

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ MİDE STRES ÜLSERİNİN PROFİLAKSİSİNDE L-KARNİTİN'İN ETKİSİ

Doğan ÖZYURT

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji – Embriyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Stres ülserlerinin profilaksisinde yüksek risk gruplarında çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada son yıllarda birçok hastalıkta denenen karnitin'in açlık ve soğuk streseyle mide ülseri oluşturulan sıçanlardaki etkisi araştırıldı. Stres öncesi ve stres sırasında L-karnitin verilen grupta, kontrol grubundan farklı olarak, stres ülseri oluşmadığı gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: L-karnitin, stres ülseri

SUMMARY

Various drugs have been used in high risk groups for profilacy of stress ulcers. In the present study, we investigated the effect of carnitine-an agent used for the treatment of many diseases-in preventing the stress ulcer induced by starvation and cold in rats. We observed that stress related ulcer did not occur in group treated with L-carnitine before and after stress compared to control group.

Key words: L-carnitine, stress ulcer

Stres ülserleri sindirim kanalında yüzeysel mukoza erozyonlarıyla karakterize olup, büyük travmalar, ameliyatlara, geniş deri yanıkları, sepsisler, karaciğer ve böbrek yetmezliği, aşırı açlık ve yorgunluk veya emosyonel gerginlik gibi bir dizi nedenlerden oluşur (1).

Stres ülserleri oluşumunun fizyopatolojisinde doku anoksisi, asit hipersekresyonu, intramukozal pH düşüklüğü ve defans mekanizmalarında değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Defans mekanizmalarında değişikliklerden kastedilen; prostoglandin eksikliği, trombosit aktive edici faktörlerde ve serbest radikallerde artış gibi doku mediyatörleri, mukus eksikliği ve epitel yenilenmesinin yavaşlaması gibi etkenlerdir (2).

Bir kez stres ülserlerinden kanama başlarsa %50'ye varan bir mortalite söz konusudur. Ancak direkt olarak kanamaya bağlı mortalite

yaklaşık %12'dir (3). Bu denli yüksek mortalite olması önleyici tedavilerin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu amaçla anti-asitler ve mide asitinin oluşumunu önleyici bir dizi ilaç kullanılmaktadır (4,5).

Bu çalışmada deneysel mide stres ülserlerinin oluşumunun engellenmesinde L-karnitin'in etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 160-230 gr. ağırlığında 14 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar iki eşit gruba ayrıldı. Her iki grup standart laboratuvar koşullarında normal beslenmeye alındı. 1. gruba 3 gün 100 mg/kg/gün L-karnitin (Carnitene 1 g amp. Santa Farma ilaç sanayi İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. 3. günün sonunda 48 saatlik açlık ve ardından 4 saatlik +4°C soğuk strese uygulandı. Bu stres uygulaması Brodie ve Hanson'un standart stres

uygulamasından modifiye edildi (6). Açlık ve soğuk stresi boyunca da aynı dozda ve şekilde L-karnitin uygulaması sürdürüldü. 2. gruba açlık ve soğuk stresi öncesi 3 gün ve stres boyunca aynı dozda ve şekilde serum fizyolojik uygulandı. 2. grup kontrol grubu kabul edildi. Her iki gruptaki sıçanların stres boyunca su içmelerine izin verildi.

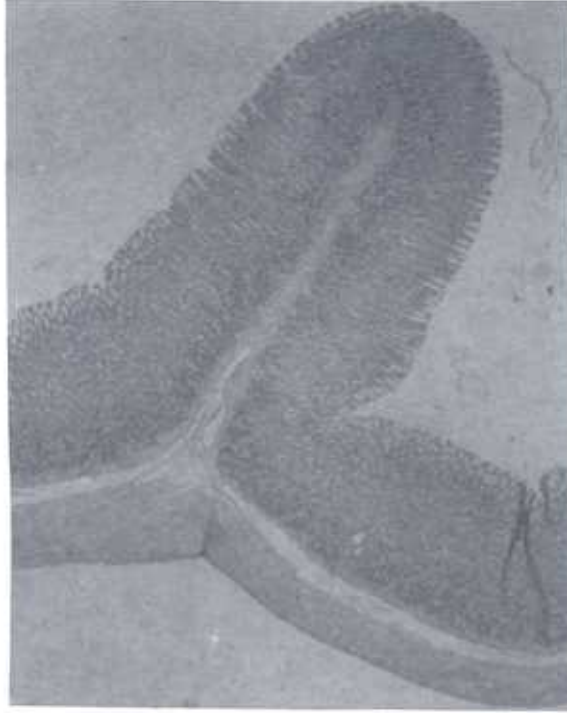
Açlık ve soğuk stresi sonrasında her iki gruptaki sıçanlar dekapite edildi. Mideleri çıkarıldı ve küçük kurvaturaları boyunca kesilerek hem makroskopik olarak hem de disseksiyon ataşmanlı stereo mikroskopta incelendi. Daha sonra rutin histolojik takip yapıldı ve Hematoksilen Eosin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

