

Kolloidal Bizmut Subsitrat ve Çinko Sülfat'ın Midede Etanol Hasarına Karşı Mukoza Koruyucu Etkileri

COLLOIDAL BISMUTH SUBCITRATE AND ZINC SULPHATE PROTECT THE GASTRIC MUCOSA AGAINST ETHANOL-INDUCED DAMAGE

Dr.Selçuk ARDA, Dr.F.Cahit İÇLİ, Dr.Turgay ÖZER, Dr.Faruk VAR

C.Ü.T.F. Genel Cerrahi ABD

ÖZET

Bu deneysel çalışmada kolloidal bizmut subsitrat (De-Nol) ve çinko sülfat'ın (ZnSO₄ - 7H₂O) etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etkileri araştırıldı.

Onar adetlik 3 grup deney sıçanına oro-gastrik sonda ile, serum-fizyolojik, kolloidal bizmut ve çinko sülfat çözeltisi verildikten 1 saat sonra etanol zerki ile oluşan mide mukozası hasarı araştırıldı.

Kolloidal bizmut subsitrat'ın ve çinko sülfat'ın gastrik mukozayı koruduğu saptandı. Bu etkileri arasında istatistiksel anlam yoktu ($p>0.001$). Ortalama ülser indeksi kontrol grubunda kolloidal bizmut subsitrat ve çinko sülfat grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Sonuçta kolloidal bizmut subsitrat ve çinko sülfat'ın etanolün oluşturduğu tahribata karşı koruyucu olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler, Kolloidal bizmut subsitrat, Çinko sülfat, Sitoprotektif etki

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:151-153

Mide ve duodenumda akut mukozası lezyonlarının önlenmesinde antiasit, H₂ reseptör blokerleri vb. ilaçların kullanımına karşın son yıllarda mukozası koruyucu etkileri olan ilaçlarla yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bunun temel nedeni ise antiasitlerin kullanım gücünün yanı sıra mukozası koruyuculuğunun az olması, H₂ reseptör blokerlerinin de yalnızca antisekretuar etkilerinden yararlanılabilmektedir. Bu nedenle etki mekanizmaları tam olarak açıklık kazanmamış olsa da mukozası koruyucu etkileri nedeniyle prostaglandinler üzerinde önemle durulmaktadır (1-3). Ayrıca endojen prostaglandin sentezini artırarak etki gösterdiği ileri sürülen kol-

Geliş Tarihi: 16.05.1994

Kabul Tarihi: 22.06.1994

Yazışma Adresi: Dr.F.Cahit İÇLİ
İstasyon Cad. Esen Sitesi
B Blok Daire No: 9
58040 SIVAS

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5

SUMMARY

In this experimental study, cytoprotective effects of colloidal bizmut subcitrate (De-Nol) and zinc sulphate (ZnSO₄-7H₂O) against ethanol-induced gastric mucosal injury were investigated.

It was determined that colloidal bizmut subcitrate and zinc sulphate had protected gastric mucosa. There was no difference between the degrees of protection conferred ($p>0.001$). The mean ulcer index was significantly higher in control group than others ($p<0.001$).

It is concluded that colloidal bizmut subcitrate and zinc sulphate protects against ethanol injury.

Key Words: Colloidal bizmut subcitrate, Zinc sulphate, Cytoprotective effects

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5: 151-153

loidal bizmut subsitrat (4-7) çinko sülfat (8-10), sukroz okta sülfatın alüminyum tuzu (sukralfat) (11-13), Lityum tuzları (14-16) vb. maddelerde araştırmaların gündeminde yer almaktadır.

Biz de bu çalışmada mekanik bariyer etkileri yanı sıra endojen prostaglandin sentezi ve salınımını arttırarak etki gösterdiği ileri sürülen kolloidal bizmut subsitrat ve çinko sülfat bileşiklerinin sıçanlarda etanol ile oluşturulan akut mukozası lezyonlarda koruyuculuğunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında yapıldı. Deney için Wistar türü aynı cins ve ağırlıkları ortalama 200 gr 30 sıçan seçildi.

