

HİSTİDİN DEKARBOKSİLİZ İNHİBİTÖRLERİNİN ÜLSER TEDAVİSİNDEKİ ETKİLERİ

Meral TORUN (*)

ÖZET:

Bu derlemede, histaminin ve histidin dekarboksilazın ülser patogenezindeki rolleri ve histidin dekarboksilaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar özellenmiştir.

THE EFFECTS OF HISTIDINE DECARBOXYLASE INHIBITORS ON ULCER TREATMENT

SUMMARY:

In this review, the roles of histamine and histidine and histidine decarboxylase in ulcer pathogenesis, and current literature data concerning histidine decarboxylase inhibitors were described and reviewed.

GİRİŞ

Histaminin Mide Asit Sekresyonundaki Rolü

Histaminin mide asit salgısını arttıran en kuvvetli farmakolojik uyarılardan biri olduğu bu asrın başlarından beri bilinmektedir (1,2,3). İlk defa 1920 de Keaton ve arkadaşları tarafından gösterilen bu etki, kan basıncını etkileyen dozların çok altındaki dozlarda görülebilmektedir(4).

Asit salgısının olduğu fundus mukozasında histamin konsantrasyonu diğer bölgelere oranla çok fazladır. Histokimyasal floresans metodları ile histaminin esas olarak oksintik hücrelerin tabanında yer alan özel hücrelerde ve submukozal mast hücrelerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (5,6).

Histaminin gastrik mukozada sentez edildiği bilinmektedir (7,8).

Midede asit salgılanması, mukozada bu-

lunan histidin dekarboksilaz enzimi tarafından histamine dönüşümü sonucunda artmaktadır (9,10,11).

Histaminin asit salgılanmasını arttıran etkisi H_2 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır (12). Son yıllarda gelişen "İkinci ulak" (second messenger) kavramının ışığı altında yapılan araştırmalar sonucunda histaminin, bu etkisini, adenil siklaz-siklik AMP sistemi aracılığı ile yaptığı saptanmıştır. Bu teoriye göre histaminin H_2 reseptörlerine bağlanması sonucu uyarılan reseptörler Adenil siklaz sistemini aktive etmekte ve böylece bir dizi reaksiyon başlamaktadır. Mide fundus mukozasında histamine duyarlı bir Adenil siklaz olduğu gösterilmiştir (13,14,15,16,17). Simetidin, bramanid ve metiamid gibi H_2 reseptörü antagonistleri histaminin bu etki-

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi/ANKA

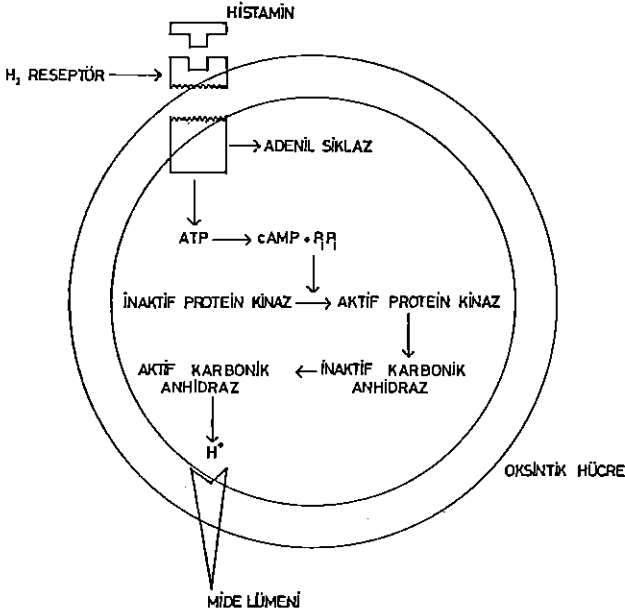
sini spesifik ve kompetatif olarak bloke etmektedirler (18,19,20). Yine aynı reseptörler ve Adenil siklaz sistemi, histamin analogları tarafından doza bağlı bir şekilde uyarılabilmektedir (5,11). Histamine duyarlı Adenil siklaz mide mukozasında sadece asit salgılayan fundus bölgesinde bulunmaktadır ve paryetal hücre topluluğunda yoğunlaşmıştır (14). Histamine cevap olarak Adenil siklaz sisteminin uyarılması sonucu sentezlenen siklik AMP nin hangi mekanizma ile asit salgısını uyardığı kesin olarak bilinmemektedir. Mide fundus mukozasında histaminin etkisi sonucu siklik AMP (cAMP) düzeyinin artmasına paralel olarak protein kinaz enzimlerinin de aktive olduğu gözlenmiştir (21).

lerin yanısıra, asit oluşumunu katalize eden karbonik anhidraz ile mide asitinin transportunda rol oynayan HCO_3 bağımlı ATP az enzimini de aktive etmektedir (22,23).

