

16682.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

KRİTİK HASTALARDA İ.V. UYGULANAN
H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN
HEMODİNAMİK ETKİLERİ

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi
Dr. Alim EKİNCİ



İSTANBUL - 1991

Bizleri daima üstün bilgi ve yetenekleri ile yönlendiren, asistanı olmaktan gurur duyduğum, hocalarım Prof. Dr. Sadi Sun ve Prof. Dr. Selma Akra'ya, tezimin oluşmasında ve yetişmemde değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Bora Aykaç'a, kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hocalarıma, başasistan ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alim Ekinci

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYEL-METOD	11
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA	52
ÖZET	61
KAYNAKLAR	63

GİRİŞ:

Yoğun Bakım Ünitelerinde tedavi görmekte olan kritik hastalarda mide asiditesini azaltmak, stres ülserlerini ve gastrointestinal kanamaları önlemek amacı ile histamin-2 (H₂) reseptör blokerleri (cimetidine, ranitidine, famotidine) sıklıkla kullanılmaktadır. Oral cimetidine'in kardiyovasküler sisteme çok az yan etkisi olduğu (1), intravenöz cimetidine'in ise kısa süreli şiddetli hemodinamik değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir(18). Ranitidine'in ise cimetidine'e oranla daha az yan etkilerinin bulunduğu söylenmektedir (44).

Kardiyovasküler stabilitenin çok önemli olduğu kritik hastalarda kullanılan ajanın seçimi de önemlidir. Hemodinamiye etki edecek ajanların dikkatle kullanılması gerektiği ortadadır. Bu amaçla, kritik hastalarda sıklıkla kullanılan ve hemodinamik değişikliklere yol açtığı söylenen ranitidine ve cimetidine'in yoğun bakım hastalarındaki hemodinamik etkilerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

HİSTAMİN

Histamin, kimyasal olarak β -imidazoletilamin'dir. Biri etil grubunun ucunda ve diğeri imidazol halkası içinde olmak üzere iki amin grubu içerir (24) (Şekil 1).

Histamin, histidin dekarboksilazın katalize ettiği dekarboksilasyon ile histidinden oluşur (1,25). Bu reaksiyon bir çok dokularda ve aynı zamanda barsakta bakterilerle de meydana gelir. Vücuttaki histamin daha çok endojendir ve az miktarı ise sindirim sisteminden emilen bakteri ürünleridir. Mide barsak kanalı ve deri histaminden zengindir. Karaciğerde orta miktarda bulunur. Histamin aynı zamanda sinir dokusunda da olduğu gösterilmiştir.

Histamin sentez edildikten sonra depo yerlerine gider. Histaminin çoğu mast hücrelerinin granüllerinde heparine bağlı olarak ve bazofil hücrelerde depo edilir. Histamin depo yerlerinden açığa çıktığı zaman farmakolojik olarak aktif şekle geçer. Biyolojik aktivitesini hücre yüzeyindeki histamin reseptörlerine bağlanarak yapar (3).

Vücutta genel olarak H₁ ve H₂ olmak üzere iki tip histamin reseptörü bulunmaktadır (16). Ayrıca serebral bölgede H₃ reseptörleri bulunduğu da bildirilmiştir (33).

Damar düz kaslarında hem H₁, hem de H₂ reseptörleri bulunur. Her ikisinin aktivasyonunda damar yataklarında vazodilatasyon olur. Damarlar histaminin etkisine en duyarlı yapılardır. İnsanda histamin vazodilatasyon sonucu kan basıncını düşürür, bu vazodilatatör etkiden H₁ ve H₂ reseptörleri birlikte sorumludur (5,6,42).

İzole kalpte histamin pozitif inotrop, pozitif kronotrop ve negatif dromotrop etki yapar, ayrıca aritmi oluşturur. Pozitif kronotrop etki ve ventrikül kasındaki inotrop etki H₂ reseptörlerinin uyarılmasına bağlıdır. Atrium kasındaki inotrop etkiden ve negatif dromotrop etkiden H₁ reseptörleri sorumludur. Aritmi yapıcı etki myokardda gerek iletimin uzaması gerekse otomotivitenin artmasından ileri gelir. Bunlardan birincisinden H₁ reseptörleri ikincisinden H₂ reseptörleri sorumludur (40,48).

Histaminin intravenöz infüzyonu kalp atım sayısında artmaya, arter basıncında düşmeye neden olur (17). Bu semptomlar histamin kesildikten iki dakika sonra normale döner (37).

Gastrointestinal düz kasların ve bronşların kontraksiyonu H₁ reseptörleri, parietal hücrelerin gastrik asit sekresyonu H₂ reseptörleri yolu ile olur (13) (Tablo 1).

HİSTAMİN RESEPTÖR BLOKERLERİ

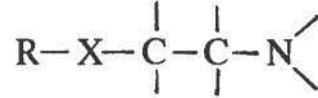
Histamin reseptör blokerleri, hücrelerin histamin reseptörlerini bloke eden ilaçlardır. Reseptörlere karşı histamin ile yarışır ve histaminin etkisini kompetitif bir şekilde bloke ederler (24).

	LOKALİZASYON	ETKİ
<i>H₁ Reseptörleri</i>	Periferik damarlar	Vazodilatasyon
		Kapiller permeabilite artışı
	Bronş ve düz kas	Kontraksiyon
<i>H₂ reseptörleri</i>	Deri	Üçlü reaksiyon
	Mide	Gastik asit sekresyonunda artış
	Periferik damarlar	Vazodilatasyon
	Kalp	Pozitif inotrop
		Pozitif kronotrop
		Negatif dromotrop

TABLO 1: HİSTAMİN RESEPTÖRLERİNİN KLASİFİKASYONU (4,13)

H₁ reseptör blokerleri:

Klasik antihistaminiklerdir. Kimyasal molekülleri ortada bir etil grubu ile bunun bir ucundaki tersiyer amin grubundan ve diğer ucundaki, oksijen, azot ya da karbonla bağlanmış aromatik veya heterosiklik halkaların yaptığı baş kısmından oluşur (24).



X= O, N ve C

R= aromatik ve heterosiklik halkalar

Kimyasal yapılarına göre 6 gruba ayrılırlar (24).

- 1- Etanolamin türevleri: X atomu O₂ dir. Bu grup ilaçların çoğunun antihistaminik, sedatif ve antikolinerjik etkileri güçlüdür.
- 2- Etilendiamin türevleri: X atomu azottur. Güçlü antihistaminik etki ve belirgin derecede sedatif etki gösterirler.
- 3- Alkilamin türevleri: X atomu karbondur. Kitlelerine göre en güçlü etkinlik gösteren antihistaminiklerdir. Bu nedenle diğerlerine göre daha küçük miktarda kullanılırlar.
- 4- Piperazin türevleri: Nispeten uzun etki süreli ilaçlardır. Sedatif etkileri oldukça zayıftır.
- 5- Fenotiazinler: Güçlü antihistaminik ve sedatif etki gösterirler. Antiemetik ve antikolinerjik etkileri de vardır.

6- Karışık: Yukarıdaki sınıflamadan ayrı yapı gösteren gruptur.

H₁ reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyon, kapiller permeabilitede artma, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve barsak tonus ve motilitesindeki artma gibi etkileri antagonize ederler.

H₂ reseptör blokerleri

Histaminin H₂ reseptörlerini, histaminle yarışmaya girerek bloke ederler. Yapı olarak histamine benzerler, imidazol grubuna bağlı nisbeten uzun bir yan zincir içerirler.

H₂ reseptör blokerlerinin klinik bakımdan en önemli etkileri, histaminin midedeki asit salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir. Sadece dışardan verilen histaminin yaptığı asit salgılanmasını değil aynı zamanda, gastrin, yemek, vagus stimulasyonu, kafein, insülin enjeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asit salgılanmasına inhibe ederler. Klinik bakımdan önemli olan bir özel nokta, sadece stimüle edilmiş asit salgılanmasını değil bazal salgılanmayı ve uykudaki (noktürnal) salgılanmayı da inhibe etmeleridir (24).

H₂ reseptör blokerlerinin kalp atım hızı ve arter basıncında düşmeye neden olduğu da bildirilmektedir (4,10,21,29).

H₂ reseptör blokleri grubunda cimetidine, ranitidine, famotidine ve nizatidine bulunmaktadır. Konumuz gereği ranitidine ve cimetidine'den bahsedeceğiz.

CIMETIDINE'İN ÖZELLİKLERİ:

Peptik ülser hastalığının tedavisinde H₂ reseptör blokerlerinin kullanıma girmesi ile tedavinin dramatik olarak değiştiği görüşü kabul edilmektedir (49). Black ve arkadaşları tarafından H₁ ve H₂ reseptörleri olarak adlandırılan iki farklı reseptör aracılığı ile histaminin farmakolojisinin açıklanması ve histaminin asit sekresyonunun fizyolojik mediatörü olduğunu gösterilmesi ile araştırmacılar H₂ reseptör blokeri ilaçlar üzerinde çalışmaya başlamışlardır (26,46).

İnsanlarda yaygın olarak kullanılabilen ilk H₂ reseptör blokeri cimetidine'dir ve gerek duodenal ülserin gerekse de mide ülserinin tedavisinde etkili olduğu kabul edilmiştir (8,19,49). Yapısında imidazol halkası bulunur (Şekil 1).

Midenin 24 saatlik asit salgısını peptik ülserli hastalarda % 55 ve daha yukarı oranlarda azalttığı bildirilmiştir. Mide barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Oral uygulanan cimetidine' in intravenöz uygulanmaya göre biyolojik yararlılığı yaklaşık % 70 dir. Vücutta yaygın bir şekilde dağılır, kan beyin engelini az da olsa geçer. Kısmen karaciğerde biyotransformasyona uğramak ve kısmen de (% 50–70) böbreklerden değişmeden itrah edilmek sureti ile elimine edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Bir dozunun etkisi 6–8 saat kadar sürer (13,24).

Cimetidine terapötik dozda kullanıldığında hastaların bir kısmında çeşitli yan etkilere neden olabilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, diare, kas ağrısı, ciltte döküntü ve kabızlıktır. Konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon ve koma gibi Santral Sinir Sistemi belirtilerinin olduğu bildirilmektedir (45). Antiandrojenik etkileri nedeni ile erkek hastalarda libido azalması, impotans, oligospermi ve jinekomastiye neden olabilir (14,24,47). Lökopeni de yaptığı bildirilmektedir (22). Cimetidine'in kardiyovasküler sisteme olan yan etkilerine ileride ayrıntılı olarak değinilecektir.

Cimetidine'in intravenöz enjeksiyonlarının en az 2 dakika içinde yapılması önerilmektedir (24,30).

RANITIDINE'İN ÖZELLİKLERİ

1983 yılından itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanıma giren ranitidine de, cimetidine kadar etkili olduğu kabul edilmiştir (46,49).

Aminoalkilfuran türevi yeni bir histamin H₂ reseptör blokeridir. Histamin ve cimetidine molekülünde bulunan imidazol halkası yerine furan halkası içerir (Şekil 1). H₂ reseptörleri üzerinde histaminin etkisini kompetitif bir şekilde bloke eder, H₁ reseptörlerine dokunmaz. Mide asit salgısı üzerindeki inhibitör etkisinin niteliği cimetidine'inkine benzer. Ancak kitlesi itibarı ile ondan 5–10 kez etkindir. Bundan dolayı dozu cimetidine'e göre daha az miktardadır.

Ranitidine ile ilgili çalışmalarda ranitidine'in bir molar temelde insanlarda mide asit sekresyonu inhibe etmede cimetidine'e göre 5 ile 12 kez daha güçlü olduğu gösterilmiştir (13). Mc Carthy ve arkadaşları ise mide sekresyonunu inhibe etmede ranitidine'in, cimetidine'e göre 4 ile 8 kez daha güçlü olduğunu bildirmiştir (33).

Ranitidine'in oral verilmesi ile gastrointestinal sistemden hızla absorbe edildiği ve 150 mg.lık bir oral dozdan sonra 1 ile 3 saat içinde plazma konsantrasyonunun maksimum düzeye ulaştığı ve pentagastrin'in olduğu asit sekresyonu inhibisyonunun 8 ile 12 saatte sonlandığı bildirilmiştir.

Peden ve arkadaşları (35) tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise 100 ile 20 ng/ml'lik plazma ranitidine konsantrasyonunun mide asit salgılamasını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Oral olarak verilen ranitidine'in serum yarı ömrünün cimetidine gibi yaklaşık olarak 2 ile 3 saat olduğu ve dolaşımdaki ranitidine'in % 30'dan fazlasının nitrojen oksit, sülfürik asit ve desimetil deriveleri olarak karaciğer tarafından metabolize edildiği ancak %50 veya daha fazlasının değişmeden böbreklerden atıldığı bildirilmiştir (24,33).

Ranitidine mide ve duodenum hastalıklarında, 4-6 hafta süre ile ağızdan günde 2 kez 150 mg.dozunda kullanılır. İntramuskuler veya intravenöz olarak ise 6 veya 8 saat ara ile 50 mg. dozunda uygulanır (24,31).

Ranitidine'in yan etkilerinin cimetidine'e oranla daha az olduğu bildirilmektedir. Santral Sinir Sistemi yan etkileri daha azdır. Cimetidine'den farklı olarak antiandrojenik etkisi yoktur, dolayısıyla jinekomastiye neden olmaz (20,45). Kardiyovasküler sisteme olan yan etkilerine ileride değinilecektir.

Ranitidine'in intravenöz enjeksiyonlarının en az 2 dakika içinde yapılması önerilmektedir (31).



MATERYEL-METOD

Bu çalışma kritik hastalarda cimetidine ve ranitidine'in intravenöz verilmesi ile hemodinamik değerlerde meydana gelen değişiklikleri araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmamızı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi görmekte olan, yaşları 16 ile 85 (ort:47.8±21.17) arası değişen 10'u erkek, 5'i kadın toplam 15 olguda uyguladık. 5 hastanın tedavisi sırasında dopamin, adrenalin veya perlinganit infüzyonları tek veya kombine olarak uygulanıyordu (Tablo 2). Ölçümler tam bir kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra yapıldı. Ayrıca Sechrist veya Aika ventilatörler ile kontrole solunumu sürdürülen bu hastalarda aralıklı ölçülen arteriyel kan gazlarına göre yapılan ayarlamalarla optimal ventilasyon sağlandı.

Çalışmamız çift kör olarak yapıldı. Yoğun Bakım hemşiresi tarafından 2 ml.lik ampuller halinde bulunan 200 mg. cimetidine ve 50 mg. ranitidine, 10 ml.serum fizyolojik ile dilüe edildi. Enjektörler A veya B olarak kodlandırıldı. Sadece Yoğun Bakım hemşiresi tarafından bilinen bu kodlama çalışmanın sonuna kadar açıklanmadı.

