

BW 755 C'NİN DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN STRES ÜLSERİNDEKİ KORUYUCU ETKİSİ

PROTECTIVE EFFECT OF BW 755 C ON EXPERIMENTALLY INDUCED STRESS ULCER

Dr.B.Şükrü BOZKURT, Dr.Sami EREN*, Dr.Ercüment TEKİN,
Dr.Mustafa ŞARE, Dr.Erhan ONUK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi, Farmakoloji* Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 2 : 123-126, 1991

ÖZET : Bu çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak geliştirilen stres (hareketsizlik + soğuk) ülserinde, lipoksijenaz ve kısmende siklooksijenaz inhibitörü BW 755 C'nin, koruyucu etkisi ve lipoksijenaz metabolitlerinin stres ülseri gelişimindeki rolleri araştırılmıştır.

Sonuç olarak elde edilen bulgular; ülser patogeneğinde, sadece prostaglandin sentezindeki azalmanın değil, lipoksijenaz metabolitlerinin sentezindeki artışında rolü olduğu, PGI₂ / TXA₂ oranı yanı sıra siklooksijenaz / lipoksijenaz metabolitleri arasındaki oranında dikkate alınması gerektiği görüşünü telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler : BW 755 C, Stres Ülseri.

SUMMARY : In this study, the protective effect of BW 755 C, lipooxygenase and partially cyclooxygenase inhibitor, has been investigated on experimentally induced stressive ulcer (due to constraint + low temperature) in rats.

In conclusion, not only the decrease in prostaglandin synthesis but also the increase in lipoxygenase metabolites seems to play an important role in ulcer pathogenesis and the ratio of cyclooxygenase / lipoxygenase metabolites beside the ratio of PGI₂ / TXA₂ should be taken into account in this respect.

Key Words : BW 755 C, Stress Ulcer.

GİRİŞ

Ülser oluşum mekanizması uzun süreden beri incelenen ancak bugüne kadar patogenezi tam anlamıyla açıklanmamış konulardan birisidir. Bu nedenle pek çok teori ileri sürülmüşse de etyolojiyi açıklamaktan uzak kalmıştır.

Ülser gelişiminden sorumlu pek çok mediyatör tanımlanmıştır. Bunlar; kolinerjik sistemin mediyatörü asetilkolin, gastrin, histamin, opioid peptidler, bombesin, ve eikozanoidlerdir (Szabo, 1984). Ülser tedavisinde, bu mediyatörler dikkate alınarak, geliştirilen ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu

konuda yapılan çalışmalar tedavide de yenilikleri beraberinde getirmektedir.

Son yıllarda eikozanoidlerin ülser tedavisindeki rolleri hakkında pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen hala güncelliğini korumaktadır. Arakidonik asidin lipoksijenaz metaboliti olan lökotrien C₄ (LTC₄)'ün gastrik mukozada sentez edildiğinin ve etanol ile oluşturulan gastrik erozyonda rol oynadığının gösterilmesi, ülser patogeneğinde bu metabolitin en az siklooksijenaz metabolitleri kadar önemli olabileceğini telkin etmektedir.

Bu deneysel çalışma, stres ülserinde lipoksijenaz ve kısmende siklooksijenaz inhibitörü olan BW 755 C'nin koruyucu etkisini araştırmak, lipoksijenaz metabolitlerinin, ülser oluşumundaki rolünü ortaya çıkarmak amacı ile planlanmıştır.

MATERYAL METOD

Çalışmada 150-200 g ağırlığında her iki seksten 46 adet sıçan kullanılmıştır. Deneye alınmadan önce 48 saat süre ile aç bırakılmış ve sadece su içmelerine müsaade edilmiştir (Zengil ve ark. 1986). 48 saat süreli açlığın ülser gelişimine bir etkisi olup olmadığını incelemek amacı ile 6 sıçan açılmış ve ülser indeksi hesaplanmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan ilk grupta 48 saat aç bırakılmış sıçanlar tel kafes içine hapsedilip 4°C'de 4 saat hareketsizlik + soğuk stresi uygulanmış ve 4 saat sonra çıkartılarak öldürülmüş mideleri alınarak, ülser skoru sayılmıştır.

Ayrıca bir grupta, 48 saat süresince aç bırakılmış sıçanlara lipoksijenaz kısmende siklooksijenaz inhibitörü olan BW 755 C (Wallace ve Whittle, 1986) 10 µg / kg dozda intraperitoneal (i.p.) verilip yarım saat bekletilmiş ve bu süre sonunda hareketsizlik + soğuk stresi uygulanmış ve öldürülüp mideleri alındıktan sonra ülser skoru hesaplanmıştır.

