

DENEYSEL ÜLSER MODELLERİ

41 BÖLÜM

Ersen ERASLAN
Mustafa Can GÜLER

GİRİŞ

Ülser, mukozada erozyonel alanların musküler mukozayı aşarak submukoza ve muskularis propriayı da kapsayacak şekilde ilerlemesi sonucu meydana gelir (1). Peptik ülser, peptik sıvı ile temas sonucu gelişen ülserleri ifade eder. En sık duodenum ve mide tutulumu gözlenir.

Peptik ülser küresel olarak toplumu etkileyen bir hastalıktır ve tüm gastrointestinal bozukluklar arasındaki en yaygın tıbbi konulardan biridir. Bu sorun kronik ağrı, iştahsızlık, kilo ve iş gücü kaybı ile sonuçlanır. Hastalık yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip üst gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir (2). Tüm dünyada yaygın olarak peptik ülser görülmektedir (3). Tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de sıklıkla peptik ülserle rastlanılmaktadır. Erkeklerde bayanlara göre daha sık oluşurken, duodenal ülserler mide ülserlerinden daha sık meydana gelmektedir (4). Bu hastalık, gastrointestinal sistem hastalıkları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Dünya genelinde son otuz yılda hastalığın görülme insidansı 2 kat artış göstermiştir (5).

Peptik ülserin etkin bir tedavisi yoktur (3). Tedavide antiasitler, histamin antagonistleri, proton pompa inhibitörleri gibi çeşitli ilaçlar kullanılmasına rağmen efektif bir sonuç elde

edilememektedir. Ayrıca bu ilaçların kendilerine ait yan etkileri de bulunmaktadır.

Ülser uzun zamandan beri bilinen bir klinik tablo olmasına rağmen, etiyojisi güncellenmektedir. Peptik ülser oluşumunda agresif ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin agresif faktörler lehine değiştiği kabul edilmektedir. Peptik ülserle alkol tüketimi, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), *Helikobakter pylori* enfeksiyonu, inflamatuvar mekanizmalar ve serbest radikal üretimi gibi çeşitli faktörler neden olmaktadır (6). Stres de ülser oluşumunda önemli bir yer teşkil etmektedir.

GASTRİK ÜLSER

Gastrik ülser, aspirin veya indometazin gibi NSAİİ'lar, asit sekresyonu, alkol tüketimi, sigara içme, stres, kalıtsal yatkınlık, kortizon türevi ilaçlar ve virüsler nedeniyle mide ve duodenum mukozasında doku kaybı olarak tanımlanır. Ayrıca, mide veya peptik ülserin, mide mukozasının koruyucu ve zarar verici faktörleri arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan bir gastrointestinal bozukluk olduğu ortaya konmuştur. NSAİİ'lar genellikle antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik ajanlar olarak tercih edilir, ancak aynı zamanda erozyon, perforasyon, gastrik veya duodenal ülserler ve peteşial hemoraji gibi ciddi

iki modelin oluşturulmasında temelde bir çok ortak nokta vardır

İndometazin ile Oluşturulan Ülser Modeli

Aspirin, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİ'İ'ler dünyada en çok reçete edilen ilaçlar olmasına rağmen, gastrointestinal, kardiyovasküler ve böbreklerde ciddi rahatsızlıklara sebep olmaktadır (10). NSAİ'İ'ler üst (mide ve duodenum ülserleri) ve alt gastrointestinal yollarda lezyonları (NSAİİ enteropatisi) indükler (11). Aspirin ve diğer NSAİ'İ'ler, siklooksijenazları inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engeller (12). Hem siklooksijenaz-1 hem de siklooksijenaz-2, mukus ve bikarbonat sentezini ve salgılanmasını teşvik ederek ve epitelyal kan akışını artırır ve gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynar (13,14).

Siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu prostaglandin sentezini baskılayarak, asit salınımında ve pepsin aktivitesinde artışa, mukus sekresyonu ve bikarbonat salınımında azalmaya neden olurken, lipid peroksidasyonunda artışa ve gastrik mukozada ROT oluşumuna neden olarak ülseri tetiklemektedir (15).

İndometazin kullanılarak oluşturulan deneysel ülser modelinde iki yöntem kullanılır. Tek doz veya 10-15 gün süreyle indometazin oral gavaj ile uygulanmasıyla gerçekleştirilir (16-19). Ancak kronik uygulama hayvan ölümlerine neden olduğu için sık tercih edilen bir yöntem değildir.

Deney hayvanları 12 saat süreyle gıdadan yoksun bırakılır ancak suya erişimleri serbesttir. Hayvanlar, kaprofajiyi (kendi dışkılarını yeme) önlemek için tabanı telli olan kafeslere alınır.

Genellikle indometazin uygulamasından 3-4 saat sonra hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek mide dokuları alınır ve mide örnekleri makroskopik olarak değerlendirilir.

Modellemede ilaç uygulaması yapılacağı uygun zaman aralığı, tedavi ya da profilaktik olup olmamasına göre indometazin uygulamasından önce ya da sonra olmalıdır.

Etanol ve Asetik Asit ile Oluşturulan Ülser Modeli

Alkol tüketimi, gastrit, gastrik ülser ve hatta gastrik karsinom dahil olmak üzere gastrik mukozal lezyonlarla ilişkilidir (7). Etanol, mitokondriyal elektron transfer sistemini inhibe eder ve ROS üretimini artırır, böylece hücresel hasara neden olur. ROS'un üretim ve ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlik, mide mukozal hasarında önemli bir rol oynar (7).

