

ETANOL İLE SIÇANLARDA OLUŞTURULAN ÜLSER MODELİNDE BALIK YAĞININ İYİLEŞME SÜRECİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF FISH OIL IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER INDUCED BY ETHANOL IN RATS

Dr.Sami EREN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 2 : 127-129, 1991

ÖZET : Bu çalışmada, % 50'lik etanol ile oluşturulan ülser sonrasında, sıçanlar (BY), ayçiçek yağı (AY) ya da normal besin (NB) ile 48 saat süreyle tedaviye alındılar. 48 saat sonunda öldürülen sıçanların midelerinde ülser skoru tayin edildi. BY grubunda 7.3 ± 3.2 mm AY grubunda 37.6 ± 8.5 mm, NB grubunda 28.2 ± 7.9 mm ve kontrol grubunda (Ülser oluşumundan 2 saat sonra açılanlar) 61.5 ± 10 mm olarak bulunan sonuçlardan BY verilenlerin diğerlerine oranla anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiş ve sıçanlarda etanol ile oluşturulan ülserde BY'nın lezyon iyileşme sürecine olumlu etkisinin olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Balık Yağı, Peptik Ülser.

GİRİŞ

Diyetlerinin büyük bölümünü balık ve diğer deniz ürünlerinin oluşturduğu Eskimolarda kardiyovasküler hastalık oranı diğer toplumlara oranla belirgin biçimde düşüktür (Chan ve Cervoni, 1986). Bu farkın balık yağı (BY) içeriğinde bol olarak bulunan eikozapentaenoik asid (EPA) ve dokozaheksaenoik asid (DHA) gibi omega - 3 serisi doymamış yağ asitlerine bağlı olduğu sanılmaktadır (Gilman ve ark. 1990; Logan ve ark. 1990).

BY'nın kardiyovasküler hastalıklar dışında, pulmoner, metabolik, ürogenital, nörolojik,

SUMMARY : In this study, ulcer indices were measured in the rats which were treated with normal diet, fish or sunflower oil for 48 hours after the development of gastric mucosal lesions induced by 50 % v/v ethanol. The ulcer index was found to be decreased to 7.3 ± 3.2 mm in fish oil treated, 37.6 ± 8.5 mm in sunflower oil treated and 28.2 ± 7.9 mm in normal diet treated groups. According to the results of this study fish oil has a potent healing effect on the lesions of stomach induced by 50 % v/v ethanol when compared with the other agents.

Key Words : Fish Oil, Peptic Ulcer.

immünolojik ve dermatolojik sistemleri ilgilendiren patolojik durumlarda da tedavi edici ya da önleyici etkisi yönünden çok boyutlu çalışmalar yapılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir (Eren, 1991).

Peptik ülserde BY'nın etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda ise, deney hayvanlarında etanol ve aspirin ile oluşturulan mide mukoza hasarlarının BY kullanımı ile önlenebildiği bildirilmiştir (Faust ve ark. 1989; Szabo ve Rogers, 1988).

Bu çalışmanın amacı, daha önce yapılan ve deneysel ülser modellerinde koruyucu etkisi gösterilen BY'nın, yine deneysel ülser modellerinde

oluşturulan mukozal hasarların iyileşme sürecine olumlu bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL METOD

250 - 300 gr ağırlığındaki erkek albino sıçanlara 24 saatlik açlıktan sonra intragastrik sonda ile % 50 v/v etanol'den 1 ml verildi. Verilen alkolün mideye ulaştığından (ya da öteye geçmediğinden) emin olmak amacıyla, daha önceden aynı özelliklere sahip bir grup sıçanda ağız-kardia uzunluğu ölçülüp, sonda üzerinde işaretlendi. Kontrol grubunda (n=5), etanol verilmesinden 2 saat sonra, sıçanlar yüksek doz anestezi madde ile öldürülüp, mideleri çıkarıldı ve küçük kurvatur boyunca açılan midele- rin mukozal yüzeyindeki lezyonların en uzun çapları mm cinsinden ölçülüp matematiksel olarak toplandı, her 5 petesi ise 1 mm olarak kabul edilip, her bir deney hayvanı için ülser skoru saptandı (Ito ve ark. 1984). Normal besin verilen grupta (n=9) etanol verilmesinden 2 saat sonra normal gıdalarına geçildi ve 48 saat boyunca bu şekilde beslendiler.

BY veya ayçiçek yağı (AY) verilen gruplarda ise, alkol uygulandıktan 2 ve 8 saat sonra 1'er ml BY veya AY intragastrik sonda aracılığıyla verilir, normal gıdalarının almalarına izin verildi. BY veya AY verilmesi işlemi, 2. gün sabah - akşam, 3. gün sabah olmak üzere, ülser oluşumundan itibaren 48 saat içinde toplam 5 kez 1'er ml olacak biçimde yapıldı. 48 saat sonunda ise sıçanlar öldürülüp, mideleri çıkarıldı ve aynı şekilde ülser skoru tayini yapıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Student - t testi kullanılarak yapılmıştır.