Ayrı bir grupta 48 saat süresince aç bırakılmış hayvanlara Iloprost 1 µg / kg i.p. olarak verilmiş 30 dakika sonra 4 saat süresince hareketsizlik + soğuk stresi tatbik edilmiş ve yukarıdaki işlem tekrarlanmıştır.

Son grupta ise yine 48 saat süresince açlık uygulanan sıçanlara BW 755 10 µg / kg i.p. ile birlikte Iloprost 1 µg / kg i.p. verilmiş yarım saat sonra 4 saat süresince hareketsizlik + soğuk stresi tatbik edilip yukarıdaki işlemler tekrarlanmıştır.

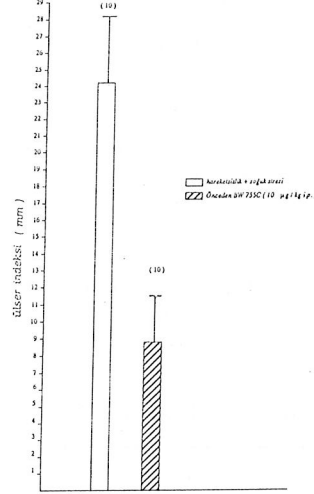
Ülser skoru Cho ve Ogle'nin tanımladığı şekilde, yaralar uzunlamasına mm olarak ölçülmüş ve peteşilerin 5 tanesi 1 mm olarak kabul edilip, hesaplanmıştır (Cho ve Ogle, 1977).

İstatistiksel analizi Student t -testine uygun olarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

Sadece 48 saat aç bırakılan grupta altı sıçandan yalnızca 1'inde ülser geliştiği saptanmış ve ülser indeksinin 0.4 - 0.5 mm olduğu gözlenmiştir. Açlık periyodunu takiben dört saatlik hareketsizlik +

soğuk stresi uygulanan grupta ülser indeksi 24.3 ± 3.8 mm iken intraperitoneal olarak 10 µg / kg dozda BW 755 C verilen grupta ülser indeksinin 8.9 ± 2.4 mm olduğu görülmüş ve bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olduğu saptanmıştır (Şekil 1).



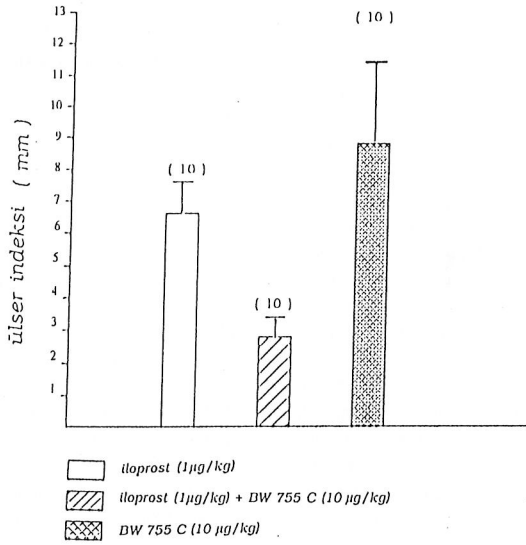
Şekil - 1 : Hareketsizlik + soğuk stresi uygulanan grup ile önceden BW 755 C verilip stres uygulanan grupların histogramı görülmektedir. Vertikal çizgiler standart hatayı, parantez içindekiler ise deney sayısının göstermektedir.

Tek başına intraperitoneal 1 µg / kg dozda Iloprost verilen grupta ülser indeksi 6.6 ± 1.2 mm iken, Iloprost ile birlikte 10 µg / kg dozda BW 755 C verilen grupta ülser skorunun 2.8 ± 0.7 mm olduğu gözlenmiştir. Her iki grubun değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Sadece BW 755 C verilen grup ile, BW 755 C ile birlikte Iloprost verilen grup karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak yine anlamlı olduğu saptanmıştır (Şekil 2). Sonuçlar toplu halde tablo 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemde E, F ve I serisi prostaglandinlerin sentez edildiği bilinmektedir (Ahlgvist ve ark. 1982; Bennet ve ark. 1977; Moncada ve ark. 1978). Son yıllarda önemli ara metabolitlerin keşfi dikkatleri bu yöne kaydırmış, TXA₂ ve PGI₂ nin rolleri incelenmiştir (Bayram, 1984; Zengil ve ark. 1986).