Deneye başlamadan sıçanlar 12 saat yalnızca su verilerek kaydıyla aç bırakıldılar. Rastgele onarı üç gruba ayrılan deneklerden A grubundakilere; 2.5 ml serum

fizyolojik, B grubundakilere 60 mg/kg (2.5 ml) koloidal bizmut subsitrat, C grubundakilere ise 30 mg/kg çinko sülfatın %0.3'lük sudaki çözeltisi ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ Mere 2881 lot no 1150236) orogastrik sonda ile verildi. 60 dakika sonra orogastrik sonda ile 1 ml absöü etanol verildi. Bundan 30 dakika sonra eter anestezisi altında sıçanlar sakrifiye edildi ve mideleri çıkarıldı. Mideler küçük kurvaturadan açılıp serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra diseksiyon mikroskobu (x10) kullanılarak ülser çapları ölçüldü, peteşiler sayıldı. Her 5 peteşi 1 mm olarak kabul edildi ve ortalama ülser indeksi her grup için saptandı. Mideler histopatolojik inceleme için fiksasyona tabi tutuldu. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis varyans analizi ve Tukey testi kullanıldı.

BULGULAR

A grubundaki sıçanların diseksiyon mikroskobu incelemesinde 1-10 mm boyunda 1-2 mm genişliğinde longitudinal nekrotik alanlar ve çok sayıda peteşial alanlar olduğu yoruldu. Bu grubun ortalama ülser indeksi 19.1±3.4 idi.

B grubundaki sıçanların diseksiyon mikroskobu incelemesinde yine A grubundaki lezyonların oluştuğu ancak ülser çapları (1-3 mm) ve petesi sayılarının daha az oluşu dikkat çekiciydi. B grubunda ortalama ülser indeksi 8.5±2.5, C grubunda ise 8.0±2.9 idi. B ve C grubu ortalama ülser indexleri arasında önemli fark bulunmazken ($p>0.05$), bu iki grubun ortalama ülser indeksi A grubundan önemli derecede düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

Histopatolojik incelemede A grubundaki sıçanların mide mukozasının tüm katlarında yaygın nekroz, tüm histolojik katlarda konjesyon çok sayıda polimorfonükleer lökosit infiltrasyon görüldü. B ve C grubunda ise mukozada birkaç sahada nekrotik hemorajik alanlar ve epitelde deskuamasyon, mukoza ve submukozada konjesyon daha az sayıda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu saptandı.

TARTIŞMA

Akut mukoza! lezyonların oluşumunda gastrik asit sekresyonunun artması, mukoza hücrelerindeki enerji açığı ve iskemi, H^+ iyonlarının geri emilimi bikarbonat ve mucus yapımının artması ile birlikte mukozal bariyerin bozulması önemli rol oynar (1,11,17). Bu nedenle günümüzde mukoza koruyucu ajanlar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Etanol ile oluşturulan akut mukoza! lezyonlara karşı etkinliğini araştırdığımız Koloidal bizmut subsitrat ve Çinko sülfatın birçok çalışmada mukozal koruyucu etkilerinin önemi vurgulanmaktadır (8-10). Bizmut bileşikleri ile yapılan deneysel çalışmalarda absöü etanol, aspirin ve soğuk hareketsizlik stresine bağlı gastrik akut mukozal hasarın önlenildiği gösterilmiştir (5,18). Prostaglandin E2 (Dinoprost) ve koloidal bizmut subsitratın etkinliğinin araştırıldığı bir deneysel çalışmamızda biz her ikisinin de eşit oranda mukoza koruyuculuğu olduğunu saptadık (4). Çeşitli ça-

Tablo 1. Grupların ortalama ülser indeksleri.

	Ortalama ülser indeksi (mm)	İstatistiksel analiz
Serum fizyolojik+Etanol	19.1±3.4*	KW=19.42
Bİ20s+Etanol	8.5±2.5	p<0.001
ZnSO ₄ ·7H ₂ O+Etanol	8.0±2.9	t-2.98

* Tukey testi ile farklılığı yaratan grup olarak bulundu.