Etanolün neden olduğu mide mukozasında nötrofil infiltrasyonun lezyon oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nötrofil infiltrasyonunun ana belirtici olarak kabul edilen miyeloperoksidaz (MPO) aktivitelerinin belirlenmesi, mide hasarının ana göstergelerinden biridir (7). Sıçanlarda etanol ile indüklenen mide mukozası hasarının deney modeli genellikle insanlarda alkol kaynaklı mide ülseri oluşumu ve antiülser aktivitesi ile ilgili bileşikler incelemek için kullanılır (7).

Ratlarda gastrik gaval ile oral uygulanan etanol veya asetik asit, mukoza hasarına neden olur.

Deney hayvanları 12 saat süreyle gıdadan yoksun bırakılır ancak suya erişimleri serbesttir. Hayvanlarda kaprofajiyi önlemek için tabanı telli olan kafeslere alınır.

Genellikle etanol (5 ml/kg) (20) veya asetik asit (500 µl %80) (21) uygulamasından 3-4 saat sonra hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek mide dokuları alınır ve mide örnekleri makroskopik olarak değerlendirilir.

Modellemede ilaç uygulaması yapılacağı uygun zaman aralığı, tedavi ya da profilaktik olup olmamasına göre indometazin uygulamasından önce ya da sonra olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kılıcarslan H, Kalyon S, Yenice N. Etiopathogenesis of Peptic Ulcer. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*. 2013; (27): 65-69. Doi: 10.5222/otd.2011.065.
2. Tanyeli A, Ekinci Akdemir FN, Eraslan E, et al. Anti-oxidant and anti-inflamatuar effectiveness of caftaric acid on gastric ulcer induced by indomethacin in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2019; 2 (38): 175-181. Doi: 10.4149/gpb_2018035.

3. Almasaudi SB, Abbas AT, Al-Hindi RR, et al. Manuka Honey Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities That Promote Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; (2017): 5413917. Doi: 10.1155/2017/5413917.
4. Taş İ, Ülger BV, Önder A, et al. Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015; 1 (31): 20-25. Doi: 10.5152/ucd.2014.2705.
5. Levenstein S, Jacobsen RK, Rosenstock S, et al. Mental vulnerability, *Helicobacter pylori*, and incidence of hospital-diagnosed peptic ulcer over 28 years in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 9 (52): 954-961. Doi: 10.1080/00365521.2017.1324897.
6. Diniz PB, Ribeiro AR, Estevam CS, et al. Possible mechanisms of action of *Caesalpinia pyramidalis* against ethanol-induced gastric damage. *J Ethnopharmacol*. 2015; (168): 79-86. Doi: 10.1016/j.jep.2015.03.054.
7. Tanyeli A, Eraslan E, Polat E, et al. Protective effect of salusin-alpha and salusin-beta against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017; 6 (28): 623-630. Doi: 10.1515/jbcpp-2016-0100.
8. Al Asmari A, Al Shahrani H, Al Masri N, et al. Vanillin abrogates ethanol induced gastric injury in rats via modulation of gastric secretion, oxidative stress and inflammation. *Toxicol Rep*. 2016; (3): 105-113. Doi: 10.1016/j.toxrep.2015.11.001.
9. Al Batran R, Al-Bayaty F, Abdulla MA, et al. Gastroprotective effects of *Corchorus olitorius* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhagic lesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 8 (28): 1321-1329. Doi: 10.1111/jgh.12229.
10. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*. 2015; (8): 105-118. Doi: 10.2147/Jpr.S75160.
11. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 2 (38): 333-352. Doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
12. Frech EJ, Go MF. Treatment and chemoprevention of NSAID-associated gastrointestinal complications. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 1 (5): 65-73. Doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
13. Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *British Journal of Pharmacology*. 2005; 3 (145): 275-282. Doi: 10.1038/sj.bjp.0706201.
14. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*. 2008; 4 (88): 1547-1565. Doi: 10.1152/physrev.00004.2008.
15. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, et al. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*. 2010; 4 (33): 224-234. Doi: 10.1007/s10753-009-9176-5.
16. Souza MH, Mota JM, Oliveira RB, et al. Gastric damage induced by different doses of indomethacin in rats is variably affected by inhibiting iNOS or leukocyte infiltration. *Inflamm Res*. 2008; 1 (57): 28-33. Doi: 10.1007/s00011-007-7089-z.
17. Dervis Hakim G, Soyuturk M, Unlu M, et al. Mucosal healing effect of nilotinib in indomethacin-induced enterocolitis: A rat model. *World J Gastroenterol*. 2015; 44 (21): 12576-12585. Doi: 10.3748/wjg.v21.i44.12576.
18. Gomaa AMS, Abd El-Mottaleb NA, Aamer HA. Antioxidant and anti-inflammatory activities of alpha lipoic acid protect against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; (101): 188-194. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.070.
19. Lee YC, Cheng CW, Lee HJ, et al. Apple Polyphenol Suppresses Indomethacin-Induced Gastric Damage in Experimental Animals by Lowering Oxidative Stress Status and Modulating the MAPK Signaling Pathway. *J Med Food*. 2017; 11 (20): 1113-1120. Doi: 10.1089/jmf.2017.3951.
20. Hajrezaie M, Salehen N, Karimian H, et al. Biochanin a gastroprotective effects in ethanol-induced gastric mucosal ulceration in rats. *PLoS One*. 2015; 3 (10): e0121529. Doi: 10.1371/journal.pone.0121529.
21. da Silva LM, Pezzini BC, Somensi LB, et al. Hesperidin, a citrus flavanone glycoside, accelerates the gastric healing process of acetic acid-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact*. 2019; (308): 45-50. Doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.011.