

Stres ile Meydana Getirilen Gastrik Ülserasyonların Önlenmesinde Ranitidin + Çinko Sülfat Tedavisinin Etkisi

TUE EFFECT OF RANITIDINE+ZINC SUEPHATE TREATMENT ON PREVENTION OF GASTRIC UECERA TIONS CA USED BYSTRESS

Dr.Erdoğan Mütevelli SÖZÜER* Dr.Metin ŞEN**, Dr.Süleyman BALKANLI***, Dr.Mustafa ŞAHİN*, Dr.Akın YEŞİLKAYA****, ür.Yaşar YEŞİLKAYA*

*Erciyes Üniv.Tıp Fak. Genel Cerrahi, **Patoloji, ""Biyokimya ABD, "SSK Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, KAYSERİ

ÖZET

24 saatlik açlık periodunu takiben, + 4°C'dc 24 saat tutulan ratlar, soğuk ve hareketsizlik stresine manız bırakılarak, midelerinde yaygın gastrik nekrozlar oluşturuldu. Çalışmamızda deney grubundan (Grup 1) başka War hayvan içeren, 3 tedavi grubu mevcuttur.

Grup 2: Sadece intraperitoneal raniidinin (20 mg/kg) verilen

Gnup 3: Sadece intraperitoneal çinkosülfat (5mg/kg) verilen

Gnup 4: Kombine raniidinin + çinkosülfat tedavisi uygulanan

24 saatlik deney sürelerinin sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve mideleri total olarak çıkartılarak hem makroskopik hem de mikroskopik olarak incelendi.

Çalışmamızın sonunda, raniidinin + çinkosülfat kombine tedavisinin, hem kontrol grubuna göre, hem de tek tek uygulanan raniidinin ve çinkosülfat tedavi gruplarına göre gastrik ülserasyonları önemli derecede önlediği ($p < 0.001$), görüldü.

Anahtar Kelimeler: Stres ülseri. Çinko sülfat. Raniidinin.

TK ün Gastroentcrohepatoloji, 1991, 2: 7-10

Gastrik mukozal bariyerin bozulması mukozanın asit peptik sindirimine ve ülserlerin gelişmesine yol açmaktadır. Özellikle son yıllarda çeşitli histamin H2 reseptör antagonistleri ile ve

Geliş Tarihi: 9.8.1990

Kabul Tarihi: 9.1.1991

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ŞAHİN
Erciyes Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD
KAYSERİ

Turk J Gastroenterohepatol 1991, 2

SUMMARY

Following 24 hours fasting period, rats were left at + 4°C for another 24 hours. Generalized gastric necrosis were occurcd under these stress factors. In this study all animals were divided into four groups which consist of 10 rats each:

Group 1: Control group.

Group 2: Intraperitoneal ranitidine (20 mg/kg).

Group 3: Intraperitoneal zinc sulphate (5mg/kg).

Group 4: Combined ranitidine + zinc sulphate therapy were applied.

After 24 hours experimental period, all animals were sacrificed and total gastrectomy were performed. Stomachs were examined macroscopically and microscopically.

At the end of this study; we observed that, ranitidine + zinc sulphate combination prevents gastric ulcerations better than the other groups. We concluded that, ranitidine + zinc sulphate combination is effective to prevent gastric ulcerations due to stress.

Key Words: Stress ulcer. Zinc sulphate. Ranitidine.

Turk J Gastroentcrohepaol, 1991, 2: 7-10

daha potent bir 1b reseptör blokörü antagonisti olan raniidinin ile yapılan çalışmalar bu ilaçlar ile stress ülserlerinin etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini ortaya koymuştur (1,2,3).

Diğer taraftan çinko biyolojik olarak esansiyel bir elementtir ve 80'den fazla enzim sisteminde koenzim olarak rol oynar (4). Çinkonun en önemli özelliklerinden birisi de biyomembranları stabilize etmesidir (5,6,7). İnsanlarda yapılan çalışmalarda

çinkonun gastrik ülser tedavisinde oral kullanılmasının faydalı olacağı gösterilmiştir (8,9). Cho ve Ogle, çinko bileşiklerinin strese karşı koruyucu etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir (10). Bir başka çalışmada ise, parenteral çinko verilmesinin gastrik asit sekresyonunu azalttığı ve mukus yapımını azalttığı gösterilmiştir (11,12).