Bir oksintik hücrede mide asit salgılanmasının histamin tarafından uyarılma mekanizması şekilde gösterilmiştir (ŞEKİL 1).

Histidin Dekarboksilazın Asit Sekresyonundaki Rolü ve Histidin Dekarboksilaz İnhibitörleri ile İlgili Çalışmalar

Araştırmalar midede oksintik hücre civarında lokalize olmuş α benzeri endokrin hücrelerindeki histidin dekarboksilaz enziminin, midenin pilorik (antral)



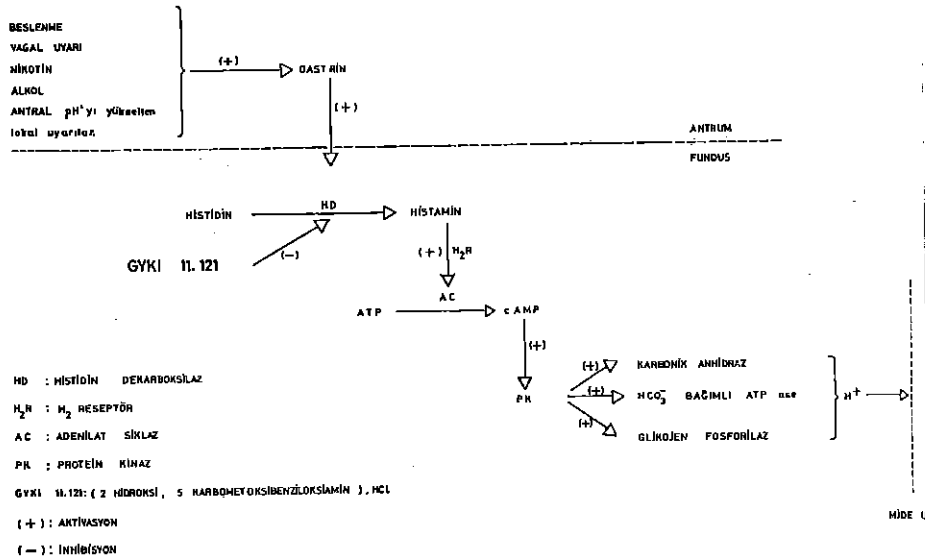
Şekil 1: Histaminin mide asit salınımını uyarma mekanizması.

Genel olarak protein kinazların siklik AMP'ye bağımlı olarak aktive olduğu bilinmektedir. Mide fundus mukozasında asit sekresyonu ile görevli bazı enzim ve proteinlerin cAMP bağımlı protein kinaz aracılığı ile aktivite oldukları düşünülebilir. Gerçekten de protein kinazları, pek çok metabolik reaksiyonda rol alan enzim-

bölgesinde yapıp salgılanan gastrin tarafından aktive olduğunu göstermektedir. Kahlson ve arkadaşları aç bırakılmış sıçanlara subkutan olarak gastrin enjektaye ettikten yaklaşık 2 saat sonra, histidin dekarboksilaz induksiyonunun maksimuma ulaştığını saptamıştır (3,24,25). Pilor mukozasından hazırlanan ekstrelerin mide

sekresyonu üzerindeki etkileri araştırılırken tespit edilen gastrin, yapısında 17 adet amino asit içermektedir (15). Deneysel bulgular, midede gastrin salınımı ile başlayıp asit sekresyonu ile sonuçlanan biyokimyasal olaylar zincirinin varlığını

(35). Bu antagonistlerin bir kısmı bu ülser tedavisinde kullanma alanı bulmuş diğer bazı araştırmacılar ise asit oluşumu histidin dekarboksilaz basamağında inhibe eden çeşitli maddeler sentezleyen çalışmalarını bu yönde yoğunlaştırdılar (36).



Şema 1) Midede asit oluşumu ve GYKI 11.121 in inhibisyonu

göstermektedir. Gastrin, asit sekresyonunda sorumlu bazı proteinlerin sentezine yol açmaktadır (25,26). Bu reaksiyonlar dizisi şema halinde özetlenmiştir (ŞEMA I).

