

PROSTAGLANDİN E₂ ve LIDOCAİN'İN, ETANOL İLE OLUŞTURULAN GASTRİK LEZYONLARA ETKİSİ***Dr. Metin ŞEN****

Çalışma 5 grup ratta yapıldı. Özel silindirik kaplara yerleştirilen ratlara 24 saatlik açlık periyodu sonunda, oral serum fizyolojik (% 0.9 NaCl, 1 mlt), prostaglandin E₂ (25 mikrogram/kg = 1 mlt) veya lidocain hidroklorür (1 mg/kg = mlt) verilmesini takiben 1 dakika sonra 1 mlt absolu etanol (% 99.9) oral olarak verildi. 1 saat sonra ratların mideleri çıkartıldığında; serum fizyolojik verilen ratlarda önemli gastrik mukozal nekroz geliştiği halde, prostaglandin E₂ ve lidocain verilen ratlarda bu nekrozların önlenmediği tesbit edildi ($p < 0.005$). Subcutanöz prostaglandin E₂ (100 mikrogram/kg = 1 mlt) veya lidocain hidroklorür (1 mg/kg = 1 mlt) verilmesini takiben 30 dakika sonra oral absolu etanol (1 mlt) verildiğinde ise; her iki ajanın da gastrik mukozal nekroz gelişmesini önemli oranda önlediği (sırasıyla ($p < 0.005$ ve $p < 0.01$), ancak prostaglandin E₂ nin lidocaine göre etkili olduğu görüldü ($p < 0.005$).

Bu çalışma göstermektedir ki; kardiyak aritmilerde yaygın olarak kullanılan lokal anestetik lidocain hidroklorür, etanol ile oluşturulan gastrik lezyonları önlemede, prostaglandinler kadar etkilidir. Lidocain'in bu etkisini muhtemelen hücre membranını stabilize ederek ve lizozomal enzimlerin salınımını önleyerek yaptığını sanıyoruz. Ancak bunun tam mekanizmasını açıklamak için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

S U M M A R Y :**EFFECT OF PROSTAGLANDIN E₂ AND LIDOCAINE ON ETHANOL - INDUCED GASTRIC LESSIONS(*)**

This study was carried out by using five groups of rats. After a 24 hr - fasting period % 0.9 NaCl (1 mlt), prostaglandin E₂ (25

(*) Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

microgram/kg = 1 mlt) or lidocaine hydrochloride (1 mg/kg = 1 mlt) were administered orally followed by orally administration of 1 mlt absolute ethanol (% 99.9) 1 minute after wards, to the rats which are placed in special cylindrical cages. After the removal of their stomachs 1 hr later, the development of significant gastric mucosal necrosis were prevented in the group of rats that were given prostaglandin E₂ or lidocaine hydrochloride. When absolute ethanol (1 mlt) was administered orally 30 minutes after the administration prostaglandin E₂ (100 microgram/kg = 1 mlt) or lidocaine hydrochloride (1 mg/kg = 1 mlt) subcutaneously, it was established that both prevented the necrosis of gastric mucosa (respectively $p < 0.005$ and $p < 0.01$), but prostaglandin E₂ was more effective than lidocaine ($p < 0.005$).

This study shows that; local anaesthetic lidocain hydrochloride which is used in the management of cardiac arrhythmias frequently is as effective as prostaglandin E₂ to prevent ethanol - induced gastric lesions. We conclude that lidocaine accomplishes this probably by stabilizing the cell membrane thus preventing the releasing of lysosomal enzymes. However, to explain the complete mechanism of this effect, further studies have to be done.

Prostaglandinler 20 karbonlu doymamış yağ asitleridir ve çoğu memelilerin hücre ve dokularında bulunurlar. Gastrointestinal sistem mukozasında da oldukça yüksek konsantrasyonda bulunan prostaglandinler, hemen hemen tüm biyolojik sistemleri etkilerler. Prostaglandinlerin insanlarda ve hayvanlarda gastrik sekresyonu inhibe ettikleri (15, 16) ve ülser gelişmesini önledikleri (15, 17) bildirilmektedir. Kardiak aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan lokal anestetik lidocain hidroklorürün, deneysel olarak E. coli endotoksini ile oluşturulan gram - negatif şokta yaşamı uzattığı, (10) hücre membranını stabilize ettiği, (15, 23) rapor edilmektedir. Stress ülseri gelişmesinde lizozomal enzim salınımının rolü olduğunun bildirilmesinden hareket ederek (8) lidocainin hücre membranını stabilize etme özelliğini, etanol ile oluşturulan gastrik mukozal nekrozda araştırmak istedik.