İşmalarda çinko sülfat, çinko acexamat, çinko L-carnosin ve çinko klorür gibi çinko bileşiklerinin alkole bağlı mukozal lezyonları önlediği de ileri sürülmektedir (8-10,22). Çinko bileşikleri ile yapılan deneysel bir çalışmada etanol ile oluşturulan hasarı önlemede çinko L-carnosin (30 mg/kg) ve çinko sülfatın (30 mg/kg) koruyuculuğu saptanmış ancak çinko L-carnosin'in iki kat daha etkin olduğu belirtilmiştir (8). Yine total 15 mg/kg çinko sülfat kullanılan bir araştırmada çinko sülfat grubundaki gastrik lezyon skorlarının kontrol grubundan %40 oranında daha az olduğu gösterilmiştir (10). Yaptığımız bu çalışmada ise çinko sülfat ve koloidal bizmut subsitratın her ikisinde eşit oranlarda etanol ile oluşturulan hasarı önlediğini gördük.

Koloidal bizmut subsitratın ülser tabanındaki yıkılmış proteinlerle birleşerek oluşturduğu mekanik bariyer etkisi (5,7,19) yanısıra endojen prostaglandin sentezi ve salınımını artırarak sitoprotektif etki de gösterdiği bildirilmiştir (2,19-21). Ayrıca bu bileşiklerin pepsin inaktivasyonu yaptıkları H^+ iyonu geri emilimini engelledikleri ve bikarbonat sekresyonunu arttırdıkları da belirtilmektedir (5-7, 18,21). Koloidal bizmut subsitratın yalnızca mekanik bariyer etkisi bizim çalışmamızdaki sonucu açıklayamaz; çünkü biz mukoza alkole karşılaşmadan yani lezyon oluşmamışken bu ilacı uyguladık. Burada diğer etki mekanizmalarının özellikle de endojen prostaglandin sentez ve salınımının önemi söz konusu olabilir.

Çinko bileşiklerinin sülfat glikoproteinlerin üretimini arttırdığı, mukozal mikrosirkülasyonu düzelterek H^+ iyonu geri emilimini azalttığı ve defansif mekanizmaları güçlendirdiği ileri sürülmektedir (23). Çinko acexamat ile yapılan bir çalışmada absöü etanol %25'lik NaCl veya 0.6 N HCl ile sıçanlarda oluşturulan gastrik nekrozun asit inhibisyonundan bağımsız, prostaglandinlerin etkisine benzer şekilde önlenildiği saptanmıştır (1). Bu veriler Arakawa ve arkadaşlarının doku prostaglandin E2 ölçümleriyle de ortaya konulmuştur (8). Ayrıca çinko bileşiklerinin bizmut bileşiklerinden farklı olarak lizozomal membran yapılarının bozulması ile lizozomal enzimlerin serbest kalması sonucu dokularda oluşan otolizi önleyebildikleri, izole karaciğer ve izole mide hücreleri ile yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (8). Mekanik bariyer ve yeterince asit tamponlama özelliği

