

**TESTESTERON PROPİONAT VE KETOTİFEN'İN STRES
ÜLSERİ OLUŞUMUNA VE GASTRİK MUKOZAL MAST HÜCRESİ
DEGRANÜLASYONUNA ETKİLERİ**

Dr. Mehmet YÜCESOY[†]
Dr. Tahir E. PATIROĞLU^{}**
Dr. Çiğdem ÖZESMİ^{*}**
Dr. Ömür GÖNEN^{*}

Ö Z E T

Testesteron propionat (2x1 mg/gün, İ.M.) ve ketotifen'in (2x20µg/gün, oral) strese bağlı gastrik ülser oluşumuna ve mide mukozasındaki mast hücrelerinin degranülasyonuna etkileri 10 kontrol ve 40 restraint stres uygulanan sıçanda incelendi. Testesteron propionat mide mukozası mast hücrelerinin degranülasyonunu önemli oranda inhibe etti (P < 0.01), fakat ketotifen mide mukozası mast hücrelerinin degranülasyonunu önlemedi. Testesteron propionat ve ketotifen gruplarında ülser indeksi kontrol gurubundan daha küçüktü ancak bu fark anlamlı değildi (P>0.05).

S U M M A R Y

**THE EFFECTS OF TESTESTERON PROPIONATE AND
KETOTIFEN ON STRESS - INDUCED GASTRIC ULCER
FORMATION AND GASTRIC MUCOSAL MAST CELL
DEGRANULATION**

The effects of testesteron propionate (2x1 mg/day, I.M.) and ketotifen (2x20 µg/day, P.O.) on stress - induced gastric ulcer formation and gastric mucosal mast cell degranulation on 10 control and 40 restraint stressed rats were studied. Testesteron propionate inhibited the gastric mucosal mast cell degranulation (P < 0.01), although ketotifen didn't. Gastric ulcer indexes were less

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

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

than control group in testesteron and ketotifen groups but the difference was not significant ($P > 0.05$).

KEY WORDS. stres ulcer, testesteron, ketotifen.

Stres ülserinin patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu konuda pekçok teori ileriye sürülmüş olmakla birlikte bunların hiçbiri stres ülseri oluşumunda rolü olan fenomenleri tam anlamı ile açıklayan nitelikte görülmemektedir (1).

Histamin'in hem asit sekresyonunun stimülasyonunda hem de gastrik ve duodenal ülserin patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hem stres ülseri patogenezinin incelenmesinde hem de mortalitesi çok yüksek olan (% 80) stres ülserini önleme çabalarında dikkatler vücudun histamin deposu sayabileceğimiz mast hücrelerine yönelmiştir (3, 7, 8, 10, 13, 16). Sıçanlarda dexamethason ile mast hücreleri önceden degranüle edilince vagus stimülasyonuna bağlı gastrik sekresyonun inhibe olduğu (4), oral aspirin verilen ratlarda aspirine bağlı ülser oluşumu ile birlikte mast hücrelerinin sayısının da azaldığı bildirildi (10). Deneysel stres ülserini önleyici etkiye sahip olduğu bildirilen çinko sulfat'ın bu etkiye gastrik mukozal mast hücrelerinin degranülasyonunu önleyerek yaptığı ileri sürüldü (3). Spesifik bir mast hücresi inhibitörü olan sodyum cromoglycate'in sıçanlarda rezepin'e bağlı ülser önlediği bildirildi (7).

Biz güçlü bir membran stabilize edici ajan olan testeron'un ve sodyum cromoglycate gibi astım profilaksisinde kullanılan ve peritoneal mast hücrelerinde histamin salınımını önlediği bildirilen ketotifen'in stres ülserini önleyip önlemeyeceğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık (6, 14, 15).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 100 - 125 gr arasında değişen Swiss Albino tipi 50 sıçan kullanıldı. Deney dişi ve erkek onar sıçandan oluşan beş gurup sıçanda yapıldı. Testesteron verilen iki gurupta dişi ve erkek sıçan sayısının eşit olmasına dikkat edildi. Ketotifen verilen iki gurupta iki sıçan deneyin yarısında öldüğü için çalışmadan çıkarıldı.