Bu çalışmanın amacı : a) Oral absolu etanol verilmesini takiben oluşan gastrik lezyonlar üzerine prostaglandin E₂ nin etkileri-

ni gözlemek. b) Yine aynı nekrotizan ajanın verilmesini takiben oluşan gastrik lezyonlara, hücre membran stabilizatörü lidocainin etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD :

Ağırlıkları 150 - 260 gram (ortalama 190 gram) arasında değişen toplam 30 rat kullanıldı. Çalışma öncesi tek tek, iç çapı 4.8 cm, boyu 16 cm. olan delikli silindirik kaplara konan ratlara 24 saat süre ile yalnızca su verildi. Böylece hareketleri kısıtlanan ratların açlık periyodu süresince saçlarını ve gaitalarını yemeleri önendi. Bu metodun gastrik sekresyonu etkilemediği ve stress yaratmadığı gösterilmiştir (20). 24 saatin sonunda ratlar gelişigüzel 5 gruba ayrılarak çalışma yapıldı. Çalışmamızda kullanılan prostaglandin E₂ (Minprostın E₂, Upjohn, 0.75 mlt/ampul, 1 mg/mlt) önce birkaç damla % 95 etanol ile dilue edildi. Daha sonra her rat için hesaplanan dozlar serum fizyolojik ile 1 mlt'ye tamamlandı. Lidocain hidroklorür (100 mg/5 mlt) önce ringer laktat solusyonunda dilue edildi. Daha sonra her rat için hesaplanan dozlar 1 mlt'ye tamamlandı. Absolu etanol (% 99.9) her rata 1 mlt hacminde verildi. Oral verilen prostaglandin 25 mikrogram/kg, lidocain ise 1 mg/kg dozunda verildi. Subüktaöz verilen prostaglandin 100 mikrogram/kg lidocain ise 1 mg/kg dozunda verildi. Absolu etanol verilmesini takiben 1 saat sonra laparotomi yapılarak ratların mideleri çıkartıldı ve büyük kurvatür boyunca açılarak 2xbinoküler magnifierde incelendi. Meydana gelen lezyonların haritaları milimetrik kağıtlara çıkartılarak, her mide için meydana gelen lezyonun alanı hesaplandı. Gastrik lezyonlar mikroskopik olarak Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalında incelendi.

GRUP — 1 (6 rat) : Bu gruptaki ratlara orogastrik sonda yoluyla 1 mlt serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) verildikten 1 dakika sonra, 1 mlt absolu etanol verildi. 1 saat bekledikten sonra yüksek doz eter ile ratlar öldürülerek mideleri çıkartıldı. Büyük kurvatör boyunca mide açıldıktan sonra serum fizyolojik ile yıkandı. Her bir mide için oluşan lezyonların toplam alanları hesaplandı. Daha sonra mideler patolojik inceleme için formol solusyonunda saklandı.

GRUP —2 (6 rat) : Bu gruptaki ratlara oral 25 mikrogram/

kg prostaglandin E₂ verilmesini takiben 1 dakika sonra 1 mlt absolu alkol verildi. Daha sonra grup - 1 deki işlemler aynen yapıldı.

GRUP — 3 (6 rat) : Bu gruptaki ratlara subkutanöz 100' mikrogram/kg prostaglandin E₂ verilmesini takiben 30 dakika sonra oral 1 mlt absolu etanol verildi. Daha sonra grup - 1 deki işlemler aynen yapıldı.

GRUP — 4 (6 rat) : Bu gruptaki ratlara oral 1 mg/kg lidocain hidroklorür verildikten sonra grup - 1 deki ratlara yapılan işlemler aynen yapıldı.