Pekçok araştırmacı midede gastrin salınımı ile başlayan ve asit sekresyonu ile sonuçlanan bu olayı H₂ reseptör basamağında bloke ederek asit oluşumunu kontrol altına almak için çalışmışlardır. Simetidin, brumamid, metiamid, fatomidin, loxtidin, ORF 17583 gibi H₂ reseptörünün antagonistleri, histaminin H₂ reseptörü aracılığı ile asit oluşturmasını spesifik ve kompetitif olarak bloke ederler (27,28,29,30,31,32,33,34). Wy-45662 nonkompetitif H₂ reseptör antagonisti ile yapılan çalışmalarda da gastrik asit sekresyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir

Değişik imidozal türevleri için çalışmalar yapan araştırmacılar 4- imidazo amino-2 bütanon (McNA 1293) adı verilen maddeyi en etkili histidin dekarboksilaz inhibitörü olarak seçmişlerdir (29,30,37).

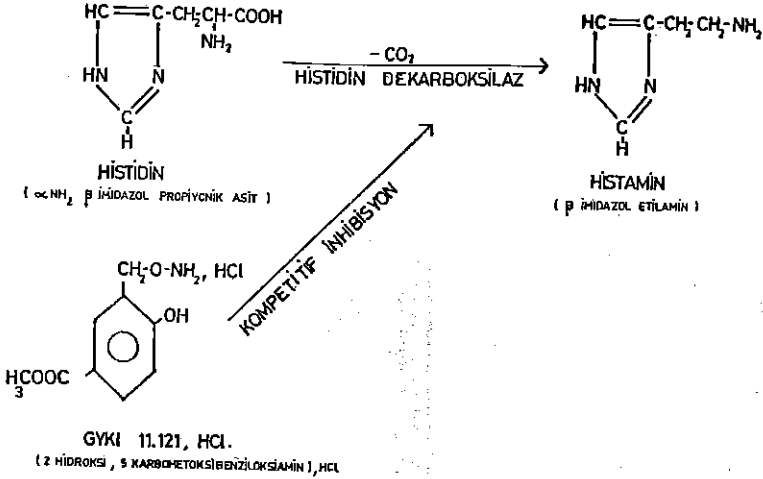
Hammar, memelilerde histidin dekarboksilazı, N-terminalinde histidin içeren peptidlerle inhibe etmeye çalışmıştır (38,39).

Maudsley, sıçan mide mukozasında H₂ reseptörü antagonistlerinin histidin dekarboksilaz aktivitesi üzerine yaptığı etkiyi araştırmıştır (40).

Fukuda, α-Fluorometilhistidin (αFM) ile yaptığı çalışmalarda maddenin köklerde spesifik histidin dekarboksilaz inhibitörü olduğunu göstermiştir (41).

Husztı, benziloksiamin ve pridilmetoksiamin türevleri ile bir seri çalışma yap

ve bu çalışmaların sonunda 2-hidroksi 5-karbometoksibenzioksiamin (GYKI 11.121) adı verilen maddeyi spesifik histidin dekarboksilaz inhibitörü olarak rapor etmiştir. GYKI 11.121, kompetatif olarak reversibl inhibisyon yapmaktadır. Madde, holo ve apo enzimlerin aktif kenarlarına bağlanmaktadır (42,43,44,45,46) (ŞEMA 2)



Şema 2) GYKI 11.121 ile histidin dekarboksilaz inhibisyonu.

Çalışmamızda; sıçanlara soğuk ve hareketsizlik stresi uygulayarak stres ülseri oluşturuldu ve histidin dekarboksilaz inhibitörü olan GYKI 11.121'in stres sonucu oluşan ülseri önleyici etkisi histopatolojik olarak araştırıldı ve %60.9 oranında ülser

KAYNAKLAR

1. Hakanson, R., Owman, C.H., Sporang, B., Saundlar, F., Electron microscopic identification of the histamine storing argyrophill cells in the rat stomach. *Z.Zellforsch. Microsc. Anat.*, 122:460, 1971.
2. Aures, D., Hanson, R., Schauer, T., Histidine decarboxylase and DOPA decarboxylase in rat stomach, properties and cellular localization.

insidansında azalma bulundu. GYKI 11.121'in histamin, asit sekresyonu ve müküs bileşenleri üzerine yaptığı değişiklikler incelendi (47).

Sonuç olarak; histidin dekarboksilaz inhibitörleri üzerinde daha yaygın çalışmalar yapıldıktan sonra, H₂ reseptör blokörleri gibi ülser tedavisinde kullanılabilme etkinliğine sahip olabileceği kanısındayız.

Eur.J.Pharmacol.; 3:217,1968.

