csoport között. Az atophan + prednisolonnal kezelt állatok és a kizárólag prednisolonnal kezelt állatok mellékvesesúlya között nem volt értékelhető különbség.

Megbeszélés

A prednisolon ulcerogén hatását többféleképpen magyarázhatjuk. Lehetséges pathogen factorok:

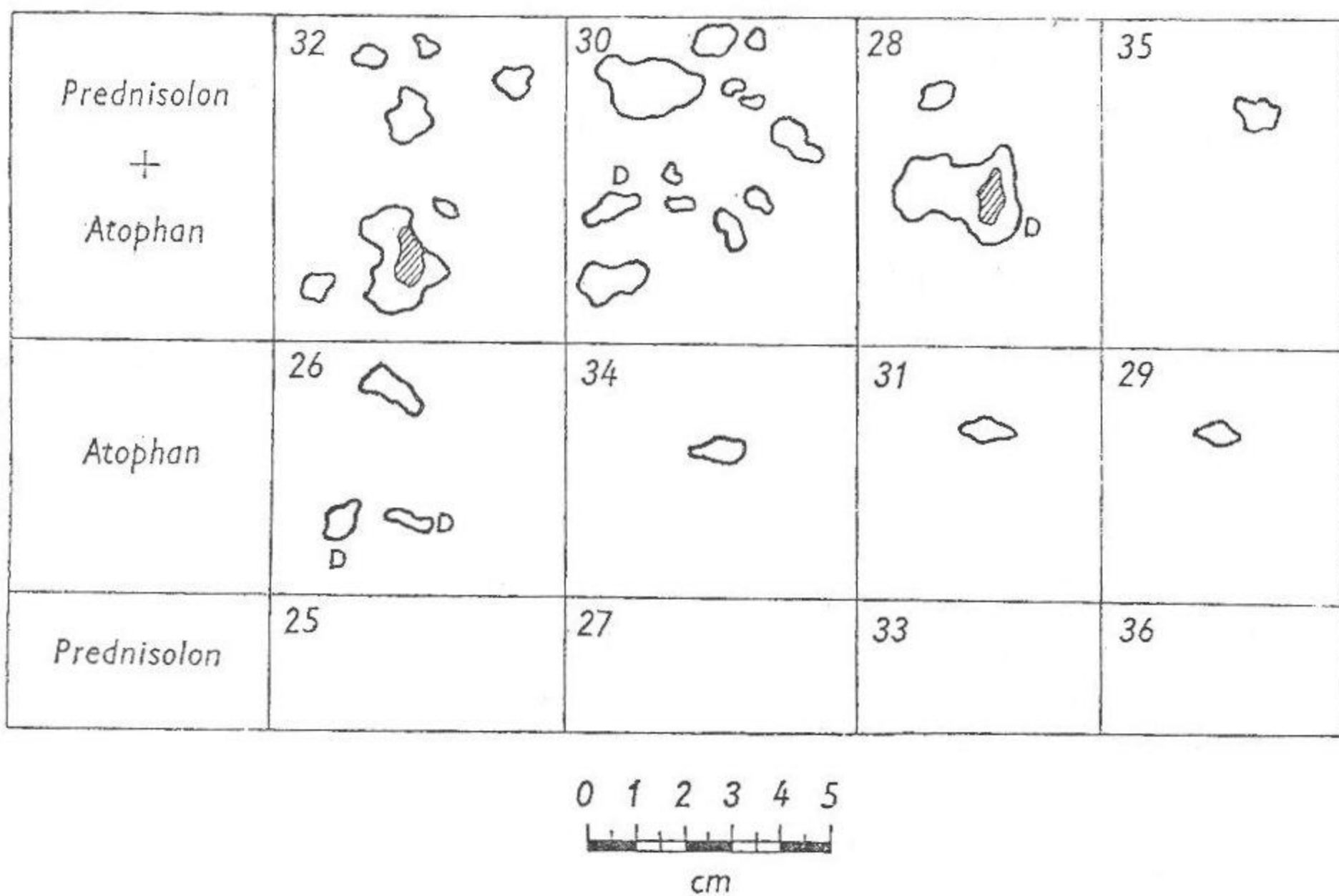
1. A prednisolon növeli a szabad sósav és a pepszin termelését. Beck és mtsai (1) nem figyeltek meg jelentős változást a gyomor secretió aktivitásában, amikor különböző betegeket és Heidenhain-féle kisgyomros kutyákat nagy adag prednisolonnal kezeltek.