Lipoksijenaz metaboliti olan LTC₄'ün mukozada sentez edildiğinin gösterilmesi (Dreyling ve ark. 1986), gastrik mukozada kuvvetli vazokonstriktör olduğunun belirlenmesi (Pawlik ve ark. 1987) eta-



Şekil - 2 : Sadece Iloprost ve BW 755 C verilen gruplar ile Iloprost + BW 755 C verilen grubun istatistik değerlerinden elde edilen histogramı görülmektedir. Vertikal çizgiler standart hatayı, parantez içindekiler ise deney sayısını göstermektedir.

		Ülser indeksi (mm)
Hareketsizlik + soğuk stresi uygulanan grupta		24.3 ± 3.8 ^a
Önceden BW 755 C (10 µg / kg i.p.) verilen grupta		8.9 ± 2.4 ^b
Önceden Iloprost (1µg / kg i.p.) verilen grupta		6.6 ± 1.2 ^c
Önceden Iloprost (1µg / kg i.p.) + BW 755 (10 µg / kg) verilen grupta		2.8 ± 0.7 ^d
a - b	b - d	
a - c	p < 0.001	p < 0.05
a - d	c - d	
b - c anlamlı değil		

Tablo - 1 : BW 755 C (10 µg / kg), Iloprost (1 µg / kg) ve BW 755 C + Iloprost verildikten sonra hareketsizlik + soğuk stresi uygulanan gruplar ile sadece stres uygulanan grubun ülser indeksleri (mm) görülmektedir. Her bir değer 10 deneyin ortalaması olup ± ler standart hatayı ifade etmektedir.

nol ile oluşturulan gastrik erozyonda önemli rol oynadığının bildirilmesi (Konturek ve ark. 1989; Peskar, 1986), dikkatlerin bu yönü kaymasına neden olmuştur.

Lipoksijenaz metabolitlerinden LTC₄'ünde submukozal arteriyoller, venüller ve mukozal kan akımını düzenleyen mikro sirkülasyon sahasında staza neden olduğu ve mukozal tahribatı başlattığı ve ülser mediyatörlerinde birisi olabileceği ileri sürülmüştür (Whittle ve ark. 1985).

Bu çalışmada da 48 saatlik açlığı takiben dört saat süresince hareketsizlik + soğuk stresi uygulanan sıçanlarda oluşan gastrik lezyonların hem lipoksijenaz kısmında siklooksijenaz enzimlerinin

inhibitörü olan BW 755 C'nin önceden verilmesi ile istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Bu bulgu, sadece etanol ile oluşturulan ülserde değil, stres ülserinde de lipoksijenaz metabolitlerinin rolü olabileceğini telkin etmektedir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada kullanılan BW 755 C sadece lipoksijenaz enzimini değil, kısmen de olsa siklooksijenazı da inhibe etmektedir (Wallace ve ark. 1985). Ancak siklooksijenazın da inhibe olması yukarıdaki görüşü desteklemektedir (Konturek ve ark. 1989). Bunun bir nedeni lipoksijenaz inhibisyonunun sadece sitoprotektif etkili PGE₂ ve PGI₂ sentezindeki artışla paralel olmadığı, bunun yanı sıra doku tahrip edici etkisi olan ve mide asid sekresyonunu artıran vazokonstriktör etkili TXA₂ sentezindeki artışa da neden olabileceğidir (Whittle ve ark. 1981). Nitekim in-

dometasin'in gastrik mukozal PG sentezini inhibe etmesinin yanı sıra (Redfern ve ark. 1987), mukozal bikarbonat sekresyonunu azalttığı da bilinmektedir (Levine ve Sirinek, 1987). Ancak mukozal lezyon gelişmesinin PG süpresyonu ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu etkinin lipoksijenaz metabolitlerindeki artış ve serbest oksijen radikallerinin birikimi ile paralellik göstermesi muhtemeldir. BW 755 C aynı zamanda antioksidan ve serbest radikal tutucusu olarak da etki göstermektedir (Marnett, 1982). Buna bağlı olarak da ülser lezyonlarının gelişmesini önlemektedir.

PGI₂'nin stabil analogu olan Iloprost'un da stres ülseri üzerindeki koruyucu etkinlik göstermesi ve

lezyonları anlamlı olarak azaltması daha önceki bulgularla paralellik göstermektedir (Zengil ve ark. 1986).

Iloprost ile birlikte BW 755 C kullanıldığında gerek tek başına Iloprost gerekse tek başına BW 755 C kullanılan gruplara göre ülser lezyonlarının gelişimini istatistiki olarak anlamlı şekilde azaltması arakidonik asid kaskadının lezyon gelişimindeki önemi göstermektedir.