BULGULAR

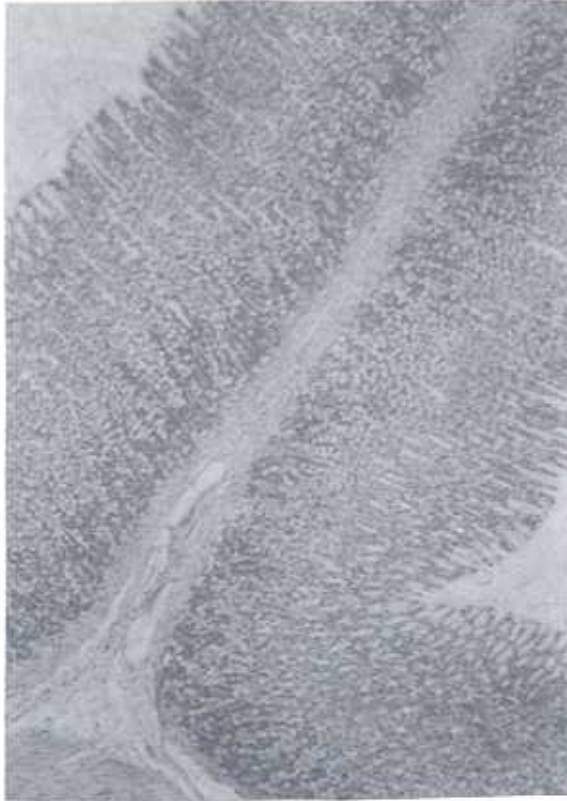
DeneySEL stres üLseri oluşturulurken, stres öncesi ve stres boyunca L-karnitin uygulanan gruptaki sıçanların mideleri incelendiğinde; makroskopik olarak kanamaya rastlanmadı (Şekil 1a). Histolojik olarak ışık mikroskobunda incelendiğinde, iki denekte submukozada hafif vasküler genişlemeler dışında herhangi bir patoloji saptanmadı (Şekil 1 b,c). Buna karşın, stres öncesi ve stres boyunca serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda makroskopik olarak, hiperemi ve yoğun peteşiyal kanama gözlemlendi (Şekil 2a). Histolojik olarak incelendiğinde ise, submukozada vasküler genişlemeler, yoğun konjesyon görüldü (Şekil 2b,c,d). Ayrıca yüzey epitelinde yer yer harabiyet saptandı (Şekil 2e). Bu grupta, deney sırasında ölen bir deneğe yapılan otopside, yaygın gastrointestinal kanama görüldü.



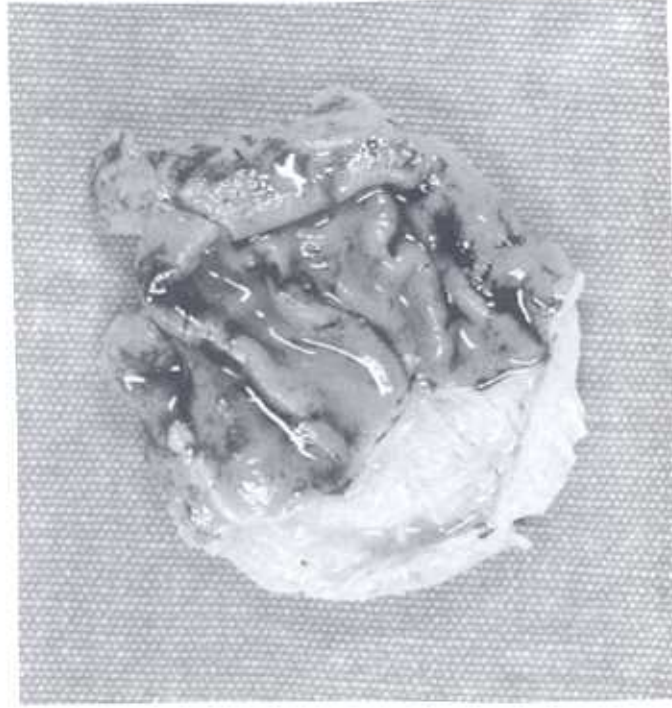
Şekil 1a: Stres öncesi ve stres süresince L-karnitin uygulanan sıçanlardaki hasarsız mide tabakaları; Makroskopik görünüş