2. A prednisolon csökkenti a gyomornyálkahártya regenerálódó képességét. Myhre (7) tritiummal jelzett thymidinnel tanulmányozta a gyomornyálkahártyán ejtett sebek gyógyulását és az épnálkahártya reakcióját cortisonnal kezelt patkányokban. Az autoradiographia azt mutatta, hogy a kezelt állatokban a sejtek pótlásának dinamikája késik a kontroll állatokéhoz viszonyítva.

3. Iatrogen mellékvese-elégtelenség. Kísérleteink szerint a prednisolon közel felére csökkenti a mellékvese súlyát, minden bizonnyal a negatív visszajelentés mechanizmusa alapján. Régi klinikai megfigyelés szerint az Addison-kórban szenvedő betegek feltűnően gyakran kapnak peptikus fekélyt. Korábbi kísérleteinkben azt találtuk, hogy a DOCA teljesen megakadályozza az atophanfekély keletkezését a duodenumban, és lényegesen gátolja a gyomorban (2, 3).

Összehasonlítva mostani eredményeinket azokkal, amelyeket korábbi kísérleteink során nyertünk, amikor a cortison + atophan hatását tanulmányoztuk kutyában (2, 3), az a benyomásunk, hogy a prednisolon ulcerogén hatása felülmúlja a cortisonét. A kérdést csak azért nem tekintjük lezártnak, mert a kísérletek nem egyidőben történtek.

Eredményeinkből azt a gyakorlati következtetést vonhatjuk le, hogy az erélyes prednisolon terapia előtt a betegeket meg kell röntgenezni, és a kezeléssel ki kell zárni mindazokat, akiknek a gyomrában vagy duodenumában fekélyt találunk. De ez nem elég. Nagyobb adagok alkalmazásakor szoros ellenőrzés szükséges. A prednisolon önmagában is képes fekélyt előidézni. Igaz, hogy ulcerogén hatása össze sem hasonlítható az atophanéval. Kutyában fekély csak az esetek 20%-ában alakul ki három hét alatt, és az elváltozás kicsi és felszínes. Ezek a kísérleti adatok reményt keltenek, hogy a prednisolon okozta fekélyt kellő időben leleplezhetjük, ha a kezelt betegeinket háromhetenként meg röntgenezzük. Ha fekélyt látunk, a prednisolon terapiát azonnal abba kell hagyni. Így az utolsó években felső gastrointestinalis vérzés vagy perforatio prednisolon terapia következtében klinikánkon nem fordult elő. A steroid terapia hirtelen megszakítása után az iatrogen mellékvese-elégtelenség



3. ábra. A fekélyek kiterjedése a 3. kísérleti csoportban. Az árnyékolt terület a perforatio helye. D: duodenalis fekély.

A kutyák mellékvesesúlyát boncoláskor lemértük, és megállapítottuk, hogy csaknem felére csökkent a prednisolonnal kezelt csoportokban. A súlykülönbségeket statisztikailag értékeltük a Student T próbával. A 2. táblázat feltünteti a mellékvesék átlagos súlyát a különböző csoportokban és a standard errorrt. A zárójelben levő számok a kísérleti állatok számát jelzik.

2. táblázat

Mellékvese átlagsúlyok a standard errorrral és a significantia értékek

	Prednisolon Atophan	Prednisolon	Atophan
Csoportátlag g ± SE	1,091 ± 0,226 (8)	1,013 ± 0,296 (8)	1,830 ± 0,229 (8)
Prednisolon Atophan			
Prednisolon	p > 0,70 t = 0,3183		
Atophan	p < 0,01 t = 18,3271	p < 0,01 t = 26,3306	

jeleként fejfájást, szédülést, gyengeséget, remegést, szapora szív működést, étvágytalanságot és hányingert figyeltünk meg. Az interruptiós syndroma elhárítására a kevésbé ulcerogén cortison kis adagjait ajánljuk. Tapasztalataink szerint 20—50 mg/nap cortison elegendő intramuscularisan alkalmazva.

