

Dopamin ve Dobutaminin Sıçanlarda Geliştirilen Etanole Bağlı Gastrik Mukozal Hasar Üzerine Koruyucu Rollerini

Dr. A. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Yücel BATUR, Dr. Ahmet AYDIN,
Dr. Oktay TEKEŞİN, Dr. Nadir YÖNETCİ, Dr. Ahmet MUSOĞLU

Özet: Dopamin önemli bir enterik nöromodülatör madde olup gastrik ve duodenal ülser etyopatogene- zinde önemli roller oynamaktadır. Deneysel ülser mod- ellerinde bir çok semptomimetik aminin koruyucu rolleri araştırılmıştır ancak, kimyasal yapısı ve farma- kolojik etkileri yönünden dopamine benzeyen dobuta- min hakkında literatürde yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmada sıçanlarda etanole bağlı gastrik muko- zal hasar oluşturularak dopamin ve dobutaminin 1,5,10 mg/kg dozları sc verilerek gastrik mukozayı ko- ruyucu rolleri bir arada araştırılmıştır.

Dopamin 5 ve 10 mg/kg dozda sc verildiğinde sıçan- larda etanole bağlı olarak gelişen gastrik mukozal lez- yonları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaltırk- en ($p<0.01$), dobutamin kullanılan dozlarda etkisiz kalmıştır.

Anahtar kelimeler: Dopamin, dobutamin, gastrik mukozal koruma.

Strang'ın (1) 1965'de parkinsonlu genç hasta- larda kontrollara göre daha yüksek oranlarda peptik ülser hastalığı bulunduğunu göstermesin- den sonra, dopaminin gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri yoğun şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Santral dopaminerjik eksiklik yada hipofonksiyon gösteren parkinsonlu hasta- lara karşın, santral dopamin fazlalığı yada hipe-

Summary: CYTOPROTECTIVE EFFECTS OF DOPAMINE AND DOBUTAMINE ON ETHANOL-INDUCED GASTRIC LESIONS IN RATS

Previous studies have revealed that dopamine plays an important role in the protection of gastric lesions in rats. Dobutamine has been used in clinical practice on similar purposes as dopamine. Male Wistar rats deprived of food for 24 hours. Absolute ethanol was given 1 ml each animal. The animals were sacrificed 1 hour later and the stomachs were examined for lesions (mm. length). Dopamine, dobutamine or saline alone was given at 1,5,10 mg/kg sc, 30 minutes before ethanol (n:10). The effects of dopamine and dobutamine were also studied in indomethacin, phentolamine or propranolol pretreated rats.

Pretreatment of the rats with dopamine (5,10 mg/kg) reduced the severity of lesions ($p<0.01$). Dobutamine had no significant effect on the severity of lesions. We concluded that dobutamine, which has similar chemical and pharmacological properties like dopamine, has no cytoprotective effect on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats.

Key words: Dopamine, dobutamine, gastric cytoprotection.

raktivitesi gösteren şizofrenik hastalarda ise duodenal ülser hastalığı ender olarak ortaya çıkmaktadır (2). Dopamin önemli bir enterik nö- romodülatör olup, çeşitli deneysel duodenal ve gastrik ülser modellerinde koruyucu rol oynadı- ğı gösterilmiştir, ayrıca gastrik, pankreatik ve duodenal sekresyonlar üzerine de etkilidir (3). Çeşitli deneysel çalışmalarda, birçok sempto- mimetik ajanın gastrik sitoprotektif etkilerinin incelenmesine karşın bir semptomimetik ajan

Tablo I: Sıçanlarda Etanole Bağlı Gelişen Gastrik Mukozal Lezyonlara Dopamin ve Dobutamin Etkileri

	Doz (mg/kg)	Lezyon Skoru (mm)	Inhibisyon (%)
Serum Fizyolojik	1 ml	78±8	
Dopamin	1	80±11	-
Dopamine	5	33±9*	57.7
Dopamine	10	23±5*	71.1
Dobutamin	1	69±12	12.3
Dobutamin	5	74±12	6.3
Dobutamin	10	61±9	19.8

Değerler 10 sıçanın ortalaması $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

*Kontrol (serum fizyolojik) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

olan ve klinik uygulamada dopamine benzer şekilde kullanılan dobutaminin etkileri ile ilgili olarak literatürde yeterince bilgi bulunmamaktadır (4,5).

Bu çalışmada sıçanlarda etanol verilerek geliştirilen gastrik mukozal lezyonlara dopamin ve dobutaminin koruyucu rolleri bir arada araştırılmıştır.