1. Kontrol grubu : Bu gruptaki sıçanlara 24 saat süre ile su dışında yiyecek verilmedi.

2. Stres gurubu : Bu gruptaki on sıçana 24 saatlik açlık döneminden sonra bir tahta üzerine sırt üstü dört bacadan gergin bir şekilde bağlanarak 24 saat stres uygulandı (2).

3. Stres + testesteron gurubu : Stres gurubundaki işlemlere ek olarak bu gruptaki on sıçana stres başlangıcında ve stresin 12. saatinde 1 mg testesteron propionat intramüsküler yoldan verildi. 25 mg'lık testesteron propionat ampulleri (Tesoviron, Shering R) steril susam yağı ile on kat dilüe edildi ve 4 dizyemde 1 mg testesteron propionat ihtiva eden preparat elde edildi.

4. Stres + ketotifen gurubu : Stres gurubundaki işlemlere ek olarak bu gruptaki on sıçana stres başlangıcında ve stresin 12. saatinde 20 µg ketotifen bir sonda aracılığı ile verildi. Ketotifen süspansiyonu 100 cc çeşme suyunda 2 mg ketotifen (Zaditen R) eritilerek 1 cc'de 20 µg ketotifen olacak şekilde taze olarak hazırlandı.

5. Stres + testesteron + ketotifen gurubu : Stres gurubundaki işlemlere ek olarak stresin başlangıcında ve stresin 12. saatinde 1 mg testesteron propionat İ.M. olarak ve 20 µg ketotifen bir sonda aracılığı ile oral olarak verildi.

Kontrol gurubundaki sıçanlar 24 saatlik açlıktan sonra, stres gurubundaki sıçanlar ise 24 saatlik stres döneminden sonra eter anestezisi yapılarak dekaputasyonla öldürüldü, karnı açılıp mide-leri çıkarıldı. Mide büyük kurvatur boyunca kesilerek açıldı, çıplak gözle ve disseksiyon mikroskobu altında (10 büyütme ile) gastrik ülserasyonlar yönünden incelendikten sonra patolojik inceleme için % 10'luk formol içinde saklandı.

Midede oluşan erezyonların uzunluğu disseksiyon mikroskobu altında (10 büyütme ile) milimetre cinsinden en uzun eksenini boyunca ölçüldü. Sayılan 5 peteşi 1 mm kabul edilip toplam ülser uzunluğu bulundu. Ülser uzunluğu denek sayısına bölünerek ülser indeksi tesbit edildi (9).

Formol içinde saklanan örneklerden bloklar yapıldıktan sonra 6 µm'lik kesitler alındı ve preparatlar mast hücresi sayımı için toludine blue ile boyandı. Mast hücresi sayısı bir biri arkasına 10x40 büyütmede 10 alandaki hücreler sayılarak bulundu. Mast hücreleri ayrıca degranüle olup olmamalarına göre değerlendirildi, Resim 1, (7, 10).

İstatistiksel değerlendirme Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı.



Resim 1 : Mide çeperinde granüle ve degranüle (okla işaretli) mast hücreleri (Teludine blue,x 400).

B U L G U L A R

Gastrik mukozal lezyonlar. Kontrol gurubunda sadece bir sıçanda beş adet peteşi vardı, ülser indeksi 0.1 idi. Stres gurubundaki sıçanların hepsinde şiddetli gastrik mukozal ülseratif lezyonlar ve yarısında mide lümeninde makroskopik kanama vardı. Testesteron gurubunda bir sıçanda (% 10), ketotifen gurubunda iki sıçanda (% 20), testesteron + ketotifen gurubunda dört sıçanda

(% 40), mide lümeninde makroskopik kanama vardı. Ülser indekslerinin guruplara göre dağılımı Tablo I'de gösterildi. Ortalama ülser indeksi stres gurubunda 21.5 ± 6.8 , testesteron gurubunda 9.1 ± 3.6 , ketotifen gurubunda 7.8 ± 3.9 , testesteron + ketotifen gurubunda 21.8 ± 5.4 idi.