Hastalara V. Jugularis Interna' dan Seldinger tekniği ile 8 F introducer yerleştirildi. Buradan üç lümenli termodilüsyon kateteri (American Edwards Laboratory) basınç trasesi kontrolü yapılarak pulmoner artere kadar iletildi. Kalp debisi, santral ven basıncı, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı ölçümleri bu kateter aracılığı ile yapıldı.

Radyal artere 20 G teflon kanül ile perkütan teknikle girilerek arter basıncı monitörize edildi. Kalp atım hızı ve ritmi EKG monitörü ile izlendi. Kalp atım hızı, sistemik arter basıncı, pulmoner arter basıncının sürekli monitorizasyonu için Propaq 106 (Protocol System Inc.) monitörü ve Mallincrodt basınç transdüserleri kullanıldı.

Kalp debisi COM-2 Cardiac Output Computer (Baxter, Edwards Critical Care Division) cihazı ile ve termodilüsyon (*ısı seyreltme*) metodu ile ölçüldü. Ölçümler sırasında oda ısısında 10 ml %5 Dextroz H₂O serumu kullanıldı.

Bütün ölçümler, hastalar sırt üstü yatar pozisyonda iken yapıldı. Basınç transduserleri orta koltuk hattı hizasında tutuldu.

Sistemik Vasküler Rezistans (SVR):

$$SVR \text{ (dyn.sn.cm.-5)} = \frac{OAB \text{ (mmHg)} - SVB \text{ (mmHg)}}{CO \text{ (lt/dk)}} \times 80$$

formülüne göre hesaplandı (23).

Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR):

$$PVR \text{ (dyn.sn.cm.-5)} = \frac{OPAB \text{ (mmHg)} - PKUB \text{ (mmHg)}}{CO \text{ (lt/dk)}} \times 80$$

formülüne göre hesaplandı (23).

Yoğun Bakım Ünitimizde gastrointestinal sistem (GIS) kanaması ve stres ülserasyonu riski olan erişkin hastalara 6 saat ara ile 50 mg ranitidine IV yapılmaktadır. Bu risk grubunda olan ve çalışmamıza dahil edilen hastalarda ölçümler ranitidine verildikten 6 saat sonra yapıldı.

Hastalarda, hemodinamik değerlerin kararlı seyrettiği bir dönemde, başlangıç (base line) hemodinamik ölçümleri yapılarak çalışmaya başlandı. Sırası ile kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), kalp debisi (KD), santral venöz basınç (SVB) ölçüldü. Daha sonra 10 ml.lik A enjektörü içeriği pulmoner arter kateterinin proximal ucundan 2 dakika süre ile enjekte edildi. Ölçümler enjeksiyonun 1. ve 2. dakikasında ve enjeksiyondan 3., 5., 10. ve 15. dakikalarda tekrarlandı. Ölçümlerin yapıldığı bu 15 dakika içinde hastaya başka bir ilaç verilmedi .

Aynı hastada 6 saat sonra başlangıç değerleri kaydedildikten sonra bu sefer 10 ml.lik B enjektörü içeriği enjekte edildi ve ölçümler yapılarak kaydedildi. Hastanın hemodinamik değerlerinde değişiklik olmuşsa ölçüm yapılmadı, ertesi gün A ve B ilaçları ile ölçümler tekrarlandı. Böylece her hasta aynı zamanda kendi kontrolü olarak görev yaptı.

15 olgunun ölçümleri tamamlandıktan sonra enjektörleri hazırlayan yoğun bakım hemşiresi tarafından A enjektöründe 50 mg. ranitidine, B enjektöründe ise 200 mg. cimetidine bulunduğu açıklandı.

Uygulamadan önceki değerler ile ranitidine ve cimetidine uygulandıktan sonra 1., 2., 3., 5., 10., 15., dakikadaki değerler karşılaştırıldı. Bunlar arasındaki farkların ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Student-t testi ile istatistiki olarak incelendi ve değişmelerin anlamlılık düzeyleri saptandı.

$p > 0.05$ anlamsız

$p < 0.05$ anlamlı

$p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

$p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı

olarak kabul edildi.

BULGULAR

KALP ATIM HIZI (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 1)

Ranitidine öncesi ortalama 94/dk olan KAH, 1.dk'da 93.6/dk, 2.dk'da 92.6/dk, 3.dk'da 92.2/dk, 5.dk'da 92.4/dk, 10.dk'da 92.3/dk, 15.dk'da 92.8/dk bulundu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Cimetidine öncesi ortalama 97.4/dk olan KAH, 1.dk'da 97.8/dk, 2.dk'da 97.07/dk, 3.dk'da 96.4/dk, 5.dk'da 96.73/dk, 10.dk'da 95.93/dk, 15.dk'da 96.07/dk olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 14).

Her iki grupta da başlangıç değerleri ile diğer dakikalardaki değerler karşılaştırıldığında arada anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

SİSTOLİK ARTER BASINCI (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 2)

Ranitidine öncesi ortalama 135 mmHg olan SAB, 1.dk'da 126.2mmHg ($p<0.001$), 2. dk'da 122.4 mmHg ($p=0.001$), 3.dk'da 128.07 mmHg ($p<0.01$), 5.dk'da 131.8 mmHg ($p<0.05$), 10.dk'da 134.47 mmHg ($p>0.05$), 15.dk'da ise 134.73 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Böylece SAB 1. ve 2. dk'larada çok ileri düzeyde, 3.dk'da ileri düzeyde anlamlı, 5.dk'da anlamlı düşüşler gösterirken 10. ve 15.dk'larda tekrar yükselerek başlangıç değerine yaklaşmıştır (Tablo 6).

Cimetidine öncesi ortalama 131.4 mmHg olan SAB, 1.dk'da 117.6 mmHg ($p<0.001$), 2.dk'da 115.4 mmHg ($p<0.001$), 3.dk'da 119.53 mmHg ($p<0.001$), 5.dk'da 123.6 mmHg ($p<0.001$), 10.dk'da 125.93 mmHg ($p<0.01$), 15.dk'da 129.8 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Böylece Cimetidine grubunda SAB'da 1., 2., 3. ve 5.dk'larda çok ileri düzeyde, 10.dk'da ileri düzeyde anlamlı düşüşler olmuş ve 15.dk'da başlangıç değerine yaklaşmıştır (Tablo 15).

DİASTOLİK ARTER BASINCI (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 3)

Ranitidine öncesi 65.07 mmHg olan DAB, 1.dk'da 60.67 mmHg ($p<0.01$), 2.dk'da 59.6 mmHg ($p<0.001$), 3.dk'da 62.93 mmHg ($p<0.05$), 5.dk'da 63.07 mmHg ($p<0.05$), 10.dk'da 65 mmHg ($p>0.05$), 15.dk'da 64.8 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Böylece DAB'da ilk 5 dakika içinde anlamlı düşmeler görülürken, 10. ve 15. dakikalarda başlangıç değerine yakın değerler bulundu (Tablo 7).

Cimetidine öncesi 66.87 mmHg olan DAB, 1.dk'da 61.27 mmHg ($p<0.001$), 2.dk'da 58.47 mmHg ($p<0.001$), 3.dk'da 61.6 mmHg ($p<0.001$), 5.dk'da 62.8 mmHg ($p<0.01$), 10.dk'da 64.13 mmHg ($p<0.05$), 15.dk'da 65.67 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Böylece; Cimetidine grubunda DAB'da ilk 10 dk içinde anlamlı düşmeler olurken, 15.dakikada başlangıç değerine yaklaşmıştır (Tablo 16).

ORTALAMA ARTER BASINCI (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 4)

Ranitidine öncesi 87.6 mmHg olan OAB, 1.dk'da 81.47 mmHg ($p<0.001$), 2.dk'da 58.47 mmHg ($p<0.001$), 3.dk'da 61.6 mmHg ($p<0.001$), 5.dk'da 84.33 mmHg ($p<0.02$), 10.dk'da 86 mmHg ($p<0.05$), 15.dk'da 86.8 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Böylece OAB'de 1. ve 2.dk'larda çok ileri düzeyde anlamlı, 5. ve 10. dk'larda anlamlı düşmeler görüldü. 15.dk'daki değer başlangıç değerine yakın bulundu (Tablo 8).

Cimetidine öncesi 85.53 mmHg olan OAB, 1.dk'da 79 mmHg ($p<0.001$), 2.dk'da 75.87 mmHg ($p<0.001$), 3.dk'da 80.47 mmHg ($p<0.001$), 5.dk'da 81.87 mmHg ($p<0.01$), 10.dk'da 83.93 mmHg ($p<0.02$), 15.dk'da 85.6 mmHg ($p>0.05$) bulundu. Buna göre Cimetidine grubunda OAB'da 1., 2. ve 3. dakikalarda çok ileri düzeyde anlamlı, 5.dakikada ileri düzeyde anlamlı, 10 dk'da anlamlı düşmeler görüldü. 15.dk'daki değer başlangıç değeri kadar bulundu (Tablo 17).

ORTALAMA PULMONER ARTER BASINCI (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 5)

Ranitidine öncesi 22.67 mmHg olan OPAB, 1.dk'da 23.13 mmHg, 2.dk'da 19.53 mmHg, 3.dk'da 20.53 mmHg, 5.dk'da 21.47 mmHg, 10.dk'da 20.93 mmHg, 15.dk'da 20.27 mmHg bulundu (Tablo 9).

Cimetidine öncesi 20.73 mmHg olan OPAB, 1.dk'da 20.47 mmHg, 2.dk'da 20.33 mmHg, 3.dk'da 20.4 mmHg, 5.dk'da 20.73 mmHg, 10.dk'da 20.67 mmHg, 15.dk'da 21.07 mmHg bulundu (Tablo 18).

Her iki grupta da başlangıç değerleri ile diğer dakikalardaki değerler kıyaslandığında arada anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

PULMONER KAPİLLER UÇ BASINCI (Tablo 3) (Tablo 4)
(Grafik 6)

Ranitidine öncesi 9.27 mmHg olan PKUB, 1.dk'da 9 mmHg, 2.dk'da 9.07 mmHg, 3.dk'da 8.93 mmHg, 5.dk'da 9.33 mmHg, 10.dk'da 9.20 mmHg, 15.dk'da 9.27 mmHg bulundu (Tablo 10).

Cimetidine öncesi 9 mmHg olan PKUB, 1.dk'da yine 9 mmHg, 2.dk'da 8.73 mmHg, 3.dk'da 8.8 mmHg, 5.dk'da 8.93 mmHg, 10.dk'da 8.73 mmHg, 15.dk'da 8.87 mmHg bulundu (Tablo 19).

Her iki grupta da başlangıç değerleri ile diğer dakikalardaki değerler kıyaslandığında arada anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

KALP DEBİSİ (Tablo 3) (Tablo 4) (Grafik 7)

Ranitidine öncesi 6.11 lt/dk olan KD, 1.dk'da 6.06 lt/dk, 2.dk'da 6.08 lt/dk, 3.dk'da 6.05 lt/dk, 5.dk'da 6lt/dk, 10.dk'da 6.07 lt/dk, 15.dk'da 6.2 lt/dk bulundu (Tablo 11).

Cimetidine öncesi 6.12 lt/dk olan KD, 1.dk'da 6.03 lt/dk, 2.dk'da 6.07 lt/dk, 3.dk'da 5.97 lt/dk, 5.dk'da 6.23 lt/dk, 10.dk'da 6.11 lt/dk, 15.dk'da 6.08 lt/dk bulundu (Tablo 20).

Her iki grupta da başlangıç değerleri ile diğer dakikalardaki değerler kıyaslandığında arada anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS (Tablo 3) (Tablo 4)
(Grafik 8)

Ranitidine öncesi 1062.53 dyn.sn.cm⁻⁵ olan SVR, 1.dk'da 991.93 dyn.sn.cm⁻⁵ (p<0.01), 2.dk'da 939.6 dyn.sn.cm⁻⁵ (p<0.001), 3.dk'da 1016.47 dyn.sn.cm⁻⁵ (p<0.05), 5.dk'da 1037.2 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05), 10.dk'da 1049.93 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05), 15.dk'da 1034.53 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05) bulundu. Böylece SVR'de 1.dakikada ileri düzeyde anlamlı, 2.dakikada çok ileri düzeyde anlamlı düşmeler görüldü. Diğer dakikalarda başlangıca göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 12).

Cimetidine öncesi 1054.6 dyn.sn.cm⁻⁵ olan SVR, 1.dk'da 950.93 dyn.sn.cm⁻⁵ (p<0.01), 2.dk'da 952.33 dyn.sn.cm⁻⁵ (p<0.01), 3.dk'da 1007.33 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05), 5.dk'da 1002.87 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05), 10.dk'da 1046.4 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05), 15.dk'da 1079.4 dyn.sn.cm⁻⁵ (p>0.05) bulundu. Buna göre Cimetidine grubunda SVR'de 1.ve 2.dakikada ileri düzeyde anlamlı düşmeler görüldü. Diğer dakikalarda başlangıca göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 21).

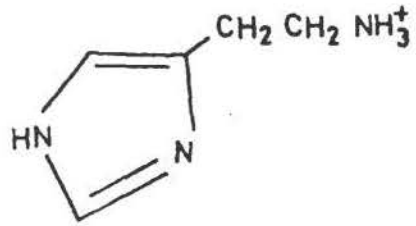
PULMONER VASKÜLER REZİSTANS (Tablo 3) (Tablo 4)
(Grafik 9)

Ranitidine öncesi 145.93 dyn.sn.cm⁻⁵ olan PVR, 1.dk'da 159.4 dyn.sn.cm⁻⁵, 2.dk'da 142.2 dyn.sn.cm⁻⁵, 3.dk'da 151.2 dyn.sn.cm⁻⁵, 5.dk'da 165.33 dyn.sn.cm⁻⁵, 10.dk'da 157.67 dyn.sn.cm⁻⁵, 15.dk'da 146.93 dyn.sn.cm⁻⁵ bulundu (Tablo 13).

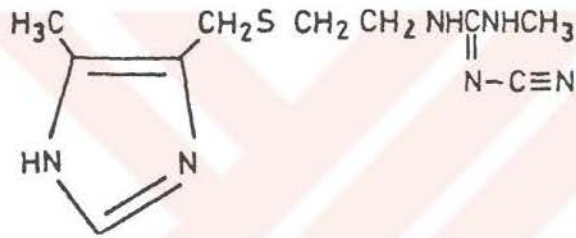
Cimetidine öncesi 160.13 dyn.sn.cm⁻⁵ olan PVR, 1.dk'da 160.33 dyn.sn.cm⁻⁵, 2.dk'da 166.07 dyn.sn.cm⁻⁵, 3.dk'da 168.53 dyn.sn.cm⁻⁵, 5.dk'da 162.6 dyn.sn.cm⁻⁵, 10.dk'da 178.27 dyn.sn.cm⁻⁵, 15.dk'da 169.4 dyn.sn.cm⁻⁵ bulundu (Tablo 22).

