

Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Stres Ülserinde Furosemidin Etkisi

Arif ÖZDEMİR
Ahmet ÖZENÇ

Hacettepe 0. Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

THE EFFECT OF FUROSEMID
ON STRESS ULCER PRODUCED
EXPERIMENTALLY IN THE RATS

Geliş Tarihi: 5 Şubat 1985

ÖZET

Sıçanlarda soğuk ve hareketsizlik stresi sonucu oluşan akut mukozal lezyonların furosemid kullanımı sonucu azaldığı gösterildi. Ayrıca furosemid mide total asiditesini stres uygulanan ve uygulanmayan hayvanlarda azalttı. Mide mukozal bariyeri göstergesi olarak kabul edilen Na^{2+} 'nin mide tümenine geçiş miktarını etkilemedi.

Anahtar kelimeler: Stres ülseri, Furosemid.

T Kİ Tıp BU Araştır Dergisi C.3, S.1, 1985, 50-53

Çeşitli streslerin etkisi ile gastroduodenal mukozada akut olarak oluşan ulserasyonlar günümüzde önemini korumakta ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (1, 2).

Mide muhtevasında HCl asidin bulunması (3,4,5), mide mukozal bariyerin bozulması (1, 6, 7) ve mide mukozal kan akımının azalması (8, 9, 10) stres ülseri fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar fazla olmasına rağmen bu faktörlerden hangisinin birincil rol oynadığı konusunda kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Çeşitli farmakolojik ajanlar stres ülserini önleme ve tedavi amacı ile kullanılmıştır (1, 2, 3). Bir ortoklorosulfonamid türevidir olan furosemid klinikte diüretik etkisi nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Ayalon ve arkadaşları (11,14) furosemidin normal ve pentagastrin ile uyarılmış mide sekresyonunda HCl asid ve klor miktarını önemli derecede azalttığını göstermişlerdir.

Yaptığımız literatür taramasında furosemidin stres ülserine etkisinin araştırılmadığını gördük. Bu nedenle furosemidin sıçanlarda soğuk ve hareketsizlikle oluşturulan stres ülserine etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaç edindik.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıbbi ve Cer-

SUMMARY

It was shown that a cut mucosal lesions were reduced in the rats with restrained stress ulcer. Furosemid treatment caused a marked decrease in the total acidity of both rats with or without stress ulcer.

The efflux of Na^{2+} into the gastric lumen which is accepted as an indicator for the impairment of mucosal barrier, was found unaffected.

Key words: Stress ulcer, Furosemid.

T J Res Med Sci V.3, N.1, 1985, 50-53

rahi Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 170-230 gr olan erkek ve dişi Swiss Albino tipi 40 sıçan kullanıldı.

Deney 10'ar sıçandan oluşan 4 grup üzerinde yapıldı (Tablo -1).

Tablo -1

DENEY GRUPLARI

GRUP I (20 sıçan)		GRUP II (20 sıçan)	
Stres uygulanmadı		Soğuk-Hareketsizlik stresi uygulandı	
A (10 sıçan)	B (10 sıçan)	A (10 sıçan)	B (10 sıçan)
Serum fizyolojik verildi	Furosemid verildi	Serum fizyolojik verildi	Furosemid verildi

Deneye dahil edilen tüm sıçanlara 24 saat süre ile su dışında hiçbir şey verilmedi. Bütün sıçanlar Tablo -1'de görüldüğü gibi 20'şer sıçanlılık iki ana gruba ayrıldı (Grup II). I. gruptaki hayvanlara stres uygulanmadı. İki alt gruba ayrıldı (Grup IA-IB). Grup IA'-

daki sıçanlara 0, 2, 6. saatlerde intraperitoneal olarak 2 cc serum fizyolojik, Grup IB'deki sıçanlara ise aynı saatlerde intraperitoneal 1 mg/kg furosemid (Lasix) W verildi (15). II. gruptaki sıçanlar deneyin başlangıcının 2. saatinde tel kafesler arasında sıkıştırıldı ve 2 saat oda ısısında, 4 saat de (+4°C) soğukta olmak üzere altı saat hareketsizlik stresi tabi tutuldu (16).