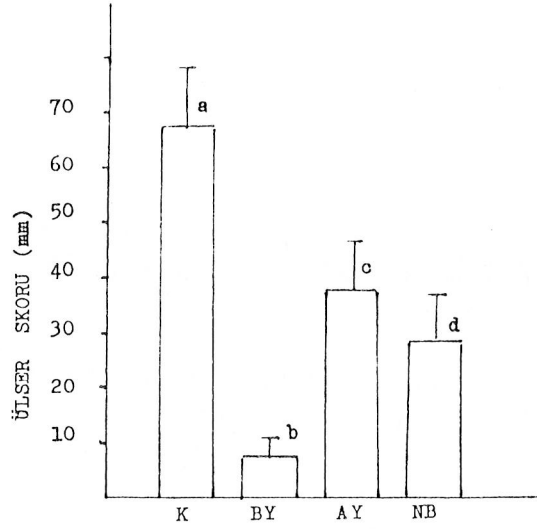
Balık yağı olarak Cod Liver Oil DAB 7 (Henry Lamotte, Bremen) kullanılmıştır.

BULGULAR

Ülser skoru, kontrol grubunda 61.5 ± 10 mm, BY verilen grupta 7.3 ± 3.2 mm, AY grubunda 37.6 ± 8.5 mm ve normal besin verilenlerde 28.2 ± 7.9 mm olarak bulunmuştur. BY grubunun sonuçları AY ve normal besin verilen grupların sonuçları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermektedir. Sonuçlar toplu olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

BY'nın diğer sistem lezyonlarında olduğu gibi peptik ülserdeki önleyici değeri konusunda da bulgular çelişkilidir. Sıçanlarda etanol ve aspirin ile



K : Kontrol (n=5) ba : p<0.001 ca : p>0.05 da:p<0.05
BY : Balık yağı(n=7) bc:p<0.01 cd:p>0.05
AY:Ayçiçek yağı (n=9) bd:p<0.05
NB: Normal besin (n=9)

Şekil - 1 : Balık yağı (BY), ayçiçek yağı (AY) ve normal besin (NB) verilen sıçanlarda etanol (%50 v/v) ile oluşturulan mukozal lezyonlara ait ülser skorları. Her bir kolon ortalama değerleri, üzerindeki vertikal çizgiler standart hatayı göstermektedir. (n=deney sayısı).

oluşturulan mukozal hasarlar BY kullanımı ile önlenirken (Faust ve ark. 1989; Szabo ve Rogers, 1988), insanlarda aspirin ile oluşturulan gastrik mukozal lezyonlar önlenememiştir (Faust ve ark. 1990). Ancak, BY'nın deneysel peptik ülserde iyileşme sürecine etkisi yönünde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

BY içeriğinde bulunan EPA ve DHA, siklooksijenaz enzimi açısından arakidonik aside (AA) alternatifler. AA, dienoik prostaglandinler (PGI₂, PGE₂, ...) ve TXA₂'nin prekürsörü iken, EPA trienoik prostaglandinler (PGI₃, PGE₃, ...) ile TXA₃'ün prekürsürüdür ve AA metabolitlerinin oluşumunu kompetitif olarak inhibe eder. Trienoik prostaglandinler fizyolojik fonksiyonları açısından (vazodilatasyon, antiagregasyon, sitoproteksiyon, vb.) dienoik analoglarına oranla daha güçlü, TXA₃ ise TXA₂'ye oranla daha zayıftır (Logan ve ark. 1990). Öte yandan, BY inflamatuvar ve immün olaylarda önemli roller oynayan 4 serisi lökotrienler (LTA₄, LTB₄, LTC₄, ...) yerine daha zayıf etkili 5 serisi lökotrienlerinde (LTA₅, LTB₅, LTC₅, ...) oluşumuna neden olur ve inflamatuvar süreç önemli ölçüde bloke edilir (Editorial, 1988). Gerçekten-