3. Khalson, G., Rosengren, E., New approaches to the physiology of histamine *Physiol. Rev.* 48:155, 1968.
4. Douglas, W.W., Histamine and antihistamines. The pharmacological basis of therapeutics. Ed: L.S. Goodman A.Gilman. Mac-Millan., Newyork, 590, 1980.
5. Thunberg, R., Localisation of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat. *Exp. Cell.Res.*, 47:108, 1967.
6. Neugebauer, E., Lorenz, W., A modified schayer procedure for the estimation of histidine decarboxylase activity. *Agents and Actions.*, 12, 1/ 2:32, 1982.

7. Konturek, S.J., Cieszkowski, Kwiecien, N., Harrison, C., Gastric acid response to topical or intravenous histamine and topical H₂-receptor blockade in dogs. *Agents and Actions*, 11/5:436, 1981.
8. Albinus, M., Sewing, K., Histamine uptake and metabolism in intact isolated parietal cells. *Agents and Actions*, 11/3:223, 1981.
9. Huszti, Z., Kenessey, A., Kurti, M., Sourkes, T.L., Non-mast cell histamine levels in rat tissues after histidine loading. *Eur. J.Pharmacol*, 42:231-40, 1977.
10. U.S. Public Health Service, A rapid histidine decarboxylase assay. *Analytical Biochemistry*, 87:293-97, 1978.
11. Rangachari, P.K., Histamine as the final common mediator. *Acta Physiologica Scand*, Special supply., 209-218, 1978.
12. Guth, P.H., Smith, E., Histamine receptors in the gastric microcirculation. *Gut*, 19:1059-1063, 1978.
13. Ruoff, H.J., Sewing, K., Fat gastric mucosal cAMP following cholinergic and histamine stimulation. *Eur.J. of Pharmacol.*, 28:338-343, 1974.
14. Katsumata, Y., Kunio, K.Y., Distribution of adenylate cyclase sensitive to histamine in rabbit gastric mucosa. *Biochem. Pharmacol.*, 25:603, 1976.
15. Bingöl, G., Biyokımya A.Ü.Eczacılık Fakültesi Yayınları 1981. s. 323-324.
16. Szücs, M., Karnushina, I., The in vitro effect of ethanol on the histamine sensitive adenylate cyclase system. *Agents and Actions*, 11,1/2:158, 1981.
17. Ruoff, H.J., Becker, M., Histamine sensitive adenylate cyclase in human gastric mucosa. *Agents and Actions*, 12,1/2: 174, 1982.
18. Sjöstrand, S.E., Ryberg, B.Olbe, L., Analysis of the action of cimetidine and metiamide on gastric acid secretion in the isolated guinea pig gastric mucosa. *Archives of Pharm.* 296:139- 142, 1977.
19. Albinus, M., Sewing, K., Effect of brumamide and metiamide on pentagastrin simulated gastric mucosal blood flow in cats. *Seperatum Experimenta.*, 30:1435, 1974.
20. Brodie, B.B., Domenjoz, R., Effect of metiamide, a histamine antagonist of H₂-receptors on acid secretion of isolated canine stomach perfused with homologous blood. *Pharmacology*, 11:207-212, 1974.
21. Wollin, A., Barnes, L.D., Activation of protein kinase in the guinea pig fundic gastric mucosa by histamine. *Life Science* 17:1303, 1975.
22. Narume, S., Maki, Y., Possible role of cyclic AMP in gastric acid secretion in rat. *Biochem. Biophys. Acta*. 311:90, 1973.
23. Nigon, K., Harris, J.B., Adenosine monophosphates and phosphorylase activity in frog stomach. *Am.J.Physiol.*, 215:1299, 1968.
24. Lin, T.M., Evans, D.C., Effect of pentagastrin on gastric HCl secretion and histamine content of the stomach of rats. *Arch.Int. Pharmacodyn*. 188:145-155, 1970.
25. Salganik, R.I., Bersimbaev, R.I., Integration of biochemical functions of different cells of rat gastric mucosa for HCl secretion. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 12:181, 1976.
26. Lundell, L., Elucidation by a H₂-receptor antagonist of the significance of mucosal histamine mobilization in exciting acid secretion. *J.Physiol.*, 244-365-383, 1975.
27. Dajani, E.Z., Bianci, R.G., Calhour D.W., Synergistic actions of propantheline bromide with cimetidine and thiopropazate hydrochloride in the prevention of stress ulcer formation in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*: 210:373, 1979.
28. Dai, S., Ogle, C.W., Lo, C.H., The effects of metiamide on gastric secretion and stress ulceration in rats. *Eur.J.of Pharmacol.*, 33:277-287