Grup II'deki sıçanlar da iki alt gruba ayrıldı (Grup IIA - Grup IIB). Grup IIA'daki sıçanlara hareketsizlik stresinden 2 saat önce olmak üzere 0, 2, 6. saatlerde serum fizyolojik, IIB'deki sıçanlara da furosemid intraperitoneal verildi.

Bütün sıçanlar deneyin 8'inci saatinde nembutal 30 mg/kg intraperitoneal verilerek uyutulduktan sonra aşağıdaki parametreler tayin edildi.

(Na²³) Na 22 sayımı: Superior mezenterik venden 2 mikroüri Na²³ verildi. 45 dakika süre içinde toplanan mide sıvısında Tricarp liquid Scintillation sayacında B sayımı yapıldı (17).

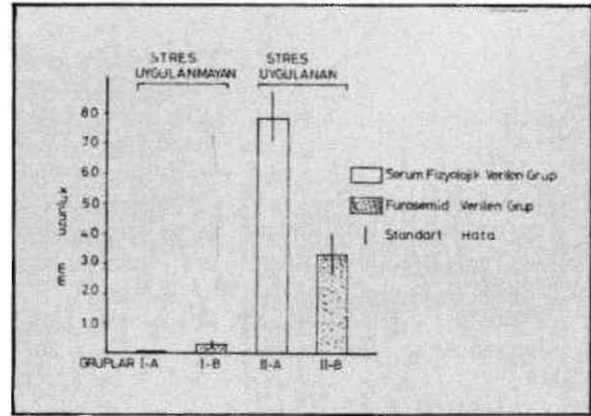
Mide sıvısında total asidite tayini: İndikatör titrasyon yöntemi ile total asidite tayini yapıldı (18). Ülser indeksi tayini: Midede oluşan erozyonların uzunluğu disseksiyon mikroskopunda (10X) milimetre cinsinden ölçüldü. Sayılan 5 peteşi 1 mm kabul edilip toplam ülser uzunluğu bulunarak denek sayısına bölünüp ülser indeksi tayini yapıldı (19).

Elde edilen sonuçlar gruplar ortalamaları arası farkın önem kontrolü ile test edildi.

BULGULAR

Gruplardaki ülser indeksi mide sıvısındaki total asidite ve Na²³ değerleri Tablo - H'de gösterilmiştir. Bu değerlere göre:

1. Uygulanan stres sonucu % 90 denekte gastrik ülser oluştu. Stres uygulanan ve serum fizyolojik verilen grupta (Grup IIA) ülser indeksi 7.87 ± 1.6 mm iken, stres uygulanan ve furosemid verilen (Grup IIB) grupta 3.032 ± 1.30 mm olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Şekil -1).



Şekil -1: Ülser İndekslerini Gösterir Grafik

I-A-I-B $p > 0.05$ (önemsiz)

I-B -II-A $p < 0.001$ (önemli)

I-B - IIB $p > 0.05$ (önemsiz)

IIA • IIB $p < 0.05$ (önemli)

2. Stres uygulanmayan grupta furosemid mide sıvısı total asidinde önemli azalmaya neden oldu ($p < 0.01$). Sadece serum fizyolojik verilen gruplarda (IA-IIA) stresin total mide asidinde artışa yol açtığı saptandı ($p < 0.02$). Stres uygulanan hayvanlarda serum fizyolojik verilenlerin (Grup IIA) mide sıvısı total asidite ortalaması 36.2 ± 3.98 mEq/lit iken furosemid verilenlerde (Grup IIB) ise 13.2 ± 2.29 mEq/lit olarak bulundu ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Şekil -2).

3. Sodyum 22'nin mide lümenine geçişini soğuk ve hareketsizlik stresiyle arttığı, furosemid verilmesiyle değişmediği gösterildi (Şekil - 3).