Her iki grupta da başlangıç değerleri ile diğer dakikalarda ki değerler kıyaslandığında arada anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

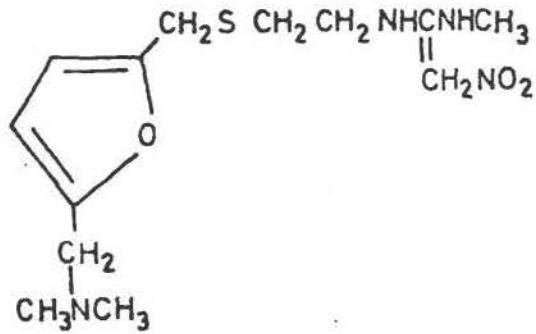




Histamin



Cimetidine



Ranitidine

ŞEKİL 1: HİSTAMİN, CİMETİDİNE VE RANİTİDİNE'İN KİMYASAL YAPILARI (49).

TABLO 2: OLGULARIN DEMOGRAFİK DAĞILIMI

OLGU NO	YAŞ	CİNS	YATIŞ NEDENİ	İNOTROPİK
1	85	E	POST OP SOLUNUM VE DOLAŞIM YETERSİZLİĞİ	DOPAMİN 7 µg/kg/dk
2	16	E	İLAC ENTOKSİKASYONU	-
3	38	E	MULTİPL TRAVMA + ARDS	-
4	37	E	Kafa TRAVMASI + ARDS	-
5	52	K	POST OP SOLUNUM YETERSİZLİĞİ	-
6	65	E	KOAH + SOLUNUM YETERSİZLİĞİ	-
7	32	E	MULTİPL KOT FRAKTÜRÜ	-
8	40	E	Kafa TRAVMASI + MULTİPL KOT FRAKTÜRÜ	-
9	29	E	Kafa TRAVMASI	-
10	43	E	MULTİPL KOT FRAKTÜRÜ FLAIL CHEST	-
11	66	K	POST OP SOLUNUM YETERSİZLİĞİ	DOPAMİN 8 µg/kg/dk PERLİNGANİT 1µg/kg/dk
12	37	K	SEPTİK ŞOK	DOPAMİN 15 µg/kg/dk ADRENALİN 0.1 µg/kg/dk
13	75	K	SEPTİSEMİ	DOPAMİN 8 µg/kg/dk
14	78	K	POST OP SOLUNUM VE DOLAŞIM YETERSİZLİĞİ	DOPAMİN 10 µg/kg/dk PERLİNGANİT 0.5 µg/kg/dk
15	24	E	Kafa TRAVMASI	-

PARAMETRELER	BASLANGIÇ	1. DAKİKA	2. DAKİKA	3. DAKİKA	5. DAKİKA	10. DAKİKA	15. DAKİKA
K.A.H.	94.00 ± 15.72	93.67 ± 15.11	92.67 ± 5.21	92.27 ± 15.77	92.40 ± 15.58	92.33 ± 15.76	92.80 ± 15.95
S.A.B.	135.00 ± 15.14	126.20 ± 25.49***	122.40 ± 23.82***	128.07 ± 22.67**	131.80 ± 22.50*	134.47 ± 15.76	134.73 ± 24.33
D.A.B.	65.07 ± 15.84	60.67 ± 15.77**	59.60 ± 16.55***	62.93 ± 16.06*	63.07 ± 15.81*	65.00 ± 16.41	64.80 ± 16.11
O.A.B.	87.60 ± 19.96	81.47 ± 20.15***	78.00 ± 20.42***	83.20 ± 19.47**	84.33 ± 19.88*	86.00 ± 20.29	86.80 ± 20.25
O.P.A.B.	22.67 ± 11.44	23.13 ± 10.11	19.53 ± 10.09	20.53 ± 9.63	21.47 ± 10.24	20.93 ± 9.58	20.27 ± 10.06
P.K.U.B.	9.27 ± 3.65	9.00 ± 3.40	9.07 ± 3.32	8.93 ± 3.67	9.33 ± 3.81	9.20 ± 3.68	9.27 ± 3.73
K.D.	6.11 ± 0.81	6.06 ± 0.76	6.08 ± 0.77	6.05 ± 0.63	6.00 ± 0.68	6.07 ± 0.79	6.20 ± 0.88
S.V.R.	1062.53 ± 247.16	991.93 ± 264.06**	939.60 ± 257.42***	1016.47 ± 264.75	1037.20 ± 259.43	1049.93 ± 264.82	1034.53 ± 228.85
P.V.R.	145.93 ± 117.15	159.40 ± 112.16	142.20 ± 107.88	151.20 ± 108.36	165.33 ± 110.26	157.67 ± 104.75	146.93 ± 108.87

TABLO 3: RANİTİDİNE UYGULANAN OLGULARDA HEMODİNAMİK BULGULAR (Aritmetik ortalama ± Standart Hata)

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

PARAMETRELER	BAŞLANGIÇ	1. DAKİKA	2. DAKİKA	3. DAKİKA	5. DAKİKA	10. DAKİKA	15. DAKİKA
K.A.H.	97.40 ± 13.71	97.80 ± 14.74	97.07 ± 15.60	96.40 ± 14.75	96.73 ± 14.29	95.93 ± 15.28	96.07 ± 14.35
S.A.B.	131.40 ± 23.40	117.60 ± 28.68***	115.40 ± 28.79***	119.53 ± 28.64***	123.60 ± 25.13***	125.93 ± 22.68**	129.80 ± 23.10
D.A.B.	66.87 ± 14.88	61.27 ± 17.34**	58.47 ± 17.31***	61.60 ± 17.02***	62.80 ± 16.67**	64.13 ± 15.15*	65.67 ± 15.10
O.A.B.	85.53 ± 18.46	79.00 ± 21.04***	75.87 ± 21.01***	80.47 ± 21.05***	81.87 ± 19.67**	83.93 ± 17.76 *	85.60 ± 18.47
O.P.A.B.	20.73 ± 12.27	20.47 ± 11.75	20.33 ± 12.23	20.40 ± 12.17	20.73 ± 11.88	20.67 ± 11.44	20.07 ± 11.76
P.K.U.B.	9.00 ± 4.03	9.00 ± 4.19	8.73 ± 4.07	8.80 ± 3.73	8.93 ± 3.93	8.73 ± 3.91	8.87 ± 3.88
K.D.	6.12 ± 1.22	6.03 ± 1.13	6.07 ± 1.31	5.97 ± 1.31	6.23 ± 1.40	6.11 ± 1.24	6.08 ± 1.46
S.V.R.	1054.60 ± 270.78	950.93 ± 259.22**	952.33 ± 342.40**	1007.33 ± 231.68	1002.87 ± 271.02	1046.40 ± 238.20	1079.40 ± 281.87
P.V.R.	160.13 ± 132.35	160.33 ± 125.68	166.07 ± 140.00	168.53 ± 141.65	162.60 ± 132.52	178.27 ± 129.54	169.40 ± 125.25
TABLO 4: CİMETİDİNE UYGULANAN OLGULARDA HEMODİNAMİK BULGULAR (Aritmetik ortalama ± Standart Hata)							
* $p < 0.05$							
** $p < 0.01$							
*** $p < 0.001$							

KALP ATIM HIZI (Atım/Dakika)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	94	96	95	95	95	95	98
2	81	83	81	79	80	81	83
3	113	111	110	110	108	109	109
4	99	100	93	103	102	104	103
5	106	108	107	106	105	105	106
6	88	86	84	87	82	85	84
7	110	105	104	106	109	107	106
8	114	111	110	111	111	112	113
9	65	66	65	64	66	61	61
10	63	62	61	60	60	61	60
11	88	87	83	83	85	88	90
12	106	105	103	102	101	101	102
13	91	88	84	85	86	86	86
14	90	95	95	98	98	96	96
15	102	102	100	95	96	94	95
ORT:	94.00	93.67	92.67	92.27	92.40	92.33	92.80
S.E:	15.72	15.11	15.21	15.77	15.58	15.76	15.95
t :		0.51	1.47	1.73	1.59	1.74	1.18
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 5: RANİTİDİNE GRUBUNDA KALP ATIM HIZI DEĞERLERİ							

SİSTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	141	126	114	125	137	141	141
2	113	101	107	111	111	110	113
3	125	120	116	122	126	127	124
4	139	127	125	128	131	134	139
5	143	126	123	121	133	136	145
6	126	122	118	117	120	125	128
7	189	178	171	174	177	189	187
8	180	176	164	177	179	181	181
9	136	134	135	137	136	135	135
10	136	133	133	133	131	134	133
11	113	100	95	103	108	116	120
12	92	87	84	99	101	100	92
13	134	128	125	129	132	135	134
14	110	98	93	106	110	110	111
15	148	137	133	139	145	144	138
ORT:	135.00	126.20	122.40	128.07	131.80	134.47	134.73
S.E:	25.14	25.49	23.82	22.67	22.50	24.12	24.33
t :		7.06	6.91	3.67	2.46	0.58	0.29
p :		< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 6: RANİTİDİNE GRUBUNDA SİSTOLİK ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

DİASTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	46	47	40	44	44	45	50
2	53	46	51	54	54	54	52
3	51	49	46	50	52	52	50
4	66	65	65	69	63	70	65
5	73	57	69	76	71	77	72
6	49	46	45	49	49	48	49
7	81	79	72	78	78	84	84
8	98	96	97	97	98	98	99
9	72	71	72	73	76	72	72
10	74	72	71	71	70	72	71
11	60	53	48	48	52	55	59
12	43	40	39	44	44	43	41
13	73	66	63	67	70	71	73
14	54	48	43	47	47	52	53
15	83	75	73	77	78	82	82
ORT:	65.07	60.67	59.60	62.93	63.07	65.00	64.80
S.E:	15.84	15.77	16.55	16.06	15.81	16.41	16.11
t :		4.04	5.32	2.99	2.38	0.11	0.58
p :		< 0.01	< 0.001	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 7: RANİTİDİNE GRUBUNDA DİASTOLİK ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

ORTALAMA ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	77	66	59	65	63	67	76
2	66	59	60	67	67	66	67
3	72	69	66	70	72	73	71
4	91	86	84	93	94	89	87
5	98	92	92	92	92	97	96
6	74	70	67	72	72	72	75
7	114	106	98	105	108	115	115
8	132	126	123	127	129	130	132
9	94	92	93	94	98	94	94
10	98	94	93	93	91	95	93
11	74	64	60	63	67	71	75
12	58	53	50	59	59	58	54
13	93	87	80	87	90	92	93
14	70	63	55	63	65	69	70
15	103	95	90	98	98	102	104
ORT:	87.60	81.47	78.00	83.20	84.33	86.00	86.80
S.E:	19.96	20.15	20.42	19.47	19.88	20.29	20.25
t :		9.60	7.62	3.91	2.71	7.85	1.52
p :		< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.02	> 0.05	> 0.05
TABLO 8: RANİTİDİNE GRUBUNDA ORTALAMA ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

ORTALAMA PULMONER ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	9	9	7	9	12	9	9
2	45	40	5	7	7	9	6
3	29	28	28	27	33	27	27
4	29	29	27	23	26	28	28
5	29	27	31	28	32	31	25
6	42	42	40	42	41	42	43
7	26	29	23	30	29	26	27
8	18	19	19	18	19	19	19
9	21	21	22	23	24	23	21
10	14	20	15	20	15	18	19
11	22	19	19	20	23	17	20
12	7	8	7	20	9	11	8
13	9	11	12	12	12	11	9
14	27	28	27	28	29	29	29
15	13	17	11	11	11	14	14
ORT:	22.67	23.13	19.53	20.53	21.47	20.93	20.27
S.E:	11.44	10.11	10.09	9.68	10.24	9.58	10.06
t :		0.66	1.17	0.80	0.45	0.69	0.90
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 9: RANİTİDİNE GRUBUNDA ORT. PULMONER ART. BASINCI DEĞERLERİ							

PULMONER KAPİLLER UÇ BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BASL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	8	7	6	6	6	6	6
2	3	3	4	3	3	3	3
3	13	12	13	13	14	13	13
4	13	13	12	13	13	14	13
5	14	13	14	14	15	14	15
6	10	10	10	10	10	11	10
7	13	13	12	12	13	13	13
8	8	7	8	8	7	8	8
9	12	12	11	12	12	12	12
10	7	7	7	7	8	7	7
11	10	10	10	9	10	9	10
12	3	4	4	4	4	4	4
13	5	5	5	4	5	5	5
14	12	11	12	12	12	11	12
15	8	8	8	7	8	8	8
ORT:	9.27	9.00	9.07	8.93	9.33	9.20	9.27
S.E:	3.65	3.40	3.32	3.67	3.81	3.68	3.73
t :		1.74	1.00	1.78	0.32	0.32	0.00
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 10: RANİTİDİNE GRUBUNDA P.K.U.B. DEĞERLERİ							

KALP DEBİSİ (Litre/Dakika)							
OLGU NO	BASL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	5.26	5.48	5.39	5.42	5.28	5.25	5.24
2	5.72	5.79	5.64	5.94	5.30	5.57	5.68
3	5.82	5.94	5.72	5.58	5.68	5.94	5.76
4	4.94	5.15	5.70	5.87	5.67	5.52	5.53
5	5.68	5.64	5.94	5.79	5.30	5.57	5.72
6	5.34	5.41	5.44	5.17	5.29	5.24	5.52
7	6.38	5.86	5.79	5.92	6.11	5.98	6.42
8	6.45	6.87	6.96	6.02	6.18	6.35	6.50
9	5.91	5.49	5.11	5.43	5.40	5.58	5.94
10	5.91	5.63	6.10	6.69	6.72	5.77	6.27
11	6.82	6.59	7.29	7.33	7.16	7.40	7.58
12	5.29	5.58	5.13	5.81	5.59	5.35	4.75
13	7.46	7.88	7.03	7.28	6.81	7.17	6.96
14	7.24	7.17	6.72	6.34	6.86	7.55	7.43
15	7.43	6.42	7.30	6.12	6.68	6.87	7.67
ORT:	6.11	6.06	6.08	6.05	6.00	6.07	6.20
S.E:	0.81	0.76	0.77	0.63	0.68	0.79	0.88
t :		0.50	0.23	0.39	0.89	0.42	1.00
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 11: RANİTİDİNE GRUBUNDA KALP DEBİSİ DEĞERLERİ							

SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS (dyn.sn/cm ⁵)							
OLGU NO	BASL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	1049	846	756	841	833	899	1038
2	839	732	765	821	920	861	859
3	879	821	811	889	901	875	875
4	1360	1227	1080	1172	1227	1188	1157
5	1225	1148	1090	1119	1222	1235	1188
6	973	902	852	974	952	961	956
7	1354	1365	1271	1337	1335	1458	1358
8	1537	1374	1321	1581	1566	1537	1526
9	1191	1253	1364	1296	1362	1261	1185
10	1272	1278	1167	1064	1035	1261	1135
11	785	691	581	611	670	691	717
12	801	688	701	743	772	792	825
13	922	812	830	879	975	948	988
14	729	658	607	744	711	688	710
15	1022	1084	898	1176	1077	1094	1001
ORT:	1062.53	991.93	939.60	1016.47	1037.20	1049.93	1034.53
S.E:	247.16	264.06	257.42	264.75	259.43	264.82	228.85
t :		3.55	4.38	1.60	0.89	0.63	1.64
p :		< 0.01	< 0.001	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 12: RANİTİDİNE GRUBUNDA S.V.R. DEĞERLERİ							

PULMONER VASKÜLER REZİSTANS (dyn.sn/cm5)							
OLGU NO	BASL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	15	29	14	44	90	45	45
2	42	28	43	64	60	86	42
3	219	215	209	201	267	189	194
4	259	248	210	136	183	202	216
5	211	198	228	193	256	244	139
6	479	473	440	495	468	473	478
7	163	218	151	143	209	173	174
8	124	139	126	132	155	138	135
9	121	131	172	162	177	157	164
10	94	184	104	155	83	140	153
11	140	109	98	120	145	86	105
12	60	57	46	82	71	107	67
13	43	61	80	88	82	67	46
14	165	189	178	201	198	191	183
15	54	112	8983	52	36	70	63
ORT:	145.93	159.40	142.20	151.20	165.33	157.67	146.93
S.E:	117.15	112.16	107.98	108.36	110.26	104.75	108.87
t :		1.61	0.52	0.46	1.99	1.34	0.12
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO13: RANİTİDİNE GRUBUNDA P.V.R. DEĞERLERİ							

KALP ATIM HIZI (Atım/Dakika)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	103	102	104	103	100	104	106
2	79	75	77	76	74	72	75
3	115	117	122	115	116	116	115
4	109	109	109	108	108	107	108
5	97	99	99	98	99	98	99
6	95	102	94	92	96	91	95
7	121	121	119	121	122	120	116
8	98	102	101	103	102	99	99
9	70	69	70	70	70	70	70
10	84	85	81	77	84	77	75
11	108	109	107	103	104	109	107
12	88	84	78	84	85	84	85
13	102	97	96	101	101	93	93
14	103	106	110	106	101	107	103
15	89	90	89	89	89	92	95
ORT:	97.40	97.80	97.07	96.40	96.73	95.93	96.07
S.E:	13.71	14.74	15.60	14.75	14.29	15.28	14.35
t :		0.49	0.30	1.27	1.07	1.45	1.25
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 14: CİMETİDİNE GRUBUNDA KALP ATIM HIZI DEĞERLERİ							

SİSTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	96	76	72	71	89	92	95
2	126	112	106	108	109	113	127
3	133	114	109	133	139	126	125
4	132	117	118	118	120	120	126
5	129	108	111	112	112	115	129
6	127	108	109	111	114	126	126
7	190	177	176	179	181	180	189
8	164	163	163	163	162	160	162
9	143	139	138	136	140	146	145
10	124	110	92	91	103	109	110
11	102	83	94	86	93	4	106
12	126	118	117	125	124	122	124
13	140	136	130	139	136	136	138
14	105	75	73	95	104	108	111
15	134	128	123	126	128	132	134
ORT:	131.40	117.60	115.40	119.53	123.60	125.93	129.80
S.E:	23.40	28.68	28.79	28.64	25.13	22.68	23.10
t :		6.72	6.72	4.85	4.17	3.46	1.28
p :		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01	> 0.05
TABLO 15: CİMETİDİNE GRUBUNDA SİSTOLİK ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

DİASTOLİK ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	40	36	33	33	40	40	41
2	62	55	56	58	56	56	59
3	58	44	40	55	58	59	59
4	72	65	63	62	66	62	67
5	68	51	53	54	54	60	64
6	50	44	41	44	42	43	46
7	86	86	79	87	83	83	86
8	91	93	92	92	93	92	92
9	78	78	78	77	81	80	77
10	51	56	43	43	41	53	54
11	54	44	42	52	56	58	55
12	79	74	71	78	78	75	78
13	79	74	68	70	73	75	78
14	58	48	50	49	49	51	52
15	77	71	68	70	72	75	77
ORT:	66.87	61.27	58.47	61.60	62.80	64.13	65.67
S.E:	14.88	17.34	17.31	17.02	16.67	15.15	15.10
t :		3.71	6.75	4.62	3.14	2.47	1.77
p :		< 0.01	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.05	> 0.05
TABLO 16: CİMETİDİNE GRUBUNDA DİASTOLİK ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

ORTALAMA ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	56	45	42	45	54	56	57
2	77	68	66	71	69	75	75
3	78	65	61	77	80	78	74
4	86	83	80	82	84	83	86
5	79	70	72	73	73	75	79
6	75	67	63	66	68	72	75
7	119	114	108	118	114	114	119
8	116	117	115	117	117	115	117
9	100	100	100	99	102	101	102
10	65	68	56	56	55	68	68
11	66	57	56	62	65	64	67
12	97	87	86	94	93	96	96
13	99	94	88	92	94	95	99
14	74	60	60	67	69	73	74
15	69	90	85	88	91	94	96
ORT:	85.53	79.00	75.87	80.47	81.87	83.93	85.60
S.E:	18.46	21.04	21.01	21.05	19.67	17.76	18.47
t :		5.01	8.15	5.52	3.95	2.95	0.16
p :		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.02	> 0.05
TABLO 17: CİMETİDİNE GRUBUNDA ORTALAMA ARTER BASINCI DEĞERLERİ							

ORTALAMA PULMONER ARTER BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	4	2	4	5	5	3	5
2	9	15	10	7	10	11	10
3	34	36	35	36	32	31	35
4	34	32	38	32	34	33	30
5	26	26	24	27	25	22	29
6	48	46	46	46	46	44	45
7	30	26	26	28	31	34	32
8	14	14	13	13	13	16	14
9	17	18	19	17	18	18	19
10	11	11	7	8	8	11	11
11	14	14	17	17	17	19	17
12	20	21	20	20	23	18	22
13	12	12	11	11	11	10	9
14	29	27	26	29	29	30	29
15	9	7	9	9	9	10	9
ORT:	20.73	20.47	20.33	20.40	20.73	20.67	21.07
S.E:	12.27	11.75	12.23	12.17	11.88	11.44	11.76
t :		0.44	0.65	0.75	0.00	0.10	0.60
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 18: CİMETİDİNE GRUBUNDA ORT. PULMONER ART. BASINCI DEĞERLERİ							

PULMONER KAPİLLER UÇ BASINCI (mmHg)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	3	2	3	3	3	3	3
2	5	6	5	5	5	5	5
3	14	14	14	13	13	14	14
4	13	13	12	12	13	12	13
5	13	13	12	12	13	12	12
6	12	11	12	11	11	11	12
7	14	14	14	13	14	14	13
8	7	6	6	7	7	7	7
9	10	10	9	10	10	9	10
10	6	6	5	5	6	6	6
11	7	7	7	7	7	8	7
12	10	11	10	10	11	10	10
13	4	4	4	4	4	4	4
14	13	14	14	13	13	13	13
15	4	4	4	4	4	3	4
ORT:	9.00	9.00	8.73	8.80	8.93	8.73	8.87
S.E:	4.03	4.19	4.07	3.73	3.93	3.91	3.88
t :		0.00	1.74	1.06	0.56	1.74	1.47
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 19: CİMETİDİNE GRUBUNDA P.K.U.B. DEĞERLERİ							

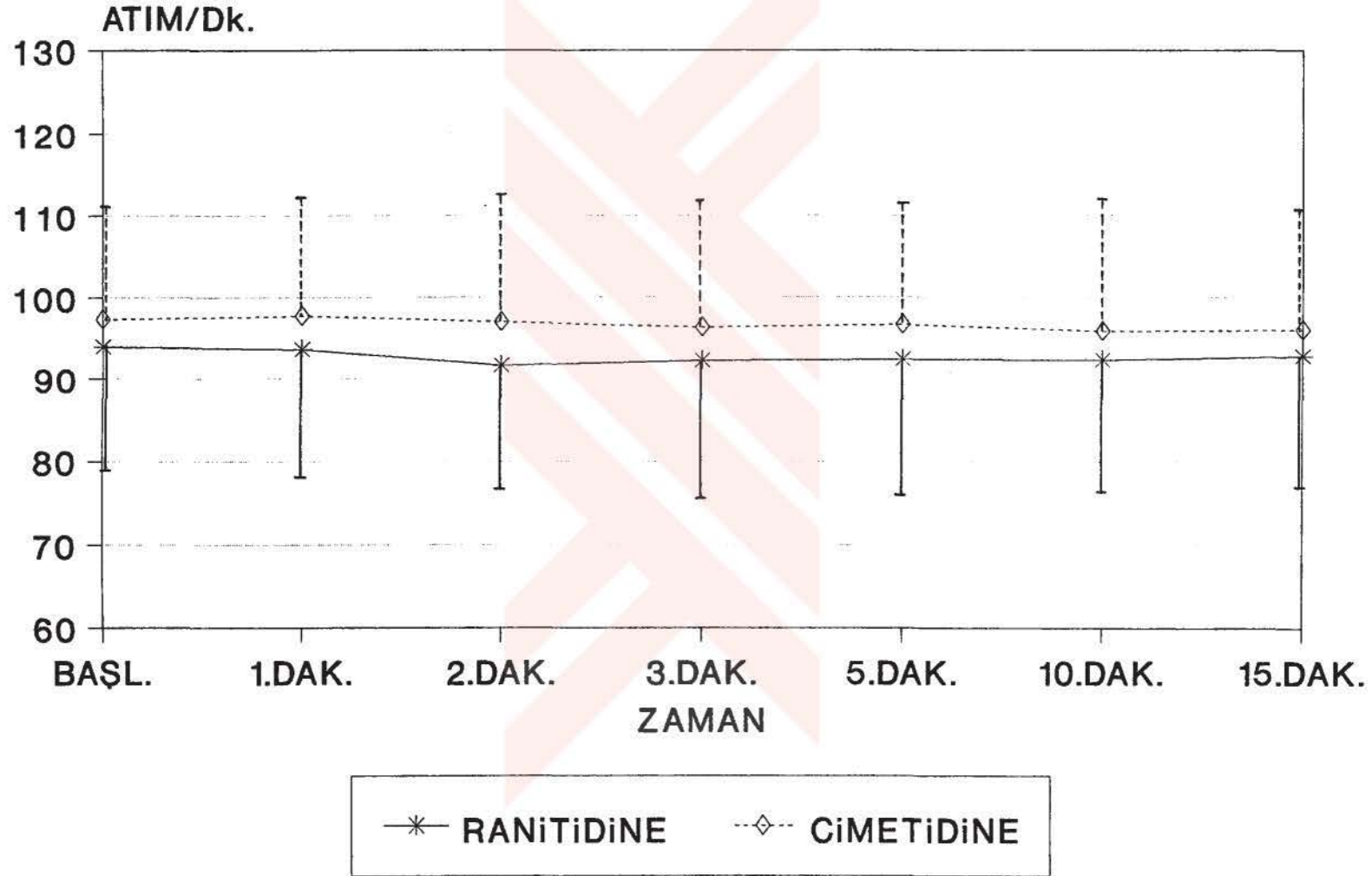
KALP DEBİSİ (Litre/Dakika)							
OLGU NO	BASL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	4.53	4.34	4.89	3.90	5.01	4.87	4.22
2	5.58	5.68	5.72	5.98	5.16	5.47	5.52
3	5.48	5.02	4.76	5.13	5.22	5.52	5.44
4	5.32	5.35	5.73	5.75	5.39	4.27	4.40
5	6.86	6.15	6.39	6.13	6.42	6.78	6.76
6	5.62	5.76	5.42	5.26	5.42	5.18	5.48
7	6.60	6.51	6.82	6.62	6.52	6.55	6.72
8	7.37	6.47	6.29	6.97	7.01	7.10	6.07
9	7.25	6.70	7.59	7.44	7.53	6.75	6.64
10	6.32	6.74	6.82	6.14	6.25	6.48	6.78
11	4.97	4.82	4.88	4.67	4.87	4.75	4.50
12	3.91	4.37	3.31	4.52	4.24	4.78	4.36
13	8.55	7.41	8.63	9.18	8.78	7.50	8.87
14	6.28	8.32	6.85	5.26	8.98	8.73	8.80
15	7.12	6.85	6.90	6.65	6.60	6.86	6.68
ORT:	6.12	6.03	6.07	5.97	6.23	6.11	6.08
S.E:	1.22	1.13	1.31	1.31	1.40	1.24	1.46
t :		0.44	0.40	1.11	0.54	0.05	0.16
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