Stres, testesteron, ketotifen ve testesteron + ketotifen guruplarında ülser indeksi kontrol gurubuna göre anlamlı ölçüde daha büyüktü ($P < 0.05$). Testesteron ve ketotifen guruplarında ülser indeksleri stres gurubundan belirgin ölçüde daha küçüktü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

Testesteron verilen iki grupta ülser indeksleri ve mast hücreleri cinse göre ayrıca incelendi. Testesteron gurubunda ülser indeksi dişi sıçanlarda 4.1 ± 0.9 , erkek sıçanlarda 14 ± 6.8 idi. Testesteron + ketotifen gurubunda ülser indeksi, dişi sıçanlarda 19.2 ± 0.8 , erkek sıçanlarda 25 ± 3.2 idi. Ülser indeksi iki grupta da erkeklerde daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi ($P > 0.05$).

Mast hücresi sayısı ve degranülasyonu. Kontrol gurubunda total mast hücresi sayısı 26.5 ± 2.7 , stres gurubunda 30.1 ± 2.7 , testesteron gurubunda 46.3 ± 2.4 , ketotifen gurubunda 34.6 ± 1.9 , testesteron + ketotifen gurubunda 36 ± 3 idi. Total mast hücresi sayısı testesteron gurubunda diğer guruplardan daha fazla idi ($P < 0.01$). Kontrol, stres, ketotifen ve testesteron + ketotifen gurupları arasında ise total mast hücresi sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

TABLO I : STRES'E BAĞLI ÜLSER OLUŞUMUNA TESTESTERON, KETOTİFEN VE TESTESTERON + KETOTİFEN'İN ETKİLERİ

Gruplar	Sıçan Ü l s e r l i			Ülser İndeksi (Ortalama \pm SD*)	P**
	Sayısı	Sıçan Sayısı	%		
Kontrol	10	1	10	0.1	—
Stres	10	10	100	21.5 ± 6.8	< 0.05
Testesteron	10	10	100	9.1 ± 3.6	< 0.05
Ketotifen	9	9	100	7.8 ± 3.9	< 0.05
Testesteron + Ketotifen	9	9	100	21.8 ± 5.4	< 0.05

*SD : Standart sapma, **P : Kontrol grubuna göre gruplar arasında fark.

TABLO II : TESTESTERON, KETOTİFEN VE TESTESTERON + KETOTİFENİN GRANÜLE, DEGRANÜLE VE TOTAL MAST HÜCRELERİNİN SAYILARINA ETKİLERİ.

Gruplar	Sıçan Sayısı	Mast Hücreleri Sayısı (Ortalama \pm SD**)		P	TOPLAM	P*
		Degranülo	Granülo			
Kontrol	9	13.4 \pm 1.4	13.1 \pm 2	—	26.5 \pm 2.7	—
Stres	6	19 \pm 1.7	11 \pm 1.1	< 0.05	30.1 \pm 2.7	< 0.01
Testesteron	9	14 \pm 1.4	32.3 \pm 2.5	> 0.05	46.3 \pm 2.4	> 0.05
Ketotifen	8	17.6 \pm 1.2	17 \pm 1.4	< 0.05	34.6 \pm 1.9	> 0.05
Testesteron + Ketotifen	9	20.1 \pm 2.2	15.8 \pm 1.8	< 0.05	36 \pm 3	> 0.05