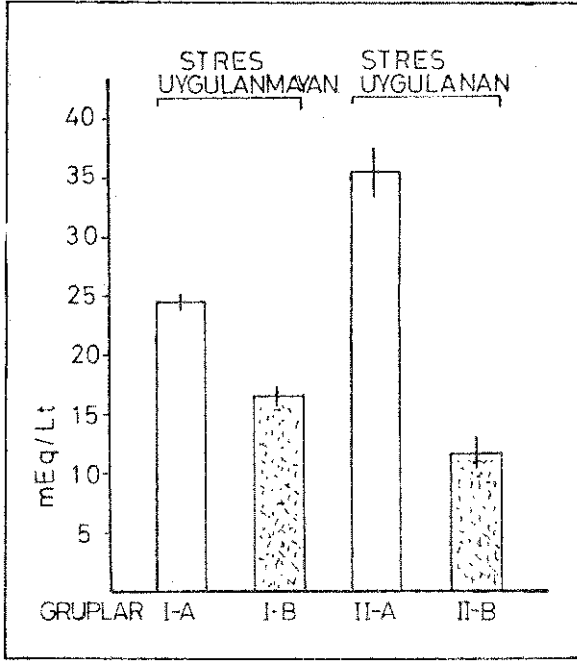
TARTIŞMA

Stres ülserinin etiyolojisi ve fizyopatolojisini açıklamak için çok fazla araştırma yapılmış olmasına rağmen bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Deneysel olarak stres ülseri oluşturmak için Brodie ve arkadaşları (16)'nın tarif ettiği gibi sıçanlara soğuk ve hareketsizlik stresi uyguladık. Sıçanların

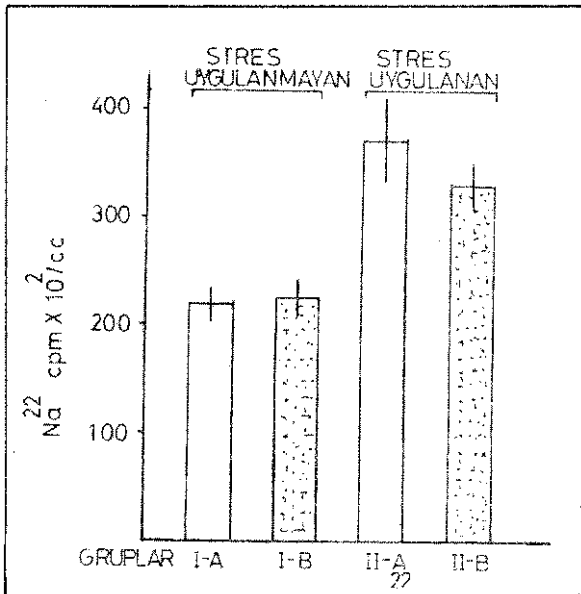
Tablo - II

	IA	IB	IIA	IIB
Ort. Ülser İndeksi (mm)	0	0.3 ± 0.16	7.87 ± 1.64	3.03 ± 1.30
Mide sıvısında total asidite (mEq/lit)	24.6 ± 1.52	18.3 ± 1.40	36.2 ± 3.98	13.2 ± 2.29
Mide sıvısında Na 22 sayımı (cpm x 10 ³ /cc)	220.82 ± 33.11	222.22 ± 32.66	371.20 ± 77.14	337.40 ± 32.10



Şekil - 2. Mide Suyunda Total Asidite Miktarını Gösterir Grafik

- I-A - I-B $p < 0.01$ (önemli)
 I-A - II-A $p < 0.02$ (önemli)
 I-B - II-B $p > 0.05$ (önemsiz)
 II-A - II-B $p < 0.001$ (önemli)



Şekil - 3. Mide Suyu ²²Na Sayımını Gösterir Grafik

- I-A - I-B $p > 0.100$ (önemsiz)
 I-A - II-B $p < 0.100$ (önemli)
 I-B - II-B $p < 0.05$ (önemli)
 II-A - II-B $p > 0.100$ (önemsiz)

midelerini makroskopik olarak değerlendirdiğimizde serum fizyolojik verdiğimiz grupta stresle % 90 oranında gastrik mukozal lezyon oluştuğunu tesbit ettik ($p < 0.001$). Furosemid ise stresle oluşan gastrik mukozal lezyonları önemli derecede azalttı (Şekil -1). Stres uygulanmayan sıçanlarda furosemid verilenlerde 2 adet mukozal lezyon gördük. Bunlardan biri duodenal ülser, diğeri yüzeysel gastrik erozyonu. Serum fizyolojik verilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ($p > 0.05$). Brodie ve arkadaşları (20)'nm 30 saat aç bırakılan sıçanlarda % 12.5 oranında gastrik mukozal lezyon buldukları gözönüne alırsa furosemid verilenlerde tesbit ettiğimiz mukozal lezyonların ihmal edilebilir olduğu daha iyi anlaşılacaktır. Diğer taraftan furosemid verilen sıçanlarda soğuk ve hareketsizlik streşiyle önemli derecede gastrik mukozal lezyon oluşmadığını gördük ($p > 0.05$). Bu da gösteriyor ki, furosemid stres ülseri oluşumunu azaltmaktadır.