GRUP — 5 (6 rat) : Bu gruptaki ratlara subkutanöz 1 mg/kg lidocain hidroklorür verildikten sonra 30 dakika beklendi ve 1 mlt absolu alkol oral olarak verildi. Daha sonra grup - 1 deki işlemler aynen yapıldı.

Sonuçların istatistikî değerlendirilmesinde student t test kullanıldı.

BULGULAR :

Grup - 1 deki ratlarda absolu etanol verildikten 1 saat sonra mideleri çıkartıldığında; midenin dışından dahi kolayca gözle görülebilecek şekilde, kırmızı, mor çizgiler şeklinde lezyonların olduğu görüldü. Büyük kurvatür boyunca mide açılıp serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 2x binoküler magnifier de incelendiğinde; lezyonların genellikle büyük kurvatür hattını paralel şekilde, 1 - 3 mm genişliğinde ve 1 - 15 mm uzunluğunda bantlar şeklinde olduğu görüldü. (Resim - 1). Ancak arada gelişigüzel şekilde lezyonların varlığı da gözlemlendi. Antrum kısmındaki lezyonlar genellikle az olmakla birlikte gelişigüzel şekildeydi. Asit sekresyonunun olmadığı ön mide (forestomach) kısmında gross bir lezyonun olmadığı, lezyonların daha çok asit sekresyonunun olduğu korpus kısmında olduğu tesbit edildi.

Oral olarak prostaglandin E₂ ve lidocain verilmesini takiben 1 dakika sonra etanol verilen grup - 2 ve grup - 4 deki ratlarda, midede gelişen lezyonların önemli oranda azaldığı tesbit edildi (sırasıyla $p < 0.005$ ve $p < 0.005$). (Resim - 2). Prostaglandin E₂ ve li-

docainin subkutanöz verilmesini takiben 30 dakika sonra oral 1 ml etanol verilen grup - 3 ve grup - 5 deki ratlarda da, gastrik lezyonların önemli oranda azaldığı (sırasıyla $p < 0.05$ ve < 0.01), ancak prostaglandin E₂ verilen grupta lezyonların, lidocain verilen gruba göre daha da az olduğu gözlemlendi ($p < 0.005$) (Resim - 3).

Etanol verilmesiyle, beş grupta da meydana gelen gastrik lezyonların toplam alanları hesaplanıp kaydedildi. Hem prostaglandin hem de lidocainin oral veya subkutanöz verilmesiyle lezyon

oluşmasının önemli oranda önlenildiği görüldü. Ancak, lidocainin subkutanöz verilmesini takiben gelişen gastrik lezyonlar diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p < 0.005$) (Tablo - 1).

Etanol verilmesiyle oluşan gastrik lezyonların mikroskopik olarak incelenmesinde; mide çeperinde aşırı ödem ve şiddetli konjesyona bağlı olarak belirgin kalınlaşmanın yanı sıra, mukozada muskularis mukozaya kadar varan akut nekrotik değişikliklerin geliştiği ve bu nekrotik alanların yer yer dökülerek yüzeysel ülserasyonları oluşturduğu izlenmiştir. Bu görünüm, makroskopide tesbit edilen lezyon alanlarının tipik mukozal nekroza bağlı olarak geliştiğini kanıtlamıştır (Resim - 4).

TARTIŞMA :

Tüm memelilerin hücre ve dokularında bulunan prostaglandinler diğer biyolojik sistemleri olduğu gibi gastrointestinal fonksiyonları da etkilerler. Prostaglandinlerin hayvanlarda ve insanlarda gastrik sekresyonu inhibe ettikleri, (15, 16) hayvanlarda ülser gelişimini önledikleri, (15, 17) ve insanlarda ülser iyileşmesini kolaylaştırdıkları (11, 21) gösterilmiştir. Ayrıca prostaglandinlerin gastrik mukus yapımını arttırdığı ve gastrik mukozal devamlılığı sağladığı bildirilmektedir (3, 4, 6). Öte yandan lidocainin terapotik dozlarda prostaglandin salınımına etkemediği, (10) ve lizozomal membranları stabilize ettiği (14, 23) gösterilmiştir. İşte bu özelliğinden dolayı lidocainin ülser gelişmesini önlemede etkili olabileceğini düşündük.