TABLO 20: CİMETİDİNE GRUBUNDA KALP DEBİSİ DEĞERLERİ

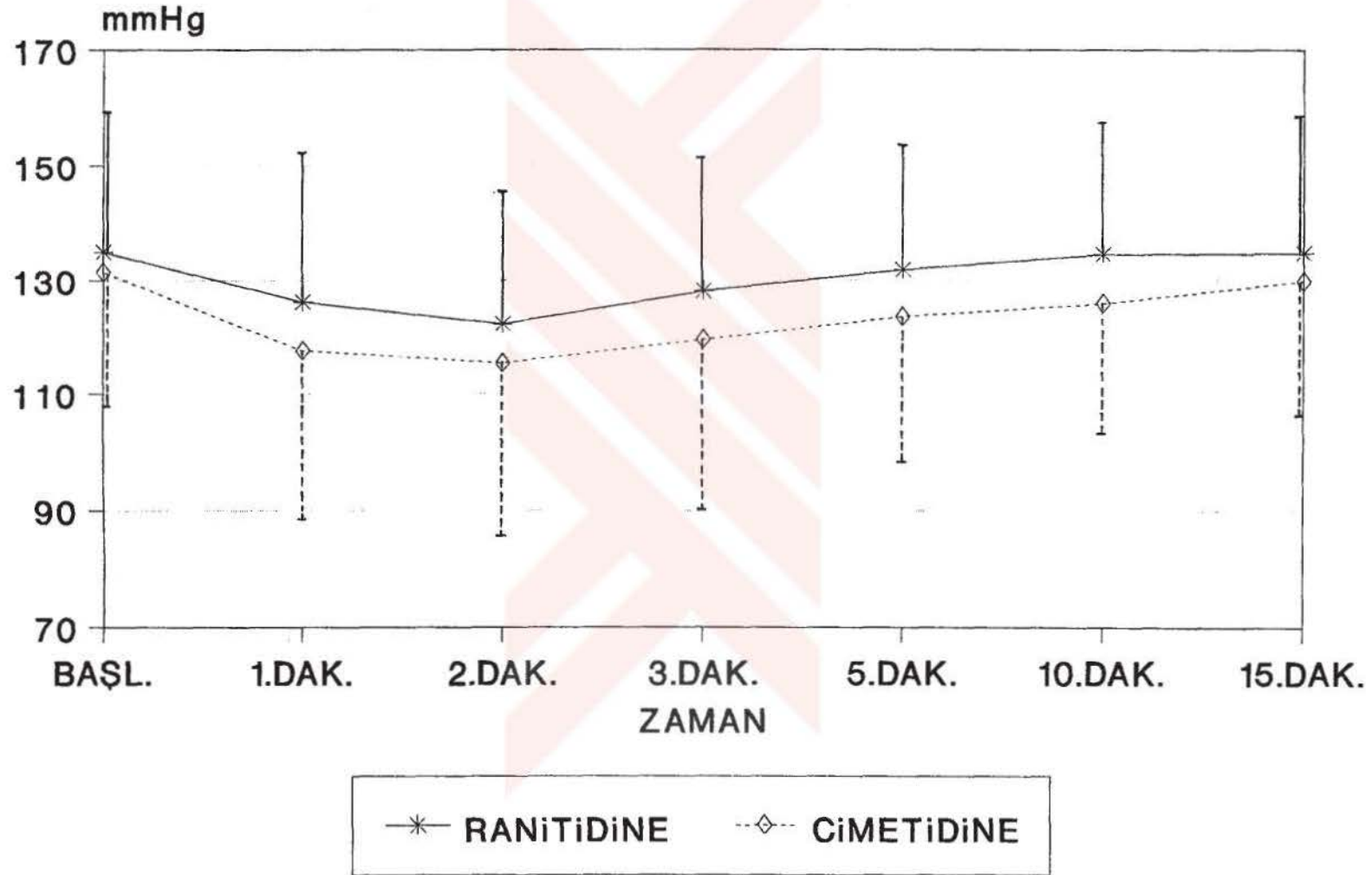
SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS (dyn.sn/cm ⁵)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	883	718	588	800	766	821	966
2	1003	859	825	856	961	994	985
3	1021	988	891	1076	1103	1072	970
4	1172	1121	1005	1029	1128	1405	1418
5	816	910	901	952	909	861	863
6	953	819	811	882	885	988	978
7	1357	1314	1184	1341	1312	1306	1333
8	1183	1360	1373	1262	1255	1216	1449
9	1048	1134	1001	1010	1030	1137	1168
10	784	771	621	690	665	802	766
11	965	846	819	959	969	976	1084
12	1861	1482	1933	1557	1641	1506	1651
13	851	928	741	732	783	928	820
14	878	528	642	942	570	623	627
15	1044	1016	950	1022	1066	1061	1113
ORT:	1054.60	950.93	952.33	1007.33	1002.87	1046.40	1079.40
S.E:	270.78	259.22	342.40	231.68	271.02	238.20	281.87
t :		3.10	3.08	1.66	1.83	0.23	0.68
p :		<0.01	<0.01	> 0.05	> 0.05	' > 0.05	> 0.05
TABLO 21: CİMETİDİNE GRUBUNDA S.V.R. DEĞERLERİ							

PULMONER VASKÜLER REZİSTANS (dyn.sn/cm5)							
OLGU NO	BAŞL.	1. DAK.	2. DAK.	3. DAK.	5. DAK.	10. DAK.	15. DAK.
1	17	18	16	41	31	91	37
2	57	153	84	32	77	87	72
3	292	350	353	358	291	246	308
4	315	284	363	278	311	393	309
5	151	169	150	195	149	117	201
6	512	486	501	532	516	509	481
7	193	147	140	181	208	244	226
8	75	99	89	68	68	101	92
9	77	95	105	75	106	106	108
10	63	59	23	39	25	61	59
11	112	116	163	171	164	185	178
12	204	183	241	194	226	133	220
13	75	86	65	61	64	64	45
14	203	125	140	243	142	155	145
15	56	35	58	60	61	82	60
ORT:	160.13	160.33	166.07	168.53	162.60	178.27	169.40
S.E:	132.35	125.68	140.00	141.65	132.52	129.54	125.25
t :		0.02	0.61	1.02	0.35	1.69	1.12
p :		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
TABLO 22: CİMETİDİNE GRUBUNDA P.V.R. DEĞERLERİ							

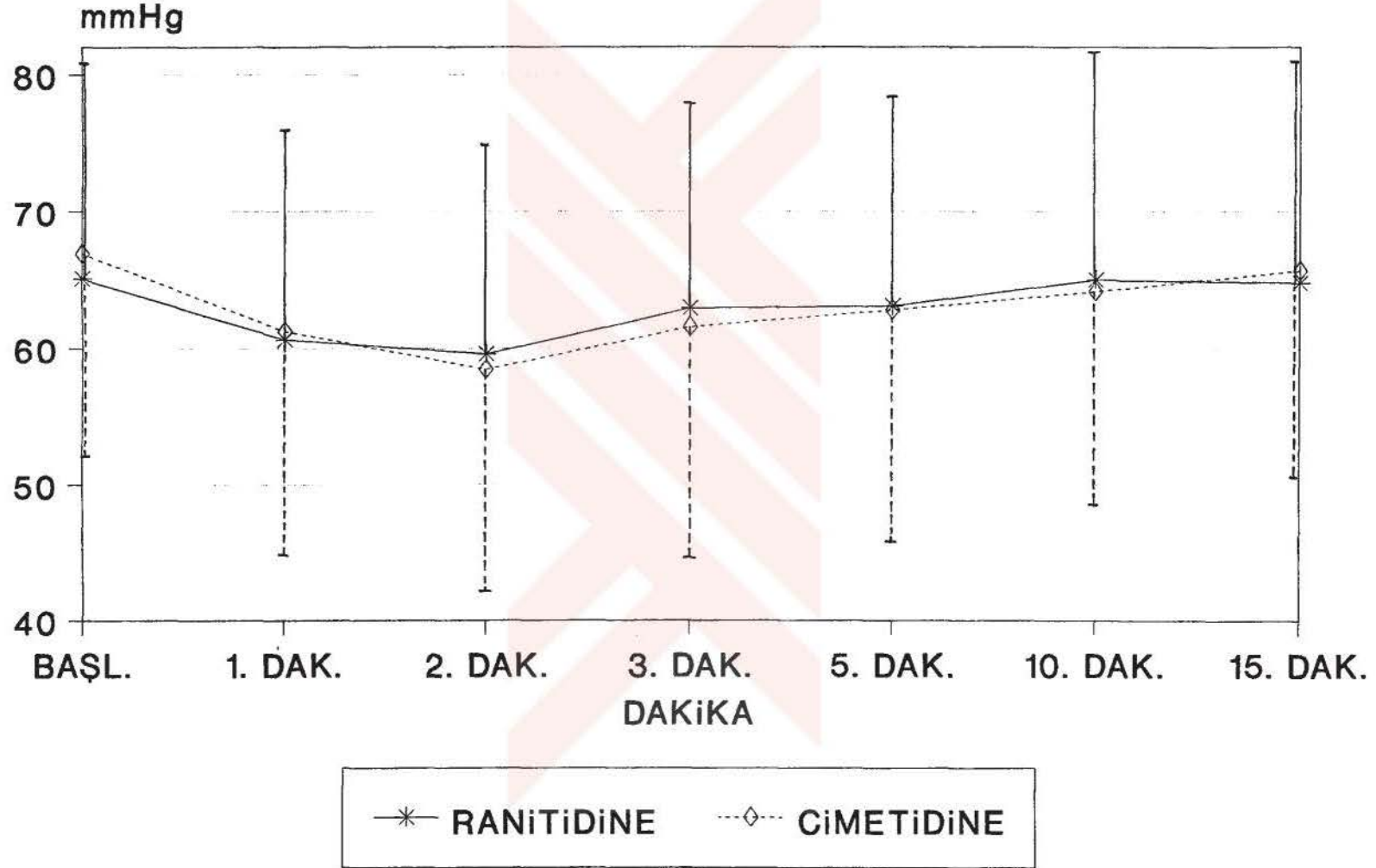
GRAFİK 1 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN KALP ATIM HIZINA ETKİSİ



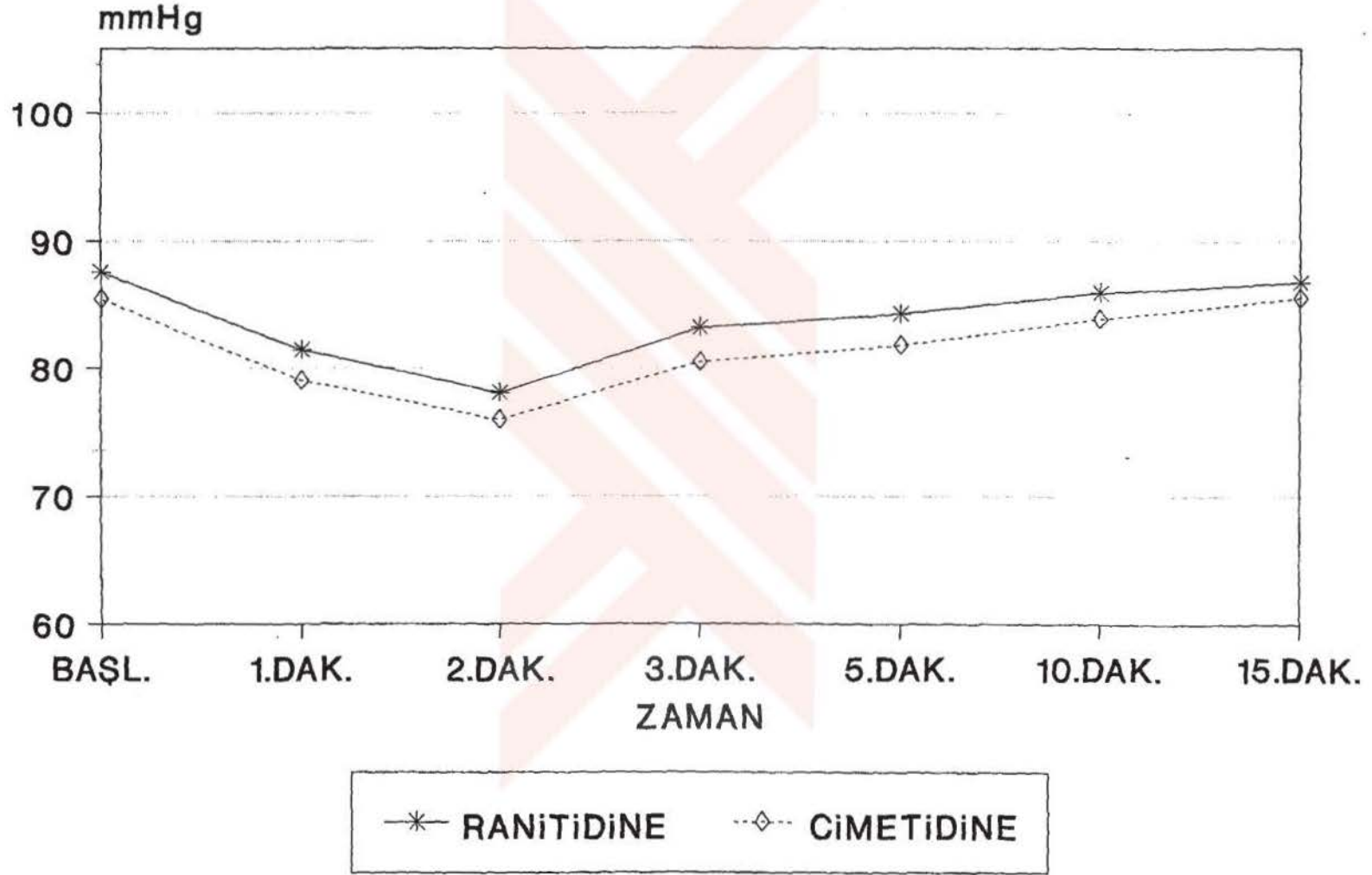
**GRAFİK 2 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN
SİSTOLİK ARTER BASINCINA ETKİSİ**



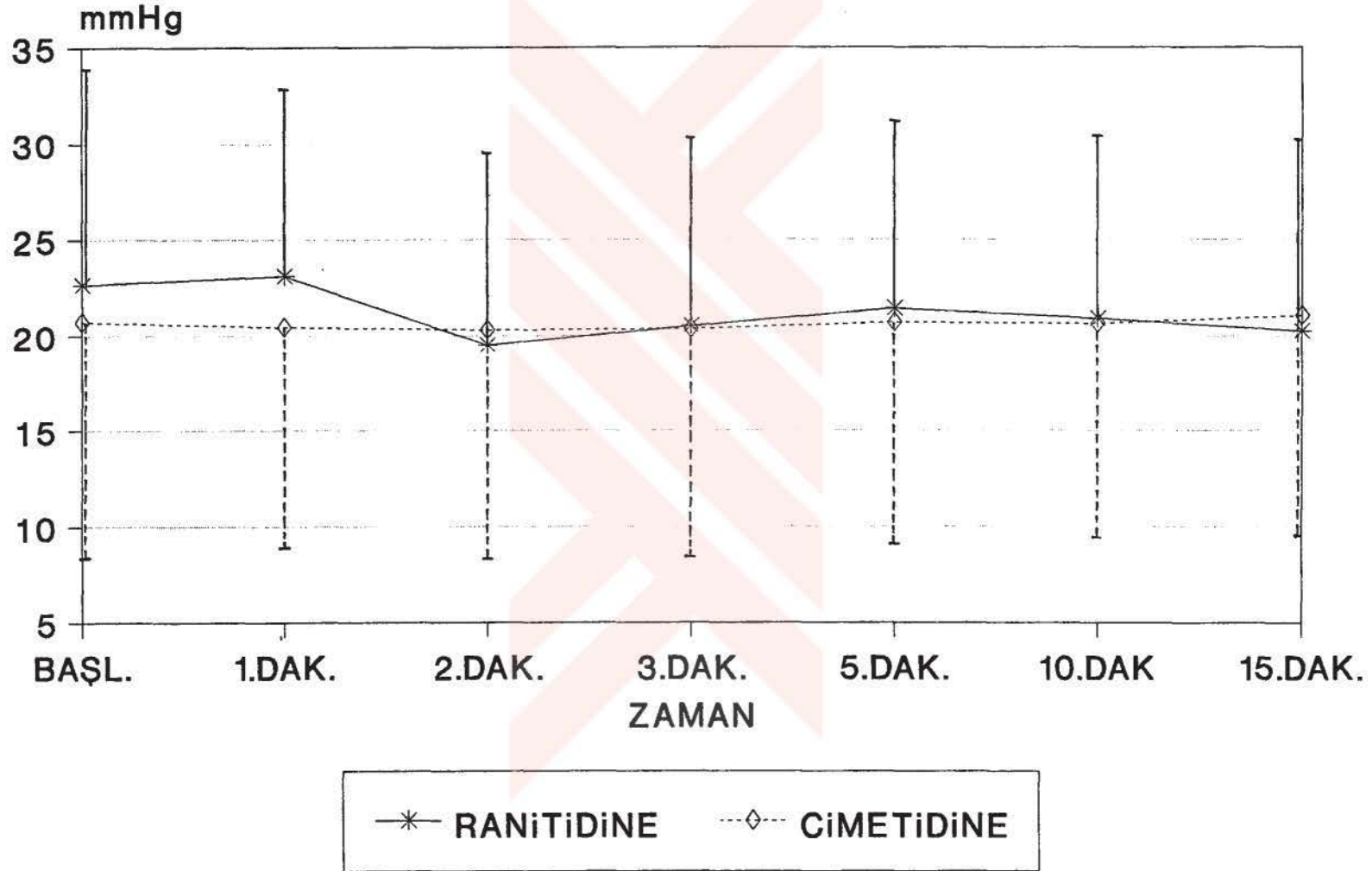
GRAFİK 3 : H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN DİASTOLİK ARTER BASINCINA ETKİLERİ



