

## PREDNISOLON HATÁSA AZ ATOPHANFEKÉLY KIFEJLŐDÉSÉRE KUTYÁBAN

HÁMORI ARTÚR, az orvostudományok kandidátusa, NEMES TIHAMÉR és HAL TAMÁS

Közlésre érkezett: 1968. XII. 10.

A steroid-therapia 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 az atophan fekélytkeltő hatását.

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 testsúly kg-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, 24 órás éheztetés után intracardialisan befecskendezett chloroformmal megöltük. Azokat az állatokat, amelyek a kísérlet befejezése előtt felső gastrointestinalis vérzés 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 esetet a legnagyobb elváltozás alapján minősítettük. Három kutya korán, intercurrens betegségben elpusztult. Ezeket kizártuk a kísérletből.

Végül 13 kezeletlen kontroll kutyán megállapítottuk a mellékvesék normális súlyát.

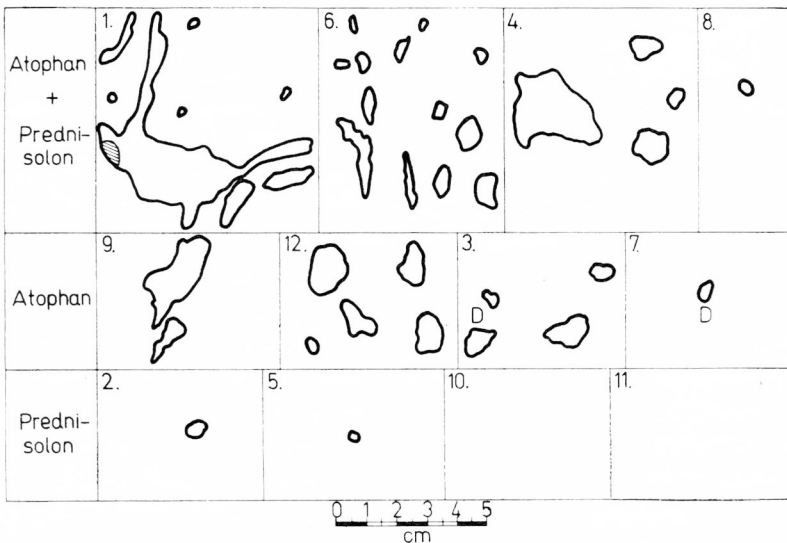
### Eredmények

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

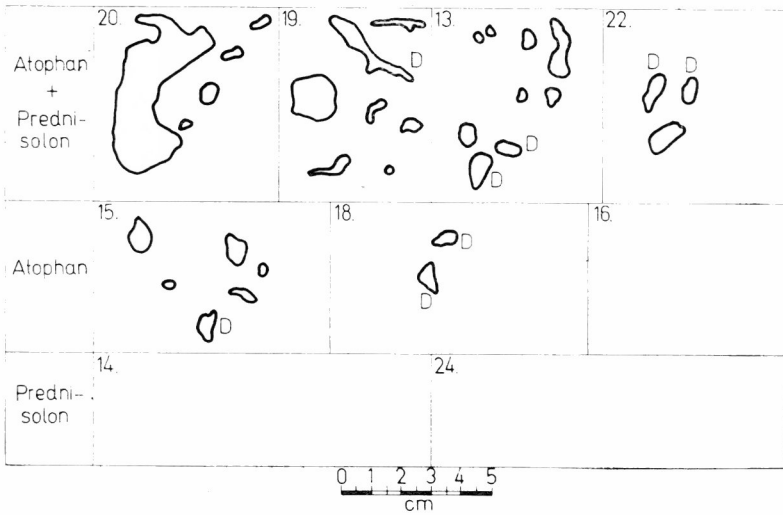
I. táblázat

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

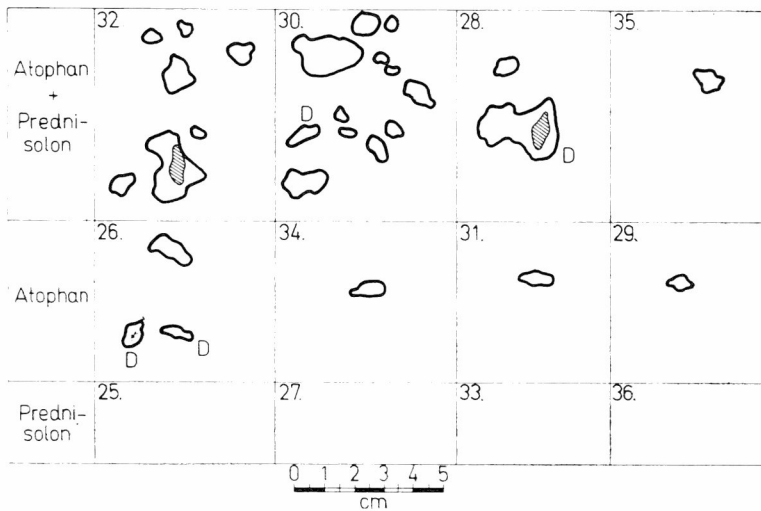
