

HAB-3 VE FENİL BUTAZONUN KSİLOL VE HYALURONİDAZ İLE OLUŞAN KAPİLLER PERMEABİLİTEYE ETKİLERİ*

THE EFFECT OF HAB-3 AND PHENYL BUTAZONE ON CAPILLARY PERMEABILITY OCCURED BY XYLOL AND HYALURONIDASE

Halis SÜLEYMAN, Fatma GÖÇER, Günnur ÖZBAKIŞ, M Emin BÜYÜKOKUROĞLU
Z.Nur BANOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum

*XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresinde Poster Olarak Sunulmuştur (4-8 Kasım 1996 Tekirova-ANTALYA)

Özet

İnflamasyon ortadan kaldırılırken, antiinflamatuvar ilaçlar tarafından kapiller permeabilitenin azaltılması önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, yeni sentezlenmiş pirazolon türevi HAB-3'ün ksilol ve hyaluronidazla oluşturulmuş inflamasyon bölgesindeki kapiller permeabiliteye etkisini araştırmaktır. Deney, tavşanlarda "Monakova" ve "Matusis" metodları kullanılarak yapılmıştır. HAB-3 preparatı deneyin her iki serisinde 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında per oral kullanılmış ve etki gücü fenilbutazon (100 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, HAB-3'ün ksilol ve hyaluronidazla artan kapiller permeabiliteyi azalttığını ve fenilbutazondan daha etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: *İnflamasyon, Kapiller permeabilite, Pirazolon türevi.*

Summary

It is important that capillary permeability is decreased by anti-inflammatory drugs while the inflammation is inhibited. The aim of this study is to investigate the effect of HAB-3, the newly synthesized pyrazolon derivative to capillary permeability in the inflammatory region which was occurred by xylol and hyaluronidase. The experiment was performed by using with "Monakova" and "Matusis" methods, HAB-3 was administrated at 50, 100 and 200 mg/kg doses perorally in both series, and its efficacy was compared with phenylbutazone (100 mg/kg). Our results indicated that HAB-3 decreases the capillary permeability which was increasing with xylol and hyaluronidase and it is more effective than phenylbutazone.

Key words: *Inflammation, Capillary permeability, Pyrazolon derivative.*

AÜTD 1997, 29:545-547

MJAU 1997, 29:545-547

Giriş

Çoğu hastalıkların patogeneğinde inflamasyon yer aldığından, steroid, non-steroid ve diğer antiinflamatuvar ilaçlar tedavi ve profilakside kullanılmaktadır (1,2). Steroid ve diğer antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan uyku bozukluğu, hipertansiyon, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, osteoporoz, trombositopeni ve diğer yan etkilerin görülmesi (3,4), onların uzun süre kullanılmalarına engel olmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAI) antiinflamatuvar etkilerinin yanında analjezik ve antipiretik etkilerinin olması, onları, steroidlerden daha avantajlı hale getirmektedir. İnflamasyon esnasında ortaya çıkan prostaglandin, histamin, serotonin ve bradikinin gibi inflamatuvar mediatörler kapiller damar reaksiyonunu artırarak iltihabın dört ana belirtisi olan ağrı, şişlik,

kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayların meydana gelmesine neden olurlar. NSAI ilaçların etki mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır. Ancak, birçok çalışmada yukarıda adı geçen inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu inhibe ettikleri bildirilmiştir (5,6). Bu ilaçlar lizozomal membranı stabilize ederek inflamasyonun oluşmasında rolü olan asitli fosfataz ve hidrolazların salınımını inhibe etmekte (7), tavşanlarda hyaluronidaz enzimi ile meydana getirilen kapiller permeabilite artışını azaltmakta (8) ve kapiller reaksiyonu önlemektedirler (9). Biz de bu çalışmamızda, yeni sentezlenmiş bir pirazol türevinin inflamasyon bölgesindeki kapiller damar reaksiyonuna etkisini araştırdık.