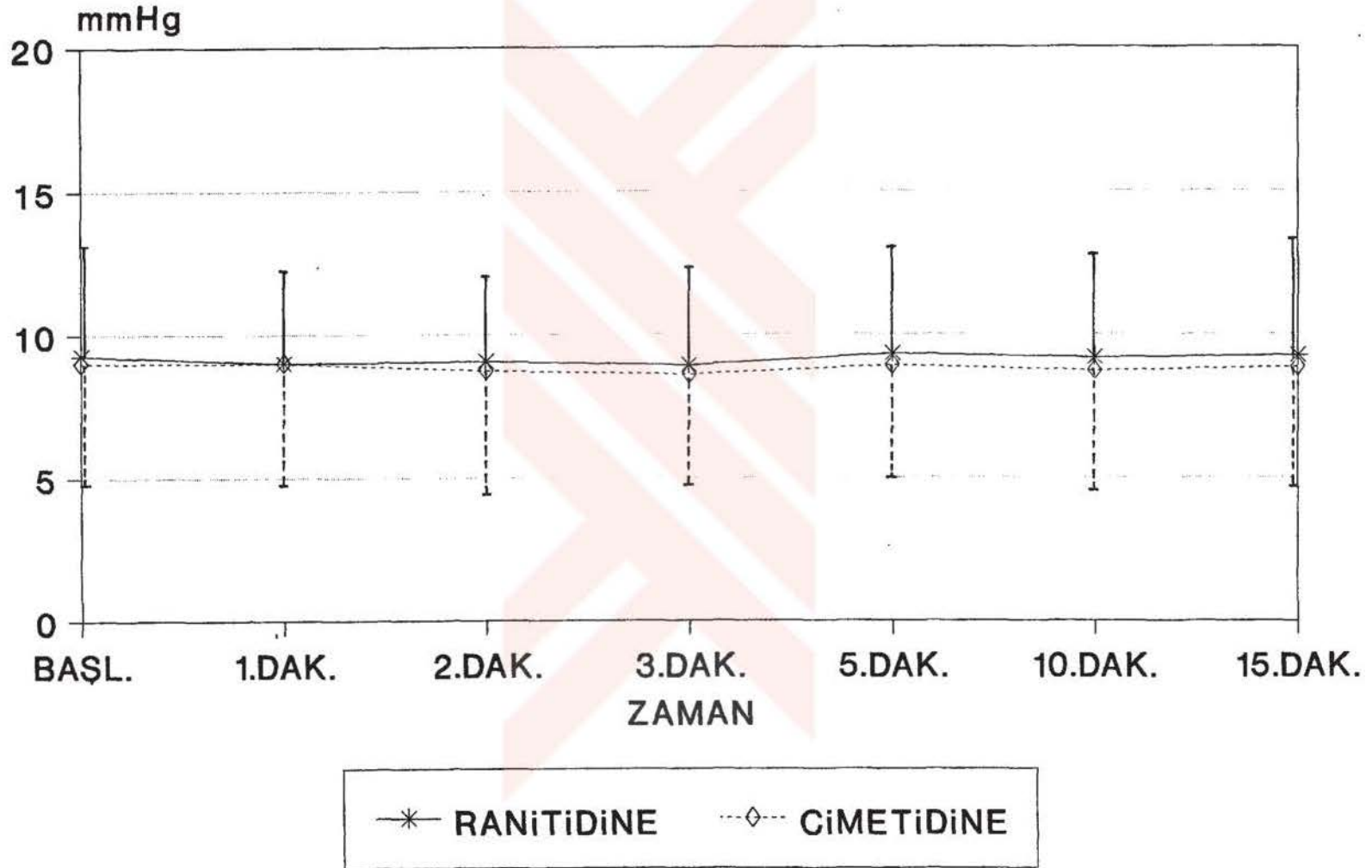
**GRAFİK 4 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN
ORTALAMA ARTER BASINCINA ETKİLERİ**



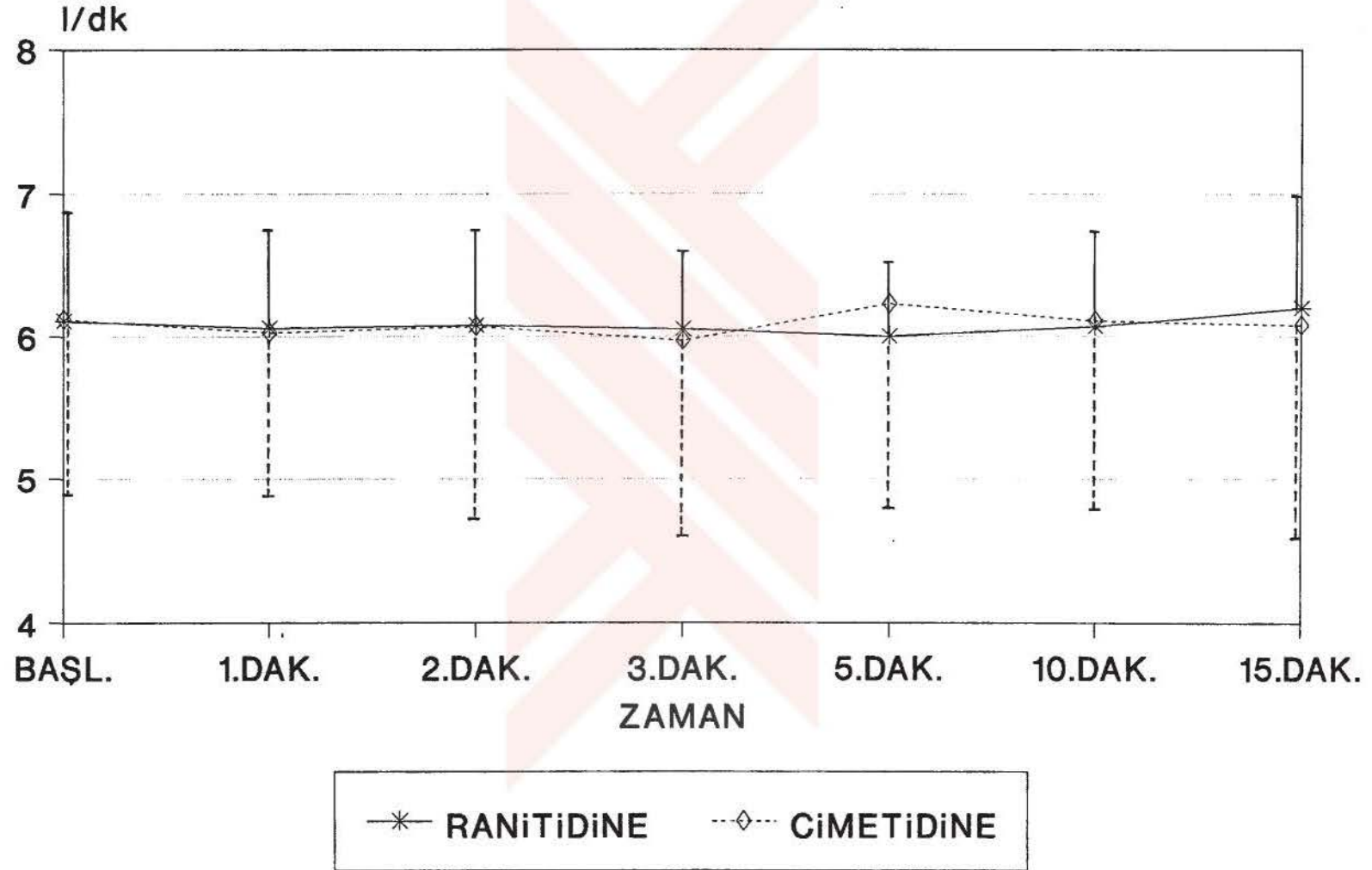
GRAFİK 5 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN ORT.PULMONER ARTER BASINCINA ETKİLERİ



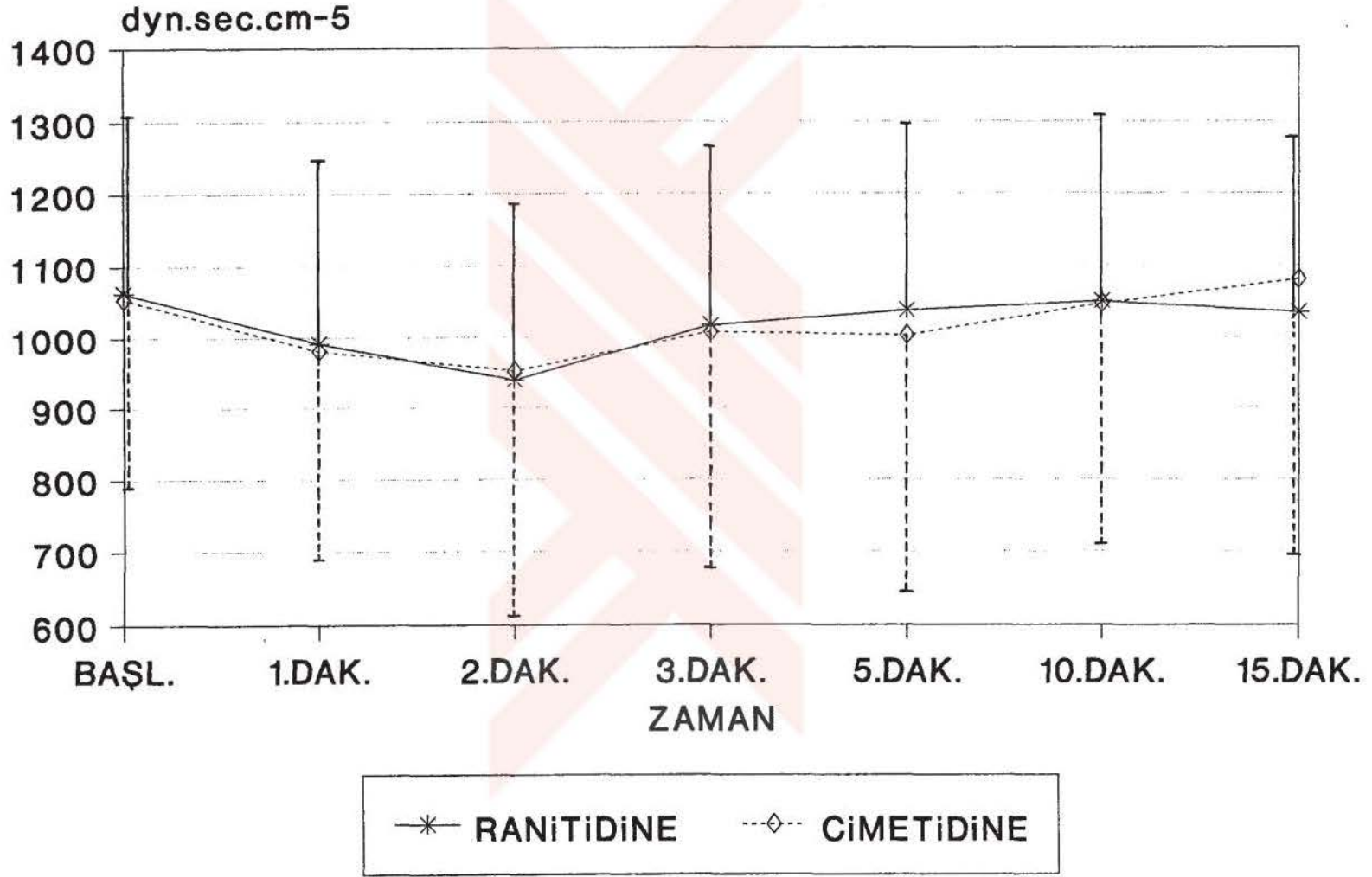
GRAFİK 6 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN PULMONER KAPİLLER UÇ BASINCA ETKİLERİ