de, ülseratif kolit (Salomon ve ark, 1990), atopik dermatit (Bjornneboe ve ark. 1987), Behçet hastalığı (Kürkçüoğlu ve Tandoğdu, 1989), romatoid artrit (Editoryal, 1987) gibi inflamatuvar ve / veya immünolojik bazdaki patolojik durumlarda BY'nın yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, BY verilen gruptaki ülser lezyonlarının normal besin ve AY grubuna oranla daha fazla iyileşme hızı gösteriyor olması, BY'nın bu etkisinden prostanoidlerin sorumlu olabileceği olasılığını akla getirmektedir. Gerçektende, tromboksan sentetaz inhibitörü UK 38485 ve PGI₂'nin stabil analogu Iloprost'un deneysel olarak alkol, stres ve indometasin ile oluşturulan ülser modellerinde mide mukozasını koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir (Zengil ve ark. 1986; Zengil ve ark. 1987). Ayrıca, değişik PGE analogları da peptik ülser tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaya başlanmıştır (Ede ve Williams, 1988). LTC₄ ve TXA₂'nin de hem asit sekresyonunu artırdığı hem de vazokonstriktör etki ile mukozal kan akımını azaltıp ülser gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (Dawlik ve ark. 1987; Whittle ve ark. 1981).

Çalışmanın sonuçları bütün bu verilerle birlikte ele alındığında; BY verilen grupta lezyon iyileşme hızının diğer gruplara oranla daha fazla olması, hem güçlü vazodilatör ve sitoprotektif etkiye sahip PGI₃ oluşumuna, hem de vazokonstriktör özellikleri oldukça azalmış TXA₃ ve 5 serisi lökotrienlerin oluşumuna, sonuç da ise mukozal kan akımının artmasına bağlı olabilir. Bu ön çalışmanın sonuçları, BY'nın böyle bir olası iyileştirici etkisinin diğer ülser modellerinde de denenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Yazışma Adresi :

Dr.Sami EREN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 81 28 / 422

KAYNAKLAR

1. Bjornneboe A, Soyland E, Bjornneboe GEA : Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 117 : 463-469, 1987
2. Chan PS, Cervoni P : Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane in cardiovascular diseases. *Drug Develop Res* 7 : 341-359, 1986
3. Dawlik W, Kontürek SJ, Gustow P, Sendur P, Czamobilski K : Gastric vasoconstrictive and secretory effects of leukotrienes C₄ and D₄ in canine stomach. In : *Advances in Prostaglandins and Leukotriene Research* vol 17, eds. B. Samuelsson, R. Paoletti, PW Ramwell (Raven press, New York). 1987, pp. 357
4. Ede RJ, Williams R : New drugs: Peptic ulcer therapy. *Br Med J* 296 : 195-200, 1988
5. Editoryal : Fish oils in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2 : 720-721, 1987
6. Editoryal : Fish oil, *Lancet* 1 : 1081-1083, 1988
7. Eren S : Balık yağının terapötik değeri. *Türk İlaç ve Tedavi dergisi* 4(4) : 290-295, 1991
8. Faust T, Redfern JS, Lee E, Feldman M : Effects of fish oil on gastric mucosal 6-keto-PGF₁ synthesis and ethanol-induced injury. *Am J Physiol* 257(20) : G9-G13, 1989
9. Faust T, Redfern J, Podolsky I, Lee E, Grundy S, Feldman M : Effects of aspirin on gastric mucosal prostaglandin E₂ and F₂ content and on gastric mucosal injury in humans receiving fish oil or olive oil. *Gastroenterol* 98 : 586-591, 1990
10. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds.) : *The Pharmacological basis of Therapeutics*. Eighth edition (Pergamon Press, New York). 1990, pp. 600-617
11. Ito MM, Dai S, Ogle CW : Decreased acid secretion and gastric lesion production by morphine in rats. *Eur J Pharmacol* 102 : 117, 1984
12. Kürkçüoğlu N, Tandoğdu R : The effect of "Nax-EPA" in the treatment of patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol* 121 (5) : 667-668, 1989
13. Logan JL, Michael UF, Benson B : Effects of dietary fish oil on renal growth and function in uninephrectomized rats. *Kidney Inter* 37 : 53-63, 1990
14. Salomon P, Kornbluth AA, Janowitz HD : Treatment of ulcerative colitis with fish oil n-3-omega fatty acids : an open trial. *J Clin Gastroenterol* 12 (2) : 157-161, 1990
15. Szabo S, Rogers C : Diet, ulcer disease and fish oil. *Lancet* 1 : 119, 1988
16. Whittle BJR, Kaufmann GL, Moncada S : Vasoconstriction with TXA₂ induces ulceration in gastric mucosa. *Nature* 292 : 474, 1981
17. Zengil H, Onuk E, Gökök N, Ercan ZS, Türker RK : Prevention by Iloprost (ZK 36374) on the gastric lesions due to restraint - cold stress. *Arzn Forsch* 36 : 482-485, 1986
18. Zengil H, Onuk E, Ercan ZS, Türker RK : Protective effects of Iloprost and UK 38485 against gastric mucosal damage induced by various stimuli. *Prostaglan Leuk Med* 30 : 61-64, 1987