olmamasına karşın çinko sülfat kullanımı ile elde ettiğimiz sonuçlar da bunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak yapılan araştırmalara ve bizim verilerimize dayanarak kolloidal bizmut subsitrat ve çinko sülfatın akut mukozal lezyonlarda etkili olduğu; risk altındaki travma, şok, sepsis, büyük cerrahi girişim uygulanan ve geniş yanıklı hastalarda koruyucu olarak da kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77:433-43.
- Robert A. Cytoprotection by protaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77:761-7.
- Takeuchi K, Nishiwaki H, Osano H, Abara S, Okabe S. Repair of mucosal damage induced by ethanol in the rat stomach. *Digestion* 1988; 40:1-10.
- Karslı Ş, Arda S, Özer T, Var F, Özbilim G. Koloidal bizmut subsitrat ve prostaglandin E2'nin etanol hasarına karşı mukoza koruyucu etkileri. *Klinik ve Deneyel Cerrahi Dergisi* 1993; 1:114-6.
- Marshall EU. The use of bismuth in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:16-23.
- Slomiany BL, Nishicawa H, Bilski J, Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:390-3.
- Tay HP, Chaparala RC, Harmon JW, Huesken J, Saini N, Hakki FZ, Schwitzer EJ. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. *Gut* 1990; 31:11-6.
- Arakawa T, Satoh H, Nakamura A, Nebiki H, Fukuda T, et al. Effects of zinc L-Carnosine on gastric mucosal and cell damage cause by ethanol in rats, (Correlation with endogenous protaglandin E2). *Digestive Diseases and Sciences* 1990; 35:559-66.
- Ecolar G, Bulbena O. Zinc compounds, a new treatment in peptic ulcer. *Drugs Exptl Clin Res* 1989; 15:83-89.
- Sözüer EM, Şen M, Balkanlı S, Şain M, Yeşilkaya A, Yeşilkaya Y. Stres ile meydana getirilen gastrik ülserasyonların önlenmesinde ranitidin+çinko sülfat tedavisinin etkisi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 1991; 2:7-10.
- Yıldırım C, Topçu S, Oğuz M, Dülger M, Göze F. Stres ülserlerinden korunmada sukralfat'ın rolü. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1990; 4:167-70.
- Quadras E, Remsamooj E, Wilson DE. Relationship between sucralfate, gastric cytoprotection and prostaglandin and mucus synthesis and secretion (abstr). *Gastroenterology* 1985; 88:1548-53.
- Tarnawski A, Hollander D, Krause WJ, Zipser RD, Stachura J, Gergely H. Doe sucralfate effect the normal gastric mucosa? Histologic ustructurel, and functional assesment in the rat. *Gastroenterology* 1986; 90:893-905.
- Cantürk NZ, Utkan NZ, İçli F, Yıldırım C, Dülger M. Lityum klorür ve diğer bazı sitoprotektif ajanların etanol ile oluşturulan hemorojik gastrit modeli üzerine koruyucu etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1994; 10:77-80.
- Wang RKH, Boedeker HG, Hichkey TM, Johnson LF. Lithium chloride induced gastric cytoprotection in rats. *Gastroenterology* 1980; 80:1319-23.
- Wong RKH, Boedeker HG, Hichkey TM, Wilkinson DS, Johnson LF. Lithium chloride. Proctective and antisecretory properties in rats. *Gastroenterology* 1984; 87:362-71.
- Henagan JM, Smith GS, Miller TA, Schmiot KL. N-acetyl-cysteine and prostaglandin. *Ann Surg* 1986; 204:698-704.
- Pugh S, Williams SE, Barton T, Clark CG, Lewin MR. Endogenous protaglandin E synthesis preserved following cytoprotection by Roter (bizmut subnitrate) in the rat alcohol model of gastrik ulceration. *Br J Exp Path* 1988; 69:833-8.
- Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, Drozdowicz D. Advances in te understading of te mechanism of cytoproctective action by colloidal bismuth subcitrate. *Scan J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 122):6-10.
- Konturek SJ, Bilki J, Kwiecien N, Obtulqviez W, Kopp B et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin deperndent mechanism. *Gut* 1987;28:1557-63.
- Shorrock CJ, Crampton JR, Gibbons LC, Res WDW. Effeact of bismuth subcitrate on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion. *Gut* 1989; 30:917-21.
- Dupuy D, Szabo S. Protection by metals against ethalonl induced gastric mucosal injury in the rat. Comparative biochemical and pharmacologic studies implicate protein sulfydryls. *Gastroenterology* 1986; 91:966-74.
- Bunce KT, McCarthy JJ, Spraggs CF, Stables R. Relationship between lesion formation and permeability of rat gastric mucosa to H⁺ and other cation. *Br J Pharmacol* 1982; 75:325-30.