Hücrel hipoksi, hücre içine ve çevresindeki extracellüler mesafeye lizozomal enzimlerin salınımına sebep olur. Ve bunlar da

doku harabiyetine yol açarlar (1, 2). Lizozomal glycosidase, gastrik mukus komponentleri olan polisakkaritleri ve mukopolisakkaritleri lizise uğratar (7). Bu bakımdan, lizozomal membranları stabilize eden dolayısıyla da lizozomal enzimlerin salınımını önleyen bir ajanın, bu mukus elemanlarının lizisini önleyebileceği düşünülebilir. Nitekim, çalışmamızda hem prostaglandin E₂ hem de lidocain, oral verildikleri zaman, etanol ile oluşturulan gastrik nekrozu önemli oranda önlemişlerdir ($p < 0.005$). Öte yandan subcutanoz verildiklerinde hem prostaglandin E₂ hem de lidocain bu lezyonları önemli oranda önledikleri halde (sırasıyla $p < 0.005$ ve $p < 0.01$), lidocainin subkutanöz verildiği grup - 5 de diğer gruplardan (grup - 2, 3 ve 4) daha fazla gastrik lezyon meydana gelmiştir ($p < 0.005$). Oral verilimi ile kıyaslandığında lidocainin bu etkisizliği verilmiş dozuna veya zamana bağlı olabilir. Prostaglandinlerin ortalama yarılanma zamanı 2 saat olduğu için ve subcutanoz verildikten sonra 30 dakikalık yeterli absorpsiyon zamanı tanındığı için, hem oral hem de subcutanoz etkili olması doğaldır. Halbuki lidocainin yarılanma süresi kısadır. Bu bakımdan, eğer lidocain devamlı infüzyon şeklinde verilirse, koruyucu etkisini göstereceğine inanıyoruz. Bu etkisizlik ayrıca lidocainin subkutanöz verilmiş dozu ile ilgili olabilir. Bu da başka bir çalışma ile gösterilebilir.

Her ne kadar, çalışmamızda oral ve subcutanoz prostaglandin verilmesi arasında bir miktar fark tesbit edilmişse de bu istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Konuyla ilgili literatür gözden geçildiğinde, Ferguson ve arkadaşları (9) prostaglandin E₁ in, in vivo ve in vitro, gastrik mukoza da direkt olarak lizozomal membranları stabilize ettiğini ve ratlarda serotoninle oluşturulan gastrik ülser sayısına önemli oranda azalttığını rapor etmişlerdir. Serotonin doku hipoksisine ve bu yolla lizozomal enzim salınımına sebep olarak gastrik ülser gelişimine yol açtığı için, (12) prostaglandinler lizozomal membranları stabilize ederek bu hücre harabiyeti, dolayısıyla da ülser gelişmesini önleyebilirler. Lidocainin literatürde ülser tedavisi veya profilaksisi amacıyla kullanımına rastlayamadık. Bu bakımdan kıyaslama olanağımız olmadı. Ancak lidocainin hücre membranını stabilize etme özelliği dolayısıyla etkili olabileceğini sanıyoruz.

Prostaglandinlerin koruyucu etkilerini gastrik mukozal kan akımını arttırarak gösterdiklerini söyleyebiliriz. Ancak unutmamak gerekir ki, etanol ve safra tuzları da gastrik kan akımını arttırırlar, fakat aşikar gastrik lezyon meydana getirirler (5, 13). Bu bakımdan prostaglandinlerin etkilerini bu yolla gösterdiklerini sanmıyoruz. Satoh ve arkadaşları, (22) oral etanol verilmesinden sonra oluşan gastrik lezyonları önlemek için 100 mg/kg cimetidin verdiklerinde gastrik asit salınımının önemli oranda düşmesine rağmen, lezyon oluşmasının önlenemediğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada 0.1 mg/kg prostaglandin E₂ verildiğinden gastrik asit salınımının önemli oranda düşmediği, buna karşılık gastrik nekrotik lezyon oluşmasının önemli oranda engellendiği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarla da, prostaglandinlerin antisekretuar dozlarından çok daha düşük dozlarda nekrotik lezyonların gelişmesini önledikleri bildirilmektedir (18, 19, 22).