A prednisolonnal kezelt állatok között exulceratiót csak két esetben találtunk. A sérülések osztályozásunk szerint egyik esetben kis, a másik esetben közepes nagyságú, felszínes fekélynak feleltek meg. A gyomor és/vagy duodenum nyálkahártyájának vérzékenysége (haemorrhagiás gastritis) kisebb-nagyobb mértékben minden esetben feltűnt.



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

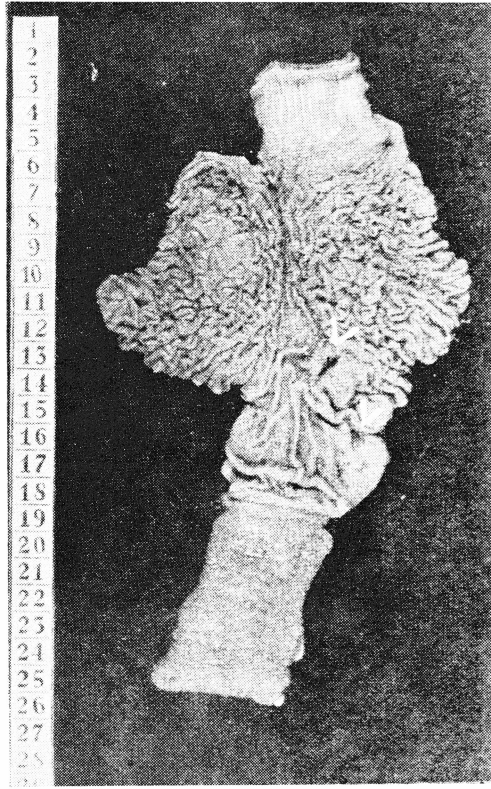


2. ábra. A fekélyek kiterjedése a 2. kísérleti csoportban. D: duodenalis fekély



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

Az atophanfekély progressióját az egy időben alkalmazott prednisolon nagymértékben előmozdította. Ebben a csoportban három perforatiót és egy elvérzéses halált figyeltünk meg, míg ezek a komplikációk nem fordultak elő a kontrollként szereplő atophanfekély csoportban. Az esetek egy részében óriásfekélyek keletkeztek, amelyenket eddig csak a vagotomizált és atophan-nal mérgezett kutyákon láttunk korábbi kísérleteink során [4, 5]. A fekélyek kiterjedését az 1., a 2. és a 3. ábra tünteti fel.



4. ábra. Két közönséges atrophianfekély az antrum pyloricumban

A prednisolon + atrophianfekélynek két típusát különböztettük meg.