MATERYAL ve METHOD

Hayvanlar: Çalışmada toplam 180 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır (ortalama ağırlıkları 240-280 g). Hayvanlar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları merkezi'nden temin edilmiş olup standart sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Her hayvan kendisine ait tel kafesinde tutulmuş ve altlarındaki delikli özel tel sistemi ile dışkılarını yemeleri engellenmiştir. Deneyin başlamasından 24 saat önce aç bırakılan hayvanların su içmeleri de 12 saat önce engellenmiştir.

İlaçlar: Dopamine HCl (Kalı-Chemine Pharma GMHB, Almanya), Dobutamine HCl (Mustafa Nevzat-Eli Lilly, İstanbul), İndometacin (DEVA, İstanbul), Phentolamine (Regitin, Ciba-Geigy, İstanbul)'dan temin edilerek kullanılmıştır.

Deney: Hayvanlara oral olarak verilen maddeler 16 no pediatrik plastik sonda ile orogastrik (og) verilmiştir. Bu işlem sırasında hayvanlar eter anestezisi ile uyutulup, dilleri özel delikli bir tahta ile ekarte edilerek og entübasyon yapılmıştır.

İlk önce 10 hayvana 1 ml %96 etanol og verilmiş ve 1 saat sonra servikal dislokasyon ile öldürüle-

rek mideleri çıkartılmış ve büyük kurvatur boyunca açılarak meydana gelen hemorajik tipik lezyonlar görülmüş, ayrıca histopatolojik inceleme için mideler %10 formolde tespit edilmiştir. Bu şekilde etanolün etkisi test edilmiştir. Daha sonra on hayvanlık gruplara ayrılan sıçanlara aşağıda gösterilen işlemler uygulanmıştır:

Dopamin: 1-5-10 mg/kg arasında değişen dozlarda subkutan (sc), 1 ml volümde,

Dobutamin: 1-5-10 mg/kg, arasında değişen dozlarda sc, 1 ml volümde,

Serum fizyolojik: 1 ml volümde, sc olarak verilmiş ve bundan 1 saat sonra tüm hayvanlara 1 ml %96 etanolög yolla verilmiş ve bunu takibeden 1 saat sonra tüm hayvanlar öldürülerek mideleri çıkartılmıştır. Mideler büyük kurvatur boyunca açılarak gelişen lezyonlar sayı, uzunluk ve alan olarak disseksiyon mikroskobu yardımı ile deneyden habersiz bir gözlemci tarafından ölçülerek kaydedilmiştir. Band şeklinde gelişen hemorajik lezyonların uzunluğu her hayvanın midesi için toplanarak lezyon skoru olarak kabul edilmiştir.

Dopamin ve dobutaminin 10 mg/kg'lık dozları ile aynı deney, adı geçen ilaçların verilmesinden 1 saat önce, 1 mg/kg dozda propranolol sc, 10 mg/kg phentolamine intraperitoneal, 5 mg/kg indometacin sc veya 1 ml serum fizyolojik sc yolla ayrı ayrı verilmek suretiyle tekrarlanmıştır.

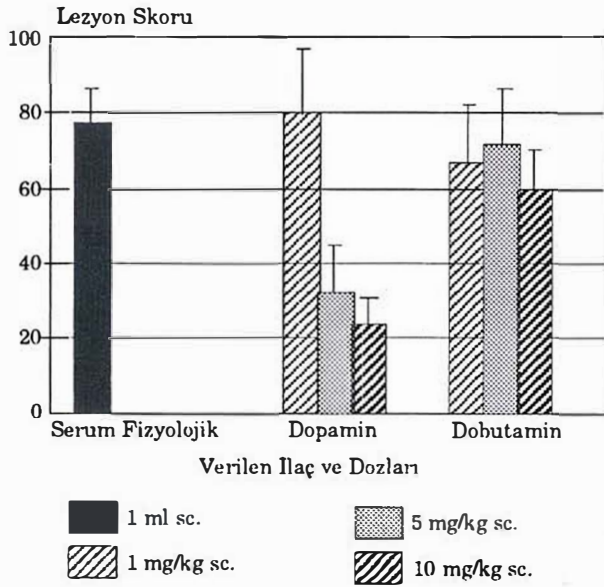
İstatistiki analiz: Sonuçlar EÜ Bilgi İşlem Merkezi'nde Minitab paket programı kullanılarak variance analizi ile istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hayvanlarda gelişen hemorajik gastrik mukozal lezyon skorları ve bunların kullanılan ajan ve dozuna göre değişimleri Tablo-I ve Şekil-1'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi dopamin 5 ve 10 mg/kg dozlarda lezyon skorunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.01$) azaltmıştır. Dobutamin ise tüm dozlarda lezyon skorunu hafif olarak azaltmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İndometacin, phentolamine veya propranolol verildikten sonra çalışmanın tekrarlanması sonuç-

Şekil 1: Sıçanlarda Etanole Bağlı Gelişen Gastrik Mukozal Lezyonlar Üzerine Dopamin ve Dobutaminin Etkileri



ları istatistiki olarak etkilemiştir (veriler gösterilmemiştir).