- 1975.
29. Schayer, R.W., Reilley, M.A., Effect of histidine decarboxylase inhibitors and other drugs on histamine formation in vivo. *Agents and Actions*, 4:133, 1974.
 30. Degraw, J.I., Engstrom, J.S., Ellis, M.Johnson, H.L., Potential histidine decarboxylase inhibitors. *J.Med. Chem.*, 20:1671, 1971.
 31. Reeves, J.J., Stables, R., The anti-secretory profile of action of H₂-receptor antagonists, Famotidine, Loxitidine. Ranitidine and L-643, 441 on the rat isolated gastric mucosa. *Agent and Actions*, 20, 1/2, 22-28, 1987.
 32. Katz, L.B., Tobia, A.J., Shriver, D.A., Other histamine H₂-receptor antagonists and Omepralozole an gastric acid secretory states in rats and dogs. *The Journal of Pharmacol. and Exp. Therapeutics*, 242, 2, 437-442, 1987.
 33. Del Soldato, P., Ghiorzi, E., Cereda, E., Donetti, A., Cimetidine, Ranitidine and Mifentidine in specific gastric and duodenal ulcer models. *Pharmacology*, 30, 45-51, 1985.
 34. Houi, N, Kamisaki, Y., Itoh, T., Effects of histamine H₂ receptor antagonists on acid secretion stimulated by imidazoline derivatives in isolated parietal cells. *Europ. J.of Pharmacol.* 144,67-76, 1987.
 35. Nielsen, S.T., H₂ receptor antagonist and gastric acid secretory properties of Wy-45, 662. *Agents and Actions*, 19, 3/4, 158-163, 1986.
 36. Parmar, N.S., Hennings, G., Gulati, O.P., Histidine decarboxylase inhibition: a novel approach to wards the development of an effective and safe gastric anti ulcer drug. *Agents and Actions*, 15,5/6, 494-499, 1984.
 37. Pergamon Press. Ltd., Inhibition of gastric acid secretion by 4-imidazolyl-3 amino-2 butanone (McNA 1293), a spesific inhibitor of histidine decarboxylase. *Biochemical Pharmacology* 27:2653, 1978.
 38. Hammar, L., Ragnarsson, U., Peptide inhibitor of mamalian histidine decarboxylase. *Agents and Actions*. 9/ 4:314, 1979.
 39. Mattson, M., Heningson, A., Hammar, L., Effect of His-phe a competa-tive inhibitor of histidine decarboxylase, on gastric acid secretion in chronic gastric fistula rats; Delay in acid secretion response to pentagas-trin. *Agents and Actions* 12,1/2:176, 1982.
 40. Maudsly, V.D.- Kobayashi, Y., Bo-vaird, L., Zeidel, M., Effect of H₂-receptor antagonists on histidine de-carboxylase activity in rat gastric mucosa. *Biochemical Pharmacology* 23:2963, 1974.
 41. Fukuda, H., Maeyama, K., Ito, Y., Watanabe, T., Wada, H., Long-term depletion of histamine in guinea-pigs by administration of α -fluoromethyl histidine, a spesific inhibitor of his-tidine decarboxylase; Effect on the sensitivity of histidine receptors. *Agents and Actions*, 24, 1/2, 56-63, 1988.
 42. Huszti, Z., Kasztreiner, E., Szilagy, G., Kosary, Borsy, J., Decarboxylase inhibition and structure-activity rela-tionship studies with some newly synthesized benzyloxamine and pry-dyl methoxyamine derivatives. *Bio-chemical Pharmacology* 22:2267-2275, 1975.
 43. Huszti, Z., Kasztreiner, E., Kürti, M., Fekete, M., Borsy, J., A new spesific inhibitor of histidine decarboxylase. *Fed. Proc.* 32:808, 1973.
 44. Huszti, Z., Sourkes, T.L., Inhibition of histidine decarboxylation in vivo by 2-hydroxy-5-carbomethoxyben-zyloxamine. *The journal of Pharm. and experimental Thereapeutics*. 192: 432-440, 1974.
 45. Huszti, Z. Borsy, J., 2- Hydroxy - 5 - carbomethoxy benzyloxyamine, a new potent inhibitor of histidine de-carboxylase. *Biochemical Pharmacol-ogy* 22: 2253, 1973.

46. Huszti, Z., Pik, K., Frenkel, R., Induction of gastric histamine synthesis by H₂-receptor antagonists, potentiation of their antisecretory activity by histidine decarboxylase inhibitors. Agents and Actions, 10:302-308, 1980.
47. Torun, M., Sıçanlarda stres ülseri oluşumunda histaminin rolü ve histidin dekarboksilaz inhibitörü GYKI 11.121'in ülser tedavisindeki etkisi. Biyokimya Ana Bilim Dalı Doktora Tezi A.Ü. Eczacılık Fakültesi, 1983.