Tablo 1. HAB-3'ün ve Fenilbutazonun Ksilol İle Oluşan Kapiller Dilatasyona Etkisi

| Preparat | Hayvan Sayısı | Doz (mg/kg) | İnflamasyonlu bölgede mavi rengin belirmesi (dk) | | |
|--------------|---------------|-------------|--|-------------|-------------|
| | | | 5. dk | 30. dk | 60. dk |
| HAB-3 | 6 | 50 | 5.9 ± 0.06* | 6.3 ± 0.12* | 6.7 ± 0.08* |
| HAB-3 | 6 | 100 | 6.4 ± 0.12* | 7.5 ± 0.13* | 8.3 ± 0.05* |
| HAB-3 | 6 | 200 | 6.7 ± 0.06* | 7.8 ± 0.05* | 8.6 ± 0.10* |
| Fenilbutazon | 6 | 100 | 5.8 ± 0.04* | 6.5 ± 0.07* | 6.9 ± 0.02* |
| Kontrol | 6 | - | 4.7 ± 0.07 | 5.1 ± 0.05 | 5.7 ± 0.11 |

* : p < 0.001

Materyal ve Metod

Sarımsak, kokusuz ve organik çözücülerde kolayca çözünebilen 3-(p-brombenzoiloksümetilen)-4-(3-p-brombenzoiloksipropinil-1)-pirazol yapısındaki yeni madde HAB-3 kodu ile adlandırılmıştır. Çalışmanın 1. bölümünde, HAB-3'ün inflamasyon bölgesinde yaptığı kapiller vasküler değişiklikler 30 adet tavşan üzerinde "MONAKOVA METODU" ile incelendi (10). HAB-3 per oral 4 gün boyunca günde bir kez uygulandı. Son doz uygulandıktan sonraki iki saat içerisinde tavşanların bilateral batın bölgeleri tıraşlanıp, % 1'lik tripan mavisi solüsyonu 2 ml/kg dozunda kulak venlerinden enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben 5., 30. ve 60. dakikalarda tıraşlanmış alanlara 0.02 ml ksilol damlatıldı ve mavi rengin görünür hale gelmesi için geçen süreler bir kronometre yardımı ile dakika cinsinden ölçüldü. Bu sürenin kısa olması, inflamasyon ve lokal kapiller damar dilatasyonu ile doğru orantılı kabul edildi. Araştırdığımız HAB-3 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında kullanıldı ve fenilbutazon (100 mg/kg) ile karşılaştırıldı. Çalışmanın 2. bölümünde, inflamasyon oluşumunda hyaluronidaz enziminin rolü ve HAB-3'ün etkileri 30 adet tavşan üzerinde "MATUŞİS METODU" ile incelendi (11). HAB-3 per oral 4 gün boyunca günde bir kez 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında verildi. Tavşanların batın bölgeleri bilateral olarak tıraşlandı. 128 Ü hyaluronidaz enzimi 1 ml NaCl solüsyonu (% 0.9'lük) içinde çözüldü ve bu solüsyonun 0.5 ml'si içine 0.8 ml tripan blue solüsyonu (% 0.75'lik) eklendi. Son karışımın 0.1 ml'si tıraşlanmış bölgeye subkutan enjekte edildi. 20 sn sonra, beliren mavi alan mm² cinsinden ölçüldü. Beliren mavi alanın küçük olması, hyaluronidaz enzim aktivitesinin düştüğünü göstermektedir. HAB-3'ün hyaluronidaz enzimine olan etkisi fenilbutazon (100 mg/kg) ile karşılaştırıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar "Student t-testi" ile değerlendirildi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Ksilolle meydana gelen kapiller vazodilatasyona HAB-3 ve fenilbutazonun etkisi: Çalışmanın 1. bölümüne ait değerler tabloda sunulmuştur. Ksilol damlatıldıktan sonra, kontrol grubu tavşanlarda tripan mavisinin ortaya çıkış süreleri 5.dakika (dk) da 4.7 ± 0.07 dk, 30. dk da 5.1 ± 0.05 dk ve 60. dk da 5.7 ± 0.11 dk olarak elde edilmiştir. HAB-3'ün 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında mavi rengin görünür hale gelmesi için geçen süreler sırasıyla 5. dk da 5.9 ± 0.06 dk, 6.4 ± 0.12 dk ve 6.7 ± 0.06 dk; 30 dk da 6.3 ± 0.12 dk, 7.5 ± 0.13 dk ve 7.8 ± 0.05 dk; 60. dk da 6.7 ± 0.08 dk, 8.3 ± 0.05 dk ve 8.6 ± 0.10 dk dir. Fenilbutazon için ise bu değerler 5., 30. ve 60 dk larda sırasıyla 5.8 ± 0.04 dk, 6.5 ± 0.07 dk ve 6.9 ± 0.02 dk olarak ölçülmüştür. Bu değerlere göre HAB-3 (100 mg/kg) ksilol damlatıldıktan 5 dk sonra inflamasyonlu bölgede mavi rengin belirme süresini kontrol grubuna göre 1.7 dk daha uzatmıştır. Aynı doz ve aynı şartlarda kullanılan fenilbutazon için ise bu süre 1.2 dk dir. Fenilbutazon (100 mg/kg) ile HAB-3'ün 50 mg/kg dozu hemen hemen aynı etkiyi gösterirken, HAB-3'ün 100 ve 200 mg/kg'lık dozları fenilbutazona göre inflamasyonu ve lokal kapiller damar reaksiyonunu daha etkili bir şekilde önlemiştir. Hyaluronidazla meydana gelen kapiller vazodilatasyona HAB-3 ve fenilbutazonun