Kontrol grubunda makroskopik olarak mide uzun eksenine paralel olarak belirgin şekilde hemorajik lezyonlar oluşmuştur. Bu örneklerin hematoxilen-eosin boyanarak yapılan mikroskopik tetkiklerinde muskularis mukoza tabakasını penetre etmeyen, belirgin nekroz ve demarkasyon alanları saptanmıştır, ayrıca submukozada masif ödem ve yer yer konjesyone kan damarları gözlenmiştir. İlaça bağlı makroskopik olarak daha az lezyon saptanan örneklerde ise küçük nekroz alanları ve daha az yüzey epitel hasarı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada dopamin 5 ve 10 mg/kg dozlarında sc yolla uygulanarak, sıçanlarda geliştirilen etanole bağlı makroskopik gastrik mukozal hasar azaltılmıştır, dopaminin 1 mg/kg dozu ise etkisiz kalmıştır. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalar ile uyumludur (6). Dopaminergic sistem ile gastrointestinal sistem arasındaki ilişkiler ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır, özellikle cysteamine ve propionitrile ile deneysel olarak duodenum ülserleri geliştirilerek, dopaminin duodenum ülser hastalığında önemli bir rol oy-

nadığı kesin olarak gösterilmiştir (3,7). Cysteamine ile sıçanlarda geliştirilen duodenal ülserlerde, hayvanlarda beyin katekolamin düzeylerinin düştüğü ve intraserebroventriküler olarak uygulanan dopaminin ülser oluşumunu azalttığı, buna karşın parenteral dopamin verilmesinin ise az etkili olduğu gösterilmiştir (8). Hernandez ve arkadaşları (9,10) sıçanlarda strese bağlı olarak geliştirilen gastrik lezyonlar üzerinde dopamin ve dopamin agonistlerinin koruyucu rol oynadıklarını göstermişlerdir. Henke (11), dopaminin gastrositoprotektif etkisinin santral dopamin D2 reseptörleri aracılığı ile olduğunu ve intraamygdalar haloperidol (D2 antagonist) verilmesinin hareketlilik testine bağlı sıçanlarda geliştirilen gastrik ülserleri arttırdığını buna karşılık aynı yere verilen apomorfine (D2 agonist) ülser gelişmesini azalttığını bildirmiştir. Son zamanlarda bir D1 agonisti olan SKF38393'ün intranigral olarak verilmesi ile strese bağlı olarak geliştirilen deneysel ülserlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (12).

Endoskopi ile elde edilen insan mide mukozası örneklerinde yüksek kapasiteli, relatif olarak düşük afiniteli dopamin bağlanma bölgesi saptanmıştır (13). Daha sonra sıçan mide mukozasında reseptör solübilizasyon tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda, sıçanlarda gastrik mukozadaki reseptörlerin esas olarak DA1 (periferik) tipinde oldukları bildirilmiştir (14). Glavin (15) soğukta bırakma stresine uğratarak veya alkol verilerek geliştirilen sıçan mide mukozası lezyonlarını selektif DA1 agonisti SKF38393 vererek önlemiş, selektif DA1 antagonisti SCH23390 vererek daha da şiddetlendirebilmiştir. Bu çalışmada DA2 agonisti N-0437, lezyonları önlemede DA1 agonistlerinden çok daha zayıf etkili bulunmuştur, DA2 antagonisti olan eticlopridin ise herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Özetlemek gerekirse memeli gastrik mukozasında fonksiyonel DA1 reseptörleri vardır ve bu reseptör agonistlerinin gastrik erozyon ve ülserlerin tedavisinde yeni bir sınıf ilaç olarak karşımıza çıkması beklenebilir (3). Dopaminin gastrik sekresyon ve gastrointestinal motilite üzerine olan etkileri de ayrıntılı olarak incelenmiştir (16-20). Ayrıca dopamin infüzyonları ile tavşanlarda mide, kolon, pankreas kan akımında artış gözlenmektedir (21). Şüphesiz ki dopaminin gastrointestinal sistemdeki etkileri çok daha karışık ve geniş spektrumludur.