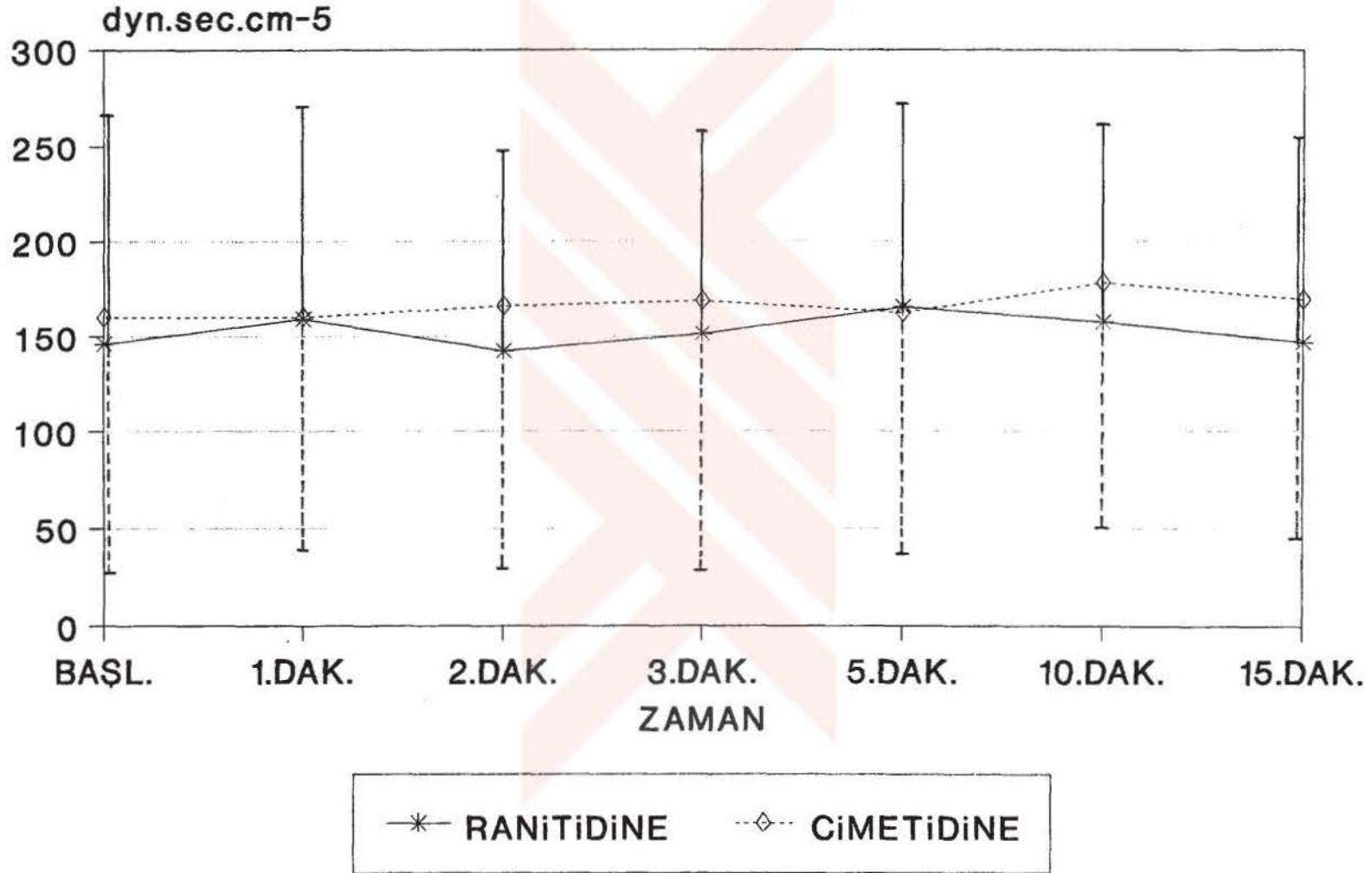
**GRAFİK 7 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN
KALP DEBİSİNE ETKİLERİ**



GRAFİK 8 :H2 RESEPTÖR BLOKERLERİNİN SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANSA ETKİLERİ



GRAFİK 9 :H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİNİN PULMONER VASKÜLER REZİSTANSA ETKİLERİ



TARTIŞMA:

Kritik hastalarda gelişen stres ülserlerinin kanama riski oldukça yüksektir. Oluşabilecek bir gastrointestinal kanama, kritik hastaların mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. Histamin H₂ reseptör blokerleri, yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olan kritik hastalarda mide asiditesini azaltmak, strese bağlı mukoza hasarını önlemek amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır (36,39,50). Kardiyovasküler sistemde histamin reseptörleri bulunduğu bilinmesi, H₂ reseptör blokerlerinin kullanıldığı hastalarda kardiyovasküler sistemin olumsuz yönde etkileneceğini düşündürmektedir. Biz de bu noktadan hareketle, ranitidine ve cimetidine'in I.V. uygulanımı sırasında hemodinamik parametrelerde yaptığı değişiklikleri araştırmayı planladık.

Bazı araştırmacılar ranitidine ve cimetidine kullanımı sırasında belirgin bradikardi olguları bildirmektedirler.

Camarri ve ark.(10) peptik ülser nedeni ile I.V. ranitidine tedavisine başladıkları 2 hastada bradikardi saptamışlardır. 1.hastada başlangıçta 100/dk olan KAH, 3.günde 56/dk, 7.günde 43/dk'ya kadar inmiştir. 2.hastada ise başlangıçta 68/dk olan KAH, 15.dk'da 56/dk, 22.dk'da 52/dk ve 30.dk'da 48/dk'ya kadar düşmüştür. Her iki olguda da bradikardi ancak atropin ile düzeltilebilmiştir.

Ligumsky ve ark.(27) postop. ülser kanaması nedeni ile cimetidine uyguladıkları bir hastada 2 haftalık tedavi sonrasında KAH'nın 100/dk'dan 48/dk'ya kadar düştüğünü saptamışlardır. Reding ve ark(49)'da cimetidine uyguladıkları bir hastada aynı şekilde bradikardi saptadıklarını bildirmişlerdir.

Shah (43), iskemik kalp hastalığı hikayesi bulunan bir hastaya hiatus hernisi ve reflü özofajit nedeni ile oral ranitidine (2 X 150 mg) tedavisine başlamış. Başlangıçta 76/dk olan KAH'nın, tedavinin 2.haftasında 48/dk'ya kadar düştüğünü görmüş. Atropine rağmen düzelmeyen bradikardinin, ranitidine kesilmesi ile düzeldiği saptanmıştır. Aynı hastaya daha önce cimetidine tedavisi uygulandığında benzer şekilde bradikardi olduğu da bildirilmektedir. Shah, H₂ reseptör blokerlerinin kardiyak yan etkilerinin ortaya çıkmasında iskemik kalp hastalığının predispozan faktör olduğunu bildirmektedir.

Jefferys ve ark. (21) cimetidine uyguladıkları 2 olguda bradikardi saptamışlardır. Bunlardan oral uyguladıkları olguda başlangıçta 76/dk olan KAH 4.haftada 48/dk'ya kadar düşmüş ve ancak ilaç kesildiğinde tekrar normale dönmüştür. I.V. ve 200 mg cimetidine uyguladıkları diğer olguda ise KAH 4 saat sonra 42/dk'ya kadar düşmüştür. Oral cimetidine'e geçilmiş bradikardi devam etmiştir. Bu olguda da ancak ilaç kesildiğinde KAH normale dönmüştür. Bu araştırmacı, cimetidine'in kalpteki H₂ reseptörlerini bloke ederek sinuzal bradikardi yaptığı kanısına varmıştır.

Buna karşın, Breuer ve ark.(9) ile Smith ve ark.'da(37) bizim çalışmamıza benzer bir çalışma ile yoğun bakım hastalarında I.V. cimetidine ve ranitidine'nin hemodinamik etkilerini araştırmışlar ve KAH' da değişiklik saptamamışlardır.

Goelzer ve ark.'da(15) yine yoğun bakım hastalarında I.V. ranitidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlar ve KAH'da değişiklik saptamamışlardır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan diğer bir çalışmada cimetidine'in KAH'da değişiklik yapmadığı bildirilmiştir(4).

Yapılan hayvan çalışmaları ve insan sağ atrium fibrilleri çalışmaları histamine bağlı otonominin H₂ reseptör blokerleri ile antagonize edildiğini göstermiştir. Bu gözlemler, cimetidine ile yapılan H₂ reseptör blokajının sinüs sendromunu daha da kötüleştireceğini düşündürmektedir. Bu noktadan hareket ederek Engel ve ark.(12) cimetidine'in sinüs düğümüne etkisini araştırmışlardır. 10 olguda 300 mg cimetidine infüzyonu öncesi ve sonrası KAH ve sinüs düğümü toparlanma zamanına bakmışlardır. Her iki parametrede de infüzyon öncesi ve sonrası değişiklik saptamamışlardır. Bu da cimetidine'in sinüs düğümündeki H₂ reseptörlerine direkt olarak etki etmediğini göstermektedir.

Çalışmacılar cimetidine ve ranitidine sonrası gelişen bradikardiyi myokartdaki H₂ reseptörlerinin bu ajanlarca bloke edilmelerine bağlamaktadırlar, ancak mekanizması konusunda herhangi bir açıklama yapılamamaktadır(10,21,27,43). Ancak bazı araştırmacılar ise az sayıdaki olgularda bradikardinin bildirilmesi ve yeterli deneysel kanıtın bulunmamasını ileri sürerek bu düşünceye katılmamaktadırlar(4).

Bizim çalışma grubumuzda hastalara 6 saat ara ile 50 mg I.V. ranitidine uygulanmakta idi. Biz hastalara cimetidine ve ranitidine uygulamadan önce histamin serbestleşmesine neden olabilecek her türlü uyarıdan kaçındık. Böylece bu ilaçların H₂ reseptörlerine nasıl bir etki yaparak hemodinamik değişikliklere neden olabileceğini araştırdık. Olgularımızda tam bir kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra hemodinamik ölçümleri yaptık. Cimetidine ve ranitidine uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki 1.,2.,3.,5.,10.,15. dakikalarda KAH değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Bir çalışmada H₂ reseptör blokeri uygulandıktan sonra KAH'da yükselme bildirilmektedir. İberti ve ark.(18) yoğun bakım hastalarında I.V. cimetidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. 24 hastanın izlendiği bu çalışmada KAH'nın ilk 5 dakika içinde 95/dk'dan 100/dk'ya yükseldiği ve 7. dakikadan sonra normale döndüğü saptanmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bizim çalışmamızda KAH değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Bu çalışmacılar bizden farklı olarak 300 mg cimetidine kullanmışlardır. KAH'da görülen bu geçici yükselişi, İberti ve ark. olgularının yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlamaktadırlar.

Cimetidine ve ranitidine ile ilgili aritmi olguları da bildirilmektedir. Cohen ve ark.(11) 400 mg I.V. cimetidine enjeksiyonundan sonra 2 hastada asistoli saptamışlardır. Mac Mahon ve ark.(28) kalp hastalığı hikayesi bulunmayan ve I.V. cimetidine (8 saatte bir 200 mg) uyguladıkları bir olguda atrial fibrilasyon, multifokal prematüre ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler saptamışlardır. I.V. cimetidine enjeksiyonu sırasında serum prolaktin seviyesinin yükseldiği ve bununla ritim değişikliklerine neden olabileceği bildirilmiştir(11). Bu olguda aritmiler sırasında bakılan serum prolaktin düzeyinde de anlamlı bir artış saptanamamıştır. Çalışmacılar bildirdikleri bu aritmilerin mekanizmasını tam olarak açıklamamakla birlikte kalpteki H₂ reseptörlerinin bloke edilmelerine bağlı olabileceğini düşünmektedirler. Biz ise olgularımızda aritmi saptamadık.

Cimetidine ve ranitidine'in hipotansiyona neden olduğu da bildirilmektedir. Mahon ve ark.(29) I.V. cimetidine uyguladıkları 2 olguda hipotansiyon belirlemişlerdir. 1. olguda kan basıncı 100/50 mmHg'den 30/0 mmHg'ye düşmüş 2.olguda ise 170/100 mmHg'dan 120/60 mmHg'ya kadar düşen relatif bir hipotansiyon olmuştur. Hipotansiyon 5–25 dk kadar sürmüştür. Her iki olguda da 600 mg cimetidine 4 dakika içinde I.V. olarak verilmiştir. Cimetidine dozu arttıkça hemodinamik yan etkilerinin arttığı bildirilmiştir(4). Her iki olguda da meydana gelen hipotansiyonun yüksek doz cimetidine kullanılmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

İberti ve ark.(18) endikasyonları gereği 12 saat ara ile I.V. cimetidine uygulanmakta olan yoğun bakım hastalarında cimetidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. Çalışmamıza benzer bir protokol ile hastalarda önce başlangıç KAH, OAB, OPAB, PKUB, KD ve SVR ölçümleri yapmışlar ve ardından 2 dakika içinde 300 mg cimetidine I.V. vererek 1.,2.,3.,5.,7. ve 12. dakikalarda aynı ölçümleri tekrarlamışlardır. En belirgin değişikliği OAB'de saptamışlardır. 24 hastanın 22 sinde (%92) OAB ilk 5 dakika içinde 10mmHg'dan fazla düşme göstermiştir. En fazla düşme 2.dakikada olmuştur. SVR 12 dakika boyunca başlangıç değerine göre anlamlı bir düşme göstermiştir. OAB ve SVR deki değişiklikler bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. KAH'nın ise ilk 5 dakika içinde yükseldiği ve 7. dakikadan sonra normale döndüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KAH değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Bu çalışmacılar bizden farklı olarak 300 mg cimetidine kullanmışlardır. Yukarıda da belirtildiği gibi cimetidine ve ranitidine ile ilgili bildirilen olgularda genellikle bradikardi saptanmıştır. Bu çalışmamızda görülen KAH'daki bu geçici yükselişi, İberti ve ark. olgularının yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlamaktadırlar.

Bizim çalışmamızda SAB,DAB ve OAB'da ranitidine grubunda ilk 5 dk ,cimetidine grubunda ise ilk 10 dk içinde anlamlı düşmeler oldu (Tablo 3 ve 4). Meydana gelen bu hipotansiyonu düzeltmek için ilaç gerekmedi. SVR'de ise her iki grupta da ilk 2 dk içinde anlamlı düşmeler görüldü. Olgularımızın kalp debilerinde değişiklik olmadı. OAB'daki bu düşmenin, kalp debisi değişmediği halde, vazodilatasyon ve SVR'deki düşmeye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Smith ve ark.(44), 20 yoğun bakım hastasında 200 mg I.V. cimetidine ve 50 mg I.V. ranitidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. Cimetidine veya ranitidine'i 2 dk içinde I.V. enjekte ederek enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonraki 1.,2.,3.,5.,10.,15. dk'larda hemodinamik ölçümler yapmışlardır. Cimetidine grubunda ilk 10 dk içinde, ranitidine grubunda ise ilk 3 dk içinde OAB'da anlamlı düşmeler görülmüştür. Her iki ajan da OAB ve SVR'de geçici düşmelere neden olmuştur. Diğer hemodinamik parametrelerde değişiklik olmamıştır. Cimetidine'in ranitidine'e oranla hipotansif ve vazodilatatör etkisinin daha fazla olduğunu görmüşlerdir.

Goelzer ve ark.'da(15) yoğun bakım hastalarında I.V. ranitidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. 12 saat ara ile 50 mg I.V. ranitidine uygulanmakta olan ve kardiyovasküler stabilitenin sağlandığı hastalar ele alınmıştır. Hastalara 50 mg ranitidine 2 dakika içinde I.V. verilmeden önce ve verildikten sonra 1.,2.,3.,5.,7. ve 12. dakikalarda KAH, OAB, PKUB, KD, SVR değerlerine bakmışlardır. Çalışma plasebo ile karşılaştırmalı olarak çift kör yapılmıştır. Ranitidine öncesi ve sonrası hemodinamik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Bu çalışmacılar ranitidine'in cimetidine'den farklı olarak vazodilatatör etkisinin olmadığını savunmuşlardır. Bu farklılığın da her iki ilacın kimyasal yapılarının değişik olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bilindiği gibi, cimetidine'de imidazol, ranitidine'de ise furan halkası bulunmaktadır (şekil 1).