Çalışmamızda, yukarıdaki bilgilerin ışığı altında farelerde soğuk ve hareketsizlik ile meydana getirilen stress ülserleri, ranitidin-l-çinko sülfat kombine tedavisi ile önlenbilir mi sorusunun cevabını araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 190-240 gr. (ortalama 210 gr.) arasında değişen toplam 40 rat kullanıldı. Ratlar gelişigüzel olmak üzere, 10'ar hayvan içeren 4 gruba ayrıldılar.

Grup 1 (Deney grubu): Bu hayvanlar, normal laboratuvar şartlarında beslendiler. Deneyden 12 saat önce ise su hariç diğer yiyecekler kesildi. Bu 12 saatlik açlık periyodunu takiben ratlar +4°C'de tel kafes içinde 24 saat süre ile hareketsizlik ve soğuk stresine maruz bırakıldılar.

Grup 2 (Ranitidin grubu): Bu hayvanlar da deney grubundaki hayvanlar gibi hazırlandılar. Stress modeli başlatılırken 20 mg/kg ranitidin intraperitoneal verildi ve aynı doz 24 saat boyunca 8 saatte bir tekrarlandı.

Grup 3 (Zn SO₄ grubu): Bu gruptaki hayvanlar da aynı şekilde hazırlandıktan sonra, stres başlangıcında 5 mg/kg Zn SO₄ intraperitoneal olarak verildi ve 24 saat boyunca 8 saatte bir aynı doz tekrarlandı.

Grup 4 (Ranitidin + ZnSO₄ kombine tedavi grubu): Bu gruptaki hayvanlara diğer gruptakilerle aynı işlemler uygulandı. Tedavi olarak 20 mg/kg intraperitoneal ranitidin ve 5 mg/kg intraperitoneal ZnSO₄ stress modelinin başlangıcında ve 24 saat boyunca 8 saatte bir verildi.

Tüm gruplarda deney sonrası ratlar kardiyak ponksiyonla kan alınarak sakrifiye edildi. Hayvanların mideleri çıkartılarak makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Çıkartılan mideler büyük kurvatur boyunca açılarak serum fizyolojik ile yıkandı. Deney ve tedavi gruplarının hangisi olduğunu bilmeyen bir gözlemci tarafından 2xbinoküler magnifilerde nekrotik lezyonların varlığı ve mide yüzdesine düşen miktarları hesaplandı. Nekrotik lezyonların boyu ve genişliği

milimetrik kâğıt üzerine ölçülerek kaydedildi. Daha sonra mideler histolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formol solüsyonunda saklandı.

İstatistiki analizler için Student-t testinde, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Grup 1'deki ratların mideleri büyük kurvatur boyunca açıldığında 1-8 mm. boyunda, 1-3 mm. genişliğinde, genellikle midenin uzun eksenine paralel olacak şekilde nekrotik sahaların olduğu gözlemlendi. Bu lezyonlar daha çok midenin asit sekresyonunun olduğu korpus kısmında idi. 2x binoküler magnifier ile tüm korpus ve antrum dikkatlice muayene edilip, milimetrik kâğıt üzerine total mide alanı ve nekrotik sahalar geçirildiğinde, bu gruptaki ratların midelerinin ortalama %55,37'sinin nekrotik olduğu gözlemlendi.

Sadece ranitidin ve sadece çinko sülfat tedavisinin yapıldığı grup 2 ve grup 3'teki ratların midelerinde bu lezyonların yine olduğu, ancak bunların sayısının önemli oranda azaldığı tespit edildi. Grup 1 ile grup 2 ve grup 1 ile grup 3 arasında istatistiki olarak önemli fark bulundu (Tablo 1,2). Grup 2'de ortalama lezyon yüzdesi % 11,38 grup 3'te % 17,39 olarak tespit edildi.