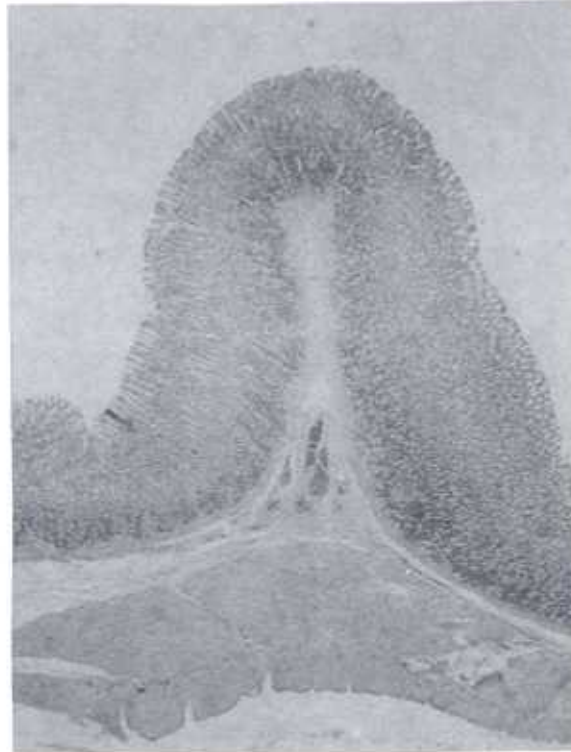
Şekil 1b: Stres öncesi ve stres süresince L-karnitin uygulanan sıçanlardaki hasarsız mide tabakaları: 2x10 Hematoksilen Eosin



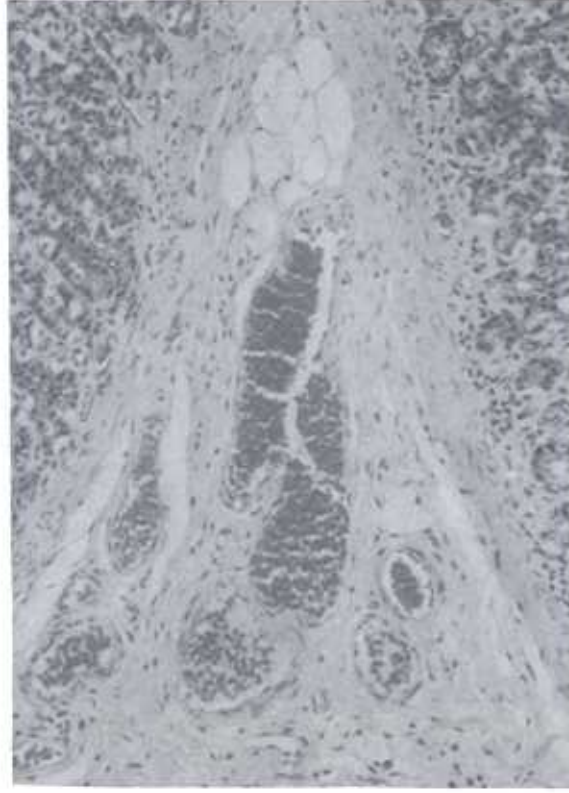
Şekil 1e: Stres öncesi ve stres süresince L-karnitin uygulanan sıçanlardaki hasarsız mide tabakaları: 4x10 Hematoksilen Eosin