Konjetzny (6) állította leghatározottabban, hogy az emberi peptikus fekély gyulladás talaján keletkezik. Azóta elég sokan képviselik ezt a nézetet. Prednisolon + atophan hatására óriási fekélyek keletkezhetnek gastritis nélkül. Viszont más kísérletekben azt figyeltük meg, hogy súlyos gastritis haemorrhagica fejlődik ki fekély nélkül. A prednisolon önmagában az esetek túlnyomó többségében csak gastritis haemorrhagicát okoz. Korábban azt találtuk, hogy a DOCA kutyában gátolja az atophan fekélyt keltő hatását, de a gastritist és duodenitist lényegesen nem befolyásolja (2, 3). Mindezekből következik, hogy a peptikus fekély és a gastritis két egymástól független mechanizmus alapján jön létre. A két betegség között olyan lehet a viszony, mint az arteriális hypertensio és az arteriosclerosis között. Nagyon gyakran együtt vannak, de külön-külön is előfordulhatnak.

Újabban mind gyakrabban adnak hírt arról, hogy öregkorban óriási fekélyek keletkezhetnek. A kórfolyamat pathogenesise nem világos. Korábban Hámori és mtsai (4, 5) beszámoltak arról, hogy vagotomia után óriási gyomorfekélyek keletkeznek az atophannal mérgezett kutyákban. Ebben a munkában hasonló elváltozásokról számolhatunk be prednisolon + atophan hatására. Természetesen a modellkísérletek eredményei nem vihetők át közvetlenül az emberre, de két lehetséges magyarázatot kínálnak. Egyik: a vagus a gyomor eutrophiáját biztosítja. Öregkorban a vagus nem vesz részt kellő mértékben a gyomornyálkahártya védekező me-

chanizmusában. Így végeredményben az öregkori óriásfekély trophikus fekélynek tekinthető. Másik magyarázat lenne: az endogen hypercorticismus jelentős szerepe a kórfolyamatban.

Összefoglalás. A prednisolon therapiás adagban három hétig alkalmazva csak az esetek 20%-ában okoz exulceratiót kutyában. Az elváltozás néhány milliméter átmérőjű felszínes erosióknak felel meg. A kísérleti eredmények reményt keltenek, hogy az emberi prednisolonfekély kellő időben leplezhető, ha a beteg gyomrát háromhetenként megröntgenezzük.

A prednisolon nagymértékben előmozdítja az atophanfekély progressióját. Némelyik esetben óriási fekélyek keletkeznek, amelyek az öregkori óriásfekélyre emlékeztetnek.

A prednisolon ulcerogén hatásának egyik lehetséges magyarázata az iatrogén mellékvese-elégelenség.

Az óriási fekélyeket nem kíséri gastritis, viszont a csak prednisolonnal kezelt csoportban többé-kevésbé súlyos haemorrhagiás gastritis fejlődik ki, legtöbb esetben fekély nélkül. Következésképpen a peptikus fekély és a gastritis két, egymástól független mechanizmus következménye.

IRODALOM: 1. Beck, I. T., Fletcher, H. W., McKenna, R. D., Griff, H.: Gastroenterology. 1960, 38, 740. — 2. Hámori A., Nemes T., Illyés T.: Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 1962, 51, 259. — 3. Hámori A., Nemes T., Illyés T.: Magy. Belorv. Arch. 1964, 17, 370. — 4. Hámori A., Scossa K., Hetényi G.: Acta med. Acad. Sci. hung. 1950, 1, 120. — 5. Hámori A., Scossa K., Hetényi G.: Magy. Belorv. Arch. 1951, 4, 102. — 6. Konjetzny, G. E.: Ergebn. inn. Med. Kinderh. 1930, 37, 184. — 7. Myhre, E.: Arch. Path. 1960, 70, 476. — 8. Van Wagoner, F. H., Churchill, T. P.: J. Amer. med. Ass. 1932, 99, 1859.

Az orvoscépzés több mint kilenc évtizedes múltra visszatekintő, kéthavonként megjelenő folyóirata az

ORVOSKÉPZÉS

Előfizethető a Posta Központi Hírlapirodájában (Budapest, V., József nádor tér 1.) és bármely postahivatalban. Előfizetési díj félévre 32,— Ft.

Csekkszámlaszám: egyéni 61.299, közületi 61.066 vagy átutalás az MNB 8. sz. folyószámlára

Megrendelheti az

ORVOS ÉS TECHNIKA

című folyóiratot a Posta Központi Hírlap Irodánál
Budapest, V., József nádor tér 1. • Telefon: 180-850