etkisi: Çalışmanın 2. bölümünde, hyaluronidaz enzimiyle beraber verilen tripan mavisinin cilt yayılımı kontrol grubunda 128.2 ± 12.4 mm² iken, HAB-3'ün 50, 100 ve 200 mg/kg dozları için sırasıyla 85 ± 9.2 mm², 83 ± 7.2 mm² ve 65.6 ± 7.2 mm²; fenilbutazon için 109.1 ± 6.0 mm² olarak ölçülmüştür.

Tartışma

Çalışmamızda, yeni pirazol türevi HAB-3'ün kapiller damarlarda vazokonstriksiyon oluşturduğu ve kapiller permeabiliteyi azalttığı, bu etkisinin fenilbutazonun daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, pirazol türevlerinin inflamasyon bölgesindeki biyojen aminleri bloke ederek kapiller permeabiliteyi azalttıkları bildirilmektedir (12). Soratikov ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda pirazol türevlerinin histamin, serotonin ve ksilol ile oluşturulan enflamasyonlu bölgede artan kapiller permeabiliteyi azalttığını ve fenilbutazonun ksilol ile oluşan permeabiliteyi az derecede, histamin ve serotonin ile oluşan permeabiliteyi ise yüksek derecede azalttığını göstermişlerdir (13). Biz de çalışmamızda, ksilol ile meydana gelen enflamasyonlu bölgede fenilbutazonun HAB-3'e göre kapiller permeabiliteyi az derecede azalttığını tespit ettik. Bu da bizim sonuçlarımızın yukarıda adı geçen çalışmalarla benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen değerler, ksilol ile artan kapiller permeabilitenin HAB-3 tarafından azaltılabildiğini göstermektedir. HAB-3 diğer pirazol türevlerine göre kapiller permeabiliteyi dahagüçlü bir şekilde azaltmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre HAB-3 hyaluronidaz ile oluşturulan kapiller vazodilatasyonu önlemiş ve fenilbutazonun daha etkili olmuştur. İnflamasyonun oluşması ile kanda hyaluronidaz enzim aktivitesinin artması paralellik gösterirken, fenilbutazon ve diğer pirazol türevleri ile inflamasyonun azaltılması, kanda hyaluronidaz aktivitesinin azalmasına neden olur (14). Çalışmamızda kullandığımız HAB-3 preparatının hyaluronidaz ile artan kapiller permeabiliteyi azaltması, diğer pirazol türevleri gibi HAB-3'ün de hyaluronidaz enzimini inaktive ettiği kanısını ortaya koymuştur.

