

Dopamin Agonisti Bromokriptinin Sıçanlarda Gastrik Asit sekresyonu, Mide Lezyonları ve Mide Mukozal Bariyeri Üzerine Etkileri

THE EFFECTS OF BROMOCRIPTINE ON GASTRIC ACID SECRETION, GASTRIC LESIONS AND GASTRIC MUCOSAL BARRIER IN RATS

Dr.Abdurrahman ŞERMET*, Dr.Cihat GÜZEL*, Dr.Güner ULAK", Dr.Orhan DENLİ*, Dr.Necati YENİCE**

* D.U. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

** D.U. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

*** SSK Okmeydanı Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bir hafta süreyle i.p. 4 mg/kg/gün dozunda uygulanan bromokriptinin sıçanlarda gastrik asit sekresyonu, soğuk+immobilizasyon stresine bağlı mide lezyonları ve mide mukozal bariyeri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre;

1. Bromokriptin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonunu önemli ölçüde azaltmış ($P<0.001$), gastrik müküs ve fosfolipid düzeylerinde belirgin bir artışa neden olmuştur (sırasıyla $P<0.02$, $P<0.05$).

2. Bromokriptin, stres+immobilizasyon uygulanan sıçanlarda mide lezyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır ($P<0.001$). Bromokriptinin bu etkisi siklooksijenaz inhibitörü İndometasin (s.c. 5 mg/kg) ile önlenememiştir ($P<0.001$).

3. Stres, sıçan mide mukozal bariyerinde müküs ve fosfolipid düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.01$). Bromokriptin, strese karşı mide mukozal bariyerin korunmasında önemli rol oynamış ve bu etkisi indometasin (s.c. 5 mg/kg) ile önlenememiştir.

Sonuçlarımıza göre dopamin reseptör (DA₂) agonisti bromokriptin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonunu ve soğuk+immobilizasyon stresine bağlı mide lezyonlarını azaltmış ve mide mukozal bariyerini koruyucu yönde etki göstermiştir. Bromokriptinin bu etkilerinin prostaglandin yolağı üzerinden olmadığı, siklooksijenaz inhibitörü indometasinin bromokriptinin gastroprotektif etkilerini önlememesi ile kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bromokriptin, Gastrik asit, Mide lezyonları, Mide mukozal bariyeri.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:10*5-108

Geliş Tarihi: 10.05.1994

Kabul Tarihi: 30.05.1994

Yazışma Adresi: Dr.Abdurrahman ŞERMET
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anabilim Dalı
DİYARBAKIR

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5

SUMMARY

The effects of bromocriptine administered i.p. in a dose of 4 mg/kg/day for one week on gastric acid secretion, cold-restraint stress (CRS) induced gastric lesions and gastric mucosal barrier were studied in male Wistar albino rats.

The results of this study suggest that:

1. Bromocriptine significantly reduced basal gastric acid output ($P<0.001$) and enhanced gastric mucus and phospholipid levels of gastric mucosal barrier ($P<0.02$ and $P<0.05$ respectively) in rats.

2. CRS led to a decrease in mucus and mucosal phospholipid levels of gastric mucosal barrier ($P<0.001$ and $P<0.01$ respectively). CRS-induced damage in gastric mucosal barrier was attenuated by bromocriptine and indomethacin (5 mg/kg s.c.) failed to block the gastroprotective effects of bromocriptine ($P<0.001$).

3. CRS led to a decrease in mucus and mucosal phospholipid levels of gastric mucosal barrier ($P<0.001$ and $P<0.01$ respectively). CRS-induced damage in gastric mucosal barrier was attenuated by bromocriptine and indomethacin (5 mg/kg s.c.) failed to reverse this effect of bromocriptine.

These results suggest that dopamine receptor (DA₂) agonist bromocriptine reduced basal gastric acid output and CRS-induced gastric ulcer formation, and exerted a protective effect of gastric mucosal barrier in rats. Bromocriptine-induced gastroprotection is not likely to be mediated by the prostaglandin pathway is suggested by the data showing that the cyclooxygenase inhibitor indomethacin failed to block the gastroprotective effect of bromocriptine.

Key Words: Bromocriptine, Gastric acid, Gastric lesions, Gastric mucosal barrier

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:105-108

Stres ülseri özellikle küçük çocuklar ve yaşlılar arasında yaşamı tehdit edici ciddi bir hastalıktır (1). Stresin yol açtığı gastrik lezyonların patojenezi tam olarak bilinmemektedir (2,3). Stres ülserojenazi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar histamin, hidroklorik

asit, pepsin ve gastrin gibi lokal faktörlerden başka diğer mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlardan biri gastrointestinal mukoza ve gastrik salgıda bulunan dopamindir (4). Gastrik mukozadaki dopamin düzeyinin sempatik ve parasempatik kontrolden bağımsız olarak düzenlendiğine dair kanıtlar vardır (5). Ayrıca gastrik mukozada dopamin (DA) reseptörlerinin bulunduğu ve enterik sinapslarda DA'nın önemli bir transmitter olabileceği bildirilmiştir (6).

DA ve DA-agonistlerinin mide asit sekresyonu, mide boşalması, gastrik motilite ve intragastrik basıncı inhibe ettiği sıçanlarda, köpeklerde ve insanda gösterilmiştir (7-9). Hernandez ve ark. (10) d-amfetamin, apomorfine ve metilfenidat gibi DA agonistlerinin soğuk-immobilizasyon stresine bağlı gastrik lezyonları azalttığını, Sikire ve ark (11) DA antagonistlerinin sıçanlarda gastrik lezyonları arttırdığını bildirdiler. Glavin ve ark. (2) immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda DA-agonistlerinin gastrik lezyonları azalttığını, DA-antagonistlerinin ise bu lezyonları arttırdığını gözlemlerler. Ayrıca DA prekürsörü l-dopa'nın hem intraperitoneal hem de intraserebroventriküler olarak uygulandığında strese bağlı ülser oluşumunu azalttığını gösterdiler. Ancak DA-agonistleri, antagonistleri ve l-dopa'nın, literatürlerde bildirilen bu etkilerine tamamen zıt olan deneysel sonuçlar da bulunmaktadır. Örneğin, Groisman ve ark. (12) bir DA antagonisti olan metoklopramid'in sıçanlarda anti-ülserojenik etki gösterdiğini, Drago ve ark. (13) periferik DA reseptör blokeri domperidon'un ülser oluşumunu azalttığını, Hara ve Ogawa (14) DA reseptör blokeri haloperidol'un strese karşı gastrik ülser oluşumunu artırmadığını gözlemlerken, Gupta ve ark. (15) intraserebroventriküler l-dopa'nın sıçanlarda stres-ülser oluşumunda etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada DA agonisti bromokriptinin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonu, soğuk+immobilizasyon stresine bağlı mide lezyonları ve mide mukozal bariyerinin müküs ve fosfolipid komponentler üzerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca bromokriptinin bu etkilerinde prostaglandinlerin rolü, bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometasin kullanılarak incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 170-200 g ağırlığında erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar tek tek paslanmaz çelik kafeslere yerleştirildi, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta bırakıldı, normal laboratuvar yemi ve musluk suyu ile beslendiler. Hayvanlar 6 gruba ayrıldı (n=7).

1. ve 2. gruplara 4 mg/kg/gün bromokriptin veya eşdeğer hacimde serum fizyolojik intraperitoneal olarak bir hafta süreyle enjekte edildi. Bromokriptin (Sandoz) serum fizyolojik içinde 1.6 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. Bir hafta sonra hayvanlar 24 saat açlıktan sonra hafif eter anestezisi altında uyutuldu. Abdomen medyan hat boyunca açıldı. Mide kardiya bölgesinden bağlandı. N. vagus ligatürün dışında barıkıldı. Mideye

pilordan uygun bir kateter yerleştirildi ve mide distile su ile temizlendikten sonra mideye 2 ml serum fizyolojik verilerek 30 dakika bekletildi. Verilen sıvı geri alınarak santrifüj edildi. Supernatant sıvılarının 1 ml'si 0.01 M NaOH ile pH 7.0'ye titre edildi. Asit miktarı mEq/saat/100 g vücut ağırlığı olarak ifade edildi. Mide çıkarılarak büyük ve küçük kurvatur boyunca iki parçaya ayrıldı. Bir parçada Corne ve ark. (16)'nın metoduna göre müküs miktarı saptandı. Midenin diğer yarısında Rose ve Oklander (17)'in metoduna göre elde edilen lipid ekstraktlarında Baur ve ark. (18)'nin metodu ile fosfolipid ölçümleri yapıldı.

3. ve 4. gruptaki hayvanlara bir hafta süreyle i.p. 4 mg/kg/gün bromokriptin veya plasebo verildi. 24 saat açlıktan sonra 3 saat süreyle soğuk (+4°C)+immobilizasyon stresi uygulandı. Stres sonrası hayvanlar aşırı doz eter anestezisi ile öldürülüp mideleri ülseratif lezyon yönünden incelendikten sonra müküs ve fosfolipid ölçümleri yapıldı.

5. ve 6. gruptaki sıçanlara bir hafta süreyle i.p. 4 mg/kg/gün bromokriptin veya plasebo verildikten sonra 24 saat aç bırakıldılar. Siklooksijenoz inhibitörü indometasin s.c. 5 mg/kg dozunda soğuk+immobilizasyon stresinden 30 dakika önce uygulanıp, işlemlere 3. ve 4. gruptaki gibi devam edildi.

Bulguların değerlendirilmesinde Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Bir hafta süreyle i.p. 4 mg/kg/gün dozunda uygulanan bromokriptin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonunu önemli ölçüde azaltmış (P<0.001), gastrik müküs ve fosfolipid miktarlarında belirgin bir artışa neden olmuştur (sırasıyla P<0.02, P<0.05), (Tablo 1).

Bromokriptin soğuk+immobilizasyon uygulanan sıçanlarda gastrik ülser oluşumunu önemli ölçüde azaltmıştır (P<0.001). Bromokriptinin gastroprotektif etkisinde indometasin etkisini araştırmak amacı ile stres uygulamadan 30 dak. önce s.c. 5 mg/kg indometasin verilmiştir. Bu dozda gastrik prostaglandin sentezini yaklaşık %80 oranında inhibe ettiği bildirilen indometasin (19) bromokriptinin gastroprotektif etkisini önleyememiştir (P<0.001). Bunun yanısıra strese bağlı gastrik lezyonları daha da kötüleştirmiştir (P<0.02) (Tablo 1).

Soğuk+immobilizasyon stresi gastrik müküs ve fosfolipid miktarında önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur (sırasıyla P<0.001, P<0.01). Bromokriptin strese karşı mide mukozal bariyerin korunmasında önemli rol oynamış ve bu parametrelerde önemli artışlara yol açmıştır (sırasıyla P<0.001, P<0.01). Strese bağlı gastrik müküs ve fosfolipid düzeylerindeki azalma, indometasin (5 mg/kg s.c.) ile daha da şiddetlenmiş (P<0.001) ve indometasin, bromokriptinin gastrik mukozal bariyeri koruyucu etkisini de önleyememiştir (sırasıyla P<0.02, P<0.01), (Tablo 1).

Tablo 1. Dopamin agonisti bromokriptinin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonu, stresin (soğuk+immobilizasyon) neden olduğu mide lezyonları ve mide mukozal bariyeri üzerine etkileri ve indometasinin bu etkilerdeki rolü, değerler ortalama (\pm SE) olarak verilmiştir.

Verilen ilaçlar	Ülser İndeksi mm	Bazal gastrik asit sekresyonu (mEq/saat/ 100 g vüç. ağı.	Müküs (mg/g doku)	Fosfolipid (mg/g doku)
H ₂ O (i.p.)	–	25.43H.47	152.32+6.47	5.49+0.92
Bromopriptin (4 mg/kg/gün, i.p.)	–	12.25 \pm 1.28 ¹	178.12+6.71 ³	8.92 \pm 0.94 ⁴
H ₂ O (i.p.)+stres	16.66 \pm 1.90	–	72.98 \pm 5.01 ¹	2.47+0.10 ²
Bromokriptin (4 mg/kg/gün, i.p.)+stres	(+)2.30 \pm 0.82 ¹	–	123.12+6.15 ¹	4.86+0.73 ²
H ₂ O(i.p.)+indometasin (5mg/kg, s.c.)+stres	0)28.14 \pm 3.50 ²	–	40.01 \pm 4.86 ²	1.16 \pm 0.25 ²
Bromokriptin (4mg/kg/gün, i.p.)+ indometasin (5 mg/kg, s.c.)+stres	4.44 \pm 2,35 ¹	–	95.05+6.67 ³	3.68+0.34 ²

Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; 1 P<0.001, 2P<0.01, 3P<0.01, 4P<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre dopamin reseptör (DA₂) agonisti bromokriptin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonunu azaltmıştır. Bulgumuz, DA agonistlerinin asit sekresyonunu azalttığını savunan araştırmalar ile desteklenmektedir (2,12,20,21). Costall ve arkadaşlarına (20) göre DA'nın gastrik asit sekresyonu üzerine etkilerinde betaz reseptörleri rol oynamaktadır. Glavin (3) ise gastrik asit sekresyonunun azaltılmasında DA₁ ve DA₂ reseptörlerinin rol oynadığını ve DA₂ reseptör agonistlerinin DA₁ agonistlerinden daha fazla etkili olduklarını savunmaktadır. Ancak mide lezyonlarının önlenmesinde DA₁ agonistleri DA₂ agonistlerinden daha güçlü etki göstermektedirler. Nörofizyolojik çalışmalara göre DA post-sinaptik membranı hiperpolarize ederek kolinerjik nörotransmisyonu inhibe etmektedir (22). DA-agonistleri gastrik mukozada prostaglandinlerin yapımını artırır (23). Prostaglandinler mide asit salgısını azaltır (24). Böylece DA reseptör aktivasyonunun gastrik asit sekresyonunu azaltıcı etkisinin çeşitli mekanizmalar üzerinde gerçekleştiği düşünülebilir. Bununla birlikte DA ve l-dopa'nın bazal gastrik asit sekresyonunu arttırdığı VVillem's ve ark. (25) tarafından ileri sürülmüştür.

Soğuk+immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda bromokriptin gastrik ülserasyonu önemli ölçüde azaltmıştır. Bulgularımız bromokriptin ve diğer DA-agonistlerinin benzer etkileri ile desteklenmektedir (2,3,10,26,27). Ancak bu görüşe ters düşen araştırma sonuçları da bulunmaktadır (12-15).

Prostaglandinler mide mukozasının bütünlüğünü korumada önemli etkilere sahiptirler. Gastrik mukozal kan akımının artırılması, asit sekresyonunun azaltılması, bikarbonat sekresyonu, müküs yapımı ve fosfolipidlerin salınımının artırılması, hücre proliferasyonunun uyarılması ve lizozomal membranların stabilizasyonunu sağladıkları bilinmektedir (24,28,29). Soğuk+immobilizasyon stresi sıçanlarda gastrik mukozal PGE düzeyi-

ni düşürür ve mukozadan sentezlenen PGE miktarını azaltır (30). Ferri ve ark. (23)'na göre gastrik mukozada prostaglandin yapımı DA agonistleri ile artmaktadır. Deneysel veriler DA agonistlerinin gastrik bariyer üzerine etkilerinde prostaglandin sentezinin uyarılması ile birlikte diğer mekanizmaların da rol oynadığını göstermektedir. DA mide çeperindeki düz kasları gevşeterek mukozal katlanmaları azaltmakta ve gastrik mukozal kan akımında artışa neden olmaktadır (31,32). Bu etkilerin gastrik bariyeri korumaya ve güçlendirmeye yönelik olduğu bilinmektedir.

Gastrik mukozal bariyerin yapısında bulunan fosfolipidler hidrofobik ve amfoterik özellikleri nedeniyle H⁺ back-difüzyonuna engel olurlar ve müküsün viskozitesini artırarak bariyerin korunmasına hizmet ederler (33,34). Bromokriptin uyguladığımız sıçanlarda gastrik müküs ve fosfolipid miktarları önemli ölçüde artmıştır. Stres, gastrik müküs ve fosfolipid miktarında azalmaya neden olmuştur. Strese bağlı gastrik müküs ve fosfolipid miktarlarındaki azalma indometasin ile daha da şiddetlenmiştir ancak uyguladığımız dozda prostaglandin sentezini yaklaşık %80 oranında inhibe ettiği bildirilen indometasin, bromokriptinin gastroprotektif etkisini önleyememiştir. Bu bulgulara göre bromokriptinin gastrik mukozal bariyer strese karşı koruyucu etkilerinin prostaglandinler aracılığı ile olmadığı ileri sürülebilir.

Sonuç olarak DA₂ reseptör agonisti bromokriptin sıçanlarda bazal gastrik asit sekresyonunu azaltmakta, stres ile oluşturulan gastrik lezyonlara karşı mide mukozal bariyerini güçlendirici yönde etkiler göstermektedir. Ancak bu etkilere aracılık eden mekanizmaların tam olarak aydınlığa kavuşması için daha bir çok araştırmanın yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Brooks F. The pathophysiology of peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1985; 30:155-95.

2. Glavin GB, Dugani AM. Effects of dopamine agonist and antagonists on gastric acid secretion and stress responses in rats. *Life Sci* 1987; 41:1397-1408.
3. Glavin GB. Activity of selective dopamine DA₁ and DA₂ agonists and antagonists on experimental gastric lesions and gastric acid secretion. *J Pharm Exp Ther* 1989; 17:726-30.
4. Christensen NJ, Bransborg O. Dopamine in human gastric juice determined by a sensitive double-isotope-derivative technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 34:315-20.
5. Orloff LA, Orloff MS, Burnett MW, Walsh JH. Dopamine and norepinephrine in the alimentary tract: Changes after chemical sympathectomy and surgical vagotomy. *Life Sci* 1985; 36:1625-31.
6. Sandrock A. Identification and binding properties of dopamine receptors in the rat gut. Possible role in experimental duodenal ulcerogenesis. *Gastroenterol* 1981; 80:1362-65.
7. Costall B, Taylor RJ, Tan C. Mechanism of action of apomorphine on rat gastric secretion. *Eur J Pharmacol* 1985; 116:279-85.
8. Ramsbottom N, Hunt JN. Studies on the effect of metoclopramide and apomorphine on gastric emptying and secretion in man. *Gut* 1970; 11:989-93.
9. Valanzuela JE, Eguiguren AL. Effect of L-dopa on human intragastric pressure. *Gastroenterol* 1976; 70:945-7.
10. Hernandez O, Adcock J, Orlandi R, Patrick K, Nemeroff C, Prange A. Prevention of stress induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 1984; 35:2453-58.
11. Sikiric P, Geber J, Ivanovic D, Suchanek E, Gjuris V, Tucanforetic M, Mise S, Critanovic B, Rotkvic I. Dopamine antagonists induce gastric lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 131:105-9.
12. Groisman SD, Chekman IS, Khokholia VP, Karevina TG, Samilova RD. Changes in the energy resources of rat gastric mucosa exposed to dopamine agonists and antagonists in conditions of experimental stress. *Bull Exp Biol Med* 1985;99:272-5.
13. Drago F, Continella G, Conforto G and Scapagnini. Prolactin inhibits the development of stress induced ulcers in the rat. *Life Sci* 1985; 36:191-7.
14. Hara C, Ogawa N. Effects of psychotropic drugs on the development of activity-stress ulcer in rats. *Jpn J Pharmacol* 1984; 35:474-7.
15. Gupta MB, Gupta GP, Bharagava KP. Effects of central dopamine, histamine, 5-hydroxytryptamine on stress-induced gastric ulceration in rats. *Ind J Med Res* 1983; 78:281-3.
16. Corne SC, Morrissey RJ. A method for quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol* 1974; 242:1169-79.
17. Rose HG, Oklander M. Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res* 1965; 6:428-31.
18. Baur JD, Ackerman PG. Phospholipids in clinical laboratory methods. C O. Nosby Comp St Louis pp 1974:450-1.
19. Wallace JR. Increased resistance of the rat gastric mucosa to hemorrhagic damage after exposure to an irritant. Role of "mucoid cap" and prostaglandin synthesis. *Gastroenterol* 1988;94:22-6.
20. Costall B, Naylor RJ, Tan CCW. Mechanism of action of apomorphine on rat gastric secretion. *Eur J Pharmacol* 1985;116(3):279-85.
21. Szabo S. Dopamine disorder in duodenal ulceration. *Lancet* 1979;27:880-2.
22. Seno N, Nakazato Y, Ohga M. Presynaptic inhibitory effects of catecholamines on cholinergic transmission in the smooth muscle of the chick stomach. *Eur J Pharmacol* 1978; 51:229-37.
23. Ferri S, Arrigp-Reina R, Candeletti S, Costa G, Murari G, Speroin E, Scota G. Central and peripheral sites of action for protective effect of opioids of rat stomach. *Pharmacol Res Commun* 1983; 15:409-18.
24. Cheung LY, Anowry F. Local effects of 16.16-dimethyl prostaglandin E₂ on gastric blood flow and acid secretion. *Surgery* 1981; 90:291-8.
25. Williams JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in gastrointestinal system. *Pharmacol Rev* 1985; 37:165-216.
26. Glavin GB, Szabo S. Dopamine in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1155-61.
27. Macnaughton WK, Wallace JL. A role for dopamine as an endogenous protective factor in the rat stomach. *Gastroenterol* 1989; 96:972-80.
28. Kauffman LG, Steinbach HJ. Gastric bicarbonate secretion: Effect of pH and topical 16.16 dimethyl prostaglandin E₂ Surgery 1981;89:324-8.
29. Mucoueen S, Hutton D. Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in rat. Effect of prostaglandins and damaging agents. *Am J Physiol* 1983; 245:388-93.
30. Basso N, Materia A, Forlin A, Jaffe BM. Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 1983; 94:104-8.
31. Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterol* 1976; 71:1019-22.
32. Reisberg J, Kulmann R. Characterization of vascular dopamine receptors in gastric circulation of rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:1067-73.
33. Guslandi M. Role of surface phospholipids in gastric mucosal protection. *Clin Physiol Biochem* 1987; 5:57-60.
34. Martin GP, Marriott C. Membrane damage by bile salts: The protective function of phospholipids. *J Pharm Pharmacol* 1981;31:754-9.