Dopamin ve bir diğer katekolamin olan isoprote-renolun çeşitli yan etkilerini azaltmak, daha güçlü ve daha az yan etkili pozitif inotropik bir ajan geliştirmek için yapılan bilinçli çalışmalar sonucunda dobutamin geliştirilmiş ve klinik uygulamada dopamine benzer şekilde kullanılmaya başlanmıştır (22,23). Bir çok semptomimetik aminin gastrik sitoprotektif etkileri geniş olarak araştırılmasına karşın, bilinçli olarak dopaminin kimyasal yapısına benzetilerek sentetik olarak elde edilmiş olan dobutaminin gastrositoprotektif etki gösterip göstermediği konusunda literatürde bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada dobutamin, sıçanlarda etanole bağlı olarak geliştirilen gastrik mukozal hasarı önleyememiştir. Dobutamin klinik uygulamada temel olarak güçlü kardiak beta 1 agonisti etkisi nedeni ile kullanılmaktadır, ilacın kullandığımız doz ve verilme yolunu aynı dopamine benzer olarak seçtik, zaten bu iki ilaç klinik uygulamada benzer doz ve yollarla kullanılmaktadır (23). Çeşitli deneysel ülser modellerinde beta reseptör agonistlerinin koruyucu rolleri daha önce gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz gibi tek başına güçlü beta 1 etki, sıçanlarda geliştirilen etanole bağlı gastrik mukozal hasarı önlemede etkisiz kalmıştır, bu sonucumuz Esplugues ve arkadaşlarının (24) sonuçları ile çelişmektedir. Propranolol (nonselektif beta antagonist) verilmesi sonuçlarımızı değiştirmemiştir. Dobutamin uygulaması ile sıçanlarda tükrük salgısı (beta 1 etki) artmaktadır (25). Bu nonparietal salgının ülser gelişmesi üzerine koruyucu bir etkisi olabileceği konusunda spekülasyon yapılabilir, bizim çalışmamızda sıçanların tükrük salgıları ve tükrük bezlerinin anatomopatolojik değişiklikleri incelenmemiştir. Buchan (26), antral G hücreleri üzerine çeşitli semptomimetik ajanların etkisini araştırırken beta 2 agonist olarak seçtiği dobutaminin etkisiz kaldığını göstermiştir, ancak gastrik sitoproteksiyon konusunda herhangi bir

gözlem belirtmemiştir.

Deneyden önce hayvanlara indometacin (endojen prostaglandin biyosentez inhibitörü), phen-tolamine (alfa reseptör antagonisti) verilmesi dopaminin koruyucu etkisini inhibe etmemiştir. Adı geçen antagonistler ve inhibitör literatürde genellikle kullanıldıkları dozda uygulanmışlardır (6,27). Dopamin sitoprotektif etkisini prostaglandinlerden bağımsız olarak göstermektedir (4). Takeuchi ve arkadaşları (28) dopamin ile birlikte pek çok semptomimetik ajanın asidifiye etanol ile sıçanlarda geliştirilen gastrik mukozal üzerine koruyucu etkisini araştırmışlar ve dopaminin sitoprotektif etkisini göstermişlerdir. Dopaminin bu etkisi selektif bir alfa 2 antagonist olan yohimbin ile ortadan kaldırılabilmiştir. Adı geçen çalışmada prazosin (alfa 1 antagonist) herhangi bir etki göstermemiştir. Buna dayanarak araştırmacı grubu dopaminin koruyucu rolünü alfa 2 reseptörleri stimüle ederek motor aktiviteyi azaltmasına bağlamışlardır. Bu araştırmacılar dopaminin sitoprotektif rolü için katekol halkasının varlığının temel şart olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda nonspesifik alfa blokajı dopaminin sitoprotektif etkisini inhibe edememiştir. Dobutamin katetol halkası içerir ve alfa etkileri dopamine çok benzer (23). Ancak bizim çalışmamızda dobutamin dopaminin tersine gastrik sitoprotektif bir rol oynamamıştır.

Sonuç olarak, dopamin gastrositoprotektif etkisini periferik dopamin reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmekte, nonspesifik alfa veya beta reseptör blokajı ve endojen prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi bu etkiyi ortadan kaldırmamaktadır. Güçlü beta 1 etkisine ve katekol halkası içermesine rağmen dobutamin sıçanlarda geliştirilen etanole bağlı gastrik mukozal hasarı önlemede etkisizdir ve periferik dopamin reseptörlerini etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Strang R: The association of gastroduodenal ulceration and Parkinson's disease. *Med J Austral* 1: 842-843, 1965.
2. Szabo S: Dopamine disorder in duodenal ulceration. *Lancet* 2: 880-882, 1979.
3. Glavin GB, Szabo S: Dopamine in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 35: 1153-1161, 1990.
4. Derelanko MJ: Gastric protection with (PEA) and other

sympathomimetic amines against absolute ethanol in the rat. *Dig Dis Sci* 35: 769-773, 1990.