* P : Kontrol grubuna göre gruplar arasındaki fark

**SD : Standart sapma

Mast hücreleri ayrıca granüle ve degranüle oluşlarına göre incelendiğinde granüle mast hücresi sayısının testesteron gurubunda diğer guruplardan anlamlı ölçüde daha fazla olduğu görüldü ($P < 0.01$). Granüle mast hücresi sayısı kontrol gurubunda 13.1 ± 2 , stres gurubunda 11 ± 1.1 , testesteron gurubunda 32.3 ± 2.5 idi. Gurupların mast hücresi sayıları Tablo - II'de gösterildi. Kontrol, ketotifen ve testesteron + ketotifen gurupları arasında granüle mast hücresi sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktur ($P > 0.05$). Degranüle mast hücresi sayısı kontrol gurubunda diğer guruplara göre daha azdı ($P < 0.05$). Stres, testesteron, ketotifen ve testesteron + ketotifen gurupları arasında degranüle mast hücresi sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

Granüle ve degranüle mast hücreleri cinse göre incelendiğinde granüle mast hücresi sayısı dişilerde 32.2 ± 1.4 , erkeklerde 32.5 ± 5.3 idi. Degranüle mast hücresi ise dişilerde 13.6 ± 2.5 , erkeklerde 14.5 ± 1.4 idi. Dişi ve erkek sıçanlarda granüle ve degranüle mast hücresi sayıları bakımından anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

TARTIŞMA

Kontrol gurubunda sadece bir sıçanda beş adet peteşi görülmesine karşılık stres uygulanan bütün guruplarda % 100 oranında ülser oluştu. Ketotifen ve testesteron stres ülseri oluşumunu hiçbir sıçanda tam olarak önleyemedi. Kontrol gurubunda stres uygulanan guruplara göre degranüle mast hücresi sayısının azlığı ($P < 0.05$), stresin mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir. Testesteron gurubunda total ve granüle mast hücresi sayılarının diğer guruplardan fazla olması ($P < 0.01$) ise testesteron propionatın membran stabilize edici etkisi ile mast hücrelerinin degranülasyonunu önlediğini düşündürmektedir.

Ülser indeksi stres gurubunda 21.5 ± 6.8 , testesteron gurubunda ise 9.1 ± 3.6 idi ($P > 0.05$). Fark anlamlı olmamakla birlikte ülser indeksinde belirgin bir azalma vardı. Testesteronun mast hücresi degranülasyonunu önlediği halde ülser oluşumunu tam olarak engelleyememesi, testesteronun başka etkilerinin olabileceğini ya da mast hücresi degranülasyonunu önleyici etkisinin histamin salgılanmasını önlemeye yetmediğini düşündürmektedir. Onbeş

gün süre ile erkek tavşanlara 200 µg/kg testesteron propionat, dişi tavşanlara 20 µg/kg estradiol -di-propionat verilmiş ve sonuç olarak testesteron asit ve pepsin salgısını artırdığı mukus salgısını ise azalttığı bildirilmiştir (5). Testesteronun stres ülserini önleyememesi özellikle mukus salgısını azaltıcı etkisine bağlı olabilir (12).

Sıçanlar cinslerine göre incelendiğinde total ve granüle mast hücreleri bakımından aralarında bir benzerlik vardı. Testesteron verilen guruplarda yapılan bu karşılaştırmada dişi sıçanlarda ülser indeksi fark anlamlı olmamakla birlikte ($P > 0.05$), erkek sıçanlardan belirgin şekilde daha düşüktü. Klasik ders kitaplarında ise insanların aksine dişi ratların erkeklere oranla stres ülserine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (11). Testesteronun dişi ratlardaki bu etkisini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vagotominin ve çinko sulfatın stres ülserini azaltıcı etkilerinin mast hücresi degranülasyonunu önlemeleri ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (3, 13, 16). Testesteronun mast hücresi degranülasyonunu önleyici etkisi bu araştırmacıların bildirdikleri sonuçlardan daha iyi idi. Testesteronun mast hücresinin degranülasyonunu önlediği halde stres ülserini önlememiş olması, vagotomi ve çinko sulfatın stres ülserini azaltıcı etkilerinin sadece mast hücresinin degranülasyonunu önlemelerine bağlı olmadığını telkin etmektedir.