Grup 4'teki ratlarda ise nekrotik lezyonların hem kontrol grubuna, hem de diğer iki tedavi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü (Tablo 1,2).

Histolojik Muayene: Tüm preparatlar Hematoxylen-Eosin ile boyanarak incelendi. Her bir sahada, ülserasyon, yüzeysel erozyon, nekroz ve ödem bakımından inceleme yapıldı.

Tablo 1. Ratlarda Görülen Gastrik Nekrozların Toplam Mide Alanına Göre Yüzdeleri

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	59.8	14.2	21.8	6.8
2	30.6	8.5	18.6	3.4
3	66.2	7.4	22.6	5.8
4	65.3	15.6	14.7	6.2
5	30.5	16.5	19.3	6.8
6	57.8	6.8	23.5	8.7
7	63.6	14.2	10.4	3.5
8	69.4	12.8	15.2	4.8
9	45.1	9.3	17.4	4.9
10	65.4	8.5	10.4	6.5
X ± S x	55.37 ± 4.65	11.38 ± 1.15	17.39 ± 1.49	5.74 ± 0.52
SD	14.70	3.65	4.70	1.63

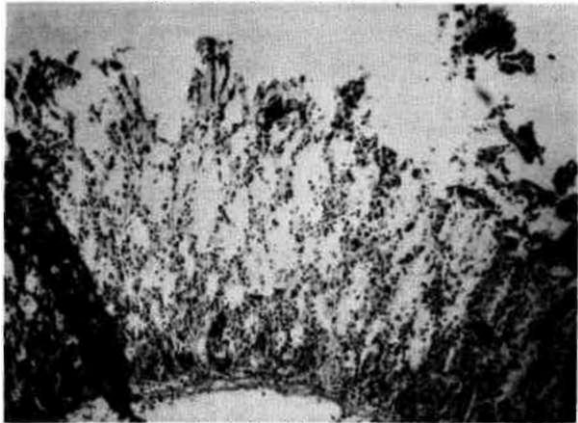
Grup 1'deki ratlarda tüm sahalarda, mukoza kalınlığının tamamını içeren nekroz tespit edildi. Muskularis mukoza intakt idi. Tüm katlan kapsayan ödem ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1). Grup 2 ve grup 3'teki ratlarda ise minimal ödem ve minimal nekroz tespit edildi (Şekil 2).

Tablo 2. Gruplar Arasında Yapılan İstatistikî Çalışmalarda Hesaplanan t ve p Değerleri

Karşılaştırılan Gruplar	t	p
1-2	9.18	p< 0.001
1-3	7.78	p< 0.001
1-4	10.61	p< 0.001
2-3	3.19	p<0.01
2-4	4.46	p< 0.001
3-4	7.40	p< 0.001



Şekil 1. Grup 1'deki ratlarda, stres oluşturulduktan sonra mide mukozasındaki ülserasyon ve nekroz (111x32).



Şekil 2. Grup 2 ve 3'teki ratlarda mide mukozasında görülen yüzeysel erozyon ve minimal intrasellüler ödem (HEx160).

Grup 4'teki ratlarda ise normale yakın yüzeysel epitel ve minimal ödem bulundu (Şekil 3). Submukoza tamamen normal idi.

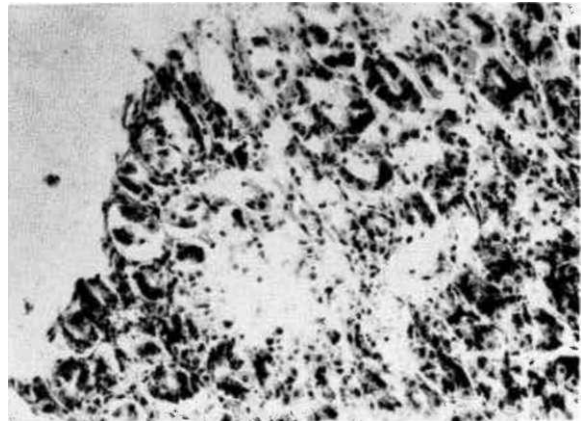
TARTIŞMA

Stres ülserlerinin oluş mekanizması tam olarak bilinmemesine karşılık, lizozomal membran bütünlüğünün bozulması ve mukozal iskemi yeni bir hipotez olarak ortaya atılmıştır. Lizozomal membran yapısının bozulması ve çevre dokuların içine N-acetyl B-glucosaminidase, acitophatase, cathepsin D gibi lizozomal enzimlerin serbestleşmesi ile bu dokularda hasar meydana gelir (1,13,14,15).