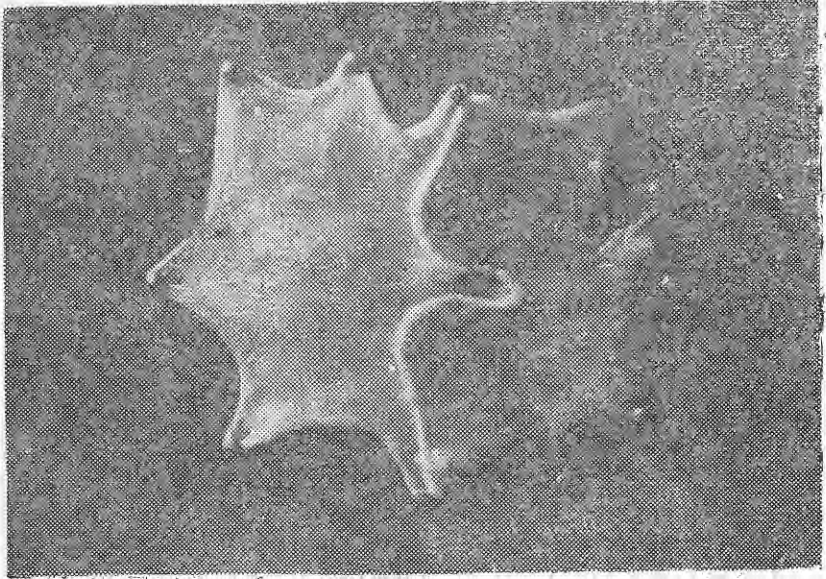
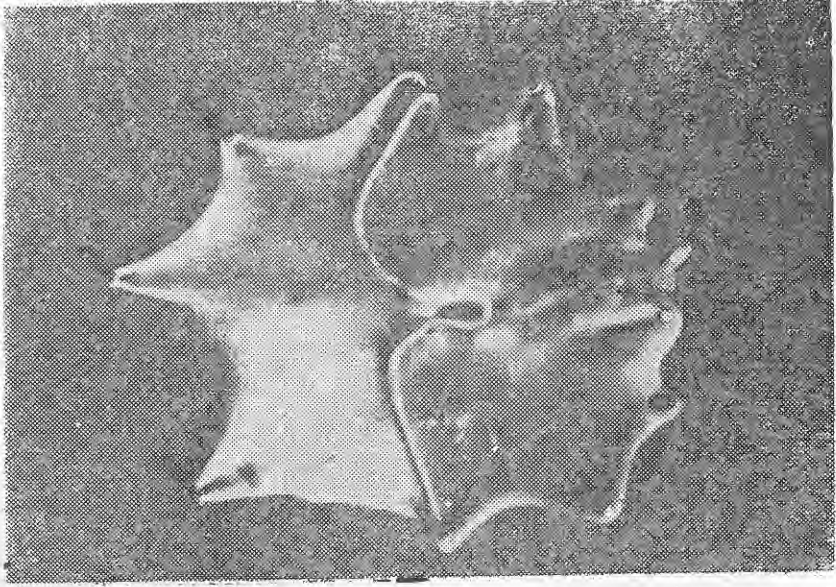
Bu bakımdan prostaglandinlerin hücre koruyucu etkileri antisekretuar etkilerinden dolayı değildir. Lidocain ise gastrik sekresyonunu düşürse dahi etanol ile oluşan gastrik nekrotik lezyonları önleyemeyeceği için (cimetidin önleyememiştir (22) lidocainin koruyucu etkisini asit sekresyonuna etkiyerek gösterdiğini sanmıyoruz.