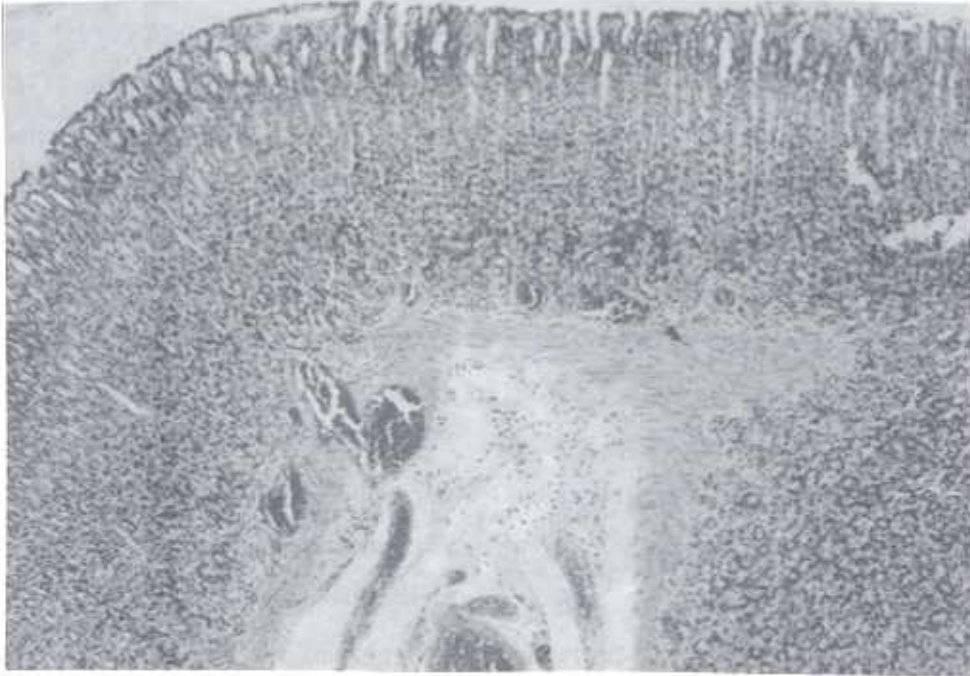
Şekil 2a: A,B,C,D,E: Stres öncesi ve stres süresince serum fizyolojik uygulanan sıçanlardaki hasarlı mide tabakaları: Makroskobik görünüş



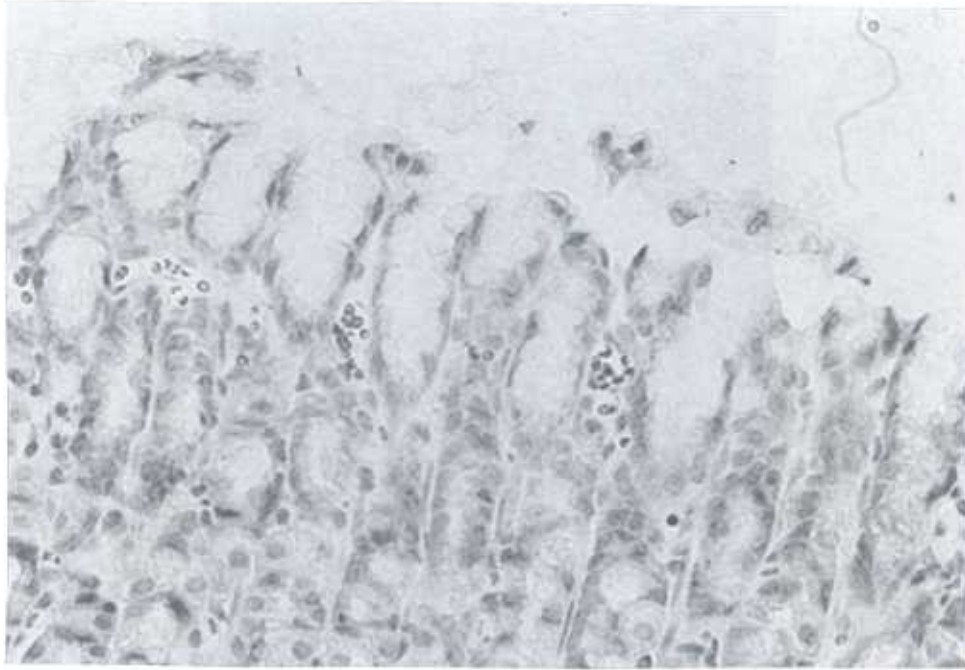
Şekil 2b: A,B,C,D,E: Stres öncesi ve stres süresince serum fizyolojik uygulanan sıçanlardaki hasarlı mide tabakaları: 2x 10 Hematoksilen Eosin



Şekil 2c: A,B,C,D,E: Stres öncesi ve stres süresince serum fizyolojik uygulanan sıçanlardaki hasarlı mide tabakaları: 10x10 Hematoksilen Eosin