Stres ülseri oluşumunu önemli ölçüde azaltan furosernidin bu etkisi stres ülseri fizyopatolojisinde önemli bir faktör olarak kabul edilen mide asit sekresyonu ile ilgili olabilir. Çalışmamızda furosemid stresle artmış olan mide total asiditesinde % 63.5 oranında azalmaya neden oldu. Mide asiditesindeki azalma ile beraber ülser indeksinde de azalma oldu. Ayrıca stres uygulanmayan hayvanlarda da furosernidin mide total asiditesini azalttığı gösterildi. Furosernidin bu etkisi Ayalon ve arkadaşları (11, 14)'nin in vivo ve in vitro çalışmaları ile uygunluk göstermekte olup, klor iyonunun aktif transportunda meydana gelen engelleme ile açıklanmaktadır. Ayrıca furosernidin bir karbonhidraz enzim inhibitörü olduğu düşünülürse (21), asetozolamid gibi (22) mide asit sekresyonunu bu yoldan da azaltmış olabilir. Bütün bunlara ek olarak bu etkiyi prostaglandin E üzerinden de yapmış olabileceği düşünülür. Çünkü furosemid gerek prostaglandin prokürsörleri olan yağ asitlerini ve arazi donik asidi arttırarak (23) gerekse prostaglandin yıkım enzimi olan prostaglandin 15 hidroksidehidrogenazı inhibe ederek (24) prostaglandin E'yi arttırmaktadır. Basso ve arkadaşları soğuk ve hareketsizlik stresinde prostaglandin E'nin azaldığını göstermişlerdir (25). Çalışmamızda mide endojen prostaglandin E tayini yapmadığımız için bu konuda kesin bir şey söylenebilir. Literatürde bu konuda çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle furosernidin mide endojen prostaglandinlerine etkisinin araştırılmasının gerekli ve faydalı olduğu kanısındayız.

Stres ülseri fizyopatolojisinde önemli rol oynayan bir diğer faktör de mide mukozal bariyerinin bozulmasıdır (1, 6, 7). Uyguladığımız stres modeli sonucu sıçanların mide mukozal bariyerinin bozulduğunu Davenport tarafından tanımlanan yöntem ile tesbit ettik (26). Furosemid stres uygulanan ve uygulanmayan grupta mide mukozal bariyeri üzerine etkili olmadı. Literatürde furosernidin mide mukozal bariyeri

üzerine olan etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık. Fakat bazı çalışmalar indirekt olarak bizim bulgularımızı desteklemektedir (12, 27). Çalışmamızda mide mukozaya kan akımı ölçümleri yapılamamıştır. Stres sırasında sempatik aktivitenin artması sonucu mide mukozaya kan akımının azaldığı ve sonuçta gastrik mukozal lezyonların oluştuğuna inanılmaktadır (28).

Akut kullanıldığında böbrek ve serebral kan akımını arttıran (29, 30) furosemidin genel bir vazodila-

tatör etken olan prostaglandin E'yi arttırabileceği ve direkt vazodilatatör etkisinin olduğu gözönünde tutulursa mide mukozal kan akımını olumlu yönde etkileyebileceği de düşünülebilir.