5. Foschi D, Castoldi L, Del Soldato P, Musazzi M, Callioni F, Rovati V, Trabucchi E, Montorsi W: Effects of autonomic nervous system on gastric damage by ethanol in the rat. *Dig Dis Sci* 34: 688-693, 1989.
6. Takeuchi K, Nishiwaki H, Okabe S: Effects of dopamine on gastric mucosal lesions induced by ethanol in rats: Possible involvement of antigastric motor activity mediated with alpha 2-adrenoceptors. *Dig Dis Sci* 33:

- 1560-1568, 1988.
7. Szabo S, Pihan G: Development and significance of cysteamine and propionitrile models of duodenal ulcer. *Chronobiol Int* 4: 31-42, 1987.
 8. Horner H, Szabo S: Central and peripheral dopamine and noradrenaline in the pathogenesis of cysteamine-induced duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 78:1183, 1980.
 9. Hernandez D, Orlando R, Adcock J, Patrick K, Nemeroff C, Prange A: Gastric cytoprotection by dopamine agonists. *Clin Res* 31: 638A, 1983.
 10. Hernandez D, Adcock J, Orlando R, Patrick K, Nemeroff C, Prange A: Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 35: 2453-2458, 1984.
 11. Ray A, Henke P, Sullivan R: The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: Neurotensin and dopamine. *Brain Res* 409: 398-402, 1987.
 12. Glavin G: Central dopamine involvement in stress-induced gastric pathology. *Clin Neuropharmacol* 45: 346-351, 1990.
 13. Hernandez D, Mason G, Walker C, Valenzuela J: Dopamine receptors in human gastrointestinal mucosa. *Life Sci* 41: 2717-2723, 1987.
 14. Hernandez D: Isolation and purification of the dopamine receptor from rat gastric muscle. *Gastroenterology* 96: A206, 1989.
 15. Glavin G: Activity of selective dopamine DA 1 and DA 2 agonists and antagonists on experimental gastric lesions and gastric acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 726-730, 1989.
 16. Caldara R, Ferrari C, Romussi M, Bierti L, Gandini S, Curtarelli G: Effect of dopamine infusion on gastric and pancreatic secretion and on gastrin release in man. *Gut* 19: 724-728, 1978.
 17. Costall B, Naylor R, Tan C: Mechanism of action of apomorphine on rat gastric secretion. *Eur J Pharmacol* 116: 279-285, 1985.
 18. Pihan G, Dupuy D, Brown A, Szabo S: Duodenal hypermotility impairs acid neutralization in experimental duodenal ulceration. *Gastroenterology* 86: 120, 1984.
 19. Schuurkes J, Van Nueten J: Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? *Scand J Gastroenterol* 16: 33-36, 1981.
 20. Hyeok Y, Sim S, Choi H, Kim M: Effect of dopamine on electrical activity of isolated stomach muscle in cats. *Dig Dis Sci* 34: 548-552, 1989.
 21. Kullman R, Breull W, Reinsberg J, Wassermann K, Konopatzki A: Dopamine produces vasodilation in specific regions and layers of the rabbit gastrointestinal tract. *Life Sci* 32: 2115-2122, 1983.
 22. Sonnenblick EH, Frishman WH, Le Jemtel TH: Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *Lancet* 300: 17-22, 1979.
 23. Hoffman BB, Lefkowitz JR: Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (eds) Goodman GA, Rall WT, Nies AS, Taylor P: Oxford. Pergamon Press 1990, pp: 202-203.
 24. Espluges J, Lloris JM, Masti-Bonmati E, Morcillo EC: Effects of beta adrenoceptor drug stimulation on various models of gastric ulcer in rat. *Br J Pharmacol* 76: 587-594, 1982.
 25. Schneyer CA: Growth of rat salivary glands after terbutaline or dobutamine. *J Oral Pathol* 15: 66-70, 1986.
 26. Buchan AMJ: Effect of sympathomimetics on gastrin secretion from antral G cells in culture. *J Clin Invest* 87: 1382-1386.
 27. Mac Naughton W, Wallace J: A role for dopamine as an endogenous protective factor in the rat stomach. *Gastroenterology* 96: 972-980, 1989.
 28. Orlando RC, Hernandez DE, Prange AJ, Nemeroff CB: Role of the autonomic nervous system in the cytoprotective effect of neurotensin against gastric stress ulcers in rats. *Psychoneuroendocrinology* 10: 149-157, 1985.