Bu değerlere göre HAB-3, hyaluronidaz enzimini fenilbutazonla oranla çok daha iyi bir şekilde inaktive etmiştir. Öte yandan antiinflamatuvar ilaçların adrenalektomili veya hipofizektomili hayvanların kanındaki hyaluronidaz enzimi aktivitesine etkisi diğer bir tartışma konusudur. Bu konuyla ilgili olarak Needleman yaptığı bir çalışmada, antiinflamatuvar ilaçların adrenalektomili hayvanlarda kandaki hyaluronidaz enziminin aktivitesini azaltmadığını, hipofizektomili hayvanlarda da bu enzimin aktivitesinin korunduğunu bildirmiştir (15). Bu nedenle, HAB-3'ün antiinflamatuvar etkisinin direkt mi, yoksa adrenal hormonlar üzerinden mi olduğuna açıklık getirebilmek için bu konu ile ilgili olarak daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Doğrul A, Uzbay İ T. Ağrının fizyopatolojisi ve tedavisi. Sendrom 1996; 4: 65-76
- Ten Wolde S, Breduelde FC, Hermans J, et al. Randomised placebo- controlled study of stopping second line drugs in rheumatoid arthritis. Lancet 1996; 347: 327

3. Dökmeci İ. Steroid olmayan antiinflamatuvar ve antipiretik-analjezik ilaçlar. Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. (Ed. Dökmeci İ.) İzmir, Başsaray Basımevi, 1996: 547-68
4. Diamond T, Guigon LM, Barbagolla S, Bryant C. Clinical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid induced bone loss in postmenopausal women. Am J Med 1995; 98: 459
5. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık, 1995 : 1957-2013
6. Neal MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in medical pharmacology at a glance. Oxford,1994:66-67
7. Insel P A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agent and drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman A G (ed). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York:Mc Graw-Hill 1996: 617-57
8. Azimov MM, Zakirov UB, Radcapova ŞD. O protivovospalitelnoy aktivnosti ammoniynoy soli glisirretovoy kisloti. Analiz sintez i farmakologičeckoye izuçeniye nekotorih fiziologičeski aktivnih veşestv. 1987; 111: 4-9
9. Guobis G, Yuşeyayte Y. Farmakodinamika i farmakologiyе sovremennih nesteroidnih protivorevmatičeskih sredstv.Terapevt Arh M. 1981;53:142-151
10. Monakova KN.Metodika količestvennogo izuçeniya reaktivnosti kapilyarov koji k deystviyu vospalitelnih agentov.Material po potegenozu vospaleniya i potologi serdeçno-sosudistoy sistemi.Tadj Med in-ta,Duşanbe, 1954; 13:27-32
11. Matusis İİ: İzüçeniye vliyaniya preparatov na aktivnost gialuronidazi jivotnih. Farmakol.i Toksikol M. 1950; 13: 8, 9-12
12. Wilhelm G. Über die antiphlogistische wirkung von pyrazolon, speziell ırgapyrin, bei peroraler und parentaler verabreichung. Schweiz Med Wschr 1950; 8: 936
13. Saratikov AS, Prişep TP, Çernova NA. Protivovospalitelniye svoystva nekotorih asilproizvodnih aminov pirazonovogo ryada "İzv SO AN SSSR, ser biol-med. nauk" 1969; 5: 1, 50-56
14. Procida C, Montovani V, Bianchini P: Attivita anti-aluronidasica di alcuniderivati prasolici "Boll soc ital biol sper" 1971; 47: 6,159-163
15. Needleman Ph: Current concepts of the mode of action of salicylates in rheumatic diseases Am J pharmacy 1961; 133: 6, 21

Yazışma Adresi:

Dr. Halis SÜLEYMAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji

Anabilim Dalı Erzurum Tel: 0442.2331122-2425

Fax: 0442.2349013