Ol halde lizozomal membranlar üzerinde stabilizasyon yapma etkisi olan ve böylece hücre koruyucu özelliğe sahip bir ajan, bu enzimlerin salınımına ve otodigesyonuna karşı mide mukozasını koruyabilir.

Böyle hücre koruyucu özelliği olan maddelerden birisi prostoglandinlerdir. Prostoglandinlerin ülser iyileştirici etkilerinin antisekretuar mı, yoksa sitoprotektif özelliklerinden mi kaynaklandığı sorusu halen güncelliğini korumakta ve mevcut çalışmaların çoğu da prostoglandin tedavisinin, plasebonun 2 katı, daha iyi sonuç verdiği görülmektedir (16,17,18). Bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda PGE2 gibi metil analogların, antisekretuar etkiden bağımsız olan sitoprotektif bir mekanizma ile ülser iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir (16,19,20,21).

Diğer taraftan biyolojik olarak esansiyel bir element olan çinko, 40'tan fazla enzim sisteminde koenzim olarak rol oynar (4). Çinko hücre düzeyinde RNA ve DNA'nın yapısını stabilize eder, aynı zamanda nukleik asit sentezinde önemli rol oynar (22). Çinko'nun en önemli fonksiyonlarından birisi



Şekil 3. Grup 4'teki ratlarda mide mukozasındaki görünüm. Normal yüzeysel epitel ve minimal ödem (Htx160).

de biyomembranları stabilize etmesidir (5,6,7). Pek çok yazar çinkonun, doku hasarında temel rol oynayan lizozomların membranlarını stabilize ettiğini ve bu etkisini de asit hidrolazların salınımını azaltarak ve lipidlerin peroksidasyonunu ortadan kaldırarak sağladığını göstermişlerdir (7,15).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda çinkonun gastrik ülser tedavisinde oral kullanılmasının faydalı olacağı gösterilmiştir (8,9). Cho ve Ogle, çinko bileşiklerinin strese karşı koruyucu etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir (10). Diğer çalışmalarda ise, parenteral çinko verilmesinin gastrik asit sekresyonunu azalttığı ve mukus yapımını artırdığı gösterilmiştir (11,12).

Diğer taraftan, son yıllarda çeşitli Histamin E-reseptör antagonistleri ile ve daha polent bir H₂ reseptör blokörü antagonisti olan ranitidin ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçlarla stress ülserlerinin etkili şekilde tedavi edilebileceğini ortaya konmuş olup, klinik uygulama alanında da çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (1,2,3,23). Ranitidin'in terapötik etkisinin antisekretuar özelliğinden dolayı olduğubilmektedir.

Çalışmamızda, çinkosülfat ve H₂ reseptör blokör antagonistlerinin bu özelliklerinden faydalanarak, epitelial hücrelerin yüzeyindeki koruyucu mukus tabakası ve mukoza hücrelerinin membranlarını örten lipoprotein tabakasından oluşan gastrik mukozal bariyeri strese karşı etkili bir şekilde koruyabileceğimizi düşündük.