Ketotifen gurubunun total ve granüle mast hücresi sayıları stres ve kontrol guruplarına benzemektedir. Ketotifen verilen dozlarda mide mukozası mast hücrelerinin degranülasyonunu önlemedi. Ülser indeksi ketotifen gurubunda 7.8 ± 3.9 , stres gurubunda 21.5 ± 6.8 idi. Fark anlamlı olmamakla birlikte ülser indeksi ketotifen gurubunda belirgin şekilde düşüktü ($P > 0.05$). Ülser indeksindeki belirgin azalma ketotifenin antihistaminik etkisi ile ilgili olabilir (15).

Testesteron + ketotifen gurubunda hem ülser indeksi hem de total ve granüle mast hücresi sayıları testesteron ve ketotifen guruplarına değil, stres gurubuna benzemektedir. Bunun nedeninin gastrik kanulasyon nedeni ile mast hücrelerinin degranüle olması olduğu düşünülebilir (10), ancak ketotifen gurubunda da gastrik kanulasyon uygulandığından bu açıklama tatminkar değildir. Bu bulguyu ketotifenin, testesteronun mast hücresi degranülasyonunu önleyici etkisini bloke etmesi ile açıklamak daha mantıklı görünmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Basso N, Materia A, Forlini A, et al : Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 94 : 104-108, 1983.
2. Brodi DA, Hanson HM : A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38 : 353-360, 1960.
3. Cho CH, Ogle CW : The effects of zinc sulphate on vagal - iduced mast cell changes and ulcers in the rat stomach. *Eur J Pharmacol* 43 : 315-322, 1977.
4. Hirvonen J, Kamppuri V, Rasanen T : Inhibition of vagally stimulated gastric secretion after mucosal mast cell degranulation. *Acta Physiol Scand* 70 : 236-240, 1967.
5. Martin U, Römer D : The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound : Ketotifen, a Benzocycloheptathiophene. *Arzneim Forsch Drug Res* 28 (1) : 771-782, 1978.
7. Ogle CW, Lau HK : Disodium cromoglycate : a novel gastric antiulcer agent ? *Eur J Pharmacol* 55 : 411-415, 1979.
8. Priebe HJ, Skillman JJ : Methods of prophylaxis in stress ulcer disease. *World J Surg* 5 : 223-226, 1981.
9. Onuk E, Zengil H, Gökok N, ve ark. : The effects of Zk 36374 on the gastric lesions and $^3\text{H}^+$ back diffusion in the stressed rats *T Kl Tıp Bil Araştırma Dergisi* 2 : 156-159, 1984.
10. Rasanen T, Taskinen E : The count of mast cell, tissue eosinophils, and epithelial mitoses of rat gastrointestinal mucosa after aspirin treatment. *Acta Physiol Scand* 89 : 182-1986, 1973.
11. Robert A, Kaufman GL : Stress ulcers. In *Gastrointestinal Diseases*, Sleisinger - Fortran 3 rd Ed, WB Saunders, pp 618, 1983.
12. Sanders LD, Chandler AM, Jhonson LD : Changes in liver and gastric mucosal hexosamine synthesis after restraint. *Gastroenterology* 68 : 285-289 1975.
13. Şen M, Akkaya L, Kara E : H_2 reseptör antagonistleri ve çinkonun stres ülseri tedavisindeki yeri, 1985 (Basılmamış veri)
14. Trump BF : The role of cellular membrane system in shock. In *The Cell in Shock*. The Upjohn Comp pp 16-30, 1976.
15. Von Wichert P : Ketotifen, an anti - allerjic drug. *Pharmacological figures and clinical experience*. *Respiration* 39 (Suppl 1) : 1-2, 1980.
16. Yazıcı Y, Devocioğlu S, Tartan A, ve ark : Mide mast hücrelerine stres ve proksimal gastrik vagotominin etkileri. *GATA Bülteni* 25 : 337-349, 1983.