Sonuç olarak, absolu etanol ile oluşturulan gastrik nekrotik lezyonları önlemede lidocainin etkisinin olduğunu, ancak bunun mekanizmasının açıklanması için başka çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

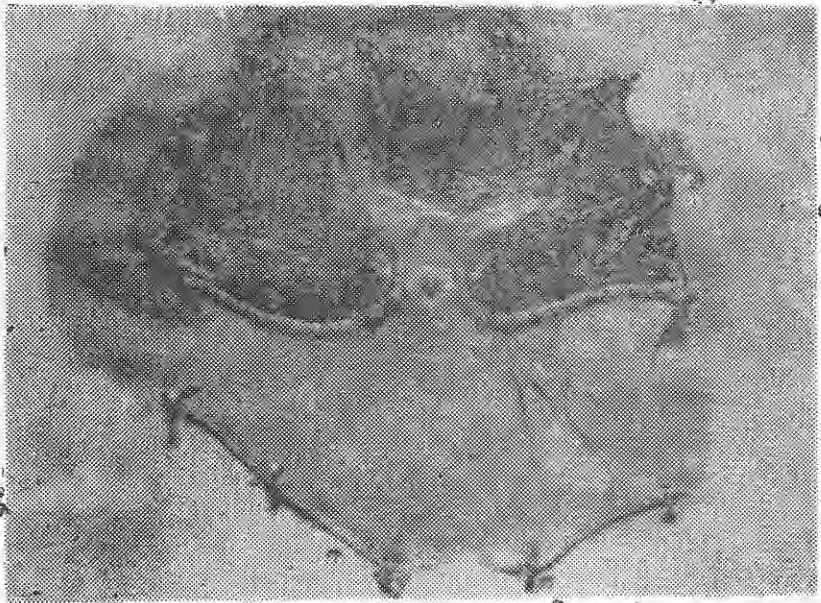
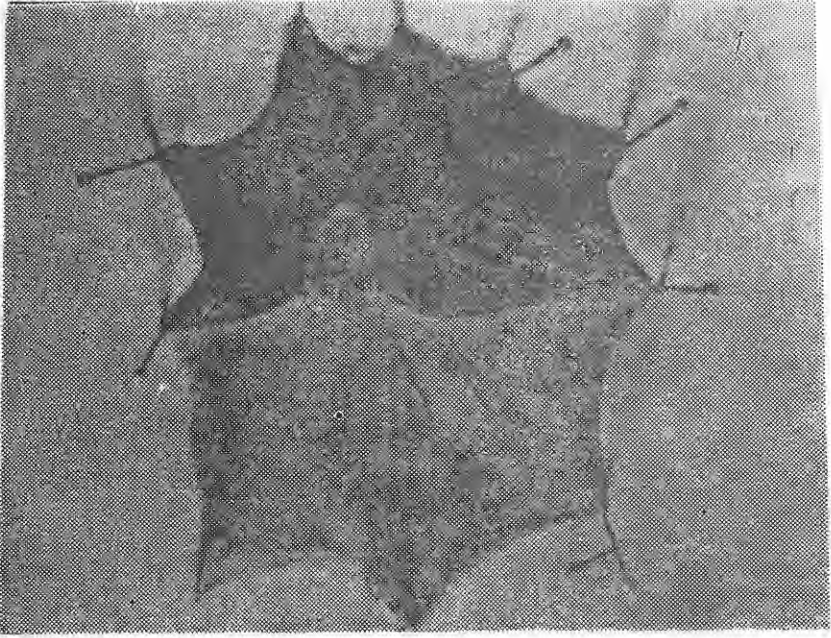
GRUPLAR	Rat Numarası						Ortalama
	1	2	3	4	5	6	
GRUP - 1	159	125	200	220	155	167	171
GRUP - 2	0	70	10	40	55	35	35
GRUP - 3	15	30	80	69	42	30	44.3
GRUP - 4	22	37	20	56	42	47	37.3
GRUP - 5	97	85	172	90	156	134	122.3