Sonuç olarak çalışmamızda, soğuk ve hareket-sizlik ile meydana getirilen stres ülserlerinde, kombine ranitidin ve çinko sülfat tedavisi, hem antisekretuar etki ile, hem de lizozomal membran stabilizasyonu sağlayarak lizozomal enzimlerin çevre dokularda harabiyet yapmasını önlemesi ile başarılı olmuştur görüşünderiz. Ayrıca konunun daha geniş araştırmalara açık bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Bommealar G, Guth Pil: Protection by H₂ receptor antagonists and prostoglandins against gastric mucosal disruption in the rat, *Gastroenterology*. 1979, 77:303-308.
- Guth Pil, Kauffman GL, Grosman Mİ: Cimetidine and prostoglandin prevent to gastric mucosa, *Gastroenterology*. 1978, 75:927-928.
- Levine BA, Siriner KR, Me İ&ed CG, Taagarden DK, Pruitt BA: The role of cimetidine in the prevention of stress induced gastric mucosal injury. *Surg Gynecol Obstet*. 1979,148:399-402.
- Valice BL: Zinc biochemistry in normal and neoplastic growth processes. *Experientia*. 1977. 33:600-601.
- Chvapil M, Ryan JN, Brada Z: Effect of selected chelating agents and other metals on the stability of liver lysosomes, *Biochem Pharmacol*. 1972. 21:1097-1105.
- Chvapil M, Ryan JN, Zukosky CP: Effect of Zinc and other metals on the stability of lysosomes. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972, 140:642-646.
- Chvapil M, Ryan Jn, Zukosky CF: Effect of Zinc on lipid peroxidation in liver microsomes and mitochondria, *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972, 141: 150-153.
- Eraser RM, Doll R I-angman M.IS, Mistewicz JJ, SHawden till: Clinical trial of a new carbenoxolone analogue (Bx24), zinc sulphate, and vitamine A in the treatment of gastric ulcer, *Gut*. 1972, 13:459-461.
- Frommer DJ: The healing of gastric ulcers by zinc sulphate. *Med J Aust*. 1975, 2:793-795.
- Cho CII, Ogle CW: A correlation study of the anti ulcer effects of zinc sulphate in stressed rats. *Euro J Pharmacol*. 1978, 48: 97-100.
- Cho CII, Ogle CW: Does increased gastric mucus play a role in the ulcer-protecting effects of zinc sulphate. *Experientia*. 1978,34:90-92.
- Ogle CW, Cho CII: The effect of zinc sulphate on gastric histamine release and ulcer formation in stressed pylorus-occluded rats, *Pharmacol Res Commun*. 1977, 9:679-682.
- Deduce C, Wattiaux R: Functions of lysosomes, *Ann Rev Physiol*. 1966, 28:435-438.
- Ferguson WW, Edmonds AW, Starling JR, Wangestec SL: Protective effect of prostoglandin E₁ (PGE₁) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration. *Ann Surg*. 1973, 177:648-654.
- Chvapil M, Ryan JN, Elias SL, Peng YM: Protective effects of zinc on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats, *ExpMol Pathol*. 1973. 19:186-196,
- Pehlivanoglu E: Prostoglandinler ve Gastrointestinal sistem, *Türkiye Klinikleri*. 1989, 9:342-347.
- Hawkey CJ, Walt RP: Prostoglandins for peptic ulcer: A promise unfulfilled, *The Lancet*. 1986. 8:1084-1087,
- Hawkey CJ, Rampton DS: Prostoglandins and the Gastrointestinal Mucosa: Are they important in its function, disease or treatment? *Gastroenterology*. 1985. 89:1162-1168.
- Arvidson S, Falt K, Haglund U: Gastric mucosal damage in sepsis-effects of pretreatment with a synthetic prostoglandin E₁ analogue. *Gut*. 1985. 26:1025-1031.
- Groeger JS, Dazza SJ, Carlon GC: Prostoglandin therapy in a case of refractory stress ulcer bleeding, *Crit Care Med*. 1982. 7:486-487.
- Palabıyıkoglu E: Peptik ulkus tedavisinde yenilikler. V. Türk Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı. S:3. Ekim 1983.
- Turner MD, Correl WW, Fain WR: Enzyme levels in pancreatic tissue and fluids during experimental pancreatitis. *J Surg Res*. 1963, 3:485-489.
- Bulut O, Öner Gülsen, Sayck İ: Sıçanlarda deneysel stress ülserasyonu ve gastrik mukozal bariyer üzerine ranitidine'in etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1989,5:33-37.