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

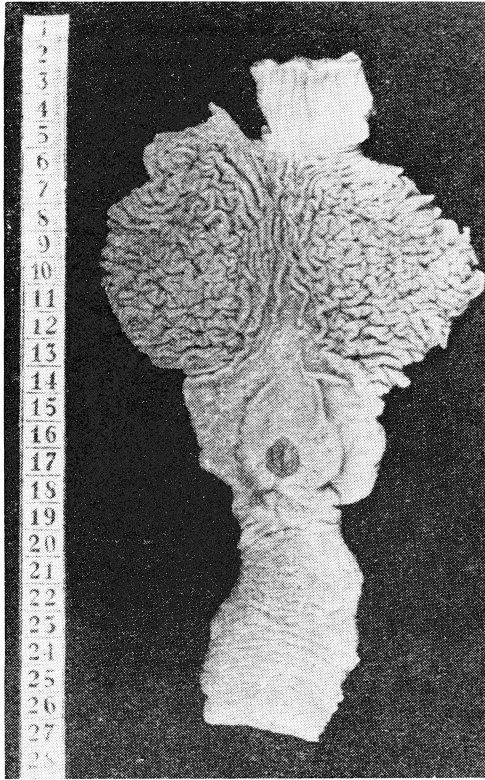
2. típus. A fekély kevésbé mély, de óriási kiterjedésű. Az óriásfekélyt nem kísérte gastritis.

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

A 4., 5., 6. és 7. ábrán néhány illusztratív fekélyt láthatunk.

A kutyák mellékvesesúlyát boncoláskor lemértük, és megállapítottuk, hogy — amint várható — lényegesen csökken a prednisolonnal kezelt csoportban. Abban a csoportban, amelyet prednisolonnal és atrophiannal kezeltünk, gyakorlatilag azonos mértékben csökkent a mellékvesék súlya (átlagérték 0,077 ill. 0,072 g/testsúly kg). A különbség nagyon szignifikáns mindkét prednisolonnal kezelt csoport és a csak atrophiannal kezelt csoport között





5. ábra. Prednisolon + atophanfekély. 1. típus

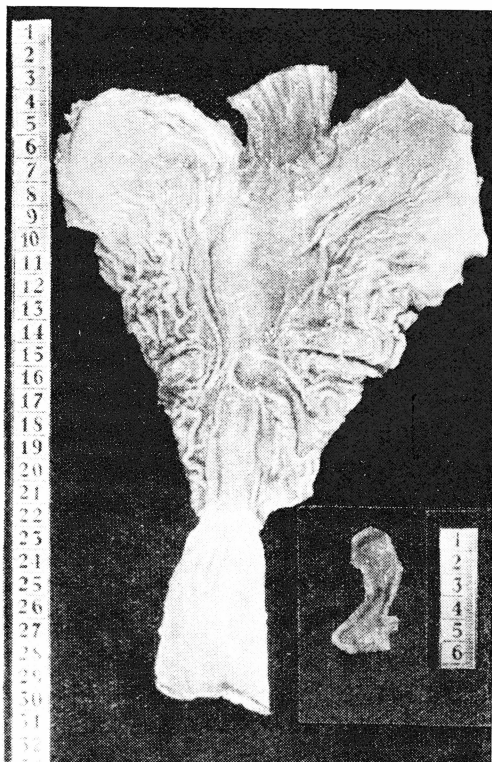
(átlagérték 0,123). Statisztikai módszerként a variancia-analízist alkalmaztuk. A csoportok közti közös S. D. 0,0327, ( $p < 0,01$ ).

A kezeletlen kontrollcsoport átlagértéke (0,099) különbözött mind a három kezelt csoport átlagértékétől. A különbségek ugyan csak a szignifikancia határán vannak, a kísérletezés ökonómiája mégis megtiltotta, hogy megettőzzük az állatok számát csak azért, hogy ismert tényeket újra megállapítsunk.