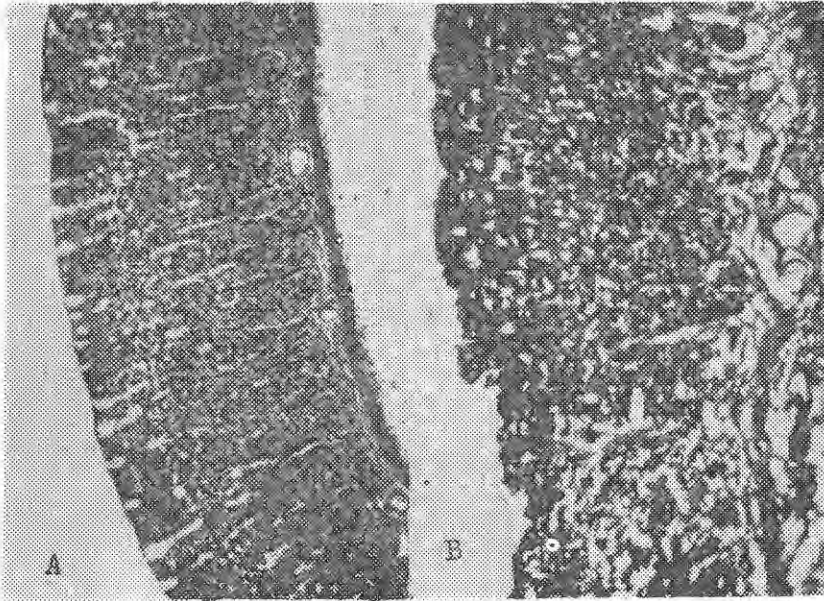
Resim 1 : Grup-1 deki ratlarda absolu etanol verilmesini takiben 1 saat sonra oluşan gastrik lezyonlar.



Resim 2: Grup-2 ve 4 deki ratlarda, oral 1 ml prostaglandin E₂ veya lidocain verildikten 1 dakika sonra absolu etanol verildiğinde midede oluşan lezyonlar. (A = Prostaglandin E₂, B = Lidocain).



Resim 3 : Subcutanoz prostaglandin E₂ veya lidocain verilmesini takiben 30 dakika sonra absolu etanol verildiğinde midede oluşan lezyonlar. (A = Prostaglandin E₂, B = Lidocain).



Resim 4 : Absolu etanol verilmesini takiben 1 saat sonra ratların midelerinde gelişen lezyonların mikroskopik görünümü. (A = Normal Mide Mukozası, B = Etanol ile oluşturulan gastrik nekroz)

KAYNAKLAR

- (1) Baccino, F.M : Lysosomal involvement in liver cell vacuoliation by hypoxia. *Br. J. Exp. Pathol.* 50 : 150-156, 1969.
- (2) Bitensky, L., Chayen, J., and Cunningham, G.J. : Behavior of lysosomes in haemorrhagic shock. *Nature.* 199 : 493-494, 1963.
- (3) Bolton, J.P., Palmer, D., and Cohen, M.M. : Stimulation of mucus and nonparietal cell secretion by the E₂ prostaglandins. *Am. J. Dig. Dis.* 23 : 359-364, 1978.
- (4) Bolton, J.P., Palmer, D., and Cohen, M.M. : Effect of the E₂ prostaglandins on gastric mucus production in rats. *Surg. Forum.* 27 : 402-403, 1976.
- (5) Cheung, L.Y., Moody, F.G., and Reese, R.S. : Effect of aspirin, bile salt and ethanol on canine gastric mucosal blood flow. *Surgery.* 77 : 786-792, 1975.
- (6) Cohen, M.M., and Pollett, J.M. : Prostaglandin E₂ prevents aspirin and indomethacin damage to human gastric mucosa. *Surg. Forum* 27 : 400-401, 1976.
- (7) DeDuve, C., and Wattiaux, R. : Functions of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.* 28 : 435-440, 1966.
- (8) Ferguson, W.W., Starling, J.R. and Wangenstein, S.L. : Role of lysosomal enzyme release in the pathogenesis of stress - induced gastric ulceration. *Surg. Forum.* 23 : 380-381, 1972.
- (9) Ferguson, W.W., Edmonds, A.W., Starling, J.R., et al : Protective effect of prostaglandin E₁ (PGE₁) on lysosomal enzyme release in serotonin induced gastric ulceration. *Ann. Surg.* 177 : 648-654, 1973.
- (10) Fletcher, J.R., and Ramwell, P.W. : E. coli endotoxin shock in the dog. : Treatment with lidocaine or indomethacin. *Br. J. Pharmac.* 64 : 185-191, 1978.
- (11) Fung, W.P., Karim, S.M.M., Tye, C.Y. : Effect of 15 (R) — 15 — methyl prostaglandin E₂ methyl ester on healing of gastric ulcers. Controlled endoscopic study. *Lancet.* 2 : 10-12, 1974.
- (12) Özdemir, L.A., and Zimmermann, B. : Serotonin and restraint - induced gastrointestinal ulceration and microcirculatory ischemia. *Surg. Forum.* 22 : 319-320, 1971.
- (13) Ritchie, W.P. : Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia. *Gastroenterology.* 68 : 699-707, 1975.
- (14) Ritchie, J.M., Greengard, P. : On the mode of action of local anesthetics. *Ann. Rew. Pharmac.* 6 : 405-430, 1966.
- (15) Robert, A.R., Schultz, J.R., Nazamis, J.E., et al : Gastric antisecretory and antiulcer properties of PGE₂, 15-methyl PGE₂ and 16, 16-dimethyl PGE₂, intravenous, oral and intrajejunal administration. *Gastroenterology.* 70 : 359-370, 1976.
- (16) Robert, A., Nylander, B., Andersson, S. : Marked inhibition of gastric secretion by two prostaglandin analogs given orally to man. *Life Sci.* 14 : 533-538, 1974.
- (17) Robert, A., Stowe, D.F., Nezamis, J.E. : Prevention of duodenal ulcers

- by administration of prostaglandin E₂ (PGE₂). Scand. J. Gastroenterol. 6: 303-305, 1971.
- (18) Robert, A.: Cytoprotective by prostaglandins. Gastroenterology. 77: 761-767, 1979.
- (19) Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., et al: Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterology. 77: 433-443, 1979.
- (20) Robert, A., Nezamis, J.E., and Phillips, J.P.: Effect of prostaglandin E₁ on gastric secretion and antiulcer formation in the rat. Gastroenterology. 55: 481-487, 1968.
- (21) Rybicka, J., Gibinsky, K.: Methyl - prostaglandin E₂ analogues for healing of gastro - duodenal ulcers. Scand. J. Gastroenterol. 13: 155-159, 1978.
- (22) Satoh, H., Guth, P.H., Grossman, M.I.: Role of bacteria in gastric ulceration produced by indomethacin in the rat: Cytoprotective action of antibiotics. Gastroenterology. 84: 483-389, 1983.
- (23) Seeman, P.: The membran actions of anesthetics and tranquilizers. Pharmacol. Rev. 24: 583-655, 1972.
- Resim 1: Grup - 1 deki ratlarda absolu etanol verilmesini takiben 1 saat sonra oluşan gastrik lezyonlar.
- Resim 2: Grup - 2 ve 4 deki ratlarda, oral 1 mlt prostaglandin E₂ veya lidocain verildikten 1 dakika sonra absolu etanol verildiğinde midede oluşan lezyonlar (A = Prostaglandin E₂, B = Lidocain).
- Resim 3: Subcutanoz prostaglandin E₂ veya lidocain verilmesini takiben 30 dakika sonra absolu etanol verildiğinde midede oluşan lezyonlar. (A = Prostaglandin E₂, B = Lidocain).
- Resim 4: Absolu etanol verilmesini takiben 1 saat sonra ratların midelerinde gelişen lezyonların mikroskopik görünümü. (A = Normal Mide Mukozası, B = Etanol ile oluşturulan gastrik nekroz)
- Tablo 1: Her gruptaki ratlarda, her mide için hesaplanan toplam lezyon alanı (mm²)

Yardımlarından dolayı; Prof. Dr. Yaşar YEŞİLKAYA, Doç. Dr. Yücel ARITAŞ ve Doç. Dr. Bedri KANDEMİR'e teşekkür ederim.