Tüm bu bulgular ve elde ettiğimiz veriler ülser patogeneğinde sadece prostaglandinlerin sentezindeki azalmanın değil, lipoksijenaz metabolitlerinin sentezindeki artışın da rolü olduğu, PGI₂ / TXA₂ oranı yanı sıra siklooksijenaz / lipoksijenaz metabolitleri arasındaki oranın da dikkate alınması gerektiği görüşünü telkin etmektedir. Oranın PGI₂ yönünde kaydırılması, lipoksijenaz metabolitleri sentezi ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunun önlenmesi amacıyla insanda kullanılması mümkün olacak ilaçların sentez edilmesi, ülser tedavisine muhtemelen yeni bir bakış açısı getirecektir.

Yazışma Adresi :

Dr.B.Şükri BOZKURT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 65 65 / 366

KAYNAKLAR

1. Ahlquist DA, Duenes JA, Madson TH, Romero JC, Dozois RR, Malagelada JR : Prostaglandin generation from gastroduodenal mucosa : Regional and species differences, Prostaglandins 24 : 115-119, 1982
2. Bayram O : Deneysel olarak oluşturulan stres ülseri patogeneğinde prostasiklinin yeri - İhtisas Tezi : 1984
3. Bennet A, Stanford IF, Stockley HL : Estimation and characterisation of prostaglandins in the human gastrointestinal tract, Br J Pharmacol 61 : 579-582, 1977

4. Cho CH, Ogle CW : The effect of zinc sulfate on gastric histamine release ulcer formation in stressed pylorus occluded rats, Pharmacol Res Commun 9 : 679-681, 1977
5. Dreyling KW, Hoppe V, Peskar BA, Morgenroth K, Kozuschek W, Peskar BM : Leukotriene synthesis by human gastrointestinal tissues, Biochem Biophys Acta 878 : 184-187, 1986
6. Konturek SJ, Brzozowski I, Drozdowicz D, Garlicki J, Beck G : Role of leukotrienes and platelet activating factor in acute gastric mucosal lesions in rats, Eur J Pharmacol 164 : 285-289, 1989
7. Levine BA, Sirinek KR : The physiology of postvagotomy duodenal ulcer healing : A prostaglandin connection, Surgery 102 : 597-601, 1987
8. Marnett CT, Siedlik PH, Fung WM : Oxidation of phenidone and BW 755 C by prostaglandin endoperoxide synthetase, J Biol Chem 257 : 6952-6954, 1982
9. Moncada S, Salmon JA, Vane JR, Whittle BJR : Formation of prostacyclin (PGI₂) and its product, 6-oxo-PGF₂ by the gastric mucosa of several species, J Physiol 275 : 4P-6P, 1978
10. Pawlik W, Konturek SJ, Gustav P, Czarnobilski K : Gastric vasoconstrictive and secretory effects of leukotrienes C₄ and D₄ in canine stomach. In : Advances in prostaglandins and leukotriene research, vol 17 eds. Samuelsson B, Paoletti R, Ramwell PW (Raven Press, New York). 1987, pp. 357-363
11. Peskar BM, Lange K, Hoppe V, Peskar BA : Ethanol stimulates formation of leukotriene C₄ in rat gastric mucosa, Prostaglandins 31 : 283-285, 1986
12. Redfern JS, Lee E, Feldman M : Effect of Indometasin on gastric mucosal prostaglandins in humans. Correlation with mucosal damage, Gastroenterology 92 : 969-971, 1987
13. Szabo S : Biology of disease : Pathogenesis of duodenal ulcer disease Lab Invest 51 : 121-147, 1984
14. Wallace JL, Whittle BJR : Role of prostanoids in the protective actions of BW 755 C on gastric mucosa, Eur J Pharmacol 115 : 45-49, 1985
15. Whittle BJR, Kauffman GL, Moncada S : Vasoconstriction with thromboxane A₂ induces ulceration of rat gastric mucosa, Nature (London) 292 : 474-476, 1981
16. Whittle BJR, Oren - Wolman N, Guth PH : Gastric vasoconstrictor actions of LTC₄ PGE₂ and thromboxane mimetic UK46619 on rat submucosal microcirculation in vivo, Am J Physiol 248 : G580-G583, 1985
17. Zengil H, Onuk N, Ercan ZS, Türker RK : Prevention by Iloprost (ZK 36374) on the gastric lesions due to restraint - cold stress, Arzn. Forsch 36 : 482-484, 1986