Klinikte kuvvetli diüretik etkisi nedeni ile sık olarak kullanılan furosemidin bu çalışma sonunda stres ülserine yol açmadığı hatta koruyucu etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Skiliman JJ, W Silen: Stress ulceration on in the acutely ill. *Ann. Rev. Med.* 27:9-22, 1976.
2. William T, Wighkin: Stress ulcer : Pathophysiology and prevention. *Am. J. Hosp. Pharmacy* 37:1651-65, 1980.
3. Moody FS and J McGreevy: *Stomach Principles of Surgery* (ed. Schwartz), 4th edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 1984.
4. Robbins R, E Idjahi, WM Stahl, et al.: Studies of gastric secretion in stressed patients. *Ann. Surg.* 175:555-62, 1972.
5. Mersereau WA, EJ Hinchey: Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology* 64:1130-5, 1973.
6. Skillman JJ, SA Gould, RSK Chung, et al.: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man and in the rabbit. *Ann. Surg.* 172:564-84, 1970.
7. Zinner MJ, L Turtinen, N Gurll: Stress ulceration and the gastric mucosal barrier. *Ann. Surg.* 41:209-213, 1975.
8. Miody EG, JS Altrete: Hidrogen permeability of canine gastric secretory epithelium during formation of acut superficial erosions. *Surgery* 70:154, 1971.
9. Nicoloff DM, ET Peter, AS Leonard, OH Wangenstein: Catecholamine in ulcer provocation. *JAMA* 191(5): 383-5, 1963.
10. Peter ET, DM Nicoloff, AS Leonard, AI Walter, OH Wangenstein: Effect of vagal and sympathetic stimulation and ablation on gastric blood flow. *JAMA* 185:1003-5, 1963.
11. Ayalon A, A Corcia, G Klempener, SR Çaplan: Effect of furosemid on acid secretion and ionic permeability in isolated gastric mucosa of guinea pig. *Gastroenterology* 76(5):1092, 1980.
12. Ayalon A, P Devitt, S Guzman, RL Suddith, P Rayford, JC Thompson: Supression of gastric acid secretion by furosemide. *Surg. Forum.* 30:341-2, 1979.
13. Ayalon A, A Corcia, G Klempener, SR Çaplan: Supression of gastric acid secretion by furosemid in isolated gastric mucosa of guinea pig. *Am. J. Physiol* 239: G 532-5, 1980.
14. Ayalon A, A Corcia, SR Çaplan: Furosemide reduce gastric acid secretion. *Isr. J. Med. Sei.* 16(9-10):625-27, 1980.
15. Wallm JD, PK Ryals, N Lomitz: Metabolic clearance of furosemide in the rat. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 200(1): 52-57, 1977.
16. Brodie DA, LS Walitsky: Production of gastric hemorrhage in rats by multiple stresses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 143:998-1002, 1963.
17. Sayek I: Sıçanlarda mide içine verilen safra ve trunkal vagotominin midede prostaglandin-E benzeri aktiviteye etkisi. Doçentlik Tezi, 1981, Ankara.
18. Bockus IIL: *Gastroenterology*. Third ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1974, s. 426.
19. Cho CIL CW Ogle: The effect of ZnSO₄ on vagal induced mast cell changes ulcer in the rat stomach. *Eur. J. Pharmacol.* 43:315, 1967.
20. Brodie DA, HM Hanson: A study of factors involved in the production of gastric ulcers by restraint technique. *Gastroenterology* 38:353-360, 1960.
21. Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, II. Cilt, s. 1088-1093, 2. baskı, Nüve Matbaası, 1982, Ankara.
22. Guyton AC: *Text Book of Medical Physiology*, 6th edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London, p. 866, 1981.
23. Weber PC, B Scherer, C Lansson: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Eur. J. Pharmacol.* 41: 329-32, 1977.
24. Paulsrud JR, ON Miller: Inhibition of 15-OH-prostaglandin dehidrogenase by several diuretic drugs. *Fed. Proc.* 33:590, 1974.
25. Basso, NMA, AJB Forlini: Prostaglandin generation in the gastric mucous a of rast with stress ulcer. *Surgery* 94(1):104, 1983.
26. Davenport HW, HA Warner, CF Code: Functional significance of gastric mucosal barrier to Na. *Gastroenterology* 47:142-162, 1964.
27. Welsh MO: Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. *J. Membrane Biol.* 71:219-226, 1983.
28. Nicoloff DM: Effect of catecholamines on gastric secretions and blood flow. *Ann. Surg.* 159:32, 1964.
29. Goodman LS, A Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 6th edition, McMillan Co., New York, 1980, p. 903-907.
30. Rovere AA, OU Seremin: Serebral cortical blood flow in the rat: Effect of furosemid. *Experientia* 30(8):919-20, 1974.