### Megbeszélés

A prednisolon ulcerogén hatását többféleképpen magyarázhatjuk. Lehetséges pathogen factorok:

1. A prednisolon növeli a szabad sósav és a pepszin termelését. *Beck és társai* [1] nem figyeltek meg jelentős változást a gyomor secretiós aktivitásában, amikor különböző betegeket és Heidenhain-féle kisgyomros kutyákat nagy adag prednisolonnal kezelték.

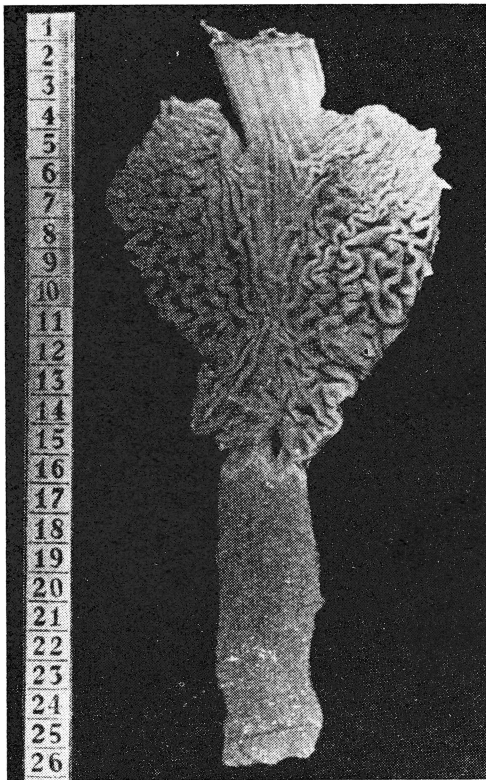


6. ábra. Prednisolon + atophanfekély, 2. típus. Az óriásfekély nem társult gastritisszel

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

3. Iatrogén mellékvese elégtelenség. Kísérleteink szerint a prednisolon lényegesen 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]. Feltevésünk szerint prednisolon-kezelés közben iatrogen hypomineralocorticoidismus fejlődik ki, ami egyik factor lehet a prednisolon okozta exulceratiókban.

Összehasonlítva mostani eredményeinket azokkal, amelyeket korábbi kísérleteink során nyertünk, amikor a cortison + atophan hatását tanulmá-



7. ábra. Körkörös duodenalis fekély prednisolon + atophan kezelés következtében. Az állat a kísérlet 17. napján perforatio következtében elhullott

nyoztuk 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 egy időben történtek.

Eredményeinkből azt a gyakorlati következtetést vonhatjuk le, hogy az érélyes prednisolon-therapia előtt a betegeket meg kell röntgenezni, és a kezelésből 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 nagyobb adagok alkalmazásakor háromhetenként megröntgenezzük. Ha fekélyt látunk, a prednisolon therapiát azonnal abba kell hagyni. Így az utolsó években felső gastrointestinalis vérzés vagy perforatio prednisolon-therapia következtében

klinikánkon nem fordult elő. A steroid-therápia hirtelen megszakítása után az iatrogén mellékvese elégtelenség 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 fekélyteltető 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 pathogenesisise nem világos. Korábban *Hámori és társai* [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 mechanizmusában. Így végeredményben az öregkori óriásfekély trophikus fekélynek tekinthető. Másik magyarázat lenne az endocrin factorok jelentős szerepe a kórfolyamatban. Közlelebből: a gluco- és mineralocorticoid concentratio arányának eltolódása a vérben a glucocorticoidok javára.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A prednisolon therapiás adagban három hétig alkalmazva csak az esetek 20%-ában okoz exulceratiót kutyában. A sérülés felszínes, és legnagyobb átmérője nem haladja meg a 7 mm-t. A kísérleti eredmények reményt keltenek, hogy az emberi prednisolonfekély kellő időben leplelezhető, ha a beteg gyomrát nagyobb adagok alkalmazásakor 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 elégtelenség.

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

*Köszönetnyilvánítás*

Hálás köszönetünket fejezzük ki *Juvancz I.* dr.-nak az eredmények statisztikai elemzéséért.