Histamin ve cimetidine'in kimyasal yapısında bulunan imidazol halkasının H₂ reseptörlerini bağlamada gerekli olduğu düşünülüyordu. Ancak, ranitidine'de furan halkasının bulunması ve güçlü bir H₂ reseptör blokeri olması bu düşünceyi geçersiz kılmıştır (15,24). Ayrıca furan halkasının androjen reseptörleri ve lökositlere minimal düzeyde bağlandığı, bu nedenle ranitidine'de jinekomasti, impotans ve agranülositoz gibi yan etkilerin olmadığı savunulmaktadır. Benzer şekilde hemodinamik yan etkilerin daha az olduğu savunulmaktadır(15).

Breuer ve ark.(9), bizim çalışmamızda olduğu gibi yoğun bakım hastalarında cimetidine ve ranitidine'in hemodinamik etkilerini araştırmışlardır. Verilen doz ve veriliş hızı bizimki ile aynı idi. Farklı olarak olgularında pulmoner arter kateteri bulunmuyordu. Bu çalışmacılar cimetidine uyguladıkları olgularda enjeksiyonun ilk 10 dakikası içinde SAB, DAB ve OAB'de anlamlı düşmeler saptamışlardır. Ranitidine grubunda bu düşme 5 dakika kadar sürmüştür.

Kalp ve periferik damarlarda H₂ reseptörleri bulunmaktadır (2,4). Kalp ritm değişiklikleri ve vazodilatasyonun bu reseptörler aracılığı ile olduğu bildirilmektedir. Ancak vazodilatasyona neden olan farmakolojik mekanizma açıklık kazanmamıştır. Cimetidine bazı durumlarda histamine agonisti gibi davranarak periferik damarlarda vazodilatasyon yapabileceği bildirilmektedir (18). Araştırmacılar cimetidine ve ranitidine sonrası gelişen bu hipotansiyonu periferik damarlardaki H₂ reseptörleri aracılığı ile olduğunu bildirmektedirler.

Cimetidine veya ranitidine'in I.V. uygulaması 2 dk'dan daha kısa sürede olursa hemodinamik yan etkilerin daha şiddetli şekilde ortaya çıkacağı bildirilmektedir (4). Morris ve ark.(34) stres ülseri profilaksisinde ranitidine'in sürekli infüzyon halinde verilmesini önermektedirler. Böylece serum ranitidine konsantrasyonunu daha iyi kontrol edileceğini belirtmektedirler.

SONUÇ

Sonuç olarak; kritik hastalarda I.V. uygulanan ranitidine ve cimetidine sistemik vazodilatasyona neden olarak SAB, DAB ve OAB'de kısa süreli ve belirgin bir düşme yapmaktadır. Ranitidine'deki bu düşme cimetidine oranla daha kısa süreli olmuştur. Sistemik vazodilatasyona bağlı olarak SVR'da kısa süreli düşmeler olmaktadır. Hemodinamisi sınırda olan kritik hastalarda bu ajanların dikkatle kullanılması gerektiği kanısındayız.

ÖZET

Literatürde H₂ reseptör blokerleri ile ilgili çalışmalar çeşitlidir ve hemodinamik ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı kritik hastalarda I.V. olarak verilen cimetidine ve ranitidine'in hemodinamik üzerine etkilerini incelemektir.

Çalışma yoğun bakım tedavisi görmekte olan ve tedavileri gereği hepsinde radyal arter kanülü ve pulmoner arter kateteri bulunan yaşları 16–85 arası değişen 10 erkek, 5 kadın hastada uygulandı.

Çalışmamız çift kör olarak yapıldı. 2 ml.lik ampüller halinde bulunan 200 mg. cimetidine ve 50 mg. ranitidine 10 ml. serum fizyolojik ile dilüe edildi. Önce ranitidine pulmoner arter kateterinin proksimal ucundan 2 dk. içinde enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyonun 1., 2.,3., 5., 10., 15. dk.'larında KAH, SAB; DAB, OAB, PKUB, KD ve SVB değerleri ölçülerek kaydedildi. SVR ve PVR ise formülle hesaplandı. 6 saat sonra aynı hastaya bu kez cimetidine 2 dk. içinde enjekte edildi ve aynı ölçümler tekrarlandı. Ranitidine ve cimetidine uygulanmadan önceki değerler ile uygulandıktan sonraki değerler karşılaştırıldı.

Ranitidine ve cimetidine öncesi ile sonrası KAH, OPAB, KD, PVR değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı ($p>0.05$).

SAB; ranitidine grubunda 1. ve 2. dk.'larda çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 3. dk.'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 5. dk.'da anlamlı ($p<0.05$) düşmeler gösterirken 10. ve 15. dk.'larda tekrar yükselerek başlangıç değerine yaklaştı ($p>0.05$). Cimetidine grubunda ise 1.,2.,3. ve 5. dk.'larda çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 10. dk.'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) düşmeler oldu, 15. dk.'da başlangıç değerine yaklaştı ($p>0.05$).

DAB; ranitidine grubunda 1.dk.'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 2. dk.'da çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 3. ve 5. dk.'larda anlamlı ($p<0.05$) düşmeler gösterirken 10. ve 15. dk.'larda başlangıç değerine ulaştı ($p>0.05$). Cimetidine grubunda ise 1. ve 5. dk.'larda ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 2. ve 3. dk.'larda çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 10. dk.'da anlamlı ($p<0.05$) düşmeler oldu, 15. dk.'da başlangıç değerine ulaştı ($p>0.05$).

OAB; ranitidine grubunda 1. ve 2. dk.'larda çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 3. dk.'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 5. dk.'da anlamlı ($p<0.05$) düşmeler gösterirken 10.ve 15. dk.'larda başlangıç değerine ulaştı ($p>0.05$). Cimetidine grubunda ise 1., 2. ve 3. dk.'larda çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$), 5. dk.'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 10. dk.'da anlamlı ($p<0.05$) düşmeler oldu, 15. dk.'da ise başlangıç değerine ulaştı ($p>0.05$).

SVR; ranitidine grubunda 1.dk'da ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), 2. dk.'da çok ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) düşmeler gösterirken 3., 5., 10. ve 15. dk.'larda başlangıç değerine yaklaştı ($p>0.05$). Cimetidine grubunda ise 1. ve 2. dk.'larda ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) düşmeler oldu, 3., 5., 10. ve 15. dk.'larda başlangıç değerine yaklaştı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; kritik hastalarda I.V. uygulanan ranitidine ve cimetidine sistemik vazodilatasyona neden olarak SAB, DAB ve OAB'de kısa süreli ve belirgin bir düşme yapmaktadır. Ranitidine'deki bu düşme cimetidine oranla daha kısa süreli olmuştur. Sistemik vazodilatasyona bağlı olarak SVR'da kısa süreli düşmeler olmaktadır. Hemodinamisi sınırda olan kritik hastalarda bu ajanların dikkatle kullanılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1– Akçasu A, Özüner Z, Eşkazan E: Histamin ve histamin antagonistleri. Temel Tıp Farmakolojisi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 29: 453, 1986.
- 2– Anonymous: Cardiovascular H₂ receptors. Lancet 2: 421, 1982
- 3– Baier H, Rodriguez JL, Chediak A, Wanner A: Tracheal narrowing during histamine-induced bronchoconstriction. J Appl Physiol 64: 1223, 1988.
- 4– Baron JH, Boyce JM: Cimetidine and the cardiovascular system. In: Cimetidine in the 80s. Churchill Livingstone, Edinburg 26: 227, 1981.
- 5– Basta SJ, Moss J, Savarese JJ, Ali HH, Sunder N, Gionfriddo M, Lineberry CG: Cardiovascular effects of BWA444U: Correlation with plasma histamine levels. Anesthesiology 55: A198, 1981.
- 6– Beaven MA: Relevance of plasma histamine levels to hypotension: In reply. Anesthesiology 57:425,1982.
- 7– Berkow R, Talbott JH: Antihistamines. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 13th edition USA 22, 17: 1920, 1977.
- 8– Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ et al: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer a multicenter, double-blind study. Gastroenterology 74: 380, 1978.

- 9– Breuer HWM, Hartung HJ, Goeckenjan G, Abendroth RR, Curtius JM, Trampisch HJ, Kuntz BME, Loogen F: Cimetidin und Ranitidin bei Intensivpatienten. *Deutsch Med Wochenschr* 30:1151,1985.
- 10– Camarri E, Chirone E, Fanteria G, Zocchi M: Ranitidine induced bradycardia. *Lancet* 2:160,1982.
- 11– Cohen J, Wheetman AP, Dargie HJ, Krikler DM: Life threatening arrhythmias and intravenous cimetidine. *British Medical Journal* 2: 768, 1979.
- 12– Engel TR, Luck JC: Histamine 2 receptor antagonism by cimetidine and sinus-node function. *The New England Journal of Medicine* 301: 591, 1979.
- 13– Feely J, Wormsley KG: H₂-receptor antagonists–cimetidine and ranitidine. *British Medical Journal* 286:695,1983.
- 14– Freston JV: Cimetidine. II. Adverse reactions and patterns of use. *Annals of Internal Medicine* 97: 728, 1982.
- 15– Goelzer SL, Rush CF, Coursin DB: Ranitidine produces minimal hemodynamic depression in stable intensive care unit patients: A double-blind, prospective study. *Crit Care Med* 16:8,1988.
- 16– Himori N, Taira N: Pharmacological analysis of histamine receptors in musculature and vasculature of the dog trachea in situ. *British Journal Pharmacology* 64:553,1978.
- 17– Hirshman CA, Downes H, Butler J: Relevance of plasma histamine levels to hypotension. *Anesthesiology* 57:424,1982.

- 18- Iberti TJ, Paluch TA, Helmer L, Murgolo VA, Benjamin E:
The hemodynamic effects of intravenous cimetidine in intensive care unit
patients: a double-blind, prospective study. *Anesthesiology* 64:87,1986.
- 19- Isenberg JI, Peterson WL, Elashoff JD, Sandersfeld MA,
Reedy TJ, Ippolity AF, Deventer GMV, Frank H, Longstreth GF, Anderson PS:
Healing of benign gastric ulcer with low dose antacid or cimetidine: a double-
blind, randomised, placebo controlled trial. *The New England Journal of
Medicine* 308:1319,1983.
- 20- Jack D, Richards DA, Granata F: Side-effects of ranitidine.
Lancet 31: 264, 1982.
- 21- Jefferys DB, Vale JA: Cimetidine and bradycardia. *Lancet*
15:828,1978.
- 22- Johnson NM, Black AE, Hughers ASB, Clarke SW:
Leukopenia with cimetidine. *Lancet* 10: 1226, 1977
- 23- Kaplan JA: Hemodynamic monitoring. In: *Cardiac
Anesthesia*, second edition, USA. 1,6: 179, 1987.
- 24- Kayaalp SO: Histamin ve antihistaminikler. *Tıbbi
Farmakoloji*, dördüncü baskı, Ankara 3,90: 2716, 1989.
- 25- Krüger PG: Morphology of normal and secreting mast cells.
Acta Otolaryngol, Suppl, 414: 118, 1984.
- 26- Langman MJS, Henry DA, Bell GD, Burnham WR, Ogilvy
A: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. *British Medical Journal* 281:
473, 1980.

27– Ligumsky M, Shochina M, Rachmilewitz D: Cimetidine and arrhythmia suppression. *Annals of Internal Medicine* 89: 1008, 1978.

28– Mac Mahon B, Bakshi M, Walsh MJ: Cardiac arrhythmias after intravenous cimetidine. *The New England Journal of Medicine* 305: 832, 1981.

29– Mahon WA, Kolton M: Hypotension after intravenous cimetidine. *Lancet* 15: 828, 1978.

30– Martindale: Gastro–intestinal agents, Cimetidine. The pharmaceutical press, London 1082, 1982.

31– Martindale: Gastro–intestinal agents, Ranitidine. The pharmaceutical press, London 1104, 1982.

32– Martin LF, Max HM, Polk HC: Failure of gastric pH control by antacids or cimetidine in the critically ill: A valid sign of sepsis, *Surgery* 88: 59, 1980.

33– Mc Carthy DM: Ranitidine or cimetidine. *Annals of Internal Medicine* 99: 551, 1983.

34– Morris DL, Markham SJ, Beechey A, Hicks F, Summers K, Lewis P, Stannard V, Hutchinson A, Byrne AJ: Ranitidine–bolus or infusion prophylaxis for stress ulcer. *Critical Care Medicine* 16: 229, 1988.

35– Peden NR, Saunders JHB, Wormsley KG: Inhibition of pentagastrin stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine: a new H₂–receptor antagonist. *Lancet* 1: 690, 1979.

36- Peura DA, Johnson LF: Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Annals of internal Medicine* 103: 173, 1985.

37- Philbin DM, Moss J, Rosow CE, Savarese JJ: Relevance of plasma histamine levels to hypotension: In reply. *Anesthesiology* 57: 425, 1982.

38- Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Lavery WH: Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Critical Care Medicine* 13: 646, 1985.

39- Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, Long PC, Silen W: Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding: A randomized trial in 75 critically ill patients. *The New England Journal of Medicine* 302: 426, 1980.

40- Powell JR, Brody MJ: Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 196: 1, 1976.

41- Reding P, Deuroede C, Barbier P: Bradycardia after cimetidine. *Lancet* 10: 1227, 1977.

42- Rosow CE, Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Kniffen KJ, Moss J: BW 785U: Correlation of cardiovascular effects with increases in plasma histamine. *Anesthesiology* 53:S270,1980.

43- Shah RR: Symptomatic bradycardia in association with H₂ receptor antagonists. *Lancet* 13: 1108, 1982.

44– Smith CL, Bardgett DM, Hunter JM: Haemodynamic effects of the I.V. administration of cimetidine or ranitidine in the critically ill patient. A double–blind prospective study. British Journal of Anesthesia 59:1397,1987.

45– Stoelting RK: Histamine and histamine receptor antagonists. In: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. Lippincott Company, Philadelphia 21: 373, 1987.

46– Strum Wb: Ranitidine. JAMA 250: 1894, 1983.

47–Tosi S, Cagnoli M: Painful gynaecomastia with ranitidine. Lancet 17: 160, 1982.

48– Verma SC, McNeill JH: Cardiac histamine receptors: differences between left and right atria and right ventricle. The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 200: 352, 1977.

49– Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ: Ranitidine: A new H₂–receptor antagonist. The New England Journal of Medicine 309: 1368, 1983.

50– Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surgery, Gynecology, Obstetrics 153: 214, 1981.

T. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi