

Nitrendipin ve Ranitidinin Stres Uygulanan Sıçanlarda Mide Lezyonları ve Mide Mukozal Bariyeri Üzerine Etkileri

Dr. Güner ULAK, Dr. Abdurrahman ŞERMET, Dr. Cihat GÜZEL,
Dr. Göknur AKTAY, Dr. Orhan DENLİ, Dr. Necati YENİCE

Özet: Nitrendipin ve ranitidinin soğuk + immobilizasyon stresi uygulanmış sıçanlarda gastrik lezyonlar ve mide mukozal bariyeri üzerine etkileri araştırılmıştır. Stresten 30 dak önce 16 mg/kg dozunda verilen nitrendipin mide lezyonlarını belirgin bir şekilde önlemiş, müküs miktarını azaltmış, fosfolipid ve kolesterol miktarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Stresten yine 30 dak önce 50 mg/kg dozunda verilen ranitidin mide lezyonlarını önlemiş, mide mukozasındaki fosfolipid ve kolesterol düzeyleri ile müküs miktarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Nitrendipin ve ranitidinin gastroprotektif etkisi 5 mg/kg dozunda verilen indometasin tarafından önlenememiştir.

Sonuçlar, stresin neden olduğu akut hemorajik mide lezyonlarının önlenmesinde nitrendipin ve ranitidinin eşit etkin olduğunu, mide mukozal bariyer parametreleri üzerine ise birinin diğerine göre bir avantaj sağlamadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Nitrendipin, ranitidin, stres ülseri, mide mukozal bariyeri.

Soğuk immobilizasyon stresi sıçan mide mukozasında ülserasyonlara neden olup, bu lezyonların ortaya çıkmasında birçok patolojik faktör rol oynamaktadır. Son yıllarda mide mast hücrele-

Summary: THE EFFECTS OF NITRENDIPINE AND RANITIDINE ON GASTRIC ULCERS AND GASTRIC MUCOSAL BARRIER IN STRESS-INDUCED RATS.

The effects of nitrendipine and ranitidine on gastric ulcers and gastric mucosal barrier were studied in cold-restraint stress-induced rats. Nitrendipine in a dose of 16 mg/kg administered i. p 30 min before stress significantly prevented gastric ulceration, reduced mucus secretion and exhibited no important change in phospholipid and cholesterol content. Ranitidine s. c in a dose of 50 mg/kg, again administered 30 min before stress prevented gastric ulceration but had no important effect on phospholipid, cholesterol and mucus secretion. The gastroprotective effect exerted by ranitidine or nitrendipine was not prevented by s. c 5 mg/kg indomethacine

The results indicate that both nitrendipine and ranitidine are equally effective to reduce gastric mucosal ulceration in response to stress. Moreover, one may not favour the potential value against the other in sight of effects on mucosal barrier parameters.

Key words: Nitrendipine, ranitidine, stress-ulcer, gastric mucosal barrier.

rinden amin salgılanmasında azalma, mide duvarının gevşemesi ve mide asit salgılanmasında azalma mukozal hasarı engelleyen ana faktörler olarak gösterilmektedir (1). Mide duvarını endojen ve eksojen madde hasarına karşı koruyan önemli bir faktör de mide mukozal bariyeri olup başta fosfolipidler olmak üzere çeşitli elemanlardan oluşmuştur (2). Fosfolipidler müküs viskozi-

Dicle Üni. Tıp Fak. Farmakoloji, Fizyoloji ve İç Hastalıkları Anabilim Dalları.
XI. Ulusal Farmakoloji Kongresinde kısmen sunulmuştur.
4-8 Kasım 1992, Nevşehir.

tesini ve hidrofobisitesini artırarak bariyeri suda çözünen agresif faktörlere karşı korurlar (3,4). Mide mukozal bariyerinin korunmasında prostaglandinler de önemli olup mide mukozasında kan akımını, müküs yapımını ve HCO₃ sekresyonunu artırır. Mukozal bariyerin müküs tabakasının kalınlığı prostaglandinler ile artmaktadır (2,5).

Bu çalışma nitrendipin ve ranitidinin stres uygulanan sıçan modelinde stres önleyici etkilerini karşılaştırmak ve mide mukozasındaki fosfolipid, kolesterol düzeyleri ile müküs miktarı üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada 150-200 gr ağırlığında her iki seksten beyaz sıçan kullanıldı. Hayvanlar kontrol, nitrendipin, ranitidin, indometasin, indometasin+nitrendipin, indometasin+ranitidin gruplarına ayrıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara %0.9 luk serum fizyolojik veya DMSO (2 ml/kg IP) verildikten 30 dak sonra Basso ve ark. (6) nın metoduna göre stres ülseri (soğuk+immobilizasyon) uygulandı. Nitrendipin grubuna nitrendipin (16 mg/kg IP), ranitidin grubuna ranitidin (50 mg/kg), indometasin grubuna indometasin (5mg/kg SC), indometasin+ nitrendipin grubuna nitrendipinden (16 mg/kg IP) önce indometasin (5 mg/kg SC), indometasin+ranitidin grubuna ranitidinden (50 mg/kg IP) önce indometasin (5mg/kg) verildikten 30 dak. sonra stres ülseri uygulandı. Stres sonrası hayvanlar öldürülüp mideleri ülseratif lezyon yönünden incelendikten sonra midenin bir yarısında Corne ve ark. (7) nın metoduna göre müküs sekresyonu saptandı. Diğer yarısında Rose ve Oklander (8) in metoduna göre mukozal kazıntıdan elde edilen lipid ekstraktlarında Baur ve ark. (9) nın metodu ile fosfolipid ve Zak (10) metodu ile kolesterol ölçümleri yapıldı.

Bulguların değerlendirilmesinde student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

1- Serum fizyolojik (%0.9) veya DMSO in mide mukozası üzerine etkisi

Serum fizyolojik veya DMSO i. p 2ml/kg dozun-

Tablo I: Nitrendipin ve ranitidinin sıçanlarda stresin (soğuk+immobilizasyon) neden olduğu gastrik lezyonlar üzerine etkisi, değerler ortalama (±SD) olarak verilmiştir.

Verilen ilaç (mg/kg)	Ülser indeksi, mm
H ₂ O (i. p)+ stres	16.66 ± 5.04
DMSO (i. p) + stres	17.1 ± 3.2
Nitrendipin (i. p)16.0 + stres	3.83 ± 3.31 ^a
Ranitidin (i. p) 50.0 + stres	5.66 ± 5.00 ^b

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ^ap<0.001, ^bp<0.005, (a) ve (b) birbirleri ile karşılaştırıldığında p>0.05.

da verildiklerinde mide mukozasında herhangi bir lezyona neden olmamışlardır.

2- Stresin mide mukozası ile mide mukozal bariyerinin müküs, fosfolipid ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Serum fizyolojik veya DMSO verilmiş sıçanlara 30 dak sonra stres uygulandığında mide mukozasında ülseratif lezyonlar meydana gelmiştir (Tablo I).

Stres sıçan mide mukozal bariyerinde müküs, fosfolipid ve kolesterol düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur (p< 0.001) (Tablo III).

3- Nitrendipinin stresin neden olduğu mide lezyonları ve mide mukozal bariyerinin müküs, fosfolipid ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Nitrendipin i. p 16 mg/kg dozunda stresten 30 dak önce verildiğinde akut hemorajik mide lezyonlarında belirgin bir azalmaya neden olmuştur (p< 0.001) (Tablo I).

Nitrendipinin stresin neden olduğu mide lezyonlarını önleyici etkisinde indometasin öntedavisinin etkisini araştırmak amacı ile nitrendipinden 30 dak önce s. c 5 mg/kg indometasin verilmiştir. Bu dozda gastrik prostaglandin sentezini yaklaşık %80 oranında inhibe ettiği bildirilen indometasin (11) nitrendipinin gastroprotektif etkisini önleyememiştir (p< 0.001) (Tablo II).

Nitrendipin stres sonucu bozulmuş olan bariyer bütünlüğünü düzeltememiştir. Bunun yanısıra stres oluşturulmuş sıçanlarda müküs miktarını daha da azaltmış (p< 0.005), mukozal kazıntıda-

Tablo II: Nitrendipin ve ranitidinin sıçanlarda stresin (soğuk+immobilizasyon) neden olduğu gastrik lezyonlar önleyici etkilerine indometasin ön tedavisinin etkisi, değerler ortalama ($\pm$ SD) olarak verilmiştir.

Verilen ilaç (mg/kg)	Ülser indeksi, mm
H ₂ O (i. p) + stres	16.66 $\pm$ 5.04
DMSO (i. p) + stres	17.1 $\pm$ 3.2
Indometasin (s. c) 5.0 + stres	18.83 $\pm$ 12.49
Indometasin (s. c) 5.0 + Nitrendipin (i. p) 16.0 + stres	4.3 $\pm$ 2.53 ^a
Indometasin (s. c) 5.0 + Ranitidin(i. p) 50.0 stres	8.8 $\pm$ 3.89 ^b

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ^ap<0.001, ^bp<0.05.

ki fosfolipid ve kolesterol miktarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (p> 0.05) (Tablo III).

Indometasin ön tedavisi uygulanan nitrendipin grubunda ise müküs miktarı ile mukozal kazıntıdaki fosfolipid ve kolesterol miktarında önemli bir değişiklik izlenmemiştir (p> 0.05) (Tablo III).

4- Ranitidinin stresin neden olduğu mide lezyonları ve mide mukozal bariyerinin müküs, fosfolipid ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Ranitidin i. p 50 m/kg dozunda stresten 30 dak önce verildiğinde mide lezyonlarında belirgin bir azalmaya neden olmuştur (p<0.05).

Mide mukozasındaki ülseratif lezyonların önlenmesinde nitrendipin ve ranitidin arasında ista-

tistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05) (Tablo I).

Ranitidinin gastroprotektif etkisinde indometasin ön tedavisinin etkisi araştırılmış ve indometasinin, ranitidinin gastroprotektif etkisini de önlemediği görülmüştür (p<0.05) (Tablo II).

Ranitidin de stresin sıçan mide mukozal bariyerinde neden olduğu tahribatı düzeltememiştir (P<0.005). Stres oluşturulmuş sıçanlarda müküs miktarı ile mukozal kazıntıdaki fosfolipid ve kolesterol miktarında da önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (p>0.05) (Tablo III).

TARTIŞMA

Kalsiyum kanal blokeri nitrendipin ve H₂ reseptör blokeri ranitidin stresin neden olduğu akut hemorajik mide lezyonlarını önemli ölçüde önlemişlerdir. Bu lezyonların önlenmesinde gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Siklooksijenaz inhibitörü indometasinin, nitrendipinin gastroprotektif etkisini değiştirmemesi, bu etkide endojen prostaglandin biyosentezinin başka mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Mukozal prostaglandin miktarını azaltan indometasin ile ön tedavi ranitidinin de gastroprotektif etkisinde bir değişikliğe neden olmamıştır.

Deneyssel olarak oluşturulan mide lezyonlarının fizyopatolojisi tam olarak açıklığa kavuşma-

Tablo III: Nitrendipin ve ranitidinin stres (soğuk +immobilizasyon) oluşturulmuş sıçanlarda gastrik mukozal bariyerin müküs, fosfolipid ve kolesterol düzeyleri üzerine etkisi, değerler ortalama ($\pm$ SD) olarak verilmiştir.

Verilen ilaç (mg/kg)	Müküs (μ g/g)	Fosfolipid (mg/g)	Kolesterol (mg/g)
H ₂ O (i. p)	162.42 $\pm$ 23.77	6.46 $\pm$ 2.50	2.98 $\pm$ 1.27
H ₂ O (i. p) + stres	72.98 $\pm$ 23.87	2.47 $\pm$ 0.27	1.00 $\pm$ 0.41
DMSO (i. p) + stres	67.40 $\pm$ 26.96	2.37 $\pm$ 0.46	0.84 $\pm$ 0.55
Nitrendipin (i. p) 16.0 + stres	22.33 $\pm$ 13.94 ^a	2.55 $\pm$ 1.85 ^b	1.18 $\pm$ 0.67 ^b
Ranitidin(i. p) 50.0 + stres	56.22 $\pm$ 23.96 ^b	2.14 $\pm$ 3.26 ^b	1.04 $\pm$ 1.24 ^b
Indometasin (s. c) 5.0 + stres	27.15 $\pm$ 7.89 ^c	1.20 $\pm$ 0.18 ^c	0.65 $\pm$ 0.30 ^b
Indometasin (s. c) 5.0 + Nitrendipin (i. p)16.0 + stres	11.39 $\pm$ 7.11 ^b	2.30 $\pm$ 0.99 ^b	1.13 $\pm$ 0.99 ^b
Indometasin (s. c) 5.0 + Ranitidin(i. p) 50.0 + stres	53.00 $\pm$ 18.78 ^b	2.10 $\pm$ 2.60 ^b	1.05 $\pm$ 0.73 ^b

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ^ap<0.005, ^bp>0.05, ^cp>0.001.

makla birlikte mide asit salgısının artması, mide mukozal bariyerin bozulması, mide mukozasında prostaglandin sentezinin azalması, mukoza kan akımının azalması, mide müküs ve bikarbonat sekresyonunun azalması gibi mekanizmalar rol oynayabilmektedir (12). Ancak soğuk+immobilizasyon stresine bağlı lezyonların oluşabilmesi için hem yüksek amplitüdlü kontraksiyonlara, hem de gastrik asiditeye gerek vardır (13). Kalsiyum kanal blokerleri deneysel olarak oluşturulan mide lezyonlarının önlenmesinde önemli rol oynarlar (1,14,15). Mide mukozası yüzeysel epitelyum hücrelerinde prostaglandin oluşumu üzerine etkili oldukları bildirilmiştir (16). Ancak prostaglandin sentezi üzerine etkilerinden bağımsız, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile protektif etki göstermeleri olasıdır.

H₂ reseptör antagonistleri hayvanlarda oluşturulan ülseratif lezyonlar üzerine koruyucu ve tedavi edici etkilidirler. Bu etkilerini, pariyetal hücrelerde H₂ reseptörlerinin blokajı sonucu gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek gösterirler (17). H₂ reseptör blokerleri mide asit sekresyonunu önlemeyen dozlarda da sitoprotektif etki gösterdiklerinden (18) bu etkilerinde asit sekresyonunu inhibisyonundan başka mekanizmalar rol oynamaktadır. Sitoprotektif etkileri direkt olarak hücre membranındaki reseptörler aracılığı ile değildir. Endojen prostaglandinlerin rolü ile ilgili çelişkili görüşler vardır. Çalışmamızda prostaglandin sentez inhibitörü indometasin, ranitidinin protektif etkisini önleyememiştir. Ancak indometasin, prostaglandin oluşumunu %100 engelleyemediğinden bu protektif etkide prostaglandinlerin rolü tümü ile gözardı edilemez. Son yıllarda simetidin'in gastrik mukozal prostaglandin konsantrasyonunu azalttığı ve müküs sekresyonunu bozduğu (19,20), ranitidin ve simetidin'in mide mukozasında eksternal membranın bariyer fonksiyonunu etkiledikleri ve buna bağlı olarak H₂ reseptör blokerlerinin protektif etki yerlerinin hücre membranı olduğu bildirilmiştir (21).

Prostaglandinler mide mukozasının korunmasında önemli rol oynarlar. Prostaglandinlerin

mide üzerine başlıca etkileri: mukozal bariyerin güçlenmesi, müküs ve bikarbonat sekresyonunda artış, hücre proliferasyonunun stimülasyonu, gastrik asit sekresyonunda azalma ve mukozal kan akımında artış şeklindedir (22). Soğuk+immobilizasyon stresi sıçanlarda gastrik mukozal PGE seviyesini düşürür ve mukozadan sentezlenen PGE miktarını azaltır(6).

Çalışmamızda nitrendipin ve ranitidin soğuk+immobilizasyon stresi uygulanmış sıçanlarda akut hemorajik lezyonları önlerlerken bozulmuş olan mide mukozal bariyerini restore edememişler ve bu etkilerinde indometasin ön tedavisinin bir rolü olmamıştır.

Fosfolipidler mide mukozasında önemli bir koruyucu bariyer görevini yapmaktadırlar (23,24). Bu koruyucu etkileri endojen prostaglandin aracılığı ile olmayıp, prostaglandinlerin sitoprotektif etkileri kısmen gastrik fosfolipid konsantrasyonunu artırmalarına bağlıdır (3,4,25). Yani fosfolipid salınımı prostaglandinler tarafından stimüle edilmektedir. Dolayısı ile prostaglandin sentez inhibitörlerinin verilmesi fosfolipid miktarında önemli azalmaya neden olacaktır. Çalışmamızda da indometasin siklooksijenaz enzim aktivitesini inhibe ederek önemli koruyucu faktörlerden olan endojen prostaglandin sentezini azaltmış ve böylece müküs, fosfolipid ve kolesterol seviyesini düşürmüştür.

Mide mukozal bariyerin önemli elemanlarından biri de müküstür (25). Müküs viskozitesi ile bariyer fonksiyonu arasında doğrusal bir ilişki olup fosfolipidler müküs viskozitesini artırır (3). Müküs sentezini etkileyen faktörler arasında endojen prostaglandinler ve mukozal kan akımı büyük öneme sahiptir. Mide mukozal bariyerin bütünlüğünün korunması ile mukozal kan akımı arasında yakın bir ilişki olup mukozal iskemi müküs yapısında azalmaya neden olur. Stres, sıçan mide mukozal bariyerindeki müküs miktarında önemli azalmaya neden olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri ve H₂ reseptör blokerlerinin gastroprotektif etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması için daha birçok araştırmanın yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ogle J, Cho C, Tong M, Koo M: The influence of verapamil on the gastric effects of stress in rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 112: 399-404.
2. Allen A, Leonarn JA: The mucus barrier: Its role in gastroduodenal mucus protection. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10 (Suppl.1): 93-98.
3. Guslandi M: Role of surface phospholipids in gastric mucosal protection. *Clin Physiol Biochem* 1987; 5: 57-60.
4. Lichtenberger LM, Graziani LA, Dial EJ, Butler BA: Role of surface active phospholipids in gastric cytoprotection. *Science* 1983; 219: 1327-1329.
5. Rees WOW: Mucus-bicarbonate barrier shield or sieve. *Gut* 1987; 28: 1553-1556.
6. Basso N, Materia A, Forlin A and Jaffe BM: Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 1983; 94: 104-108.
7. Corne SJ, Morrissey SM and Woods RJ: A method for quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol* 1974; 242: 1169-79.
8. Rose HG, Oklander M: Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res* 1965; 6: 428-431.
9. Baur JD, Ackerman PG: Phospholipids in clinical laboratory methods. C. O. Mosby Comp. St. Louis 1974; pp: 450-451.
10. Zak B, Epstein E and Baginski EJ: Lipids and lipoproteins, In Grandwohl's clinical laboratory methods and diagnosis. Vol: 1 Ed. by: AC Sonnerwirth and L Jarett, 8th ed. St. Louis, The C. V. Mosby Comp. 1980; pp: 272-304.
11. Wallace JR: Increased resistance of the rat gastric mucosa to hemorrhagic damage after exposure to an irritant. Role of the 'mucoid cap' and prostaglandin synthesis. *Gastroenterology* 1988; 94: 22-26.
12. Rees WOW, Turnberger LA: Mechanism of gastric mucosal protection: a role for the mucus bicarbonate barrier. *Clin Sci* 1982; 62: 343-348.
13. Garrick T, Yoshiaki G, Buack S, Guth P: Cimetidine and ranitidine against cold restraint-induced ulceration in rat by suppressing gastric acid secretion. *Dig Dis Science* 1987; 32: 1261-67.
14. Ghanayem BI, Matthews HB, Maronpor RR: Calcium channel blockers protect against ethanol-and indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Gastroenterology* 1987; 92: 106-111.
15. Ulak G, Cingi MI, Erol K: Gastroprotective effect of nitrendipine on stress-induced lesions in rats. *Pharmacology* 1991; 14: 220-224.
16. Fukuda T, Arakawa T, Mach T, Durbin T, Tarnawski A: Calcium Channel blockers and prostaglandin generation by gastric surface epithelial cells. *Prostaglandins* 1991; 42: 587-597.
17. Okabe S, Takeuchi K, Urushidani T and Tagaki K: Effects of cimetidine, a histamine H₂ receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *Dig Dis Science* 1977; 22: 677-684.
18. Del Soldato P, Fdschi D, Varin L, Daniotti S: Comparison of the gastric cytoprotective properties of atropine, ranitidine and PGE₂ in rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 106: 53-58.
19. Tarnawski A, Hollander D, Gergely H: Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *Am J Med* 1985; 79: 19-23.
20. Guslandi M, Tittobella A, Euangelista A et al.: Cimetidine and protective effect of mucus in gastric ulcer. *Br Med J* 1978; 3: 480-481.
21. Romano M, Razandi M, Ivey KJ: Effect of cimetidine and ranitidine on drug induced damage to gastric epithelial cell monolayers in vitro. *Gut* 1983; 30: 1313-1322.
22. Hawkey CJ, Rampton DS: Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease or treatment. *Gastroenterology* 1985; 89: 1162-1188.
23. Kiviluoto T, Paimela H, Mustonen H, Kivilaakso E: Exogenous surface-active phospholipid protects necturus gastric mucosa against luminal acid and barrier-breaking agents. *Gastroenterology* 1991; 100:38-46.
24. Scheiman JM, Kraus ER, Bonnville LA, Weinhold PA, Boland CR: Synthesis and prostaglandin E₂-induced secretion of surfactant phospholipid by isolated gastric mucous cells. *Gastroenterology* 1991; 100: 1232-1240.
25. Hills BA, Butler D: Gastric mucosal barrier: Hydrophobic lining to the lumen of the lumen of the stomach. *Am J Physiol* 1983; 244: 561-68.