Şekil 2d: A,B,C,D,E: Stres öncesi ve stres süresince serum fizyolojik uygulanan sıçanlardaki hasarlı mide tabakaları: 4x10 Hematoksilen Eosin



Şekil 2e: A,B,C,D,E: Stres öncesi ve stres süresince serum fizyolojik uygulanan sıçanlardaki hasarlı mide tabakaları; 20x10 Hematoksilin Eosin

TARTIŞMA

Stres ülserleri mukozada 2-25 mm arasında değişebilen büyüklükte çok sayıda yüzeysel ülserlerden oluşur. Ağrısız ve abondan kanamaları nedeniyle yüksek mortaliteye neden olurlar. Tedavisinin tıbbi ve cerrahi olarak yapılabilmesine karşın profilaksinin önemi çok büyüktür (4,5). Yüksek riskli hastalarda, antiasitler, H-2 reseptör antagonistleri mide pH'sının 4.0 veya üzerinde tutulmasını sağlar. Sukralfat, prostoglandin E-2 serisi, omeprazol, pirenzepin gibi bazı ilaçlar da stres ülserlerinin profilaksisinde kullanılan ilaçlardır (4).

Bu çalışmada kullanılan L-karnitin, lizin ve metiyoninden karaciğer, böbrek, beyin ve kısmen sindirim sisteminde sentezlenen bir maddedir. Uzun zincirli yağ asitlerinin β

oksidasyon için sitoplazmadan mitokondriyuma geçmesini sağladığı ayrıca mitokondriyum zarında ATP-ADP değişiminin devamlılığına yardımcı olduğu bilinmektedir (7). Pek çok fizyolojik ve patolojik olaylar, insanlarda ve hayvanlarda kan, idrar ve doku karnitin konsantrasyonunu etkiler (8). Bu nedenle son yıllarda karnitin ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Bilinen bir yan etkisinin olmaması nedeniyle myokard iskemisinden AIDS'e, diyabetten hemodiyalizdeki hastalara kadar geniş bir yelpazede kullanılmakta ve denenmektedir (9-12). Sporcu performansını arttırmak amacıyla da kullanılmaktadır (13).

L-karnitinin genel anlamda hücresel düzeyde harabiyete engel olabileceği, hücresel dayanıklılığı artıracığı düşünülebilir.

Çalışmada, açlık ve soğuk stresi öncesinde ve stres sırasında uygulanan L-karnitin'in stres ülseri oluşumunu büyük oranda engellediği

görülmektedir. Bu nedenle yüksek risk gruplarında, bilinen bir yan etkisi olmadığından L-karnitin'in kullanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Schiessel R, Feil W, Wenzl E. Mechanism of stress ulceration and implications for treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990; 19:1, 101.
2. Pilchman J, Lefton BH, Braden GL. Cytoprotection and stress ulceration. *Med. Clin. North Am.* 1991; 75:4:853-63.
3. Jenkins SA, Taylor BA, Nott DM, Ellenbogen S, Haggie J, Shields R. Management of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide-a report of five cases. *Gut* 1992;33:404-7.
4. Wallace JL. Mucosal defense. New avenues for treatment of ulcer disease. *Gastroenterol Clin. North Am.* 1990;19:1:87.
5. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: A reappraisal. *Ann Intern Med.* 1987;104:562.
6. Brodie DA, Hanson HM. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 1960; 38: 353.
7. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: Metabolism and clinical chemistry. *Clin Chem, Acta* 1989; 183:3-12.
8. Rebouche C, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann. Rev. Nutr.* 1986;6:41-6.
9. Mondillo S, Faglia S, D'Aprile N, et al. Therapy of arrhythmia induced by myocardial ischemia. Association of L-carnitine, propafenone and mexiletine. *Clin Ter.* 1995;146:12:769-74.
10. De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, Trinchieri V, Moretti S, Sorice F. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: Effect of oral L-Carnitine. *AIDS* 1994;8:5:655-60.
11. Reddi AS, Jyothirmayi GN, De Angelis B, Frank O, Baker H. Effect of short-and long-term diabetes on carnitine and myo-inositol in rats. *Biochem Physiol* 1991;98 A (1): 39-42.
12. Shihabi ZK, Oles KS, Mc Cormick CP, Penry JK. Serum and tissue carnitine assay based on dialysis. *Clin. Chem.* 1992;38:8:1414-17.
13. Lancha AH, Recco MB, Abdalla DS, Curi P. Effect of aspartate asparagine and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav.* 1995; 57:2:367-71.